

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de la Salud  
“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**RESISTENCIA ENZIMÁTICA A BETALACTÁMICOS EN  
*Escherichia coli* AISLADAS DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA**

**Silvia Chilón Yopla  
Luz Maribel Guevara Llanos**

**Asesor (a):**

**Dra. Q.F. Jéssica Nathalie Bardales Valdivia**

**Co-asesor:**

**Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto**

**Cajamarca – Perú**

**Julio – 2020**

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”**  
**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**RESISTENCIA ENZIMÁTICA A BETALACTÁMICOS EN**  
***Escherichia coli* AISLADAS DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL**  
**HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA**

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título  
Profesional de Químico Farmacéutico

**Bach. Silvia Chilón Yopla**  
**Bach. Luz Maribel Guevara Llanos**

**Asesor (a): Dra. Q.F. Jéssica Nathalie Bardales Valdivia**

**Co-asesor: Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto**

**Cajamarca – Perú**

**Julio - 2020**

**COPYRIGHT © 2020 by**  
**SILVIA CHILÓN YOPLA**  
**LUZ MARIBEL GUEVARA LLANOS**  
**Todos los derechos reservados**

## PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR:

De conformidad con el reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, sometemos a su evaluación y elevado criterio profesional la tesis intitulada:

**Resistencia enzimática a betalactámicos en *Escherichia coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca**, con la cual aspiramos obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Es propicia esta oportunidad para manifestar nuestro más sincero reconocimiento a nuestra Alma máter y a toda su plana docente, que con su capacidad y su buena voluntad contribuyeron a nuestra formación profesional.

Señores miembros del jurado, dejamos a su disposición la presente tesis para su evaluación y sugerencias.

Cajamarca, Julio del 2020.

-----  
Silvia Chilón Yopla  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUIMICA

-----  
Luz Maribel Guevara Llanos  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUIMICA

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**“DR. WILMAN RUIZ VIGO”**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

**“Resistencia enzimática a betalactámicos en *Escherichia coli* aisladas  
de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca”**

**JURADO EVALUADOR**

-----  
Mg. Blgo. Héctor Emilio Garay Montañez  
**(PRESIDENTE)**

-----  
Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda  
**(SECRETARIA)**

-----  
Dra. Q.F. Jéssica Nathalie Bardales Valdivia  
**(VOCAL)**

## **DEDICATORIA**

A Dios por ser mi guía, por haberme enseñado el amor, la fe y la esperanza para poder ser más fuerte cada momento de mi vida.

A mis padres Demetrio y Sebastiana, por darme la vida, por su apoyo, confianza, enseñanza y por sus consejos en todo lo necesario para cumplir mis objetivos como persona.

A mis hermanos Marlene, Jaime, Wilson, Ernesto, Elard y Ronal por estar siempre presente acompañándome en cada paso que doy.

A mi hijo César Augusto, por ser mi inspiración y mi fuente de motivación para poder superarme en cada momento de mi vida, para poder ser un ejemplo para él.

*Silvia*

## **DEDICATORIA**

A la memoria de mis padres, por el apoyo incondicional que me brindaron durante toda mi vida universitaria, por ayudarme a lograr uno de mis sueños y por creer en mí.

A mis hijos por ser mi inspiración para así poder superarme y lograr cumplir mis metas.

*Maribel*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por su inmenso amor por nosotras y nuestras familias, por darnos la vida, la fortaleza, el entendimiento y el conocimiento necesario para sobresalir exitosamente en la carrera profesional que nos hemos trazado.

A la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo y plana Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica, por ser una institución que siempre nos brindó la educación necesaria y que nos formó profesionalmente.

A nuestra asesora Dra. Q.F. Jéssica Nathalie Bardales Valdivia y a nuestro Co-asesor Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto, quienes con su apoyo y experiencia han estado como guía idónea, durante todo el proceso en que se ha llevado la realización de nuestra tesis.

Al jurado evaluador de tesis, Mg. Blgo. Héctor Emilio Garay Montañez, Dra. Q.F. Jéssica Nathalie Bardales Valdivia y Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda, por sus aportes durante nuestra investigación.

*Silvia y Maribel*



## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la resistencia enzimática a betalactámicos en cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC). Se obtuvieron 86 cepas de pacientes atendidos en los servicios de consultorio externo, materno, emergencia y medicina. Las cepas fueron aisladas e identificadas en el laboratorio del HRDC y, luego nos fueron proporcionadas para fines del estudio.

Las cepas fueron reactivadas en agar MacConkey y los antibiogramas se realizaron por el método de difusión en agar de doble disco. Se colocó un disco de amoxicilina + ácido clavulánico de 20/10µg (AMC) en el centro de cada placa y alrededor de éste se colocaron discos de ceftazidima de 30 µg (CAZ), cefotaxima de 30 µg (CTX), cefoxitina 30 µg (FOX) e imipenem de 30 µg (IMP). Los resultados del estudio mostraron que el 12,8 % de las cepas de *Escherichia coli* produjeron resistencia enzimática a betalactámicos (producción de Betalactamasas de Espectro Extendido), observando halos de inhibición distorsionados entre el disco de amoxicilina + ácido clavulánico y los demás antibióticos betalactámicos ya mencionados; que de acuerdo al intervalos de confianza se infiere que las cepas de *Escherichia coli* productoras de enzimas betalactamasas estarían en el rango de la estimación de proporciones poblacionales (12,8 %), con un nivel de confiabilidad del 95 %.

Se concluye que el 12,8 % de las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el HRDC presentaron resistencia enzimática a betalactámicos.

**Palabras Claves:** Resistencia enzimática, antibiograma, *Escherichia coli*

## ABSTRACT

The objective of this research work was to determine the enzymatic resistance to beta-lactams in strains of *Escherichia coli* isolated from patients treated at the Regional Teaching Hospital of Cajamarca (HRDC). 86 strains of patients treated in the external consultations, maternal, emergency and medical services were obtained. The strains were isolated and identified in the HRDC laboratory, and then they were provided for the purpose of the study.

The strains were reactivated in MacConkey agar and the antibiograms were performed by the double disc agar diffusion method. A disc of amoxicillin + clavulanic acid of 20/10µg (AMC) was placed in the center of each plate and around it were placed discs of ceftazidime of 30 µg (CAZ), cefotaxime of 30 µg (CTX), ceftiofex of 30 µg (FOX) and imipenem of 30 µg (IMP). The results showed that 12.8% of *Escherichia coli* strains produced enzymatic resistance to beta-lactams (production of Extended Spectrum Betalactamases), observing distorted inhibition halos between the amoxicillin + - clavulanic acid disc and the other beta-lactam antibiotics already mentioned; according to the confidence intervals, it is inferred that the *Escherichia coli* strains producing beta-lactamase enzymes would be in the range within of estimated population proportions (12.8%), with a 95% reliability level. Therefore, it is concluded that 12.8% of the *Escherichia coli* strains obtained from patients treated at the HRDC presented enzymatic resistance to beta-lactams.

**Keywords:** Enzymatic resistance, antibiogram, *Escherichia coli*.

# ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>iii</b>
<b>JURADO EVALUADOR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>v</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>vii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>INDICE</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>xii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>5</b>
2.1. Teorías que sustentan la investigación .....	5
2.2. Bases teóricas .....	7
<b>III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>30</b>
3.1- Unidad de análisis, universo y muestra .....	30
3.2. Métodos de investigación .....	31
3.3. Técnicas de investigación .....	31
3.4. Instrumentos, equipos, materiales, reactivos y medios de cultivo.....	344
3.5. Técnicas de Análisis de datos:.....	35
3.6. Aspectos éticos de la investigación: .....	366
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b> .....	<b>52</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	<b>57</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	<b>58</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	<b>59</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>699</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Número de cepas de <i>E. coli</i> obtenidas de diferentes servicios del HRDC.....	37
Tabla 2: Comparación del N° de cepas de <i>E. coli</i> obtenidas por mes. ....	388
Tabla 3: Porcentaje de cepas de <i>E. coli</i> resistentes a betalactámicos. En esta tabla observamos que el mayor porcentaje de resistencia a betalactámicos se obtuvo para amoxicilina + ác. clavulánico. ....	399
Tabla 4: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a cefoxitina (FOX), de las cepas de <i>E. coli</i> de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC.....	40
Tabla 5: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a ceftazidima (CAZ), de las cepas de <i>E. coli</i> aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC .....	42
Tabla 6: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a cefotaxima (CTX), de las cepas de <i>E. coli</i> aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC.....	44
Tabla 7: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a imipenem (IMP), de las cepas de <i>E. coli</i> aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC .....	46
Tabla 8: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a amoxicilina + ác. clavulánico (AMC), de las cepas de <i>E. coli</i> aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC .....	48
Tabla 9: % de cepas de <i>E. coli</i> productoras de BLEE, obtenidas del HRDC.....	511

