

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**UNAN-MANAGUA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS**

**Departamento de Medicina Interna**



Tesis para optar al Título de Especialista en Medicina Interna

**Perfil microbiológico y de susceptibilidad en pacientes con urocultivos positivos para enterobacterias productoras de betalactamasa en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018.**

Autor

**Dra. Elsanía María Hernández Icabalzeta, Residente de Medicina Interna**

Tutor:

**Karil Jose Salablanca Galeano**

**Managua, Marzo de 2019**

## **Dedicatoria**

Dedico esta tesis primero a Dios por permitirme culminar una etapa más en mí vida, por darme la fortaleza y sabiduría para seguir adelante.

A mi hijo y esposo por tenerme paciencia, comprensión.

A mis padres por su apoyo incondicional en todo momento.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por sus bendiciones en todo momento.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños por darme la oportunidad y permitirme concluir mi especialidad.

De igual manera mis agradecimientos a mis maestros por haberme brindado su apoyo y su colaboración en mi desarrollo, como profesional en especial a mi tutor Dr. Karil Salablanca infectólogo y Dr. Milton Valdez por su asesoría incondicional.

## **Opinión del tutor**

En Nicaragua no existen datos precisos sobre el perfil de susceptibilidad de enterobacterias productoras de betalactamasa, considerando que nuestro hospital es centro de referencia nacional, es de mucha importancia para la institución, conocer su comportamiento.

En lo personal me siento muy satisfecho con el trabajo monográfico de la Dra. Elsanía María Hernández Icabalzeta, porque va a permitir un abordaje correcto de las Infecciones de Vías Urinarias ocasionadas por *enterobacterias*, particularmente por *E. coli* y *Klebsiella Pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido basado en mapa bacteriológico de nuestro propio hospital militar escuela Alejandro Dávila Bolaños , concomitantemente le dejara una herramienta de trabajo a los médicos especialistas y subespecialistas que tratan este tipo de pacientes, al mismo tiempo nos permitirá protocolizar las acciones futuras para reestablecer la salud a nuestros pacientes.

---

**Dr karil Jose Salablanca Galeano**

**Médico internista – Infectologo**

## Resumen

Con el propósito de conocer el perfil microbiológico de bacterias productoras de betalactamasa en infecciones del tracto urinario en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018, se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal de 1347 casos de pacientes con urocultivo con crecimiento de cepas productoras de BLEE, 655 tenían la información disponible, los cuales representaron la muestra final. La tasa de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE fue de 6.1% (IC95 5.78 – 6-42). Del total de pacientes con algún crecimiento la tasa fue del 25% (23.85-26.15). Los microorganismo aislado con mayor frecuencia de cepas productoras de BLEE fueron *Escherichia coli* con 551 casos (84.1%) y *Klebsiella pneumoniae* con 73 casos (11.1%). Los antibióticos ante los cuales las cepas presentaron mayor resistencia fueron Ácido nalidíxico, Ceftazidina, Amoxicilina Acido clavulanico, Ciprofloxacina, Ceftriaxona, con tasas de resistencias superiores al 70%. Los antibióticos con las tasas de sensibilidad más altas fueron: Ertapenem, cefoxitima, Imipenem y Meropenem, con tasas superiores al 70%. Según germen aislado, la *Escherichia coli* fue sensible principalmente a Imipenem, Meropenem con tasas de sensibilidad cercanas al 90% y en un segundo orden a amikacina y ertapenem con tasas cercanas al 70%. Mientras que la *Klebsiella pneumoniae* fue sensible principalmente a imipenem con una sensibilidad cercana al 100% y en un segundo orden a amikacina, ertapenem y meropenem con tasas que variaron entre el 86% y el 89%.

# ÍNDICE

<b>Dedicatoria</b> .....	<b>i</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>ii</b>
<b>Opinión del tutor</b> .....	<b>iii</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>v</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>3</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>9</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>10</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>11</b>
Generalidades .....	11
Clasificación de las BLEE .....	12
Detección de las cepas productoras de BLEE .....	13
Factores de riesgo asociados a la adquisición de BLEE .....	15
Control de microorganismos productores de BLEE .....	16
Carga mundial de cepas productoras de BLEE .....	17
Difusión de las BLEE en la comunidad .....	22
Manejo de infecciones causadas por productores de BLEE .....	23
Manejo de la ITU secundaria a las bacterias productoras de BLEE .....	25

<b>Material y método</b> .....	<b>29</b>
Tipo de estudio .....	29
Área y periodo de estudio .....	30
Población de estudio (universo).....	30
Muestra.....	30
Criterios de selección.....	31
Técnicas y procedimientos para recolectar la información .....	32
Técnicas y procedimientos para procesar y analizar la información.....	34
Variables y cruce de variables .....	36
Operacionalización de las variables .....	37
<b>Resultados</b> .....	<b>42</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>52</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>58</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>60</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>61</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>66</b>
Cuadros y gráficos.....	66
Ficha de recolección .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## **Introducción**

Las infecciones causadas por organismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) están aumentando en proporciones epidémicas y representan una amenaza y un desafío para la práctica clínica en todo el mundo (Bush, 2018; Chong, Shimoda, & Shimono, 2018). Aunque no se conoce la prevalencia global exacta de organismos productores de BLEE, algunos estudios en países en vías de desarrollo indican prevalencias que varían desde un 20% hasta un 50% de todos los cultivos con crecimiento bacteriano (Salles, Zurita, Mejia, & Villegas, 2013; Saravanan, Ramachandran, & Barabadi, 2018).

Las BLEE son un grupo de enzimas mediadas por plásmidos, diversas, complejas y que evolucionan rápidamente capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactamas. Si bien las BLEE se derivan generalmente de las enzimas de tipo TEM y SHV, la enzima tipo CTX-M aislada de los productores de BLEE ha sido reconocida como un subtipo importante que conduce a la resistencia a múltiples fármacos (Bush, 2018; Ghafourian, Sadeghifard, Soheili, & Sekawi, 2015).

Las BLEE son producidas comúnmente por especies de *E. coli* y *Klebsiella*. Los plásmidos que portan genes que codifican las BLEE también llevan con frecuencia genes que codifican la resistencia a otros agentes antimicrobianos, como los aminoglicósidos y las quinolonas (Bush, 2018; Ghafourian et al., 2015). Por lo tanto, la selección de antibacterianos contra organismos BLEE en la práctica clínica a



menudo es complicada (Bader, Loeb, & Brooks, 2017; D'Angelo, Johnson, Bork, & Heil, 2016).

Las infecciones causadas por organismos productores de BLEE van desde infecciones urinarias no complicadas (ITU) hasta sepsis potencialmente mortal (Adler, Katz, & Marchaim, 2016).

Las fluoroquinolonas se pueden usar para el tratamiento de infecciones urinarias sin complicaciones cuando se encuentran susceptibles, pero la resistencia emergente ha limitado su papel en la práctica clínica actual. Por lo tanto, los carbapenems se consideran los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones graves causadas por organismos productores de BLEE. Sin embargo, la resistencia al carbapenem también se ha informado cada vez más en muchos países. Por lo tanto, el tratamiento antibiótico de las infecciones causadas por los productores de BLEE, incluida la de las infecciones urinarias, es un desafío. Las opciones de antibióticos son muy limitadas y requieren un tratamiento a largo plazo con antibióticos novedosos y costosos, como la fosfomicina y la colistina (Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

En Nicaragua, los organismos productores de BLEE y sus patrones de susceptibilidad a los antibióticos no han sido ampliamente estudiados. En este contexto se llevó a cabo un estudio en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, para identificar los organismos productores de BLEE y sus patrones de susceptibilidad a los antibióticos utilizando pacientes diagnosticados con infecciones del tracto urinario a quienes se les realizó urocultivo y antibiograma, entre el 2016 y el 2018

## Antecedentes

Morales (2004) realizó un estudio transversal en 42,180 muestras de urocultivos, espermocultivos, exudados diversos y hemocultivos recibidas durante enero y junio del 2012 en el Laboratorio de Referencia Carpermor, México. Los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* en todos los tipos de muestras, con una prevalencia de BLEE positivo mayor del 40%. El 69% de pacientes con *E. coli* eran mujeres, pero no se observaron diferencias por sexo en aquellos con *K. pneumoniae*. La prevalencia de ambos microorganismos fue alta después de los 70 años. *E. coli* BLEE positiva fue resistente en más del 50% a quinolonas, trimetoprima/sulfametoxazol, combinación de  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, penicilinas, cefalosporinas, y aztreonam y *K. pneumoniae* en el 99% a la penicilina y mayor del 60% a nitofurantoína, cefalosporinas; ambas son susceptibles en un 99% a carbapenems.

El Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) en España llevó a cabo en el 2006 un estudio sobre prevalencias de cepas BLEE (GEIH-BLEE 2006). Se recogieron 1021 cepas de *E. coli* y 162 cepas de *K. pneumoniae*. Se aislaron cepas de *E. coli* productora de BLEE en 44 hospitales y cepas de *K. pneumoniae* productora de BLEE en 34 hospitales. La prevalencia de producción de BLEE en las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue de 4.04% (de 0.4 a 20.3) y del 5.04% (de 0 a 30), respectivamente. Entre los casos de *E. coli* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 32%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 37% y nosocomial en el 29%. En los casos de *K. pneumoniae* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el

10%, relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y nosocomial en el 68% ( $p < 0.001$ ). Las muestras más frecuentes fueron orinas (77% *E. coli* y 48.2% *K. pneumoniae*) y exudado de herida (8.6% *E. coli* y 14.8% *K. pneumoniae*). Los autores concluyeron que desde el 2000, el porcentaje de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en España se ha multiplicado por 8 y por 2, respectivamente. El aumento de *E. coli* productora de BLEE en España se debe principalmente a cepas aisladas de pacientes no hospitalizados, en su mayoría de origen urinario (Díaz et al., 2009).

Méndez, et al. (2017) realizaron un estudio descriptivo en 2 instituciones prestadoras de salud en Colombia a partir de los aislamientos de patógenos BLEE asociados a ITU, durante 2010-2015 ( $n=169$  pacientes). La edad promedio fue de  $66 \pm 19$  años. El 55.6% eran mayores de 65 años, 59.2% mujeres y 73.6% urbanos. Las comorbilidades más frecuentes fueron EPOC (26%), diabetes (24.9%) y enfermedad renal crónica (16%), con un índice de Charlson de  $4.43 \pm 2.61$ . El 61.6% había sido hospitalizado en el último año a causa de ITU. Los agentes aislados más comunes fueron *E. coli* (94,7%) y *Klebsiella spp.* (2,4%). Los tratamientos empíricos usados fueron ampicilina/sulbactam (15%), ciprofloxacino (29.6%) y nitrofurantoína (10.7%). Frente al tratamiento dirigido, el 36.7% no recibió ningún escalonamiento, el 32% fue tratado con ertapenem y el 8.9% con piperacilina/tazobactam. La mortalidad fue del 5.9% y la media de estancia hospitalaria fue de  $7.2 \pm 7.4$  días (Méndez Fandiño et al., 2017).

Fernando y colaboradores (2017) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue evaluar las infecciones del tracto urinario causadas por los productores de BLEE y los patrones de susceptibilidad a los antibióticos en Sri Lanka. Se incluyeron todos los pacientes con ITU por cepas productoras de BLEE confirmada ingresados en la Unidad de Profesores Médicos del Hospital Universitario Colombo North de enero a junio de 2015. Se evaluaron los informes de cultivo de orina y susceptibilidad a los antibióticos. De los 61 casos con cultivo positivo, E. coli causó 53 casos (86.8%), seguida de Klebsiella en 8 casos (13.1%). La sensibilidad a los antibióticos de los organismos de BLEE fueron: Meropenem 58 casos (95%), Imipenem 45 (73.7%), Amikacina 37 casos (60.6%) y Nitrofurantoina 28 casos (45.9%). En 3 casos de E. coli (4.9%) fueron resistentes a Meropenem. Estos tres pacientes habían recibido múltiples antibióticos, incluido el meropenem. Los autores concluyeron que se observó un mayor porcentaje de E. coli sobre Klebsiella como organismos productoras de BLEE, lo que sugiere que la mayoría de las infecciones por cepas productoras de BLEE se adquieren en la comunidad. Los Carbapenems parecen seguir siendo la terapia de primera línea para la mayoría de las ITU causadas por cepas productoras de BLEE. Sin embargo, la prevalencia de resistencia a meropenem del 4.9% es alarmante en comparación con otros países (Fernando et al., 2017).

Sierra-Díaz y colaboradores (2019) publicaron recientemente un estudio cuyo objetivo fue describir la prevalencia, el perfil microbiológico, la resistencia bacteriana y la sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos que causan la infección del tracto urinario (ITU) en un hospital de referencia terciaria de un solo sitio en la

región occidental de México. Se analizaron un total de 5895 muestras de cultivo procesadas en el laboratorio de microbiología desde el 1 de agosto de 2014 hasta el 31 de julio de 2015. Se recogieron un total de 5895 muestras para cultivos de orina, de las cuales 3363 se tomaron en mujeres (57,05%) y 2532 en hombres (42,95%). Se calculó una prevalencia del 24% a partir de 1444 urocultivos positivos, se aislaron 1512 microorganismos; El principal agente etiológico fue *Escherichia coli*, que representa el 67,28%, seguido de *Pseudomonas* con el 7,12%. Con respecto a los hongos, *Candida glabrata* se encontró como el agente más común. La susceptibilidad a daptomicina y linezolid fue del 100%, y meropenem, del 91,4%. La resistencia antimicrobiana más alta se encontró para la ampicilina (77.47%) y moxifloxacina (72.89%). Casi el 49% de las cepas de *E. coli* y el 27% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* mostraron una producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Los autores concluyeron que la ITU bacteriana persiste como una de las infecciones más comunes que afectan a todos los grupos de edad y ambos sexos. Al igual que en otros países, *E. coli* ocupa el primer lugar en México, con un 67.28%, y casi el 50% de las cepas producen BLEE (Sierra-Díaz, Hernández-Ríos, & Bravo-Cuellar, 2019).