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de cepas de <i>E. coli</i> obtenidas de diferentes servicios del HRDC...	37
Gráfico 2: Número de cepas de <i>E. coli</i> obtenidas por mes.....	38
Gráfico 3: % de cepas de <i>E. coli</i> resistentes a betalactámicos utilizados.....	39
Gráfico 4: % de sensibilidad y resistencia a cefoxitina (FOX), de las cepas de <i>E. coli</i> .	41
Gráfico 5: % de sensibilidad y resistencia a Ceftazidima (CAZ) de cepas de <i>E. coli</i> .	43
Gráfico 6: % de sensibilidad y resistencia a cefotaxima (CTX) de cepas de <i>E. coli</i> ....	45
Gráfico 7: % de sensibilidad y resistencia a imipenem (IMP) de las cepas de <i>E. coli</i> ...	47
Gráfico 8: % de sensibilidad y resistencia a amoxicilina + ác. clavulánico (AMC) de las cepas de <i>E. coli</i> .....	49
Gráfico 9: % de cepas de <i>E. coli</i> productoras de BLEE, obtenidas del HRDC.....	51

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A. Tinción de Gram de <i>E. coli</i> . B. Estructura antigénica a enterobacterias..	111
Figura 2: Mecanismo de acción de la penicilina. ....	13
Figura 3: Estructura química de cefalosporinas .....	14
Figura 4: Estructura química de C1G.....	15
Figura 5: Estructura química de C2G.....	16
Figura 6: Estructura química de C3G.....	17
Figura 7: Estructura química de C4G .....	18
Figura 8: Monobactamas o Monobactams .....	19
Figura 9: Carbapenemas o Carpenems .....	20
Figura 10: Mecanismo de acción de los betalactámicos.....	23

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos que han intervenido en forma predominante desde la existencia de la humanidad<sup>1</sup>. Las personas de clase baja han sido hasta hoy las más perjudicadas en la salud por no contar con los medios económicos para poder cumplir los tratamientos adecuadamente. Este problema podría llegar a ser una amenaza para las personas más vulnerables de nuestra sociedad, trayendo como consecuencia muertes en los centros hospitalarios<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista de la Salud Pública las bacterias pueden crear resistencia a los antimicrobianos y uno de los mecanismos que se dan a pesar del tiempo puede definirse como la capacidad que tiene un microorganismo para crecer en presencia de ellos<sup>3</sup>. El uso de antibióticos ha sido muy importante para salvar numerosas vidas, pero el fracaso terapéutico, que viene a ser la capacidad que tiene una bacteria de resistir a ciertas concentraciones de un antibiótico, ha llegado a incrementar la morbi-mortalidad<sup>4</sup>.

Las causas de la resistencia a los antimicrobianos son diversas, entre ellas tenemos por parte de los prescriptores, la falta de información, no utilizar guías prácticas clínicas basada en evidencias o el temor al fracaso terapéutico. Al ser dispensados, errores en la interpretación de la prescripción médica y expendio sin receta médica. Además, en la actualidad unos de los factores que ha tomado un papel muy importante en esta causa vendrían a ser la publicidad y la deficiencia en los aspectos regulatorios. Con respecto al paciente podrían influir sus creencias, la falta de

cumplimiento del tratamiento, dejarse llevar por la publicidad, automedicarse, entre otros factores<sup>5, 6</sup>.

Las Enterobacteriaceae son una familia de bacterias Gram negativas, las cuales producen gran variedad de enfermedades, forman parte de la microbiota intestinal y también de otros órganos en el ser humano. Son agentes infecciosos y con el tiempo han desarrollado un problema asociado a la morbi-mortalidad en la salud de la población, pero *Escherichia coli*, es frecuentemente citada como uno de los más importantes<sup>7</sup>.

*Escherichia coli*, es la especie que se presenta con mayor frecuencia y el principal agente patógeno desde el punto de vista clínico, responsable de gran diversidad de enfermedades como infecciones urinarias y del tracto gastrointestinal, peritonitis, septicemia, absceso, meningitis, endocarditis, neumonía, en el ser humano y en los animales de sangre caliente; problemas continuos que ocasionan el uso de antimicrobianos en los pacientes internados y atendidos ambulatoriamente<sup>8, 9</sup>.

Uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana y el más importante que se ha encontrado frente a los diferentes tipos de betalactámicos, es la producción de enzimas de configuración plasmídica producidas por enterobacterias, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), siendo el principal y más prevalente en todo el mundo<sup>10</sup>. Estas enzimas son capaces de inactivar a las penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, a las oximino - cefalosporinas y al aztreonam<sup>11</sup>.



La aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son producidas por los bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, siendo más frecuente en las bacterias de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las cuales se presentan con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados<sup>12</sup>.

Por lo dicho anteriormente, se planteó la siguiente interrogante:

¿En qué porcentaje producen resistencia enzimática a betalactámicos las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca?

### **Objetivo general**

- ❖ Determinar la resistencia enzimática a betalactámicos de las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

### **Objetivos específicos**

- ❖ Determinar en qué servicio del HRDC se aislaron mayor cantidad de cepas de *Escherichia Coli*.
- ❖ Determinar la cantidad de cepas de *Escherichia coli* obtenidas por mes, de pacientes atendidos en el HRDC.
- ❖ Determinar el porcentaje de cepas de *Escherichia coli* resistentes a los betalactámicos.

- ❖ Determinar fenotípicamente la producción de betalactamasas de las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Por lo tanto, se planteó la siguiente hipótesis:**

Las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, producen resistencia enzimática a betalactámicos.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Teorías que sustentan la investigación

**Tejada P et al (2015)**<sup>13</sup> Demostraron que de 3 149 muestras obtenidas de pacientes con infecciones bacterianas atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión-Perú, 29,4 % fueron productoras de BLEE. En el grupo de las BGN-BLEE (Bacilos Gram Negativos – Betalactamasas de Espectro Extendido), tanto *E. coli* (72,4 %) como *Klebsiella sp.* (20 %) fueron las más prevalente y se encontraron en mayor proporción en mujeres (70,8 %).

**Pereira A et al (2016)**<sup>14</sup> Observaron que las infecciones bacterianas productoras de BLEE se originaron en un Hospital Europeo, proceso que surgiría cuando existe presión selectiva de ciertos antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación (C3G).

**Jiménez G et al (2017)**<sup>15</sup> Aislaron 9 772 cepas de *Escherichia coli*, (*E. coli*) 1 784 de *Klebsiella pneumoniae* y 248 de *Klebsiella oxytoca*, de 95 399 muestras. Observaron que la prevalencia media de *E. coli* BLEE fue del 10,5 %, con escasas oscilaciones y que las mayores resistencias ocurrieron a ciprofloxacino (89,5 %) y cotrimoxazol (94,7 %), y las menores a Imipenem, Fosfomicina y nitrofurantoína fueron muy activos sobre *E. coli* BLEE.

**García A et al (2011)**<sup>16</sup> Analizaron los factores predictivos de bacteriemia por *E. coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) frente a *E. coli* no productor de BLEE y su repercusión en la mortalidad. Concluyeron que el tratamiento empírico inadecuado era más frecuente en pacientes con bacteriemia por *E. coli* BLEE (67%).

**Pereira A et al (2016)**<sup>17</sup> Determinaron la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios (88,1 %) e internados (11,9 %) en 481 pacientes atendidos en el año 2012. Para el estudio utilizaron dos métodos fenotípicos para la determinación de BLEE; sinergismo de doble disco y el de disco combinado. En sus resultados obtuvieron con mayor frecuencia a *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*. Confirmaron la producción de BLEE por ambos métodos en 47 enterobacterias (9,8 %), produciendo BLEE con mayor frecuencia *K. pneumoniae* (30,8 %), preferentemente sobre las cefotaximas, seguida de *E. coli* (6,6 %). Observaron que todas las cepas que producían BLEE demostraron tener actividad cefotaximasa.

**Lezameta L et al (2010)**<sup>18</sup> Compararon cuatro métodos fenotípicos para detectar beta-lactamasas de espectro extendido, entre ellos se usó el test confirmatorio BLEE - Método de Jarlier (Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología) en el que inocularon las placas de agar Mueller Hinton con las cepas sospechosas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Colocaron un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) (20/10 µg) en el centro de una placa de Petri con agar Mueller Hinton y alrededor, a 25 mm de distancia, discos de CAZ (30 µg/dL), CTX (30 µg) y FEP (30 µg), adicional a ellos utilizaron discos de ATM (30 µg) y CRO (30 µg). Obtuvieron como resultado la presencia de BLEE observando un efecto de huevo, cola de pez o balón de fútbol americano.

## 2.2. Bases teóricas

### 2.2.1. Epidemiología

El Instituto de Medicina de los EE.UU. define el concepto de enfermedades infecciosas para referirse a las enfermedades descubiertas y las ya conocidas, que se consideraban controladas o casi desaparecidas pero que al emerger, entre los años 70 y 80 volvieron los peligros suscitados por las enfermedades infecciosas que al tener un rebrote aparecieron con ella muchas bacterias como *E. coli*, las cuales tuvieron diferentes medios de transmisión siendo más frecuentes en las hamburguesas y la carne de vacuno. Además, el uso indiscriminado de los antibióticos ha ocasionado resistencia, provocando así el aumento de infecciones en pacientes<sup>19</sup>.

La mayoría de infecciones por enterobacterias se da especialmente en el género *E. coli*, apareciendo en forma intrahospitalaria. De esta manera surge un gran problema de salud por su elevada prevalencia y frecuencia, así mismo formándose una resistencia bacteriana, que por lo general se presenta en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes críticos con heridas quirúrgicas de piel y mucosa<sup>20, 21</sup>.

*E. coli* es una bacteria oportunista que se asocia a una gran variedad de procesos infecciosos como sepsis, infecciones del tracto urinario, meningitis, infecciones

de heridas etc., que podrían asociarse al consumo de alimentos o agua contaminada, con heces fecales<sup>4</sup>.

En las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mucha importancia como agentes causantes de infecciones intrahospitalarias (IIH) e infecciones oportunistas en pacientes debilitados, debido a su ubicuidad dentro y fuera del hospedero<sup>21</sup> ya que han desarrollado fenotipos de resistencia bastante amplios frente a los antimicrobianos betalactámicos<sup>49</sup> Esta resistencia se ha reportado en prácticamente todo el mundo, principalmente frente a cefalosporinas de tercera generación (C3G)<sup>22, 23</sup>.

### **2.2.2. Etiología**

La familia Enterobacteriaceae está integrada por más de 40 géneros y cientos de especies y subespecies de las cuales pocas producen infecciones y algunas son oportunistas, siendo *E. coli* una de las especies con mayor frecuencia de muestras clínicas humanas<sup>9</sup>. Es un grupo grande y heterogéneo de bacterias Gram negativas, su localización habitual como saprofitos es en el tubo digestivo, encontrándose en forma universal en el agua, suelo y vegetación, además de formar parte de la microbiota de animales y humanos<sup>9, 24</sup>.

### 2.2.3. Clasificación

Desde el punto de vista taxonómico su clasificación es la siguiente:

<b>Phylum</b>	Proteobacteria
<b>Clase</b>	Gammaproteobacteria
<b>Orden</b>	Enterobacteriales
<b>Familia</b>	Enterobacteriaceae
<b>Género</b>	<i>Escherichia</i>
<b>Especie</b>	<i>Escherichia coli</i> .

### 2.2.4. *Escherichia coli* (*E. coli*)

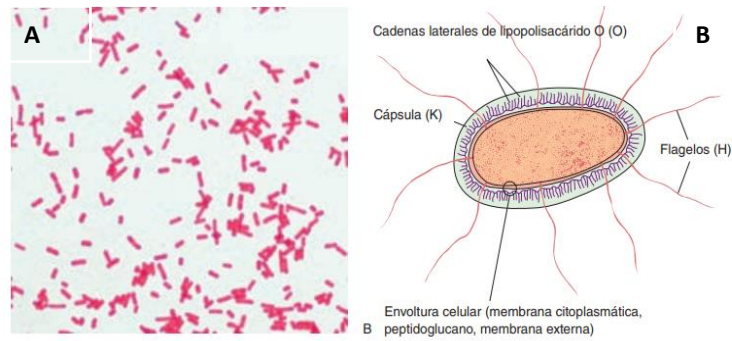
*E. coli* es la bacteria más conocida y prevalente dentro de la familia Enterobacteriaceae, que a su vez constituye el grupo más grande y heterogéneo de bacilos Gram negativos de importancia médica, son más frecuentes en países en vías de desarrollo y mayormente en la población infantil<sup>25</sup>. Es un microorganismo que prevalece y permanece en el colon del hombre, ocasionando infecciones muy frecuentes y con el transcurso del tiempo viene siendo una bacteria resistente, un hecho importante que aun con nuevos antibióticos disponibles siguen siendo microorganismos multirresistentes y cada vez más frecuente<sup>26</sup>.

*E. coli* es un bacilo corto Gram negativo, mide aproximadamente 0,5 - 1  $\mu\text{m}$ , las cepas fermentan glucosa, son anaerobios facultativos, reducen nitratos, no forman esporas, son oxidasa negativos (sin citocromooxidasa) y son catalasa positivos<sup>2</sup>. La mayoría de cepas crecen a 37 °C, aunque algunas crecen mejor

entre 25 - 30 °C, algunas además son móviles con flagelos peritricos, tienen una enorme variabilidad genética y compleja estructura antigénica, expresan diversos factores de virulencia, endotoxinas, exotoxinas, etc. codificados en genes cromosomales y plasmídicos, que pueden contener además genes de resistencia antibiótica<sup>27</sup>.

*E. coli* se relaciona en cuadros de gastroenteritis y en infecciones extra intestinales como las del tracto urinario (ITU), meningitis (sobre todo en niños menores de un mes), bacteriemias e infecciones intraabdominales, las cepas de *E. coli* que producen gastroenteritis se clasifican en cinco grupos: *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroagregativa (ECEA), *E. coli* enterohemorrágica (ECEH) y *E. coli* enteroinvasiva (ECEI). Los tres primeros son los causantes de una diarrea secretora que afecta al intestino delgado, mientras que los dos últimos afectan al intestino grueso. *E. coli* uropatógena es responsable del 80 % de las infecciones de la vía urinaria, son cepas procedentes del intestino, caracterizadas por su serotipo denominado uropatógeno<sup>28</sup>.





**Figura 1: A. Tinción de Gram de *E. coli*. B. Estructura antigénica a enterobacterias.**

**Fuente:** Jawetz, Meinick, Adelberg. Microbiología médica. 25° edición sección III. Bacteriología 145: 213-214<sup>29</sup>.

### 2.2.5. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE son una familia de enzimas, formadas por bacilos Gram negativos, principalmente enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, tienen una frecuencia más alta de producción de BLEE<sup>29</sup> y tratados con antimicrobianos frente a una resistencia, adquiere un resultado de mortalidad elevada de 30 % hasta 100 %<sup>30</sup>. Las BLEE son muy importantes ya que con frecuencia son causa de infección y mortalidad, en especial en pacientes que se encuentran en hospitales y son atendidos ambulatoriamente<sup>31</sup>.

La resistencia en estas bacterias es típicamente originada por la adquisición de plásmidos que codifican la producción de BLEE, enzimas relativamente comunes en *E. coli*, aunque raras en otras Enterobacteriaceae que causan gastroenteritis<sup>32</sup>. La resistencia en estas bacterias también puede deberse a otra enzima tal como adenosín monofosfato cíclico (AmpC) codificada en su cromosoma; algunas cepas producen ambas enzimas a la vez, lo que les confiere resistencia a C3G y C4G, afortunadamente la mayoría de enterobacterias,

incluso productores de BLEE, permanecen susceptibles a carbapenémicos, y son pocos los reportes de cepas con este fenotipo resistente<sup>33</sup>.

#### **2.2.6. Los antibióticos betalactámicos y su estructura química.**

Los betalactámicos configuran el grupo de antimicrobianos más extenso de cuántos integran hoy el arsenal terapéutico frente a infecciones bacterianas son muy importantes clínicamente por su baja toxicidad y amplio espectro e incluyen penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas, monobactámicos e inhibidores de betalactamasas, entre otros<sup>34, 35</sup>.

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a estos antibióticos, la asociación de diferentes radicales a la estructura básica (núcleo de 2 anillos, incluyendo el anillo secundario) modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes subgrupos de betalactámicos, dentro de cada grupo o subgrupo, pequeñas alteraciones en la estructura química, son capaces de modificar las características del antibiótico como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a enzimas bacterianas<sup>12, 36</sup>.

#### **2.2.7. Clasificación y actividad antibacteriana de los betalactámicos**

##### **• Penicilinas**

Las penicilinas, naturales o semisintéticas, tienen un anillo betalactámico y un anillo tiazolidina que forman el ácido amino-penicilánico<sup>37</sup>. Para que sean activas es necesario que este ácido se encuentre íntegro, porque al romperse se convierte en ácido peniciloico que es inactivo<sup>38</sup>. Las

aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) tienen un espectro de actividad similar a la penicilina G y mejor actividad frente a enterobacterias y otros Gram negativos, agrupándose como penicilinas de amplio espectro<sup>8</sup>, muchas cepas de *E. coli* pueden ser sensibles a estos agentes antimicrobianos<sup>39</sup>. Estas penicilinas pueden ser protegidas de las betalactamasas cuando van unidas a inhibidores de enzimas, como el ácido clavulánico y el sulbactam<sup>38</sup>.

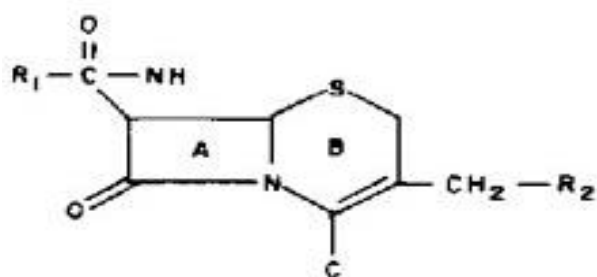
**Mecanismo de acción.** La penicilina impide la síntesis de la pared de los microorganismos al inhibir la enzima transpeptidasa, acción que evita la formación del peptidoglicano, y por lo tanto el entrecruzamiento de éste que da rigidez y fuerza a la pared de la bacteria. El peptidoglicano es un polímero formado por dos aminoazúcares alternantes: el N-acetil-glucosamina y el ácido N-acetil-murámico<sup>40</sup>.