Koksal y colaboradores (2019) publicaron un estudio cuyo propósito fue determinar la prevalencia y los factores de riesgo para las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad (ITU) causadas por la  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) que producen especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. Los pacientes diagnosticados con ITU causadas por *E. coli* o *Klebsiella* spp. se incluyeron en el estudio. En todos los pacientes se compararon las características

demográficas, las enfermedades subyacentes, la patología del tracto urinario, los antecedentes de hospitalización, el uso de antibióticos de acuerdo con la positividad a cepas productoras de BLEE. Se estudiaron un total de 322 aislamientos de orina. Sesenta y seis pacientes (37.1%) de un total de 178 pacientes fueron E. coli y Klebsiella spp. Tener más de sesenta años (odds ratio [OR], 1.90;  $p = 0.03$ ), antecedentes de cálculos renales (OR, 3.00;  $p = 0.03$ ), tracto urinario anatómico del trastorno fisiológico (OR, 2.17;  $p = 0.01$ ), Intervención urológica (OR, 3,43;  $p < 0,001$ ), historial de cirugía del tracto urinario (OR, 3,10;  $p = 0,01$ ), historial de cateterización urinaria (OR, 3,43;  $p < 0,001$ ) y hospitalización durante el último año (OR, 3.70;  $p = 0.01$ ) y el uso de antibióticos en los últimos 3 meses (OR, 1.90;  $p = 0.04$ ) se encontraron como factores de riesgo significativos para la producción de BLEE. Sin embargo, el género y la enfermedad subyacente no estaban relacionados con la producción de BLEE (Koksal et al., 2019).

## **Justificación**

Las infecciones de vías urinarias representan una de las infecciones más frecuentes a nivel global y nacional, representando un problema de salud pública.

Las razones que motivaron este estudio fueron:

La tendencia que tiene la población a la automedicación no controlada y sin prescripción; la necesidad del médico de proveer tratamiento empírico sin conocer el agente etiológico implicado; la falta de estudios orientados en conocer la eficacia de los antibióticos; el manejo de las infecciones con esquemas parciales o falta de adherencia al tratamiento; y la falta de estudios previos similares en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

Con la realización de este estudio pretendemos proveer información actualizada sobre el comportamiento de ITU causadas por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, y su patrón de sensibilidad y resistencia.

Los resultados de esta investigación representarán valioso aporte para tomar decisiones en el manejo empírico de pacientes sintomáticos y sin urocultivo, contribuyendo a bajar los costos en su manejo, y hacer uso racionalmente los antibióticos, basados en la evidencia de este estudio.

Además, los resultados de esta investigación serán insumos relevantes para actualizar el protocolo de tratamiento de esta enfermedad y mejorar los resultados en la población que acuda por atención médica por esta causa.

## **Planteamiento del problema**

¿Cuál fue el perfil microbiológico de bacterias productoras de betalactamasa en infecciones del tracto urinario en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018?



# **Objetivos**

## **Objetivo general**

Conocer el perfil microbiológico de bacterias productoras de betalactamasa en infecciones del tracto urinario en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018.

## **Objetivos específicos**

1. Determinar la tasa de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de betalactamasa
2. Describir las características sociodemográficas de los casos en estudio.
3. Identificar los microorganismos aislados con mayor frecuencia, en los pacientes en estudio.
4. Identificar los patrones de sensibilidad y resistencia de los antibióticos utilizados en los cultivos positivos para bacterias productoras de betalactamasa.

## **Marco teórico**

### **Generalidades**

La resistencia a los antimicrobianos constituye uno de los mayores desafíos en la medicina moderna. Para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos gramnegativos, las clases de agentes antimicrobianos más utilizadas incluyen las combinaciones de fluoroquinolonas, cefalosporinas e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa gracias a sus registros de eficacia, seguridad y disponibilidad tanto oral como parenteral. La resistencia a estos agentes comprometería la eficacia del tratamiento empírico de las presuntas infecciones gramnegativas y limitaría las opciones terapéuticas para su tratamiento definitivo también (Bush, 2018; Chong et al., 2018; McDanel et al., 2017).

Las lactamasas  $\beta$  de espectro extendido (BLEE) son lactamasas  $\beta$  que pueden hidrolizar penicilinas y cefalosporinas. Por lo tanto, las bacterias gramnegativas entéricas que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae se vuelven resistentes a estas clases de agentes  $\beta$ -lactámicos cuando adquieren un gen BLEE y producen la enzima. Las BLEE son generalizadas en todo el mundo, con más de 1.500 millones de personas colonizadas con enterobacterias productoras de BLEE según una estimación reciente. La gran mayoría de esta carga recae en los países en desarrollo, pero la prevalencia de organismos productores de BLEE también está

aumentando en los países desarrollados (Fircanis & McKay, 2010; Pitout, 2010; Zahar et al., 2009).

### **Clasificación de las BLEE**

Las betalactamasas pueden clasificarse de acuerdo con dos esquemas generales: la clasificación molecular de Ambler y el sistema de clasificación funcional de Bush-Jacoby - Medeiros. El esquema de Ambler divide las betalactamasas en cuatro clases principales según la homología de proteínas. En contraste, la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros las agrupa en cuatro grupos principales y múltiples subgrupos según las similitudes funcionales (Adler et al., 2016; Amelia, Nugroho, & Harijanto, 2016; Fircanis & McKay, 2010; Garcia-Tello et al., 2014).

Aunque no existe una definición precisa de BLEE, la definición de trabajo que se usa comúnmente es que las enzimas BLEE son enzimas con capacidad de hidrólisis para las penicilinas, las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, y el aztreonam, que muestran susceptibilidad al inhibidor de la betalactamasa. La mayoría de las BLEE se incluyen en el grupo 2be, cuyos miembros inactivan las penicilinas, las cefalosporinas y los monobactámicos y son inhibidos por el ácido clavulánico. La característica clave de las BLEE es su capacidad para desactivar las cefalosporinas de tercera generación. Se ha informado una gran diversidad de BLEE, las que se encuentran con mayor frecuencia pertenecen a las clases TEM, SHV y CTX-M (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Fircanis & McKay, 2010; Garcia-Tello et al., 2014).

Los TEM betalactamasa tienen sustituciones de aminoácidos alrededor del sitio activo de la enzima que cambian la configuración para permitir la hidrólisis de los sustratos de oximino-beta-lactama. Según el tipo de cambio, se han descrito cientos de enzimas de tipo TEM hasta la fecha. Las BLEE tipo SHV también tienen cambios de aminoácidos alrededor del sitio activo, y se encuentran más comúnmente en *K. pneumoniae*. Los CTX-M betalactamasa que hidrolizan preferentemente la cefotaxima tienen una relación baja con las BLEE de tipo TEM o SHV. Se han encontrado en muchas Enterobacteriaceae diferentes, y se les conoce como el tipo de BLEE más común en todo el mundo que producen *Escherichia coli*. (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Fircanis & McKay, 2010; Garcia-Tello et al., 2014).(Fircanis & McKay, 2010; Ghafourian et al., 2015; Oteo, Perez-Vazquez, & Campos, 2010; Zahar et al., 2009)

### **Detección de las cepas productoras de BLEE**

Los métodos de detección de BLEE se dividen en dos grupos: métodos fenotípicos que detectan la capacidad de hidrolizar diferentes cefalosporinas y métodos genotípicos que utilizan técnicas moleculares que detectan los genes responsables de la producción de BLEE.

La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan métodos fenotípicos debido a su conveniencia y rentabilidad; sin embargo, la detección de BLEE por métodos fenotípicos no puede confirmar las enzimas específicas involucradas y los métodos moleculares deben aplicarse para la determinación de BLEE específicas (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Fircanis & McKay, 2010; Garcia-Tello et al., 2014).

El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) han publicado directrices para la detección de BLEE en enterobacterias. Anteriormente, el CLSI recomendó la detección de aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* por difusión en disco o dilución en caldo para la resistencia, seguida de una prueba confirmatoria de aumento de la susceptibilidad en presencia del inhibidor de betalactamasa.

Sin embargo, en 2010, el CLSI revisó la concentración inhibitoria mínima (CIM) y los puntos de ruptura de difusión en disco para las Enterobacterias, y muchos organismos que se clasificaron como susceptibles utilizando los puntos de ruptura anteriores se clasificaron como intermedios o resistentes.

EUCAST también modificó los criterios de punto de interrupción en 2010, y las pruebas de confirmación de las BLEE ya no son necesarias en las pautas de CLSI y EUCAST (Fircanis & McKay, 2010; Ghafourian et al., 2015; Oteo et al., 2010; Zahar et al., 2009).

Las pruebas moleculares para la especificación de las BLEE se pueden realizar para estudios epidemiológicos y para fines de control de infecciones. Debido a la diversidad de diferentes mutaciones puntuales que pueden resultar en BLEE, los métodos genéticos para la detección de BLEE de tipo TEM o SHV son complejos y desafiantes.

Como resultado, el método molecular más comúnmente utilizado es la amplificación por dianas seguida de una secuenciación directa de los genes blaTEM y blaSHV.

Varios otros métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción y la PCR en tiempo real, también se han desarrollado para eliminar el uso de la secuenciación.

### **Factores de riesgo asociados a la adquisición de BLEE**

Los diferentes factores que influyen en la colonización por microorganismos productores de BLEE quedan resumidos en la siguiente tabla.

#### **Factores de riesgo para colonización o infección por microorganismos productores de BLEE.**

Estancia hospitalaria prolongada
Unidad de cuidados intensivos prolongada o unidad de cuidados intensivos neonatales
Residencia en un centro de cuidado a largo plazo
Exposición a cefalosporinas de tercera generación
Exposición a trimetoprim-sulfametoxazol
Exposición a ciprofloxacina
Uso total de antibióticos
Terapia apropiada retrasada
Catéter permanente
Gastrostomía o traqueostomía

Gravedad de la enfermedad
Úlcera de decúbito
Total dependencia de los trabajadores de la salud
Tubo endotraqueal o nasogástrico

### **Control de microorganismos productores de BLEE**

Las medidas de control en la diseminación de cepas productoras de BLEE se basan en 3 puntos fundamentales: vigilancia microbiológica, vigilancia clínico-epidemiológica y política de antibióticos. Otras medidas como la descontaminación intestinal selectiva o la aplicación exclusiva de medidas de barrera se han implementado con diferente grado de éxito (Boyle & Zembower, 2015; Chong et al., 2018; Hendrik et al., 2015)

*Medidas de control de la diseminación de microorganismos productores de BLEE no epidémicos.*

<b>Medidas de control</b>
Registro y vigilancia de los casos hospitalizados
Refuerzo de las medidas higiénicas básicas (lavado de manos, uso de gel alcohólico)
Uso juicioso de antibióticos, especialmente oximinobetalactámicos y fluoroquinolonas
Relación geográfica de los casos

## Estudio microbiológico molecular y caracterización de BLEE

Instaurar precauciones de contacto

Si bien se ha podido identificar una posible población de riesgo, la aplicación de medidas de control a todo este colectivo sigue siendo impracticable por el volumen de pacientes ingresados con esas características y porque no hay una evidencia de que la instauración de precauciones de contacto en este contexto epidemiológico sea realmente de alguna utilidad (Boyle & Zembower, 2015; Chong et al., 2018; Hendrik et al., 2015)

### **Carga mundial de cepas productoras de BLEE**

#### *Carga de cepas productoras de BLEE en el mundo desarrollado*

Las tasas de producción de BLEE han aumentado constantemente durante la última década para *E. coli* y *K. pneumoniae* en el mundo desarrollado. Las tasas de productores de BLEE entre cepas urinarias de *E. coli* en hospitales de EE. UU. Aumentaron de 7.8% en 2010 a 18.3% en 2014, pero esto fue tan alta como 27.7% para cepas que representan una infección adquirida en el hospital en 2014, la mayoría de las cuales produjo CTX -M-15. La co-resistencia a los agentes no  $\beta$ -lactámicos también fue común, con una susceptibilidad a las fluoroquinolonas generalmente por debajo del 30%. Para *K. pneumoniae*, el 16,3% de las cepas clínicas recolectadas en los hospitales de EE. UU. Entre 2011 y 2013 fueron



productores de BLEE, la mayoría de los cuales produjo BLEE con CTX-M-grupo.21 Esto contrasta con un estudio de vigilancia diferente pero de estructura similar que informó solo 2,5 a 3,4% de las cepas de *K. pneumoniae* recolectadas entre 1997 y 2000 para demostrar los fenotipos BLEE (Beigverdi, Jabalameli, Jabalameli, & Emaneini, 2019; Boyle & Zembower, 2015; Doi, Iovleva, & Bonomo, 2017; Hendrik et al., 2015; McDanel et al., 2017; Saravanan et al., 2018).

En Europa, las tasas de los productores de BLEE difieren significativamente tanto para *E. coli* como para *K. pneumoniae* según las regiones, con tasas muy bajas observadas en los países del norte de Europa y tasas mucho más altas en los países del este y sur de Europa. Menos que el 10% de *E. coli* y *K. pneumoniae* producen BLEE en Canadá, pero las tasas parecen estar aumentando. En Japón, las tasas de los productores de BLEE son de alrededor del 30% en *E. coli* y del 10% en *K. pneumoniae* cuando se usan tasas de resistencia a la cefotaxima como sustitutos. Las tasas son más bajas en Australia y Nueva Zelanda, con un rango de entre el 10 y el 15% para estas especies (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015; McDanel et al., 2017; Saravanan et al., 2018).