**Figura 2: Mecanismo de acción de la penicilina.**

**Fuente:** Calvo A, Tiago J. Penicilinas, Cefalosporinas y Fluorquinolonas del ambulatorio a la hospitalización. Ciclo de Seminarios 2017<sup>41</sup>

### • Cefalosporinas



**Figura 3: Estructura química de cefalosporinas.**

**Fuente:** Guzmán M, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21(4): 285-298<sup>42</sup>.

Las cefalosporinas son de origen natural, productos de fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium* (actualmente *Acremonium chrysogenum*<sup>40</sup>). Contienen un núcleo constituido por ácido aminocefalosporánico, formado por un anillo betalactámico, unido a un anillo de dihidrotiazino, las modificaciones o sustituciones en sus posiciones da lugar a diversas cefalosporinas<sup>43</sup>, aunque todas comparten dos limitaciones fundamentales: la inactividad frente a estafilococos resistentes a meticilina y la baja o nula actividad frente a enterococos<sup>24</sup>.

El uso de estos fármacos bactericidas está extraordinariamente difundido en el mundo, no sólo por su baja toxicidad y amplio espectro, también por su versatilidad y en muchos casos favorables características farmacocinéticas<sup>37</sup>, estas características han estimulado su amplio uso y esto ha repercutido también en la difusión de las resistencias. Su actividad y espectro contra las bacterias Gram negativas ha mejorado en cada nueva generación, así tenemos<sup>24</sup>:

▪ **Cefalosporinas de Primera Generación (C1G):**

En conjunto, son fármacos muy activos contra Gram negativos sensibles (como la mayoría de *E. coli*). Cefalotina y la cefazolina son ejemplos importantes de este subgrupo betalactámico<sup>27</sup>.

Nombre genérico	Nombre comercial	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Cefazolina	Ancef, Kefzol			Na
Cefalotina	Keflin			Na
Cefapirina	Cefadyl			Na
Cefalexina	Keflex		CH <sub>3</sub>	H
Cefadroxilo	Duricef		CH <sub>3</sub>	H

**Figura 4: Estructura química de C1G.**

**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.

▪ **Cefalosporinas de Segunda Generación (C2G):**

En conjunto, estas moléculas incrementan su actividad frente a Gram negativos, pero con reducida utilidad frente a Gram positivos respecto a C1G<sup>42</sup>. La cefuroxima es un buen representante por su resistencia a la hidrólisis por algunas betalactamasas. Las cefamicinas como cefoxitina son un grupo independiente de C2G;

sin embargo, su resistencia a betalactamasas frente a las que se comportan también como potentes inductores y su excelente actividad frente a bacterias anaerobias y frente a Gram negativos equiparable a C2G, los convierte en una de las opciones más difundidas frente a infecciones mixtas antimicrobianas<sup>42</sup>.

Nombre genérico	Nombre comercial	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Cefazolina	Ancef, Kefzol			Na
Cefalotina	Keflin			Na
Cefapirina	Cefadyl			Na
Cefalexina	Keflex		CH <sub>3</sub>	H
Cefadroxilo	Duricef		CH <sub>3</sub>	H

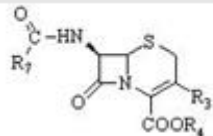
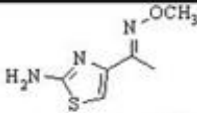
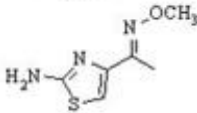
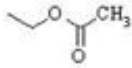
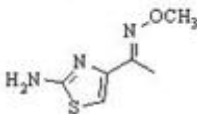
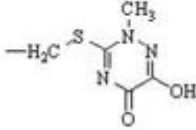
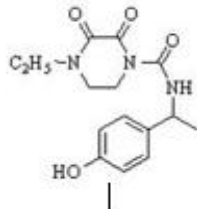
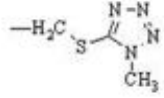
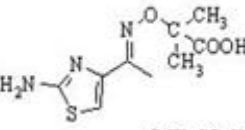

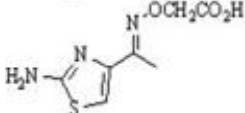
**Figura 5: Estructura química de C2G.**

**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.

▪ **Cefalosporinas de Tercera Generación (C3G):**

Los betalactámicos con mejor actividad frente a la mayoría de Gram negativos patógenos, son cefotaxima (CTX), ceftriaxona (CRO) y ceftazidima (CAZ) las C3G de referencia. Presentan sensibilidad

muy baja y potencial mínimo de inducción frente a la síntesis de betalactamasas<sup>27</sup>.

Nombre genérico	Nombre comercial	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
				
Ceftioxima	Cefizox		H	Na
Cefotaxima	Claforan			Na
Ceftriaxona	Rocephin			Na
Cefoperazona	Cefobid			H
Ceftazidima	Fortaz Ceftaz Tazicef Tazidima			H/ Na
Cefixima	Suprax		-CH=CH <sub>2</sub>	H

**Figura 6: Estructura química de C3G.**

**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos. Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.

▪ **Cefalosporinas de Cuarta Generación (C4G)<sup>44</sup>:**

Su estructura bipolar, por la cadena lateral de amonio cuaternario en posición tres le confiere una carga positiva y la carga negativa conferida por el núcleo carboxílico en posición cuatro, facilita su penetración a través de las porinas mejorando su comportamiento respecto a las C3G, sobre todo en Gram negativos resistentes. Cefepime (FEP) tiene espectro antibacteriano más amplio que C3G, incluyendo actividad frente a bacterias Gram positivas aerobias. Presenta estabilidad frente a hidrólisis por betalactamasas plasmídicas y cromosómicas, lo cual sugiere su utilidad en infecciones resistentes a cefalosporinas.

Nombre genérico	Nombre comercial	R <sub>7</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Cefazolina	Ancef, Kefzol			Na
Cefalotina	Keflin			Na
Cefapirina	Cefadyl			Na
Cefalexina	Keflex		CH <sub>3</sub>	H
Cefadroxilo	Duricef		CH <sub>3</sub>	H

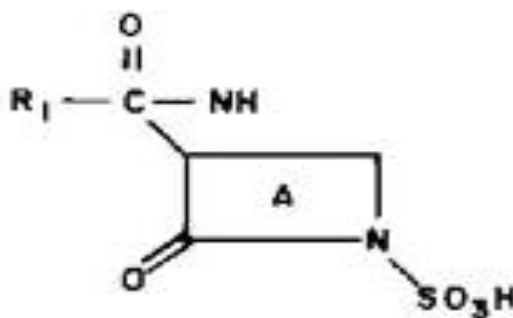
**Figura 7: Estructura química de C4G**

**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.



### • Monobactamas o Monobactams

Son monocíclicos activos exclusivamente frente a Gram negativos<sup>18</sup>. Solo presentan anillo betalactámico, es decir, no está fusionado a otro anillo secundario. El nitrógeno está unido a una molécula de ácido sulfúrico (-SO<sub>3</sub>H), que activa al anillo betalactámico y le confiere actividad antibacteriana. Dada su estructura simple se los produce sintéticamente, siendo el aztreonam (ATM) el único fármaco disponible de este grupo<sup>45</sup>.



**Figura 8: Monobactamas o Monobactams**

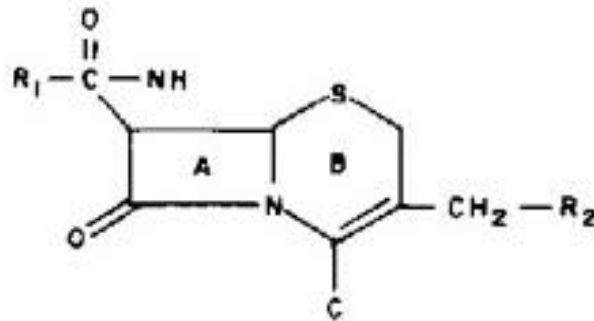
**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.

### • Carbapenemas o Carbapenems

Son los betalactámicos disponibles más activos y de más amplio espectro; sus representantes son: imipenem (IMP), meropenem (MEM) y ertapenem tienen características de espectro y actividades muy parecidas<sup>46</sup>. Estructuralmente, está formado por dos anillos condensados uno betalactámico y otro pirrolidínico, que comparten un nitrógeno; el segundo anillo define químicamente a las carbapenemas. A diferencia del anillo

tiazolidínico de las penicilinas poseen un átomo de carbono en lugar de uno de azufre y un enlace no saturado. Si bien las primeras carbapenemas fueron naturales, las que hoy son semisintéticas (MEM) o sintéticas (IMP)<sup>44</sup>.

Las carbapenemas tienen actividad frente a cepas productoras de BLEE resistentes y con frecuencia también frente a cepas hiperproductoras de cefalosporinasas cromosómicas resistente al resto de betalactámicos<sup>28</sup>. Estas características los convierten en fármacos de uso estrictamente hospitalario y restringido a casos que justifiquen su utilización, en brotes causados por bacterias multidrogasresistentes<sup>45</sup>.



**Figura 9: Carbapenemas o Carpenems.**

**Fuente:** Guzmán MA, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298<sup>42</sup>.

#### • Inhibidores de Betalactamasas

Compuestos con poca actividad antibacteriana intrínseca, pero de gran afinidad por betalactamasas (BL) de algunas bacterias, a las que se unen irreversiblemente, dejando la diana bacteriana libre para la acción del

antimicrobiano betalactámico al que se asocian, a la vez que impiden la inactivación enzimática de su anillo betalactámico<sup>46</sup>. El ejemplo clásico de estas sustancias lo constituye el ácido clavulánico, producto de *Streptomyces clavuligerus*, que presenta una estructura betalactámica análoga al núcleo penicilánico con la sustitución del azufre por un oxígeno que incrementa la reactividad de la molécula<sup>29</sup>.