Las tasas de producción de BLEE son mucho más bajas para los pacientes ambulatorios que en su mayoría presentan cepas asociadas a la comunidad de *E. coli*. Entre los pacientes ambulatorios femeninos en los EE. UU. que se presentaron con infección del tracto urinario por *E. coli*, por ejemplo, las tasas de resistencia a la ceftriaxona fueron del 3,3% en niños, del 4,5% en adultos de 64 años de edad y del 9,5% en adultos de 65 años de edad en 2012 (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015; McDanel et al., 2017; Saravanan et al., 2018).

Entre los niños, la prevalencia general de producción de BLEE entre enterobacterias aumentó de 0.26% en 1999–2001 a 0.92% en 2010–2011 en hospitales de EE. UU. Esta última prevalencia, cuando se desglosa en el entorno de atención de salud, varió de 0.6% entre pacientes ambulatorios a 7,3% en pacientes de UCI. La mayoría de las cepas fueron *E. coli*, lo que refleja la especie causal más común de infecciones entre los niños. Además, la no susceptibilidad (resistencia o resistencia intermedia) a los agentes no  $\beta$ -lactámicos fue común, variando desde 28.8% a nitrofurantoína a 66.1% a trimetoprim-sulfametoxazol (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015; McDanel et al., 2017; Saravanan et al., 2018).

Además de los pacientes hospitalizados y de la comunidad, otra población que merece atención son los residentes de centros de atención a largo plazo (LTCF). Si bien los datos siguen siendo limitados, algunos estudios recientes en Europa informan altas tasas de colonización rectal con enterobacterias productoras de BLEE entre los residentes de centros de atención a largo plazo (LTCF), y esta población también puede constituir un reservorio significativo de *E. coli* ST131. Las enfermedades diarreicas debidas a *E. coli* productora de BLEE siguen siendo poco frecuentes en el mundo desarrollado y generalmente se atribuyen a viajes recientes al extranjero, pero se ha sugerido la asociación de blaCTX-M-14 con *E. coli* ST131 enteroagregativo en una encuesta realizada en Japón (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015; McDanel et al., 2017; Saravanan et al., 2018).

### *Carga de cepas productoras de BLEE en el mundo en vías de desarrollo*

La información disponible sobre la carga de cepas productoras de BLEE en el mundo en vías de desarrollo, es mucho más escasa en comparación con los países desarrollados.

#### América del sur y central

SHV-2 y SHV-5 fueron reportados por primera vez en cepas de *K pneumoniae* durante el período 1988 a 1989 en Chile y Argentina. Los estudios revelaron que las BLEE positivas se identificaron en 30 a 60% de *Klebsiella* spp en Brasil, Colombia y Venezuela. La prevalencia de la productora de BLEE *E. coli* y *Klebsiella* en América Latina mostró un aumento en 2008 en comparación con los años anteriores. En general, el 26% de *E. coli* y el 35% de *K pneumoniae* en Latinoamérica fueron productores de BLEE en 2008. En 2003, el 10% de *E. coli* y el 14% de *K pneumoniae* fueron positivos para la producción de BLEE, mientras que en 2004 fue 10% de *E. coli* y 18% de *K. pneumoniae* (Ghafourian et al., 2015; Salles et al., 2013)

#### África

Se han reportado alta prevalencia de BLEE en cepas de *K. pneumoniae* en Sudáfrica. Según algunos reportes el 36,1% de *K. pneumoniae* eran productores de

BLEE. Desafortunadamente, se han realizado pocas investigaciones en el África subsahariana y han proporcionado muy pocos datos. Se ha reportado que en Tanzania, la prevalencia general de BLEE en todas las bacterias gramnegativas (377 aislados clínicos) fue del 29%. La prevalencia de BLEE fue del 64% en *K. pneumoniae*, pero del 24% en *E. coli*. En Mali, se encontró que el 63% de los adultos y el 100% de los niños portaban Enterobacteriaceae productoras de BLEE que mostraron una co-resistencia extensa a otros antibióticos. En Madagascar, se ha observado que el 10% de los pacientes no hospitalizados tenían BLEE, en la mayoría de los casos CTX-M-15 (Boyle & Zembower, 2015; Ghafourian et al., 2015; Hendrik et al., 2015; Saravanan et al., 2018).

#### Medio oriente

Los estudios en el Medio Oriente revelaron una mayor prevalencia de BLEE que en otras partes del mundo. En Egipto se ha reportado que entre 1999 y 2000, el 38% de *E. coli* dio positivo para las BLEE. En Irán, entre 2007 y 2008, se encontró que el 45% de *K. pneumoniae* aislado de infecciones del tracto urinario era productor de BLEE y que el 59,2% de *K. pneumoniae* de los aislamientos clínicos de infecciones del tracto respiratorio dieron positivo para la producción de BLEE (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015)

En Arabia Saudita, aproximadamente el 26% de *K. pneumoniae* aislado en 2008 produjo BLEE. En la mayoría de los aislamientos SHV-12, CTXM-15 y TEM-1 fueron

responsables de la resistencia a la cefalosporina de tercera generación (Beigverdi et al., 2019; Boyle & Zembower, 2015; Hendrik et al., 2015)

### **Difusión de las BLEE en la comunidad**

En la primera década desde la aparición de las BLEE, las enterobacterias productoras de BLEE se consideraron un problema asociado a la atención médica, ya que los brotes de infecciones por estos organismos se estaban produciendo en hospitales u otros centros de atención de salud como los hogares de ancianos. Sin embargo, los informes sobre la BLEE La producción de infecciones por E. coli entre pacientes sin exposición previa a la atención médica (como una hospitalización reciente, asistencia a clínicas de hemodiálisis o atención domiciliaria) comenzó a aparecer a finales del siglo. De hecho, esta propagación y abundancia de E. coli en la configuración de la comunidad es una de las características definitorias de la epidemiología de las BLEE en el mundo desarrollado en el siglo XXI. (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Bader et al., 2017; Garcia-Tello et al., 2014)

Estudios realizados en España, entre 2001 y 2002 identificaron infecciones por cepas productoras de BLEE de inicio en la comunidad. Los factores de riesgo para la producción de BLEE incluyeron diabetes mellitus, uso reciente de fluoroquinolonas e ingreso hospitalario en el año anterior. CTX-M fue el tipo de BLEE más predominante, seguido de TEM y SHV. (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Bader et al., 2017; Garcia-Tello et al., 2014)

(Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016) Se realizaron observaciones similares casi al mismo tiempo en el Reino Unido, Italia y otros países, todos apuntando a la aparición de infecciones asociadas a la comunidad debido a E. coli productora de CTX-M. Este fenómeno también se observó más tarde en los EE. UU. (Adler et al., 2016; Amelia et al., 2016; Bader et al., 2017; Garcia-Tello et al., 2014)

### **Manejo de infecciones causadas por productores de BLEE**

La elección de los antibióticos apropiados es extremadamente importante porque el hecho de no tratar con éxito los antibióticos contra un productor de BLEE se asocia a la falta de una respuesta adecuada y al aumento de la mortalidad (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

A continuación se detallan las opciones antibióticas disponibles.

#### 1. Carbapenem

La familia de carbapenem (imipenem, meropenem y doripenem) se considera una terapia de primera línea para las infecciones graves causadas por organismos productores de BLEE. El tratamiento con imipenem o meropenem ha demostrado el mejor resultado en términos de supervivencia y tasas de respuesta bacteriológica, y no se mostraron diferencias claras en la eficacia entre estos dos carbapenems. Más recientemente, el doripenem fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. Y se presentó como un carbapenem relativamente nuevo. Aunque los datos clínicos sobre infecciones con productores de BLEE son limitados,

sugieren que la eficacia contra los productores de BLEE es equivalente a la de meropenem o imipenem. El inconveniente de estos carbapenems es su corta vida media y la necesidad de inyección por infusión intravenosa cada 6 a 8 horas. Ertapenem demuestra una vida media sérica prolongada y tiene la ventaja de una dosis diaria. También tiene buena actividad in vitro, y se están acumulando datos clínicos que sugieren su utilidad. Sin embargo, el mayor uso de carbapenems crea una presión de selección para la resistencia al carbapenem y el desafío emergente de la resistencia al carbapenem mediada por la diseminación eficiente de las carbapenemasas. En respuesta a estas inquietudes, ensayos bien diseñados, prospectivos y aleatorios han reclutado recientemente a participantes para demostrar la eficacia de estrategias de tratamiento alternativas que reemplazan a los carbapenems para infecciones serias de BLEE, y la elección de antibióticos alternativos se basará en la evidencia de estos ensayos en un futuro próximo (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

## *2. cefalosporina*

Las BLEE tienen la capacidad de hidrolizar las oximino-betalactamas como la cefotaxima, la ceftazidima, la ceftriaxona o la cefepima. Aunque algunos productores de BLEE pueden mostrar susceptibilidad in vitro, el tratamiento de las infecciones graves causadas por los productores de BLEE con estos medicamentos puede dar como resultado un fracaso del tratamiento. Esto podría explicarse por el efecto del inóculo, en el que un aumento de la capacidad mínima inhibitoria (CMI) es proporcional al aumento del inóculo. La cefepima puede ser potencialmente

eficaz contra las bacterias productoras de BLEE si se administra en dosis altas. Sin embargo, todavía hay debates sobre el uso de cefepima para el tratamiento de infecciones debido a patógenos que producen BLEE (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

### *3. Inhibidores de beta-lactamasa*

Por definición, las BLEE pueden inactivarse con ácido clavulánico. Teóricamente, los inhibidores de beta-lactamasa (IBL), como la amoxicilina-clavulanato, la ticarcilina-clavulanato y la peperacilina-tazobactam, pueden ser efectivos para los organismos productores de BLEE, estos con frecuencia mostraron susceptibilidad a los IBL in vitro, pero su papel en el tratamiento clínico es incierto. El problema más importante relacionado con el uso de IBL para las infecciones causadas por estos patógenos es la posibilidad de una menor eficacia con una alta carga bacteriana como lo demuestran los estudios de eliminación temporal. Algunos informes y datos de metanálisis han sugerido que los IBL no son inferiores a los carbapenems para las infecciones graves, pero aún existen controversias sobre el uso de estos para los productores de BLEE (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

## **Manejo de la ITU secundaria a las bacterias productoras de BLEE**



## *1. Estrategia general de tratamiento*

El tratamiento de infecciones graves con bacterias productores de BLEE requiere una terapia basada en carbapenem; sin embargo, el manejo de pacientes con infecciones en el entorno ambulatorio es diferente. Debido al aumento de la resistencia entre las bacterias gramnegativas y la falta de opciones de tratamiento oral, el manejo de la ITU no es un problema simple. Si se sospecha una ITU, se debe evaluar al paciente para determinar los factores de riesgo de una infección bacteriana resistente a múltiples fármacos. Estos factores de riesgo incluyen la edad de más de 60 años, la historia previa de ITU o afecciones médicas crónicas, las hospitalizaciones recientes o el tratamiento con antibióticos, y los viajes recientes. A continuación, se debe considerar si el paciente está colonizado o tiene una infección clínica. Si el paciente está infectado con cepas productores de BLEE, un tratamiento inadecuado aumentará el riesgo de resistencia al fármaco. Además, el tratamiento tiene riesgos adicionales de aumentar la resistencia a nivel de la comunidad y reducir las opciones de tratamiento futuras para el paciente afectado. Por estas razones, se necesita precaución cuando se trata a pacientes con bacteriuria asintomática debido a la posibilidad de portar un productor de BLEE (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

Los enfoques de tratamiento para infecciones con productores de BLEE requieren consideraciones clínicas adicionales, como la elección de antibióticos apropiados,

la combinación de terapias y el momento de cambiar a un tratamiento antimicrobiano intravenoso para una observación más detallada. Debido a que el tratamiento de la ITU en un entorno ambulatorio suele ser empírico, es probable que los pacientes reciban tratamiento con un medicamento que no tenga actividad *in vitro* contra el uropatógeno. Esto requiere la aceptación entre los clínicos y los pacientes de que los antibióticos empíricos iniciales pueden ser incorrectos y puede ser necesaria una terapia de cambio basada en los resultados de susceptibilidad antimicrobiana y la respuesta clínica. Se publicaron varias guías que revisaban el diagnóstico y el tratamiento de la ITU y se hizo hincapié en la selección de la terapia empírica inicial. Para las ITU agudas no complicadas causadas por organismos productores de BLEE, los antibióticos específicos, como la fosfomicina o la nitrofurantoína, serían buenas opciones de tratamiento y convenientes en el contexto ambulatorio. Sin embargo, la ITU complicada se asocia con una afección subyacente, como una anomalía estructural o funcional del tracto urinario, y el potencial de fracaso del tratamiento y complicaciones graves como el desarrollo de resistencia antimicrobiana o infección sistémica. Por lo tanto, si se necesita una terapia empírica, se debe considerar un agente antibiótico que cubra los patógenos más relevantes. Debido a la absorción sistémica limitada, la fosfomicina y la nitrofurantoína no pudieron utilizarse en este caso (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

## 2. Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro producido por ciertas especies de *Streptomyces*. Es un inhibidor de la síntesis de la pared celular bacteriana y tiene una excelente actividad bactericida en el tracto urinario. También se sabe que la resistencia a la fosfomicina es poco frecuente. Dadas estas ventajas, la fosfomicina será una opción útil para el tratamiento empírico de la ITU secundaria a organismos productores de BLEE. Recientemente, se lanzó un ensayo que comparó los resultados entre fosfomicina y carbapenems en la ITU causada por *E. coli* BLEE. La fosfomicina versus meropenem o ceftriaxona en infecciones bacteriémicas causadas por la resistencia a múltiples fármacos en *E. coli* (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

### *3. Otros antibióticos*

El fármaco bactericida nitrofurantoína puede alcanzar concentraciones suficientes de orina y vejiga, pero no los niveles séricos o tisulares. Por lo tanto, este antibiótico no se usa para la pielonefritis, la prostatitis u otras enfermedades graves y está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo y en pacientes con insuficiencia renal con tasa de filtración glomerular menor de 45 ml/min. Otros antibióticos orales, como las fluoroquinolonas y la trimetoprim-sulfametoxazol, pueden usarse de acuerdo con los resultados de susceptibilidad antimicrobiana y cuando se conocen los patrones de resistencia local (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018) (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

Si consideramos las opciones de terapia parenteral para las infecciones urinarias ambulatorias causadas por productores de BLEE, los carbapenems podrían también considerarse. Debido al horario de dosificación una vez al día, la inyección con ertapenem sería la opción de tratamiento más conveniente para el tratamiento ambulatorio con antimicrobianos parenterales (Amelia et al., 2016; D'Angelo et al., 2016; Gupta & Bhadelia, 2014; Pana & Zaoutis, 2018; Sheu et al., 2018).

#### *4. Nuevos enfoques terapéuticos*

Se están evaluando varios agentes novedosos para la indicación de IU complicada. Estos regímenes incluyen la monoterapia con plazomicina y la combinación de ceftolozano con tazobactam. La evidencia disponible sugiere una buena cobertura para los organismos portadores de BLEE en varios ensayos clínicos.

## **Material y método**

### **Tipo de estudio**

La presente investigación es de tipo observacional, descriptiva, retrospectiva de corte transversal, de acuerdo a los criterios de la OMS (2018) y del CDC (2017).

## **Área y periodo de estudio**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, evaluándose el periodo correspondiente al 1 de enero del 2016 y el 30 de junio del 2018.

## **Población de estudio (universo)**

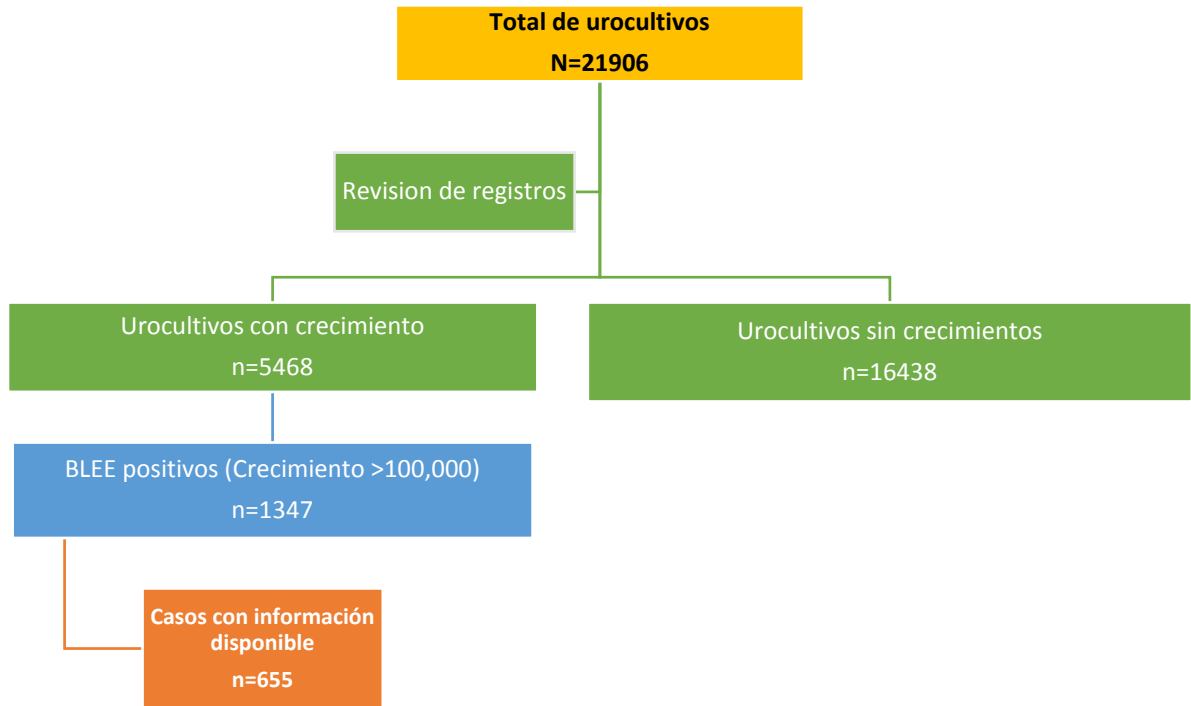
La población de estudio corresponde al total de pacientes en quienes se realizó urocultivo y se obtuvo crecimiento de cepas productoras de BLEE, el cual corresponde a un total de 1347 casos.

## **Muestra**

Debido al tipo de estudio y a que está disponible la información del total de paciente durante el período de estudio, se decidió incluir a todos los casos que cumplieren los criterios de selección y cuyo reporte de urocultivo y antibiograma estuviese disponible, por lo que no se necesitó realizar ningún cálculo de tamaño de muestra ni se aplicó ninguna estrategia de muestreo. De los 1347 casos la información estuvo disponible para 655, quienes representan la muestra final.

El tamaño de muestra garantizó una confianza del 95% y un margen de error menor del 5%.

## **Diagrama de participación**



## Criterios de selección

### *Criterios de inclusión:*

- Edad del paciente mayor de 15 años
- Diagnóstico de infección del tracto urinario producidas por cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido.
- Crecimiento bacteriano >100,000 UFC
- Urocultivos a los que se le realizó antibiograma.
- Casos diagnosticados durante el período de estudio.

### *Criterios de exclusión:*

- Reportes de laboratorio no disponible al momento del estudio.
- Casos con datos clínicos incompletos.

## **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

### *Unidad de análisis*

La unidad de análisis corresponde al paciente caso de estudio.

### *Fuente de información.*

Las fuentes de información fueron de tipo secundaria: Secundaria: Expediente clínico y registros de epidemiología y de laboratorio.

### *Instrumento de recolección de la información*

#### Diseño del instrumento y validación

Para la elaboración de la ficha se hizo una revisión de la literatura y se consultaron médicos con experiencia en el tema, se procedió a elaborar una ficha preliminar (piloto) y esta fue validada con 20 casos. Una vez revisada y finalizada la ficha se procedió a la recolección de la información.

#### Composición del instrumento

El instrumento está conformado de preguntas cerradas, distribuidas en las siguientes grandes secciones:

I. Características epidemiológicas del paciente

- Edad
- Sexo
- Año de atención

II. Características de la atención

- Tipo de paciente
- Servicio que indica el urocultivo

III. Resultados del urocultivo

- Crecimiento
- Cepa

IV. Resultado de antibiograma

- Perfil de sensibilidad
  - Antibióticos
- Perfil de resistencia
  - Antibiótico



### *Plan de recolección*

Se revisaron los registros de epidemiología y del laboratorio y fue contrastada la información con lo registrado en el sistema Fleming. Luego se solicitaron las fichas de reportes de laboratorios. La información fue colectada en los meses de julio a diciembre del 2018.

## **Técnicas y procedimientos para procesar y analizar la información**

### *Creación de la base de datos*

Basados en el instrumento de recolección se creó una platilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS 23 (IMB Statistic 2015)

### *Estimación de la tasa de crecimiento de bacterias productoras de BLEE*

Para realizar dicha estimación se construyeron dos indicadores:

- a) Tasa de crecimiento de cepas productoras de BLEE (TCCB) #1

$$\text{TCCB} = \text{Total de urocultivos BLEE positivos} / \text{Total de urocultivos}$$

- b) Tasa de crecimiento de cepas productoras de BLEE (TCCB) #2

TCCB= Total de urocultivos BLEE positivos / Total de urocultivos con algún tipo de crecimiento.

### *Estadística descriptiva*

Las variables se describieron dependiendo de su naturaleza. Las variables cualitativas o categóricas fueron descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos son ilustrados en forma de barras y pasteles. Las variables cuantitativas son descritas en términos de media, desviación estándar, mediana, y rango. Los datos son ilustrados en forma de histogramas, diagramas de dispersión y diagramas de cajas.

### *Exploración de la asociación entre variables*

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda). Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizó la prueba de T de Student o la prueba de Mann Whitney (según corresponda).

Se consideró que hubo un resultado significativo cuando el valor de p de cada prueba fue  $<0.05$ .

## **Variables y cruce de variables**

### *Listado de variables*

- Edad
- Sexo
- Año de atención
- Tipo de paciente
- Servicio que indica el urocultivo
- Crecimiento
- Cepa
- Perfil de sensibilidad
- Perfil de resistencia

### *Cruce*

- Sexo / Microorganismo
- Edad / Microorganismo
- Microorganismo / Perfil de sensibilidad
- Microorganismo / Perfil de resistencia

## Operacionalización de las variables

### Objetivo general

Conocer el perfil microbiológico de bacterias productoras de betalactamasa en infecciones del tracto urinario en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018.

Objetivos específicos	Variable	Definición de la variable	Indicador	Valor /Escala
1. Determinar la tasa de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de betalactamasa	Realización de urocultivo	Realización de urocultivo por sospecha de infección de vías urinarias	Reporte de laboratorio	Si No
	Crecimiento	Crecimiento bacteriano >100,000 U	Reporte de laboratorio	Si No
	Crecimiento de cepas productoras de BLEE	Crecimiento de cepa productora de BLEE	Prueba para cepas productoras de BLEE (Reporte de laboratorio)	Si No
2. Describir las características sociodemográficas de los casos en estudio.	Edad	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de realización del urocultivo	Grupos de edad (Expediente clínico – registro)	de 15 a 20 años de 21 a 30 años de 31 a 40 años de 41 a 50 años de 51 a 60 años 61 años o más
	Sexo	Característica sexual determinada genéticamente	Expediente clínico – registro	Femenino Masculino
	Tipo de paciente	Forma de contratación del	Expediente clínico – registro	Autorizado Familia de militar

		servicio de atención en el hospital		Hospitalizado INSS INSS Militar PAME
	Servicio			Urología Medicina General Medicina Interna Ginecología Personal Bloque 3 Piso 3 Programas oficiales Bloque 1 Piso 3 Bloque 1 Piso 4 Cirugía Bloque 3 Piso 4 Unidad de cuidados coronarios Nefrología Bloque 2 Piso 1 Policlínica UCI adultos Zona Franca Neurocirugía Hospitalizado PAME Ortopedia Anestesia
3. Identificar los microorganismos aislados con mayor frecuencia, en los pacientes en estudio.	Tipo de cepa			Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Klebsiella sp Pseudomonas aeruginosa Escherichia hermanii Citrobacter sp Serratia odorifera

				Morganela morgani Acinetobacter Serratia Sp Escherichia sp Escherichia fergusonii Sa
4. Identificar los patrones de sensibilidad y resistencia de los antibióticos utilizados en los cultivos positivos para bacterias productoras de betalactamasa.	Perfil de sensibilidad	El antibiograma tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de una bacteria a uno o a varios antimicrobianos, y traducir, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica.  Sensible: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.  Intermedio: cuando un aislado	Antibiograma Resultado de sensibilidad a cualquiera de los siguientes antibióticos Ácido nalidixico Amikacina Ampicilina Ampisulbactam Amoxicilina más ácido clavulanico Azteonam Cefaclor Cefalotina Cefepima Cefixima Ceftazidina Ceftriaxona Cefotaxima Cefoxitima Ciprofloxacina Clindamicina Cloranfenicol Eritromicina Ertapenem Gentamicina Imipenem Levofloxacina	Sensible Intermedio

		bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.	Linezolid Meropenem Nitrofurantoina Ofloxacina Oxacilina Penicilina g Piperacilina Piperacilina tazobactam Tetraciclina Trimetoprima sulfametoxazol Vancomicina	
	Perfil de resistencia	Resistente: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el fracaso terapéutico.	Antibiograma Resistencia a cualquiera de los siguientes antibióticos Ácido nalidixico Amikacina Ampicilina Ampisulbactam Amoxicilina más ácido clavulanico Azteonam Cefaclor Cefalotina Cefepima Cefixima Ceftazidina Ceftriaxona Cefotaxima Cefoxitima Ciprofloxacina Clindamicina Cloranfenicol	Resistente

			Eritromicina Ertapenem Gentamicina Imipenem Levofloxacina Linezolid Meropenem Nitrofurantoina Ofloxacina Oxacilina Penicilina g Piperacilina Piperacilina tazobactam Tetraciclina Trimetoprima sulfametoxazol Vancomicina	
--	--	--	---	--



## Resultados

En el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016-2018 se realizaron 21,906 urocultivos en adultos, de estos, hubo crecimiento de cepas productoras de BLEE en 1347 para una tasa de 6.1% (IC 95% 5.78– 6.42) (Ver cuadro 1). Tomando en cuenta solo el total de pacientes con algún crecimiento la tasa de cepas productoras de BLEE fue del 25% (IC 23.85-26.15)

**Cuadro 1:** Frecuencia de paciente con urocultivo positivo para crecimiento de cepas productoras de BLEE, en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016-2018