El sulbactam y el tazobactam son sulfonas sintéticas derivadas del ácido penicilánico y al igual que el clavulánico tienen estructuras parecidas al anillo que la enzima bacteriana rompe, pero a diferencia de lo que sucedería con el antibiótico convencional, la enzima queda unida en forma permanente y no puede actuar sobre otras moléculas betalactámicas; el resultado de esta reacción es la destrucción del inhibidor y de la betalactamasa, hecho por el cual se les ha denominado “inhibidores suicidas”<sup>11</sup>.

Las combinaciones inhibidor - betalactámico más importantes y activas frente a microorganismos productores de betalactamasas, aunque con distinto grado de efectividad son: ampicilina - sulbactam, piperacilina - tazobactam (TZP) y amoxicilina + clavulanato (AMC)<sup>46</sup>.

### **Mecanismo de acción de las betalactamasas**

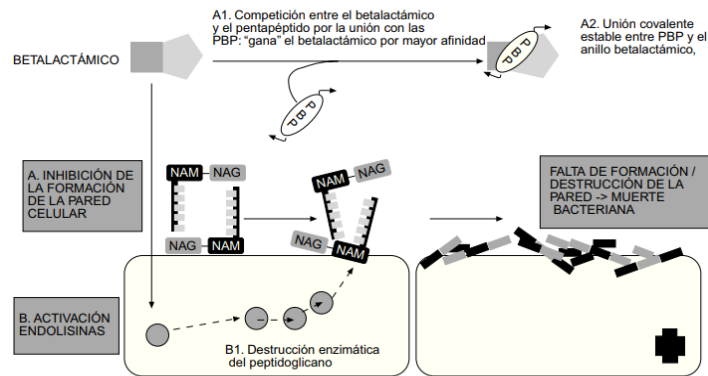
Las betalactamasas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico de penicilinas, ampicilinas, cefalosporinas y de otros antibióticos

betalactámicos, dando lugar a compuestos sin actividad antibacteriana<sup>47</sup>. Estas enzimas y su diversidad son en la actualidad el principal determinante de resistencia a betalactámicos, en la mayoría de bacterias patógenas resistentes incluyendo a *E. coli* y otras enterobacterias<sup>48</sup>.

### **Mecanismo de acción de los betalactámicos**

La pared de las bacterias de todos los géneros (excepto los micoplasmas), situada por fuera de la membrana citoplasmática está compuesta principalmente por una proteína llamada peptidoglucano. Los betalactámicos a excepción de los inhibidores tienen acción bactericida por dos mecanismos complementarios: a) La inhibición de la síntesis del peptidoglucano en la fase de transpeptidación, llevada a cabo por una enzima denominada PBP (proteína ligada a penicilina), la cual es bloqueada por el antibiótico. b) El mecanismo complementario es la inducción de la autólisis bacteriana, por autolisinas que degradan el peptidoglucano, sin la pared la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión osmótica<sup>36, 12</sup>.

La actividad de estos antibióticos, que interfieren con la biosíntesis del peptidoglucano, es altamente específica debido a que la estructura de ésta macromolécula esencial es absolutamente única en el mundo bacteriano y no está presente en las células eucariotas<sup>12</sup>.



**Figura 10: Mecanismo de acción de los betalactámicos.**

**Fuente:** Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfer. Infec. Microb. Clín.* 2009; 27 (2): 116-129<sup>49</sup>.

## La resistencia antimicrobiana

La resistencia bacteriana es un proceso biológico evolutivo natural e inevitable, cada vez que se pone en uso un nuevo antimicrobiano, nuevas cepas bacterianas resistentes aparecen debido a su gran capacidad adaptativa<sup>50, 51</sup>. La resistencia es consecuencia de complejos fenómenos de presión selectiva por parte de los antimicrobianos, que incluyen la preselección de factores de resistencia ya existentes en el cromosoma bacteriano y/o la inserción de genes de resistencia dentro de los múltiples plásmidos bacterianos. Según la presión selectiva que ejerza el antibiótico sobre la población bacteriana, fenómeno que resulta de su administración, se inhibe el crecimiento de bacterias susceptibles, pero además se seleccionan cepas resistentes<sup>52</sup>.

Una cepa bacteriana específica puede adquirir resistencia por presión selectiva mediante dos mecanismos: por mutaciones o cambios en la secuencia de bases de su cromosoma que se transmiten de forma vertical de generación en generación y/o por la transmisión de material genético extra-cromosómico procedente de otras

bacterias. En el segundo caso la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético movable, como integrones y transposones, que permiten la trasmisión a otras generaciones y también a otras especies bacterianas, así una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos<sup>53</sup>.

Al final, una cepa es resistente cuando es capaz de multiplicarse en presencia del agente químico a concentraciones mayores a las que las dosis terapéuticas o a las establecidas y estandarizadas en las pruebas microbiológicas<sup>53</sup>.

### **Mecanismos de resistencia frente a los betalactámicos.**

Es indudable que el incremento de la resistencia mediada por diversos mecanismos es un hecho mundial y de trascendencia en la actualidad<sup>46</sup>. La hidrólisis enzimática, las mutaciones en las PBP, las bombas de eflujo y las modificaciones que impiden o reducen la entrada del antibiótico (impermeabilidad) a las bacterias, constituyen los principales mecanismos de resistencia<sup>42, 12</sup>.

Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une para interrumpir su función. La resistencia se produce porque el germen modifica la proteína diana y cambia su función o produce enzimas con distintas funciones<sup>53</sup>. Este mecanismo se halla principalmente en bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en sitios de acción de los betalactámicos a nivel de las PBP<sup>54</sup>.

El sistema de expulsión activa o de eflujo, es una especie de bomba expulsora que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos, con la que puede eliminar además muchos de los agentes antibacterianos<sup>55</sup>. El antibiótico es tomado del espacio periplásmico y expulsado al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción como ocurre en bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*<sup>56</sup>.

La disminución de la permeabilidad celular bacteriana, implica la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas). Las porinas que forman canales en la membrana externa regulan la entrada de los antibióticos; los cambios en la conformación porínica de la membrana externa no permiten el paso del agente al espacio periplásmico<sup>56</sup>.

A pesar de la diversidad de mecanismos existentes, el más frecuente entre las enterobacterias es la producción de betalactamasas, las cuales conforman conjuntamente con las PBP una familia de enzimas que poseen un sitio activo llamado serina, con capacidad de interactuar con los betalactámicos<sup>57</sup>. Su actividad enzimática tiene codificación cromosómica o plasmídica y está dirigida específicamente a hidrolizar el anillo betalactámico, originando un compuesto ácido carente de actividad antibacteriana<sup>47</sup>.

La resistencia a los betalactámicos, son producidos por *E. coli*, ante la penicilina, debida a la resistencia enzimática tanto en Gram positivos y Gram negativos. Estas enzimas son denominadas betalactamasas ya que no solo hidrolizan a la

penicilina sino también a la cefalosporina, monobactámicos y recientemente a los carbapenémicos<sup>58</sup>.

### **La evolución enzimática de las betalactamasas**

Los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos tanto en atención primaria como a nivel intrahospitalario, frente a los cuales las bacterias producen fundamentalmente betalactamasas. El uso indiscriminado y en algunos casos el abuso de los betalactámicos ha contribuido a la selección de bacterias productoras de uno o más tipos de estas enzimas<sup>25</sup>.

Fue en 1940 que Abraham y Chain reconocieron en cepas de *E. coli* la primera enzima capaz de inactivar la penicilina; sin embargo, desde una perspectiva netamente clínica y asociada al fracaso terapéutico, la resistencia a la penicilina emergió inicialmente en *S. aureus* con la producción de una penicilina codificada en un plásmido, la cual se diseminó rápidamente dentro de este género<sup>11, 59</sup>.

Las C1G en los años 1960 también estuvieron expuestas a la resistencia que se diseminó entre varias especies bacterianas como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Enterococcus faecalis*<sup>60</sup>, por lo que las enzimas fueron denominadas como “de amplio espectro”. Las primeras enzimas de este tipo fueron las clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV-1, que durante la década de 1970 se convertirían en la fuente primaria de resistencia adquirida principalmente en *E. coli* y *Klebsiella Sp*<sup>61</sup>.



La diseminación de enzimas de amplio espectro impulsó el desarrollo de betalactámicos más estables frente a betalactamasas: C2G, C3G, C4G, aztreonam y carbapenems; las cuales ejercieron fuerte presión selectiva y muy pronto se reportaron enzimas TEM y SVH mutantes capaces de hidrolizarlas<sup>7</sup>. Estas nuevas enzimas se diferencian de sus progenitoras por sólo un único aminoácido, pero la actividad enzimática no cambió, sino que se extendió, por lo que se les denominó BLEE, en 1983 ya se había reportado la primera *K. pneumoniae*<sup>60,62</sup>. Las BLEE hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de hasta C4G y los monobactams; son incapaces de hidrolizar cefamicinas y son inhibidas por inhibidores suicidas, lo que las diferencia de las enzimas tipo AmpC<sup>54</sup>.