	AÑO			
	2016	2017	2018	TOTAL
Sin crecimiento	6537	6688	3213	16438
Crecimiento <100,000	245	254	112	611
Crecimiento >100,000	1168	1471	645	3284
BLEE negativos	79	101	46	226
BLEE positivos	461	566	320	1347
<b>Total</b>	<b>8490</b>	<b>9080</b>	<b>4336</b>	<b>21906</b>
% DE BLEE del total de urocultivos	5.4%	6.2%	7.4%	6.1%
<b>IC 95%</b>	<b>±0.63</b>	<b>±0.5</b>	<b>±0.78</b>	<b>±0.32</b>
Cultivos con algún crecimiento	1953	2392	1123	5468
% de BLEE del total de urocultivos con crecimiento	24%	24%	28%	25%
<b>IC 95%</b>	<b>±0.1.89</b>	<b>±1.71</b>	<b>±2.63</b>	<b>±1.15</b>

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Del total de BLEE positivos, se tomó una muestra de 655 casos de pacientes adultos con urocultivo positivo para crecimiento de cepas productoras de BLEE, en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016-2018. De estos casos el 78% eran pacientes INSS, el 9.8% eran familiares de militares y el 9% PAME (Ver cuadro 2)

**Cuadro 2:** Categoría de atención de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	<b>N</b>	<b>%</b>
Autorizado	4	0.6
Familia de militar	64	9.8
Hospitalizado INSS	6	0.9
INSS	513	78.3
Militar	9	1.4
PAME	59	9.0
<b>Total</b>	<b>655</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Con respecto a los grupos de edad de la muestra estudiada, el 32.8% eran mayores de 61 años y el 25% estaban entre 51 y 60 años y el 15% entre 41 y 50 años. Es decir que más del 70% de los casos eran >40 años. (Ver cuadro 3)

**Cuadro 3:** Grupo de edad paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

		<b>n</b>	<b>%</b>
Grupos de edad	No disponible	41	6.3
	de 15 a 20 años	9	1.4
	de 21 a 30 años	56	8.5
	de 31 a 40 años	69	10.5
	de 41 a 50 años	101	15.4
	de 51 a 60 años	164	25.0
	61 años o más	215	32.8
<b>Total</b>		<b>655</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Con respecto al sexo del total de casos estudios (n=655) el 65% eran femeninos y el 35% masculinos (Ver cuadro 4)

**Cuadro 4:** Distribución por sexo de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

		<b>N</b>	<b>%</b>
Sexo	Femenino	426	65.0
	Masculino	229	35.0
	<b>Total</b>	<b>655</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Respecto al servicio de procedencia o localización de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018, se observó que los más frecuentes fueron: Urología 20.8%, medicina General 20.5%, medicina Interna 16.2%, ginecología 9.3%, personal 8.5%, Bloque 3 Piso 3 8.4%, Programas oficiales 4.4% y Bloque 1 Piso 3 3.7%. (Ver cuadro 5)

**Cuadro 5:** Servicio de procedencia de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	n	%
Urología	136	20.8
Medicina General	134	20.5
Medicina Interna	106	16.2
Ginecología	61	9.3
Personal	56	8.5
Bloque 3 Piso 3	55	8.4
Programas oficiales	29	4.4
Bloque 1 Piso 3	24	3.7
Bloque 1 Piso 4	9	1.4
Cirugía	7	1.1
Bloque 3 Piso 4	7	1.1
Unidad de cuidados coronarios	6	0.9
Nefrología	6	0.9
Bloque 2 Piso 1	4	0.6
Policlínica	3	0.5
UCI adultos	3	0.5
Zona Franca	3	0.5
Neurocirugía	2	0.3
Hospitalizado PAME	2	0.3
Ortopedia	1	0.2
Anestesia	1	0.2
Total	655	100.0

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Con respecto a los microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE fueron *Escherichia coli* con 551 casos (84.1%) y *Klebsiella pneumoniae* con 73 casos (11.1%). De forma adicional se identificaron 11 tipos de microorganismos que en conjunto representaban solo el 4.7% (Ver cuadro 6)

**Cuadro 6:** Microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

		<b>n</b>	<b>%</b>
Microorganismo aislado	Escherichia coli	551	84.1
	Klebsiella pneumoniae	73	11.1
	Klebsiella sp	7	1.1
	Pseudomonas aeruginosa	2	.3
	Escherichia hermanii	4	.6
	Citrobacter sp	2	.3
	Serratia odorifera	2	.3
	Morganella morganii	1	.2
	Acinetobacter	1	.2
	Serratia Sp	1	.2
	Escherichia sp	1	.2
	Escherichia fergusonii	9	1.4
	S.aureus	1	.2
	Total	655	100.0

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Al comparar el tipo de germen aislado según grupo de edad, se observaron diferencias significativas ( $p=0.01$ ). Tanto la Escherichia coli como la Klebsiella pneumoniae productoras de BLEE fueron aislada sobre todo en las personas mayores de 40 años (Ver cuadro 7)

**Cuadro 7:** Microorganismo aislado con mayor frecuencia según edad, en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

Grupos de edad	Microorganismo aislado						Total		P*
	Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae		Otros		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
No disponible	34	6.2	5	6.8	2	6.5	41	6.3	0.001
de 15 a 20 años	9	1.6	0	0.0	0	0.0	9	1.4	
de 21 a 30 años	43	7.8	10	13.7	3	9.7	56	8.5	
de 31 a 40 años	50	9.1	14	19.2	5	16.1	69	10.5	
de 41 a 50 años	88	16.0	10	13.7	3	9.7	101	15.4	
de 51 a 60 años	142	25.8	17	23.3	5	16.1	164	25.0	
61 años o más	185	33.6	17	23.3	13	41.9	215	32.8	
Total	551	100.0	73	100.0	31	100.0	655	100.0	

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Al comparar el tipo de germen aislado según grupo sexo se observaron diferencias significativas (p=0.015). Tanto la Escherichia coli como la Klebsiella pneumoniae productoras de BLEE fueron aislada principalmente en el sexo femenino con una proporción aproximada del 60% (Ver cuadro 8)

**Cuadro 8:** Microorganismo aislado con mayor frecuencia según sexo, en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

Sexo	Microorganismo aislado						Total		P*
	Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae		Otros		N	%	
	n	%	n	%	n	%			
Femenino	364	66.1	45	61.6	17	54.8	426	65.0	0.015
Masculino	187	33.9	28	38.4	14	45.2	229	35.0	
Total	551	100.0	73	100.0	31	100.0	655	100.0	

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Respecto a la tasa de sensibilidad según tipo de antibiótico independiente del germen aislado, los antibióticos con mayor resistencia fueron los siguientes: Imipenem 92.8%, meropenem 85.6%, amikacina 75.4%, ertapenem 71.1% y nitrofurantoina 69.8% (Ver cuadro 9)

**Cuadro 9:** Fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

Antibiótico	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado		p
	n	%	n	%	n	%	N	%	
Imipenem	7	1.1	0	0.0	<b>608</b>	<b>92.8</b>	40	6.1	0.011
Meropenem	5	.8	1	.2	<b>561</b>	<b>85.6</b>	88	13.4	0.024
Amikacina	57	8.7	38	5.8	<b>494</b>	<b>75.4</b>	66	10.1	0.042
Ertapenem	22	3.4	2	.3	<b>466</b>	<b>71.1</b>	165	25.2	0.033
Nitrofurantoina	126	19.2	10	1.5	<b>457</b>	<b>69.8</b>	62	9.5	0.001

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Respecto a la tasa de resistencia según tipo de antibiótico independiente del germen aislado, los antibióticos con mayor resistencia fueron los siguientes: Ácido nalidíxico

con 96.9%, Ceftazidina 87.6%, Amoxicilina más ácido clavulánico 84.4%, Ciprofloxacina 78.9%, y Ceftriaxona 69.5% (Ver cuadro 10)

**Cuadro 10:** Fármacos con mayor tasa de resistencia en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

Antibiótico	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado		p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ácido nalidixico	597	99.6	2	.3	17	2.8	0	0.0	0.048
Ceftazidina	574	87.6	1	.2	5	.8	75	11.5	0.002
Amoxicilina/ ácido clavulánico	553	84.4	5	.8	0	0.0	97	14.8	0.001
Ciprofloxacina	517	78.9	4	.6	13	2.0	121	18.5	0.012
Ceftriaxona	455	69.5	0	0.0	4	.6	196	29.9	0.044

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2019

Los fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, fueron los siguientes: Imipenem 92.6%, meropenem 86.9%, nitrofurantoina 77.9%, amikacina 74.0%, y ertapenem con 72.2%. (Ver cuadro 11A)

**Cuadro 11A:** Fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Imipenem	4	.7	0	0.0	510	92.6	37	6.7
Meropenem	2	.4	1	.2	479	86.9	69	12.5
Nitrofurantoina	63	11.4	6	1.1	429	77.9	53	9.6
Amikacina	48	8.7	35	6.4	408	74.0	60	10.9
Ertapenem	15	2.7	1	.2	398	72.2	137	24.9

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018



Los fármacos con mayor tasa de resistencia en paciente con urocultivo positivo para cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE, fueron los siguientes: Ácido nalidixico 97.5%, ceftazidina 88.2%, amoxicilina más ácido clavulánico 84.4%, ciprofloxacina 79.7% y ceftriaxona 70.1%. (Ver cuadro 11B)

**Cuadro 11B:** Fármacos con mayor tasa de resistencia en paciente con urocultivo positivo para cepas de ***Escherichia coli*** productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Ácido nalidixico	506	97.5	1	.2	12	2.3	0	0.0
Ceftazidina	486	88.2	1	.2	4	.7	60	10.9
Amoxicilina más ácido clavulánico	465	84.4	4	.7	0	0.0	82	14.9
Ciprofloxacina	439	79.7	1	.2	8	1.5	103	18.7
Ceftriaxona	386	70.1	0	0.0	3	.5	162	29.4

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Los fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE fueron los siguientes: Imipenem 95.9%, meropenem 89.0%, amikacina 86.3%, ertapenem 68.5% y piperacilina tazobactam 34.2%. (ve cuadro 12A)

**Cuadro 12A:** Fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de **Klebsiella pneumoniae** productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Imipenem	3	4.1	0	0.0	<b>70</b>	<b>95.9</b>	0	0.0
Meropenem	2	2.7	0	0.0	<b>65</b>	<b>89.0</b>	6	8.2
Amikacina	5	6.8	2	2.7	<b>63</b>	<b>86.3</b>	3	4.1
Ertapenem	3	4.1	1	1.4	<b>50</b>	<b>68.5</b>	19	26.0
Piperacilina tazobactam	7	9.6	32	43.8	<b>25</b>	<b>34.2</b>	9	12.3

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

Los fármacos con mayor tasa de resistencia en paciente con urocultivo positivo para cepas de **Klebsiella pneumoniae** productoras de BLEE, fueron los siguientes: Ácido nalidixico 92.5%, amoxicilina más ácido clavulanico 82.2%, ceftazidina 80.8% y ciprofloxacina 74.0% (Ver cuadro 12B)

**Cuadro 12B:** Fármacos con mayor tasa de resistencia en paciente con urocultivo positivo para cepas de **Klebsiella pneumoniae** productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado		n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ácido nalidixico	<b>62</b>	<b>92.5</b>	1	1.5	4	6.0	0	0.0	
Amoxicilina más ácido clavulanico	<b>60</b>	<b>82.2</b>	0	0.0	0	0.0	13	17.8	
Ceftazidina	<b>59</b>	<b>80.8</b>	0	0.0	1	1.4	13	17.8	
Ciprofloxacina	<b>54</b>	<b>74.0</b>	3	4.1	3	4.1	13	17.8	
Ceftriaxona	<b>52</b>	<b>71.2</b>	0	0.0	1	1.4	20	27.4	

\*Chi<sup>2</sup>; se consideró que un valor de p fue significativo si p<0.05

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

## **Discusión**

### *Frecuencia de cepas productoras de BLEE*

Durante el periodo de estudio, la tasa de urocultivos con crecimiento de bacterias productoras de BLEE fue del 6.1% (IC 95% 5.78 – 6.42). Tomando en cuenta solo el total de pacientes con algún crecimiento la tasa de cepas productoras de BLEE fue del 25% (IC 95% 23.85-26.15). Esta cifra es cercana a la reportada por Tejada y colaboradores (2015) a partir de un estudio realizado en un hospital mexicano en el cual se reporta una tasa del 29,5%. De forma general estos datos se corresponden con los hallazgos de otros estudios realizados por Adrianzen y colaboradores (2013) en un hospital de referencia en Perú, donde 35,3% de las cepas estudiadas fueron productoras de BLEE. Estos valores circunscritos a nuestro medio local no difieren de lo reportado para América Latina (34,6%) en una revisión realizada por García y colaboradores (2012). La frecuencia de cepas productoras de BLEE en urocultivos en Latino América son las más altas a nivel mundial según lo registra una revisión publicada por Jacoby y colaboradores en el 2005.

### *Asociación entre la edad y el sexo y la presencia de bacterias productoras de BLEE*

Al agrupar las muestras por edad y sexo se observó un evidente predominio de infección por cepas productoras de BLEE en personas mayores de 40 años y en el

sexo femenino. Estos resultados son similares a lo encontrado en México por Tejada y colaboradores (2015), con una mayor prevalencia en adultos mayores de 50 años.

Un estudio publicado por Arias León (2010), obtuvo resultados diferentes donde predominó el grupo etario entre 18 y 49 años, sin embargo en este estudio se analizaron exclusivamente pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad.

En el estudio de Moor (2008), los pacientes mayores de 60 años tuvieron más riesgo de ser infectados por bacterias productoras de BLEE. Estas cifras son similares a las encontradas en otros trabajos donde se identificó a la edad por encima de 60 años como factor de riesgo (OR= 2,65) (Colodner 2004)

En el presente estudio, el predominio femenino está de acuerdo con los resultados de otros estudios reportados por Al-Otaibi y Bujari en 2013 (33.3%), Auer et al., en 2010 (78%) y Ullah et al., en 2009 (71.2%). La estructura anatómica de la uretra es responsable de la alta susceptibilidad de las mujeres a las infecciones urinarias.