Las bacterias con enzima AmpC cromosómica en condiciones normales la producen en bajas cantidades, sin alterar su sensibilidad a C3G; sin embargo, por mutaciones espontáneas en los genes que regulan su producción pueden producirse en suficiente cantidad como para hidrolizar C3G. Las AmpC plasmídicas, inducibles y constitutivas, se han reportado en enterobacterias como *E. coli* y *K. pneumoniae*<sup>63</sup>.

La resistencia bacteriana es un problema antiguo, pero también se presenta en la actualidad, por el gran número de nuevas moléculas de antibióticos en el mercado, ocasionando la presencia de microorganismos multirresistentes. *E. coli* es el microorganismo frecuentemente más implicado, que pese a los años sigue persistiendo en centros hospitalarios y con mayor frecuencia en las infecciones

graves<sup>64</sup>. En la actualidad se cuentan con pruebas bioquímicas para identificar a microorganismos, como los enteropatógenos, así tenemos<sup>64</sup>:

**Prueba del Indol:** Es útil para determinar la capacidad que tiene un microorganismo de producir indol a partir del amino - ácido triptófano; una vez obtenido el cultivo en el caldo triptonado se adiciona 2 o 3 gotas del Reactivo de Kovacks el cual permite identificar a las bacterias *E. coli* positivas, a la prueba de Indol mediante la formación de un aro de color grosella en la superficie.

**TSI** (triple azúcar hierro agar): En este medio se determina la capacidad de la bacteria de utilizar la lactosa, glucosa y sacarosa, con producción o no de gas y la producción de ácido sulfhídrico. Los posibles resultados para *E. coli* son:

- K/A: Significa alcalinidad en la inclinación y acidez en el fondo (por la fermentación de glucosa); puede verse en el caso de cultivos de *E. coli* metabólicamente inactivo.
- A/A: Significa que hay utilización de la lactosa y glucosa, la mayoría de cultivos de *E. coli* presenta estas capacidades.

**LIA** (agar lisina hierro): En este medio se determina simultáneamente la producción de lisina descarboxilasa y la formación de ácido sulfhídrico. *E. coli* no produce H<sub>2</sub>S.

**Citrato de Simmons:** Determina si un microorganismo es capaz de utilizar citrato como única fuente de carbono para su metabolismo, se incuba a 35 – 37 °C de 24 a 48 horas. En algunos casos es necesario hasta por 4 días. La positividad de la prueba implica el crecimiento de las bacterias produciendo un color azul intenso

en el pico de flauta o la presencia de colonias en ausencia del color azul, y es negativa cuando no se observa crecimiento ni cambio de color (verde) del medio<sup>49</sup>.

### III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1 Unidad de análisis, universo y muestra

##### Unidad de análisis

Cepas de *Escherichia coli* provenientes de pacientes que fueron atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

##### Universo

Cepas bacterianas aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

##### Muestra

86 Cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

##### Criterios de inclusión y exclusión:

- ✓ **Inclusión:** Cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes atendidos en los servicios de medicina, consultorio materno, emergencia y consultorios externos del HRDC e identificadas en el laboratorio de dicho nosocomio.
  
- ✓ **Exclusión:** Cepas no identificadas como *Escherichia coli*, que no fueron aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## **3.2 Métodos de investigación**

**3.2.1. De acuerdo al fin que persigue:** Básica, ya que estará encaminada a ampliar el conocimiento, responder preguntas y aplicarlas en otras investigaciones.

**3.2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:** En la primera momento el estudio es descriptivo y transversal pues estudia su frecuencia y también hay una recopilación de datos de las muestras en un periodo de corto tiempo, pero en el segunda momento el sembrado, colocación de discos, la medida de los halos indica un estudio experimental.

## **3.3 Técnicas de investigación**

### **➤ Obtención de los cultivos**

Las cepas se obtuvieron del laboratorio del HRDC, las mismas que fueron aisladas de 86 pacientes que acudieron a los servicios de medicina, consultorio materno, emergencia y consultorios externos. Posteriormente fueron transportadas al laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de Cajamarca.

### **➤ Verificación bioquímica de los cultivos:**

Los cultivos fueron sembrados en agar MacConkey mediante la técnica del estriado, luego se incubaron por 24 horas a una temperatura de 37 °C con la finalidad de verificar la pureza del cultivo. Al término de este tiempo se confirmó la presencia de colonias lactosa positivas características de *E.*

*coli*. Se identificaron siguiendo el manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias del Instituto Nacional de Salud 2001<sup>49</sup>.

➤ **Prueba del indol.** Se inocularon las cepas en caldo triptonado, se incubaron a 37 °C por 24 horas. Al día siguiente se adicionaron 2 a 3 gotas de reactivo de Kovacks, observando la presencia de un aro color grosella en la superficie.

➤ **Procedimiento del antibiograma para la producción de BLEE**

Se empleó el método de difusión en agar de doble disco. El antibiograma se llevó a cabo de la siguiente manera:

○ **Preparación del inóculo:** Se sembraron las colonias de *E. coli* en una placa con agar nutritivo y se incubaron por 24 horas, se seleccionaron las colonias aisladas, posteriormente se inocularon en tubos con 2 mL de solución salina fisiológica, llevándose a incubación por 2 horas como mínimo y se ajustó a la turbidez equivalente al estándar 0.5 de la escala Mc. Farland<sup>65</sup>.

○ **Inoculación de las placas:** Se sumergió un hisopo estéril en la suspensión, se rotó el hisopo varias veces presionando firmemente sobre la pared interior del tubo por encima del nivel del líquido para remover el exceso de inóculo. Se inoculó en la superficie seca de la

placa con agar Müller-Hinton, estriando con el hisopo en tres direcciones para asegurar una distribución uniforme. Antes de colocar los discos se dejó secar la placa a temperatura ambiente durante 3 a 5 minutos para que cualquier exceso de humedad superficial sea absorbida<sup>65</sup>.

- **Aplicación de los discos.** Se colocaron los discos individualmente sobre la superficie del agar con la ayuda de la punta de una aguja estéril presionando suavemente, para asegurar un contacto completo, esto se realizó con la ayuda de dos mecheros para evitar la contaminación. Se colocó un disco de Amoxicilina + Ácido Clavulanato de 20/10µg (AMC) en el centro de cada placa y alrededor de éste se colocaron, a una distancia de 20 mm para evitar la superposición de las zonas de inhibición, discos de Cefotaxidima de 30 µg (CAZ), Cefotaxima de 30 µg (CTX), Cefoxitina 30 µg (FOX) y Aztreonam de 30 µg (ATM) <sup>65</sup>.
- **Incubación.** Se incubaron las placas en posición invertida a 37 °C por 24 h.ora. Después del tiempo de incubación se examinó cada placa y se midieron los diámetros de los halos de inhibición alrededor de cada disco.
- **Lectura de las placas e interpretación de los resultados.** Se midieron los diámetros de las zonas de inhibición completa

(incluyendo el diámetro del disco), usando una regla milimetrada. Para esto se mantuvo iluminada la parte posterior de la placa petri con una luz reflejada localizada a unos cuantos centímetros sobre un fondo negro<sup>65</sup>.

#### ➤ **Identificación fenotípica de la producción de BLEE**

La presencia de BLEE se identificó por el método de difusión en agar de doble disco, observando la distorsión del halo en uno o varios de los betalactámicos, obtenida por la inhibición entre los discos, utilizando como control en el centro de las placas un disco de amoxicilina + ác. clavulánico.

### **3.4 Instrumentos, equipos, materiales, reactivos y medios de cultivo**

#### **3.2.3. Instrumentos**

- ✓ Ficha de recolección de datos.
- ✓ Microsoft Excel.
- ✓ SSPS (Statistical Package for the Social Sciences).

#### **3.4.2. Equipos**

- ✓ Autoclave (Sercon)
- ✓ Refrigeradora (Samsung)
- ✓ Estufa (Solfarma)
- ✓ Balanza analítica (Bamersac)



### 3.4.3. Materiales

- ✓ Materiales de vidrio y otros de uso común en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de Cajamarca.
- ✓ Solución Salina
- ✓ Agua destilada
- ✓ Reactivo de Kovacks (Difco)
- ✓ Agar MacConkey (Merck)
- ✓ Agar Müller Hinton (Merck)
- ✓ Discos de sensibilidad

### 3.5 Técnicas de Análisis de datos:

Los datos fueron registrados en un formato en Excel. La base de datos resultante fue analizada con el software estadístico SPSS versión 19. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para cada variable. Además, se hizo la inferencia estadística utilizando los Intervalos de Confianza para la estimación de proporciones poblacionales, con un nivel de confiabilidad del 95 %, utilizando la siguiente fórmula:

$$p - Z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} < P < p + Z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Donde:

P = Proporción poblacional (parámetro desconocido)

p = Proporción muestral

Z = Coeficiente de confiabilidad

n = Tamaño de la muestra

### **3.6 Aspectos éticos de la investigación:**

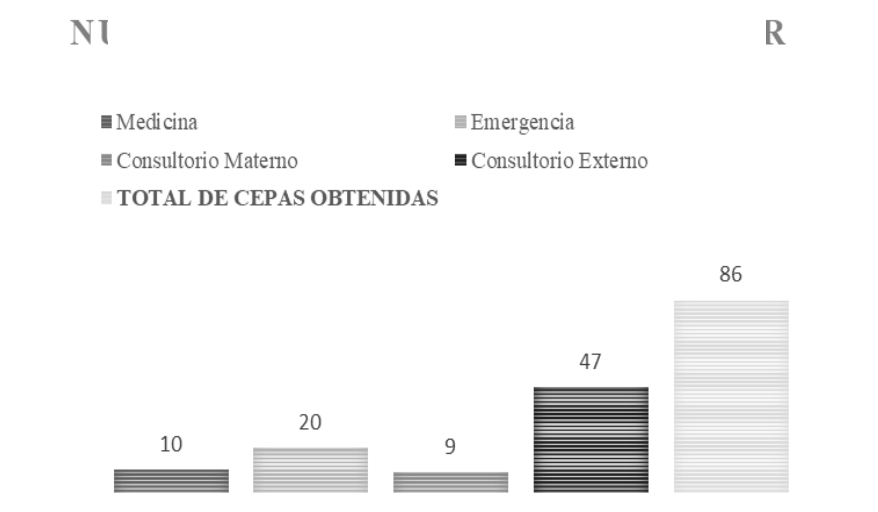
Se consideró el derecho a la confidencialidad y anonimato, ya que se contó con información de acto médico el cual debe ser reservado cuando sea utilizado con fines de investigación científica o académica<sup>67</sup>.