#### *Tipo de microorganismo aislado*

En el presente estudio con respecto a los microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE fueron los más frecuentes *Escherichia coli* con 84.1% y *Klebsiella pneumoniae* con 11.1%. Barrera y colaboradores, encontraron como más prevalente a *E. coli* y *K. pneumoniae* en urocultivos.

Es evidente el predominio de la *E. coli*. Muchos estudios a nivel mundial han reportado la incidencia de *E. coli* productora de BLEE entre pacientes con

infecciones de vías urinarias sin embargo dicha frecuencia es significativamente menor a la reportada en nuestro estudio.

La prevalencia de *E. coli* productora de BLEE fue de 31,75% por Thakur et al. en 2013 en Nepal, 33,3% por Fan et al., en 2014 en Taiwán, y 34,8% por Rajan y Prabavathy en 2012 en India. Incluso se han informado porcentajes más altos en otros lugares que alcanzaron hasta el 54% de todos los cultivos con crecimiento.

Aunque existen algunas diferencias entre los países, la mayor prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE en el mundo se observa principalmente en América Latina, datos de 33 centros en América Latina recopilados durante el período 2004-2007 dentro del Estudio de Evaluación y Vigilancia de Tigecycline (TEST) mostró BLEE en el 36,7% de los aislados de *K. pneumoniae* y en el 20,8% de los 932 aislados de *E. coli* (Rossi et al., 2008).

#### *Procedencia de los pacientes (servicio)*

Las *E. coli* productoras de BLEE están prevaleciendo en la comunidad además de los entornos hospitalarios. En el presente estudio se puede deducir que una proporción considerable de los pacientes con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE fueron pacientes ambulatorios. Ruth y colaboradores, en 2011, informaron hallazgos similares para *E. coli* adquirida en el hospital y en la comunidad por BLEE. (65% y 35% para pacientes hospitalizados y casos adquiridos en la comunidad, respectivamente). Además, Cantas et al., En 2016 informaron que el 53% y el 44% de *E. coli* aislados de pacientes hospitalizados y ambulatorios de

ITU, respectivamente, eran productores de BLEE. Wani et al., En 2009 informaron que la E. coli productora de BLEE obtenida principalmente (72,9%) a partir de muestras de orina infectadas provino de pacientes hospitalizados (71,1%), pero hasta en un 30% de pacientes ambulatorios.

Si este fenómeno emergente se originó dentro de los hospitales y está siendo transferido a la comunidad o se originó en la comunidad y se está importando a hospitales no está claro. Los límites cada vez más borrosos entre los hospitales y la comunidad añaden una dificultad significativa para evaluar el origen de estos organismos. Ben-Ami et al., muestran que algunos pacientes con infecciones causadas por Enterobacterias productoras de BLEE no tuvieron ningún contacto previo significativo con unidades de salud. El contacto con unidades o servicios de salud puede de hecho servir como un mecanismo de selección para estos aislamientos y para los pacientes con mayor riesgo de infección.

#### *Patrón de susceptibilidad antibiótica*

La elección de un tratamiento adecuado se complica cuando nos enfrentamos a patógenos productores de BLEE, entre otros factores porque muchas de estas bacterias asocian resistencias a diferentes antibióticos. Además, los plásmidos que codifican la resistencia a betalactámicos con frecuencia portan genes de resistencia a cotrimoxazol y aminoglucósidos. En la mayoría de los casos el tratamiento debe iniciarse de manera empírica y suelen pasar unas 48 a 72 h hasta que se reciben los resultados de los cultivos y el antibiograma. El retraso o fallo en el inicio de una

terapia adecuada repercute seriamente en un aumento de morbilidad e incluso mortalidad en casos de infección grave. Resulta por ello fundamental individualizar el tratamiento de elección para cada caso concreto basándose en un conocimiento de los patrones de sensibilidad de cada país, de cada ciudad e incluso de cada hospital.

Este estudio mostró que las bacterias productoras de BLEE aisladas, especialmente *E. coli* y *Klebsiella*, eran resistentes a las penicilinas y cefalosporinas y sensibles al carbapenem, Nitrofurantoína y aminoglucósidos como la amikacina. Nuestros hallazgos son similar a otros estudios.

Actualmente, los carbapenémicos se consideran el tipo de fármaco de elección para las infecciones causadas por organismos productores de BLEE, ya que generalmente son resistentes a la hidrólisis mediada por BLEE. Ertapenem y faropenem son carbapenems más nuevos que se usan más comúnmente y tienen una excelente actividad contra los organismos productores de BLEE. Se ha informado que > 98% de las *E. coli* productoras de BLEE, *K. pneumonia* y *P. mirabilis* son susceptibles a carbapenemicos, sin embargo se ha reportado un incremento leve pero progresivo en la resistencia a estos fármacos.

En este estudio, la gran mayoría de organismos productores de BLEE fueron sensibles a carbapenemicos, especialmente meropenem. Sin embargo, un hallazgo crucial de este estudio fue que la prevalencia de resistencia a meropenem entre organismos vario entre el 8 y el 14%. Aunque la literatura sobre los productores de BLEE resistentes al carbapenem es limitada, los estudios regionales disponibles

demuestran tasas sustancialmente más bajas de resistencia al carbapenem. No se ha documentado resistencia al carbapenem.

Algunos estudios han reportado que medicamentos más antiguos son efectivos contra las infecciones por E. coli o K. pneumonia que producen BLEE. Un estudio realizado en Hong Kong, mostró que la mayoría de los aislados de E. coli productores de BLEE fueron sensibles a la fosfomicina. La colistina, la tigeciclina, las polimixinas y algunos aminoglucósidos se consideran eficaces en el tratamiento de organismos resistentes al carbapenem. El papel de los aminoglucósidos no debe olvidarse, ya que algunas especies serán sensibles y responderán a la terapia con aminoglucósidos. En un estudio español publicado en 2014, 50 casos de infecciones por Klebsiella resistentes a Carbapenem se trataron con aminoglucósidos que mostraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad. En el presente estudio la tasa de sensibilidad a amikacina fue superior al 70%.

Otro aspecto, relevante a destacar es que se observaron altas tasas de sensibilidad a la nitrofurantoina en este estudio. Según lo descrito en la literatura, en la infección de tracto urinario bajo no complicada la nitrofurantoina parece la mejor alternativa terapéutica, porque muestra buena actividad frente a BLEE. Sin el médico tratante debe realizar una evaluación individualizada del paciente ya que todavía el uso de nitrofurantoina es controvertido porque precisa ciclos de tratamiento más largos, lo que dificulta la adherencia terapéutica y puede presentar efectos tóxicos en algunos casos.



## Conclusiones

1. La tasa de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018 fue de 6.1% (IC95% 5.78 – 6-42). Tomando en cuenta solo el total de pacientes con algún crecimiento la tasa de cepas productoras de BLEE fue del 25% ( IC 95% 23.85-26.15)
1. Con respecto a las características generales de los casos en estudio con urocultivo con crecimiento bacteriano de cepas productora de BLEE, se observó que aproximadamente el 80% fue paciente INSS, con un predominio del sexo femenino y mayores de 40 años. Los servicios en los que con mayor frecuencia se detectaban cepas productoras de BLEE eran Urología, medicina General y medicina Interna.
2. Con respecto a los microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE fueron *Escherichia coli* con 551 casos (84.1%) y *Klebsiella pneumoniae* con 73 casos (11.1%). De forma adicional se identificaron 11 tipos de microorganismos que en conjunto representaban solo el 4.7%.
3. Respecto a la tasa de resistencia según tipo de antibiótico independiente del germen aislado, los antibióticos ante los cuales las cepas presentaron mayor

resistencia fueron Ácido nalidíxico, Ceftazidina, Amoxicilina Acido Clavulanico, Ciprofloxacina, Ceftriaxona, con tasas de resistencias superiores al 70%. Los antibióticos con las tasas de sensibilidad más altas fueron: Imipenem Meropenem, Amikacina, Ertapenem, con tasas superiores al 70%.

4. Según germen aislado, la *Escherichia coli* fue sensible principalmente a Imipenem, Meropenem con tasas de sensibilidad cercanas al 90% y en un segundo orden a Amikacina y Ertapenem con tasas cercanas al 70%. Mientras que la *Klebsiella pneumoniae* fue sensible principalmente a Imipenem con una sensibilidad cercana al 100% y en un segundo orden a Amikacina y Meropenem con tasas que variaron entre el 86% y el 89%.

## **Recomendaciones**

1. Basado en los resultados de este estudio y la evidencia disponible en la literatura internacional, el tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenémicos. Con todo, debe evitarse su uso indiscriminado, ya que constituye casi la única terapia eficaz frente a este tipo de microorganismos.
2. Recomendamos tener en cuenta, especialmente a la hora de instaurar la terapia empírica inicial, a la amikacina y a la nitrofurantoina, ya que mostraron altas tasas de sensibilidad y su accesibilidad y costo en comparación con los carbapenémicos, hace de estos fármacos una alternativa que debe ser evaluada y considerada con mayor énfasis en nuestro medio.
3. Recomendamos llevar a cabo estudios analíticos prospectivos, para identificar los factores de riesgo o determinantes del desarrollo de infecciones del tracto urinario causadas por bacterias productoras de BLEE.
4. Recomendamos diseñar un sistema de vigilancia y monitoreo de la resistencia bacteriana, especialmente con respecto a las infecciones causadas por cepas productoras de BLEE, tanto de infecciones asociadas a los cuidados de la salud como de infecciones adquiridas en la comunidad, que sea factible de ser implementado en el hospital y se es posible que si integre al sistema informático digital vigente en el Hospital.

## Bibliografía

- Adler, A., Katz, D. E., & Marchaim, D. (2016). The Continuing Plague of Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae Infections. *Infect Dis Clin North Am*, 30(2), 347-375. doi:10.1016/j.idc.2016.02.003
- Amelia, A., Nugroho, A., & Harijanto, P. N. (2016). Diagnosis and Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum b-Lactamase. *Acta Med Indones*, 48(2), 156-166.
- Bader, M. S., Loeb, M., & Brooks, A. A. (2017). An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*, 129(2), 242-258. doi:10.1080/00325481.2017.1246055
- Beigverdi, R., Jabalameli, L., Jabalameli, F., & Emaneini, M. (2019). Prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumonia: first systematic review and meta-analysis from Iran. *J Glob Antimicrob Resist*. doi:10.1016/j.jgar.2019.01.020
- Boyle, D. P., & Zembower, T. R. (2015). Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Extended-Spectrum beta-Lactamases and Beyond. *Urol Clin North Am*, 42(4), 493-505. doi:10.1016/j.ucl.2015.05.005
- Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on beta-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(10). doi:10.1128/aac.01076-18
- Chong, Y., Shimoda, S., & Shimono, N. (2018). Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing

Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Infect Genet Evol*, 61, 185-188.  
doi:10.1016/j.meegid.2018.04.005

D'Angelo, R. G., Johnson, J. K., Bork, J. T., & Heil, E. L. (2016). Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother*, 17(7), 953-967.  
doi:10.1517/14656566.2016.1154538

Díaz, M. Á., Hernández, J. R., Martínez-Martínez, L., Rodríguez-Baño, J., Pascual, Á., & Hospitalaria, G. d. E. d. I. (2009). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(9), 503-510.

Doi, Y., Iovleva, A., & Bonomo, R. A. (2017). The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med*, 24(suppl\_1), S44-s51. doi:10.1093/jtm/taw102

Fernando, M. M., Luke, W. A., Miththinda, J. K., Wickramasinghe, R. D., Sebastiampillai, B. S., Gunathilake, M. P., . . . Premaratna, R. (2017). Extended spectrum beta lactamase producing organisms causing urinary tract infections in Sri Lanka and their antibiotic susceptibility pattern -A hospital based cross sectional study. *BMC Infect Dis*, 17(1), 138.  
doi:10.1186/s12879-017-2250-y

Fircanis, S., & McKay, M. (2010). Recognition and management of extended spectrum beta lactamase producing organisms (ESBL). *Med Health R I*, 93(5), 161-162.

- Garcia-Tello, A., Gimbernat, H., Redondo, C., Arana, D. M., Cacho, J., & Angulo, J. C. (2014). Extended-spectrum beta-lactamases in urinary tract infections caused by Enterobacteria: understanding and guidelines for action. *Actas Urol Esp*, 38(10), 678-684. doi:10.1016/j.acuro.2014.05.004
- Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., & Sekawi, Z. (2015). Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*, 17, 11-21.
- Gupta, K., & Bhadelia, N. (2014). Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am*, 28(1), 49-59. doi:10.1016/j.idc.2013.10.002
- Hendrik, T. C., Voor In 't Holt, A. F., & Vos, M. C. (2015). Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One*, 10(10), e0140754. doi:10.1371/journal.pone.0140754
- Koksal, E., Tulek, N., Sonmezer, M. C., Temocin, F., Bulut, C., Hatipoglu, C., . . . Ertem, G. (2019). Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investigative and clinical urology*, 60(1), 46-53.
- McDanel, J., Schweizer, M., Crabb, V., Nelson, R., Samore, M., Khader, K., . . . Perencevich, E. (2017). Incidence of Extended-Spectrum beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Infections in the United States: A Systematic Literature Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 38(10), 1209-1215. doi:10.1017/ice.2017.156

- Méndez Fandiño, Y. R., Caicedo Ochoa, E. Y., Guio Guerra, S. A., Fernández Niño, D. S., Urrutia Gómez, J. A., & Cecilia Prieto, A. (2017). Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio*, 21(1).
- Oteo, J., Perez-Vazquez, M., & Campos, J. (2010). Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*, 23(4), 320-326.
- Pana, Z. D., & Zaoutis, T. (2018). Treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res*, 7. doi:10.12688/f1000research.14822.1
- Pitout, J. D. (2010). Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, 70(3), 313-333. doi:10.2165/11533040-000000000-00000
- Salles, M. J., Zurita, J., Mejia, C., & Villegas, M. V. (2013). Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect*, 141(12), 2459-2472. doi:10.1017/s095026881300191x
- Saravanan, M., Ramachandran, B., & Barabadi, H. (2018). The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing Enterobacteriaceae in Africa. *Microb Pathog*, 114, 180-192. doi:10.1016/j.micpath.2017.11.061
- Sheu, C. C., Lin, S. Y., Chang, Y. T., Lee, C. Y., Chen, Y. H., & Hsueh, P. R. (2018). Management of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-

producing Enterobacteriaceae: current evidence and future prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 16(3), 205-218. doi:10.1080/14787210.2018.1436966

Sierra-Díaz, E., Hernández-Ríos, C., & Bravo-Cuellar, A. (2019). Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugia y cirujanos*, 87(2), 176-182.

Zahar, J. R., Lortholary, O., Martin, C., Potel, G., Plesiat, P., & Nordmann, P. (2009). Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*, 10(2), 172-180.



## Anexos

### Cuadros y gráficos

**Cuadro:** Susceptibilidad a fármacos de microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Resistente		Intermedio		Sensible		No reportado	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Ácido nalidixico	597	96.9	2	.3	17	2.8	0	0.0
Amikacina	57	8.7	38	5.8	494	75.4	66	10.1
Ampicilina	12	1.8	0	0.0	1	.2	642	98.0
Ampisulbactam	79	12.1	3	.5	1	.2	572	87.3
Amoxicilina más ácido clavulanico	553	84.4	5	.8	0	0.0	97	14.8
Azteonam	51	7.8	0	0.0	1	.2	603	92.1
Cefaclor	182	27.8	0	0.0	0	0.0	473	72.2
Cefalotina	31	4.7	0	0.0	0	0.0	624	95.3
Cefepima	234	35.7	27	4.1	2	.3	392	59.8
Cefixima	63	9.6	0	0.0	0	0.0	592	90.4
Ceftazidina	574	87.6	1	.2	5	.8	75	11.5
Ceftriaxona	455	69.5	0	0.0	4	.6	196	29.9
Cefotaxima	206	31.5	0	0.0	0	0.0	449	68.5
Cefoxitima	16	2.4	0	0.0	0	0.0	639	97.6
Ciprofloxacina	517	78.9	4	.6	13	2.0	121	18.5
Clindamicina	1	.2	0	0.0	0	0.0	654	99.8
Cloranfenicol	0	0.0	0	0.0	1	.2	654	99.8
Eritromicina	1	.2	0	0.0	0	0.0	654	99.8
Ertapenem	22	3.4	2	.3	466	71.1	165	25.2
Gentamicina	293	44.7	0	0.0	208	31.8	154	23.5
Imipenem	7	1.1	0	0.0	608	92.8	40	6.1
Levofloxacina	234	35.7	0	0.0	15	2.3	406	62.0
Linezolid	0	0.0	0	0.0	4	.6	651	99.4
Meropenem	5	.8	1	.2	561	85.6	88	13.4
Nitrofurantoina	126	19.2	10	1.5	457	69.8	62	9.5
Ofloxacina	1	.2	0	0.0	1	.2	653	99.7
Oxacilina	1	.2	0	0.0	0	0.0	654	99.8
Penicilina g	0	0.0	0	0.0	0	0.0	655	100.0
Piperacilina	5	.8	2	.3	1	.2	647	98.8
Piperacilina tazobactam	42	6.4	215	32.8	283	43.2	115	17.6
Tetraciclina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	655	100.0
Trimetoprima sulfametoxazol	334	51.0	1	.2	71	10.8	249	38.0
Vancomicina	0	0.0	0	0.0	1	.2	654	99.8

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 - 2018

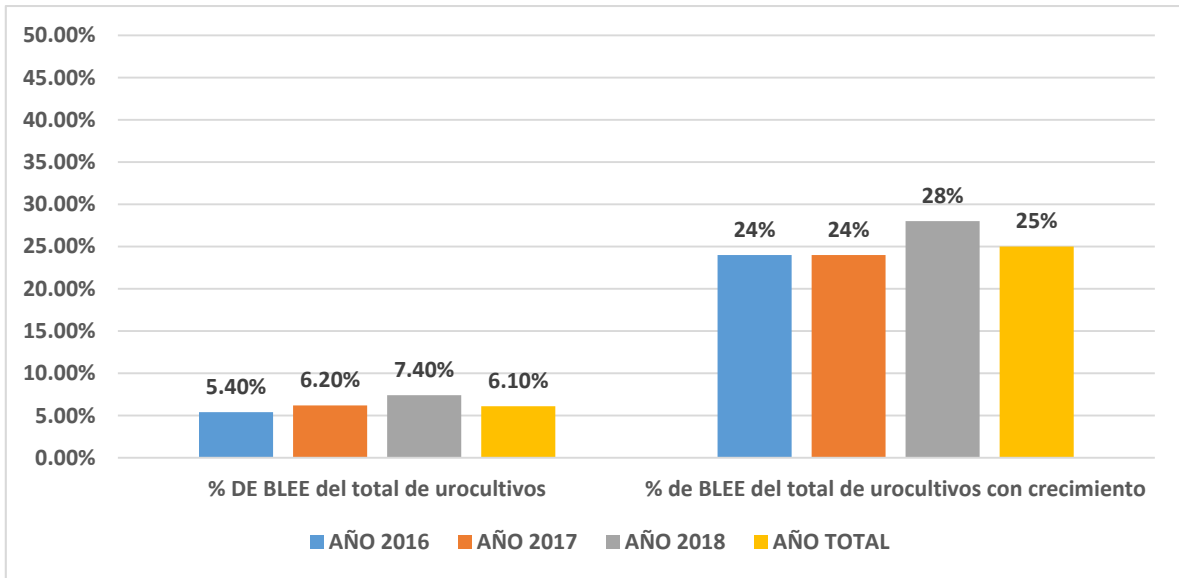
**Cuadro:** Susceptibilidad a fármacos según microorganismo aislado con mayor frecuencia en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.

	Escherichia coli								Klebsiella pneumoniae								Otros							
	R		I		S		NR		R		I		S		NR		R		I		S		NR	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ácido nalidixico	506	97.5	1	.2	12	2.3	0	0.0	62	92.5	1	1.5	4	6.0	0	0.0	29	96.7	0	0.0	1	3.3	0	0.0
<b>Amikacina</b>	<b>48</b>	<b>8.7</b>	<b>35</b>	<b>6.4</b>	<b>408</b>	<b>74.0</b>	<b>60</b>	<b>10.9</b>	<b>5</b>	<b>6.8</b>	<b>2</b>	<b>2.7</b>	<b>63</b>	<b>86.3</b>	<b>3</b>	<b>4.1</b>	<b>4</b>	<b>12.9</b>	<b>1</b>	<b>3.2</b>	<b>23</b>	<b>74.2</b>	<b>3</b>	<b>9.7</b>
Ampicilina	12	2.2	0	0.0	1	.2	538	97.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	100.0
Ampisulbactam	70	12.7	3	.5	0	0.0	478	86.8	8	11.0	0	0.0	1	1.4	64	87.7	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
Amoxicilina más ácido clavulánico	465	84.4	4	.7	0	0.0	82	14.9	60	82.2	0	0.0	0	0.0	13	17.8	28	90.3	1	3.2	0	0.0	2	6.5
Azteonam	46	8.3	0	0.0	1	.2	504	91.5	4	5.5	0	0.0	0	0.0	69	94.5	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
Cefaclor	165	29.9	0	0.0	0	0.0	386	70.1	14	19.2	0	0.0	0	0.0	59	80.8	3	9.7	0	0.0	0	0.0	28	90.3
Cefalotina	29	5.3	0	0.0	0	0.0	522	94.7	2	2.7	0	0.0	0	0.0	71	97.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	100.0
Cefepima	195	35.4	22	4.0	2	.4	332	60.3	28	38.4	4	5.5	0	0.0	41	56.2	11	35.5	1	3.2	0	0.0	19	61.3
Cefixima	56	10.2	0	0.0	0	0.0	495	89.8	5	6.8	0	0.0	0	0.0	68	93.2	2	6.5	0	0.0	0	0.0	29	93.5
Ceftazidina	486	88.2	1	.2	4	.7	60	10.9	59	80.8	0	0.0	1	1.4	13	17.8	29	93.5	0	0.0	0	0.0	2	6.5
Ceftriaxona	386	70.1	0	0.0	3	.5	162	29.4	52	71.2	0	0.0	1	1.4	20	27.4	17	54.8	0	0.0	0	0.0	14	45.2
Cefotaxima	171	31.0	0	0.0	0	0.0	380	69.0	27	37.0	0	0.0	0	0.0	46	63.0	8	25.8	0	0.0	0	0.0	23	74.2
Cefoxitima	10	1.8	0	0.0	0	0.0	541	98.2	5	6.8	0	0.0	0	0.0	68	93.2	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
Ciprofloxacina	439	79.7	1	.2	8	1.5	103	18.7	54	74.0	3	4.1	3	4.1	13	17.8	24	77.4	0	0.0	2	6.5	5	16.1
Clindamicina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
Cloranfenicol	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2	30	96.8
Eritromicina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
<b>Ertapenem</b>	<b>15</b>	<b>2.7</b>	<b>1</b>	<b>.2</b>	<b>398</b>	<b>72.2</b>	<b>137</b>	<b>24.9</b>	<b>3</b>	<b>4.1</b>	<b>1</b>	<b>1.4</b>	<b>50</b>	<b>68.5</b>	<b>19</b>	<b>26.0</b>	<b>4</b>	<b>12.9</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>18</b>	<b>58.1</b>	<b>9</b>	<b>29.0</b>
Gentamicina	239	43.4	0	0.0	181	32.8	131	23.8	41	56.2	0	0.0	13	17.8	19	26.0	13	41.9	0	0.0	14	45.2	4	12.9
<b>Imipenem</b>	<b>4</b>	<b>.7</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>510</b>	<b>92.6</b>	<b>37</b>	<b>6.7</b>	<b>3</b>	<b>4.1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>70</b>	<b>95.9</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>28</b>	<b>90.3</b>	<b>3</b>	<b>9.7</b>
Levofloxacina	201	36.5	0	0.0	11	2.0	339	61.5	23	31.5	0	0.0	4	5.5	46	63.0	10	32.3	0	0.0	0	0.0	21	67.7
Linezolid	0	0.0	0	0.0	3	.5	548	99.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2	30	96.8
<b>Meropenem</b>	<b>2</b>	<b>.4</b>	<b>1</b>	<b>.2</b>	<b>479</b>	<b>86.9</b>	<b>69</b>	<b>12.5</b>	<b>2</b>	<b>2.7</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>65</b>	<b>89.0</b>	<b>6</b>	<b>8.2</b>	<b>1</b>	<b>3.2</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>17</b>	<b>54.8</b>	<b>13</b>	<b>41.9</b>
<b>Nitrofurantoina</b>	<b>63</b>	<b>11.4</b>	<b>6</b>	<b>1.1</b>	<b>429</b>	<b>77.9</b>	<b>53</b>	<b>9.6</b>	<b>50</b>	<b>68.5</b>	<b>3</b>	<b>4.1</b>	<b>14</b>	<b>19.2</b>	<b>6</b>	<b>8.2</b>	<b>13</b>	<b>41.9</b>	<b>1</b>	<b>3.2</b>	<b>14</b>	<b>45.2</b>	<b>3</b>	<b>9.7</b>
Ofloxacina	1	.2	0	0.0	0	0.0	550	99.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2	30	96.8
Oxacilina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	1	3.2	0	0.0	0	0.0	30	96.8
Penicilina g	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	100.0
Piperacilina	4	.7	2	.4	0	0.0	545	98.9	1	1.4	0	0.0	1	1.4	71	97.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	100.0
Piperacilina tazobactam	32	5.8	178	32.3	245	44.5	96	17.4	7	9.6	32	43.8	25	34.2	9	12.3	3	9.7	5	16.1	13	41.9	10	32.3
Tetraciclina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	31	100.0
Trimetoprima sulfametoxazol	269	48.8	1	.2	65	11.8	216	39.2	40	54.8	0	0.0	5	6.8	28	38.4	25	80.6	0	0.0	1	3.2	5	16.1
Vancomicina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	551	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	73	100.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2	30	96.8