## IV. RESULTADOS

**Tabla 1: Número de cepas de *E. coli* obtenidas de diferentes servicios del HRDC.**

Servicios del HRDC	Cantidad de cepas obtenidas
Medicina	10
Emergencia	20
Consultorio Materno	9
Consultorio Externo	47
<b>TOTAL DE CEPAS OBTENIDAS</b>	<b>86</b>

Fuente: Elaboración propia de las tesis.



Fuente: Elaboración propia de las tesis.

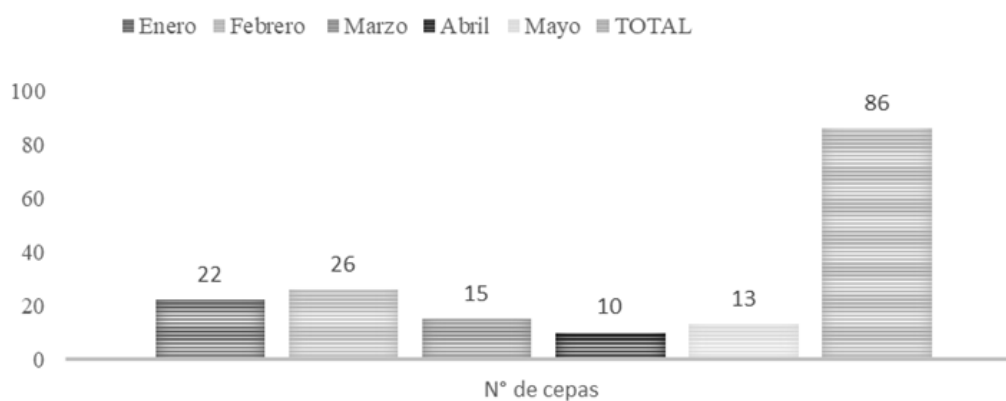
**Gráfico 1: Número de cepas de *E. coli* obtenidas de diferentes servicios del HRDC,**

**Interpretación:** se observa que en consultorios externos se aisló la mayor cantidad de cepas.

**Tabla 2: Comparación del N° de cepas de *E. coli* obtenidas por mes.**

Mes	N° de cepas obtenidas
Enero	22
Febrero	26
Marzo	15
Abril	10
Mayo	13
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>

**Fuente:** Elaboración propia de las tesistas.



**Fuente:** Elaboración propia de las tesistas.

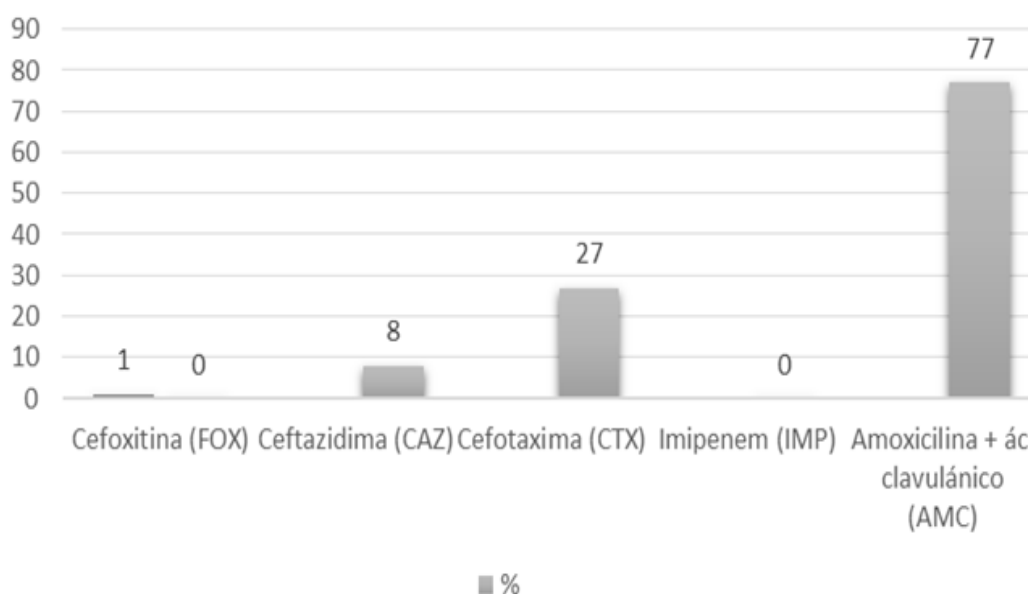
**Gráfico 2: Número de cepas de *E. coli* obtenidas por mes.**

**Interpretación:** en la tabla y gráfico 2 se observa que en el mes de febrero se obtuvieron mayor cantidad de cepas.

**Tabla 3: Porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a cada antibiótico. En esta tabla observamos que el mayor porcentaje de resistencia a los antibióticos utilizados, se obtuvo para amoxicilina + ác. clavulánico.**

Antibióticos	N° Cepas	% de resistencia	*-
Cefoxitina (FOX)	13	15,1	
Ceftazidima (CAZ)	7	8	
Cefotaxima (CTX)	23	27	
Imipenem (IMP)	5	5,8	
Amoxicilina + ác. clavulánico (AMC)	66	77	

**Fuente:** Elaborado por las tésistas



**Fuente:** Elaborado por las tésistas

**Gráfico 3: % de cepas de *E. coli* resistentes a los antibióticos utilizados.**

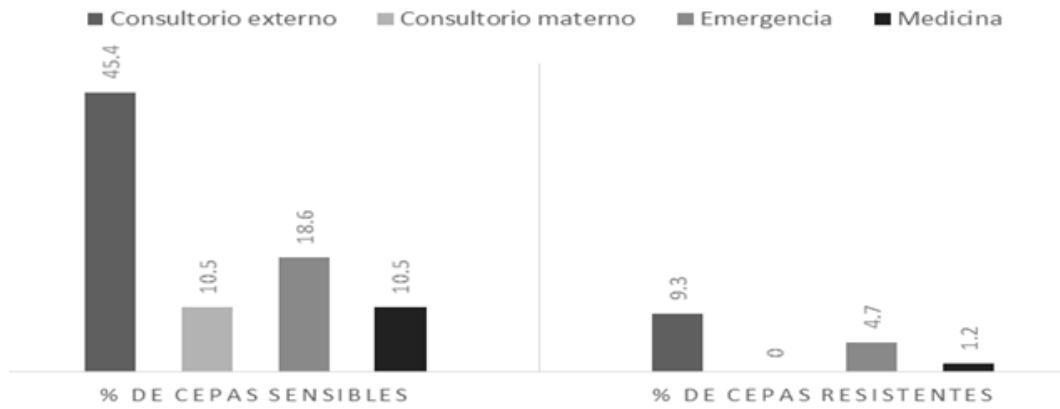
**Interpretación:** en la tabla y gráfico 3 observamos que el mayor porcentaje de resistencia presentados, se obtuvo para amoxicilina + ác. clavulánico en un 73,3 %.

**Tabla 4: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a cefoxitina (FOX), de las cepas de *E. coli* de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC**

Servicios de HRDC	Consultorio externo	Consultorio materno	Emergencia	Medicina	N° Total	% Total
<b>N° de cepas sensibles</b>	39	9	16	9	73	
<b>% de cepas sensibles</b>	45,4	10,5	18,6	10,5		85
<b>N° de cepas resistentes</b>	8	0	4	1	13	
<b>% de cepas resistentes</b>	9,3	0	4,7	1,2		15
<b>TOTAL</b>	47	9	20	10	86	100

**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Interpretación:** En la tabla 4 se observa que el 84,9 % de cultivos de *E. coli* aisladas fueron sensibles a cefoxitina y 15,1 % fueron resistentes, obteniendo un mayor porcentaje de cepas resistentes en el servicio de Emergencia.



**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Gráfico 4:** % de sensibilidad y resistencia a cefoxitina (FOX), de las cepas de *E. coli*.

**Interpretación:** Observamos que la mayor resistencia al antibiótico fue en el servicio de consultorio externo 9,3 % y sensibilidad de 45,4 %.