Fuente: Sistema de registro de epidemiología – HMEDADB 2016 – 2018

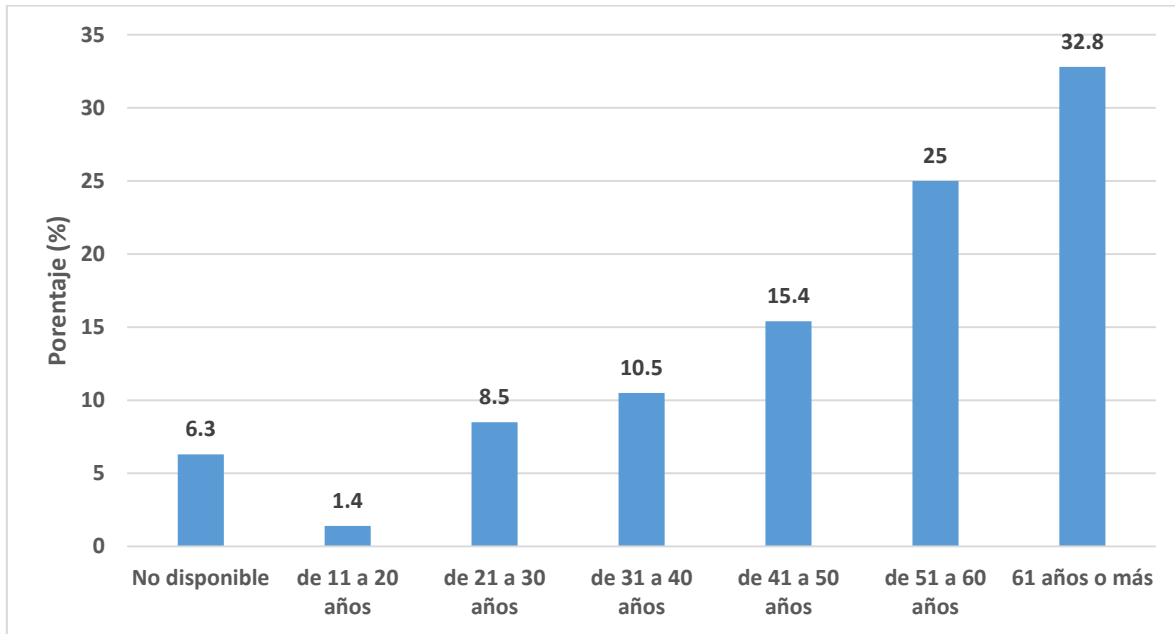
## Gráficos

**Gráfico 1:** Frecuencia de paciente con urocultivo positivo para crecimiento de cepas productoras de BLEE, en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 2018



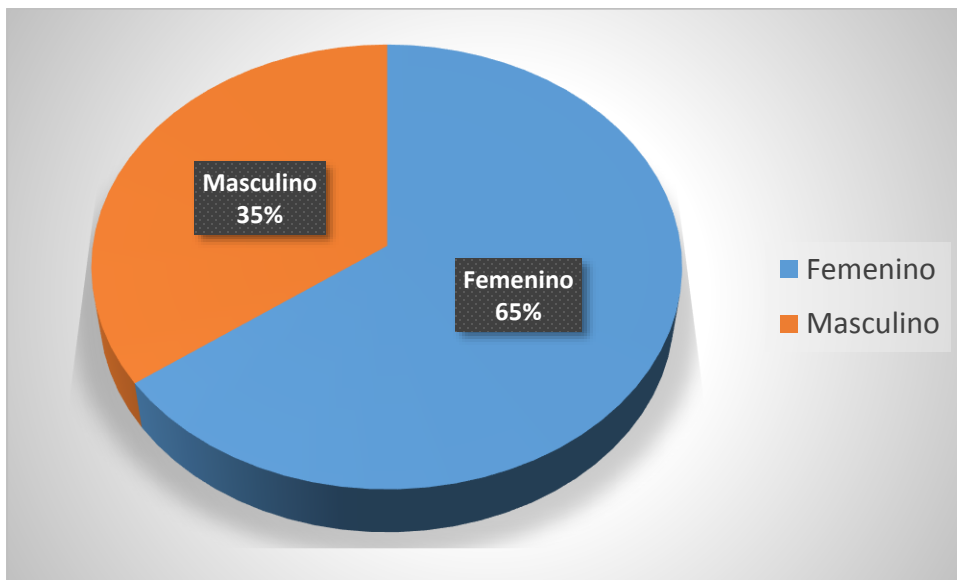
Fuente: Cuadro 1

**Gráfico 2:** Grupo de edad paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.



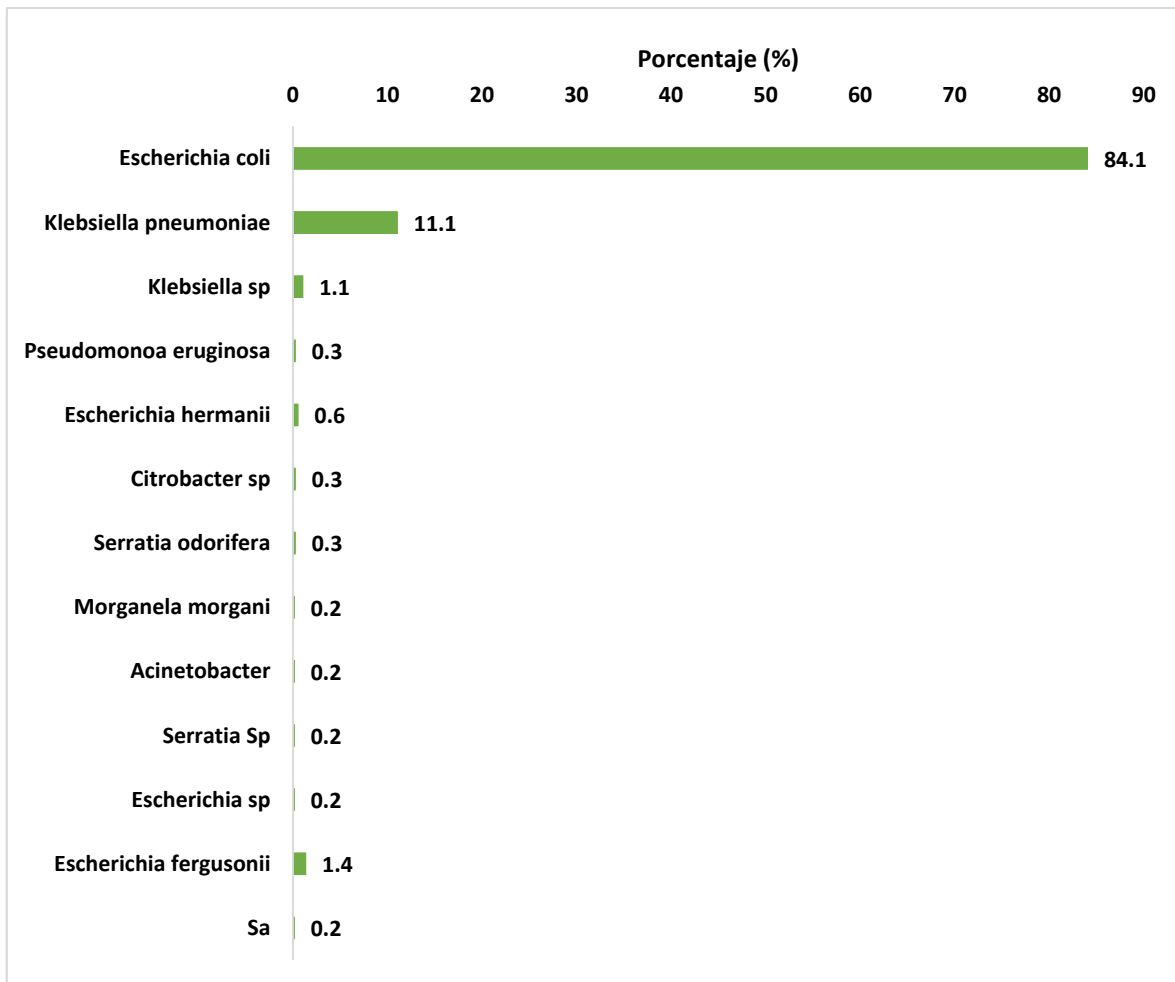
Fuente: Cuadro 3

**Gráfico 3:** Distribución por sexo de paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.



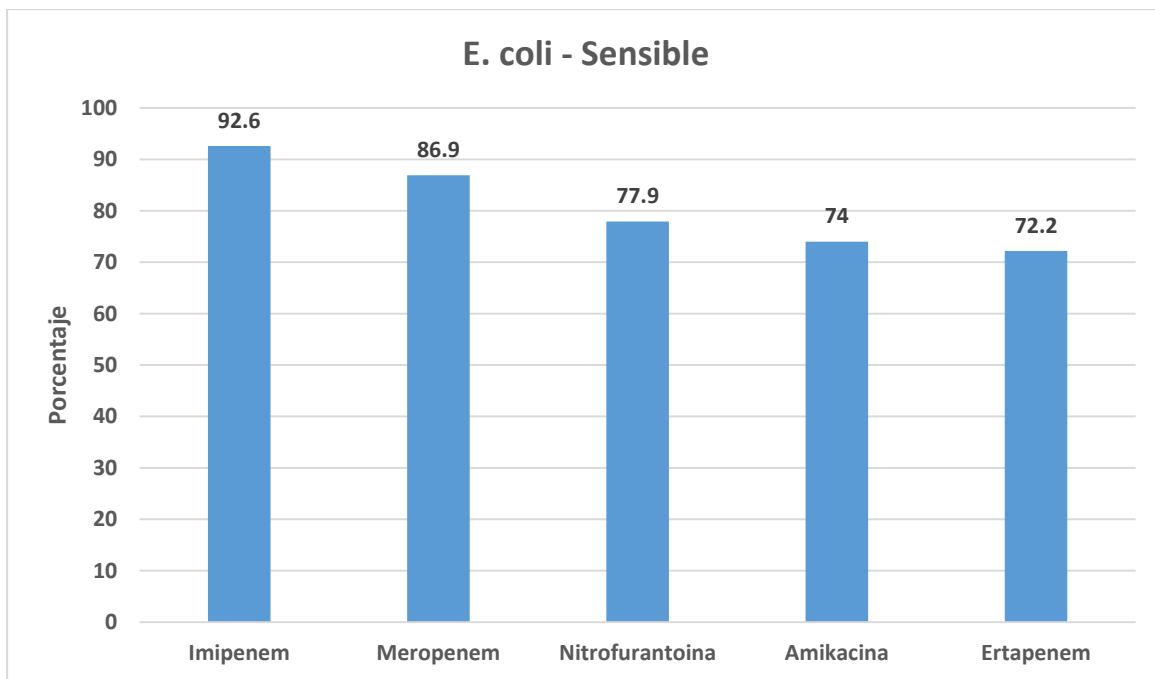
Fuente: Cuadro 4

**Gráfico 4:** Microorganismo aislado en paciente con urocultivo positivo para cepas productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.



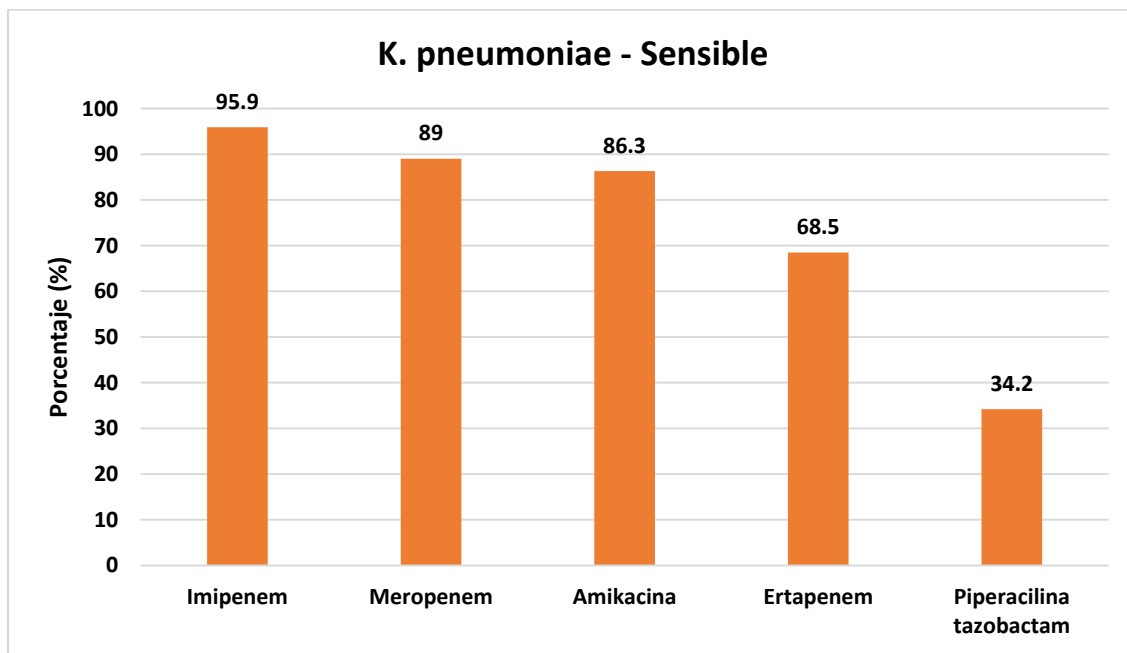
Fuente: Cuadro 6

**Gráfico 5:** Fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de **Escherichia coli** productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.



Fuente: Cuadro 11A

**Gráfico 6:** Fármacos con mayor tasa de sensibilidad en paciente con urocultivo positivo para cepas de **Klebsiella pneumoniae** productoras de BLEE, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños 2016-2018.



Fuente: Cuadro 12A



## Instrumento de recolección de datos

**Datos generales: Perfil microbiológico y de susceptibilidad en pacientes con urocultivos positivos para enterobacterias productoras de betalactamasa en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños entre el 2016 y el 2018.**

### I.

1. Ficha No.: \_\_\_\_\_
2. Número de expediente: \_\_\_\_\_
3. Edad: \_\_\_\_\_
4. Sexo: \_\_\_\_\_ a) Masculino    b) Femenino
5. Localización: \_\_\_\_\_
6. Fecha de la muestra: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### II. Resultado del urocultivo:

7. Micro-organismo: \_\_\_\_\_
8. Resultados del antibiograma:
- 9.

Antibióticos	Resistente	Intermedio	Sensible	Sin dato

10. Orina, conteo de colonia (ufc/ml): \_\_\_\_\_
11. Presencia de BLEE: \_\_\_\_\_ a) Positivo    b) Negativo
12. BLEE, resistencia: \_\_\_\_\_
13. Comentario: \_\_\_\_\_