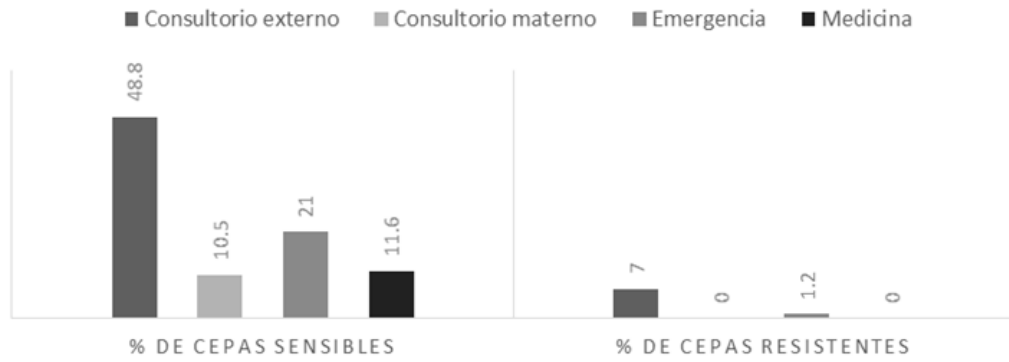
**Tabla 5: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a ceftazidima (CAZ), de las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC**

Servicios de HRDC	Consultorio externo	Consultorio materno	Emergencia	Medicina	Total	% Total
N° de cepas sensibles	42	9	18	10	79	
% de cepas sensibles	48,8	10,5	21	11,6		92
N° de cepas resistentes	6	0	1	0	7	
% de cepas resistentes	7	0	1,2	0		8
<b>TOTAL</b>	48	9	20	10	86	100

**Fuente:** datos obtenidos por las tesisistas.

**Interpretación:** En la tabla 5 se observa que el 92 % de cultivos de *E. coli* aisladas fueron sensibles a ceftazidima y 8 % fueron resistentes, obteniendo un mayor porcentaje de cepas resistentes en el servicio de consultorio externo.





**Fuente:** datos obtenidos por las testistas.

**Gráfico 5:** % de sensibilidad y resistencia a Ceftazidima (CAZ) de las cepa de *E. coli*.

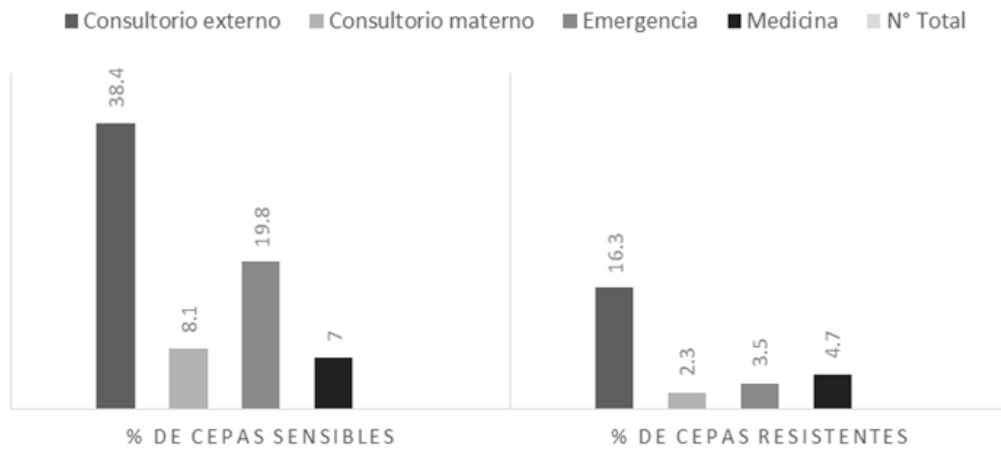
**Interpretación:** Observamos que la mayor resistencia al antibiótico fue en el servicio de consultorio externo 7 % y sensibilidad de 48,8 %.

**Tabla 6: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a cefotaxima (CTX), de las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC**

<b>Servicios de HRDC</b>	<b>Consultorio externo</b>	<b>Consultorio materno</b>	<b>Emergencia</b>	<b>Medicina</b>	<b>N° Total</b>	<b>% Total</b>
<b>N° de cepas sensibles</b>	33	7	17	6	63	
<b>% de cepas sensibles</b>	38,4	8,1	19,8	7	0	73
<b>N° de cepas resistentes</b>	14	2	3	4	23	
<b>% de cepas resistentes</b>	16,3	2,3	3,5	4,7		27
<b>TOTAL</b>	47	9	20	10	86	100

**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Interpretación:** En la tabla 6 se observa que el 73 % de cultivos de *E. coli* aisladas fueron sensibles a cefotaxima y 27 % fueron resistentes, obteniendo un mayor porcentaje de cepas resistentes en el servicio de consultorio externo.



**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Gráfico 6:** % de sensibilidad y resistencia a cefotaxima (CTX) de las cepas de *E. coli*.

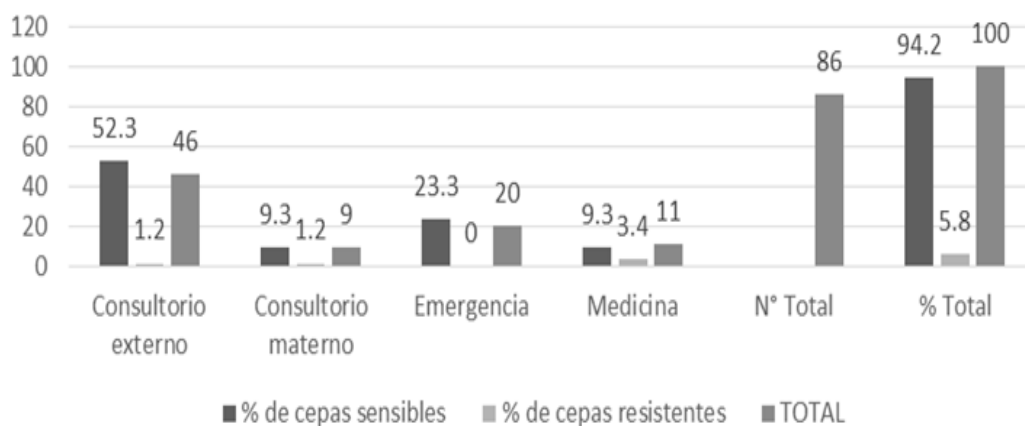
**Interpretación:** Observamos que la mayor resistencia al antibiótico fue en el servicio de consultorio externo 16,3 % y sensibilidad de 38,4 %.

**Tabla 7: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a imipenem (IMP), de las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC**

Servicios de HRDC	Consultorio externo	Consultorio materno	Emergencia	Medicina	N° Total	% Total
<b>N° de cepas sensibles</b>	45	8	20	8	81	
<b>% de cepas sensibles</b>	52,3	9,3	23,3	9,30		94,2
<b>N° de cepas resistentes</b>	1	1	0	3	5	
<b>% de cepas resistentes</b>	1,16	1,16	0	3,49		5,8
<b>TOTAL</b>	46	9	20	11	86	100

**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Interpretación:** En la tabla 7 se observa que el 94,2 % de cultivos de *E. coli* aisladas fueron sensibles a imipenem y 5,8 % fueron resistentes, obteniendo un mayor porcentaje de cepas resistentes en el servicio de consultorio externo.



**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

**Gráfico 7: % de sensibilidad y resistencia a imipenem (IMP) de las cepas de *E. coli*.**

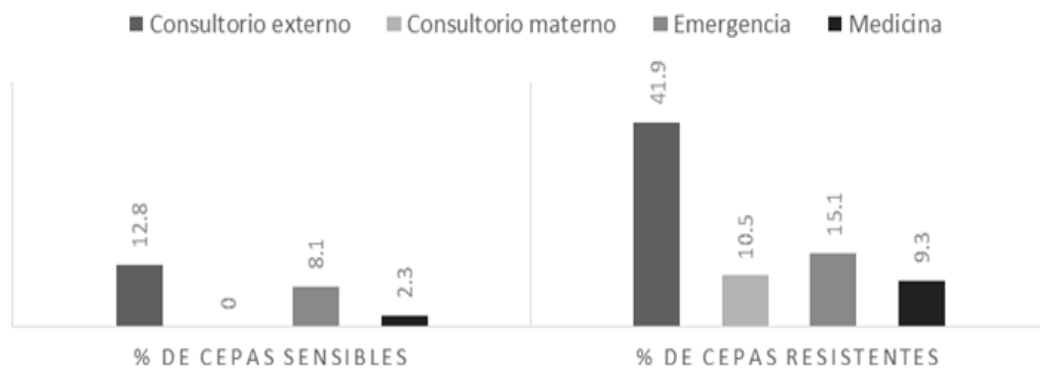
**Interpretación:** Observamos que la mayor resistencia al antibiótico fue en el servicio de consultorio externo 52,3 % y sensibilidad de 1,2 %.

**Tabla 8: Porcentaje de sensibilidad y resistencia a amoxicilina + ác. clavulánico (AMC), de las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes atendidos en los servicios del HRDC.**

Servicios de HRDC	Consultorio externo	Consultorio materno	Emergencia	Medicina	N° Total	% Total
N° de cepas sensibles	11	0	7	2	20	
% de cepas sensibles	12,8	0	8,1	2,3		23
N° de cepas resistentes	36	9	13	8	66	
% de cepas resistentes	41,9	10,5	15,1	9,3		77
<b>TOTAL</b>	47	9	20	10	86	100

**Fuente:** datos obtenidos por las tesis.

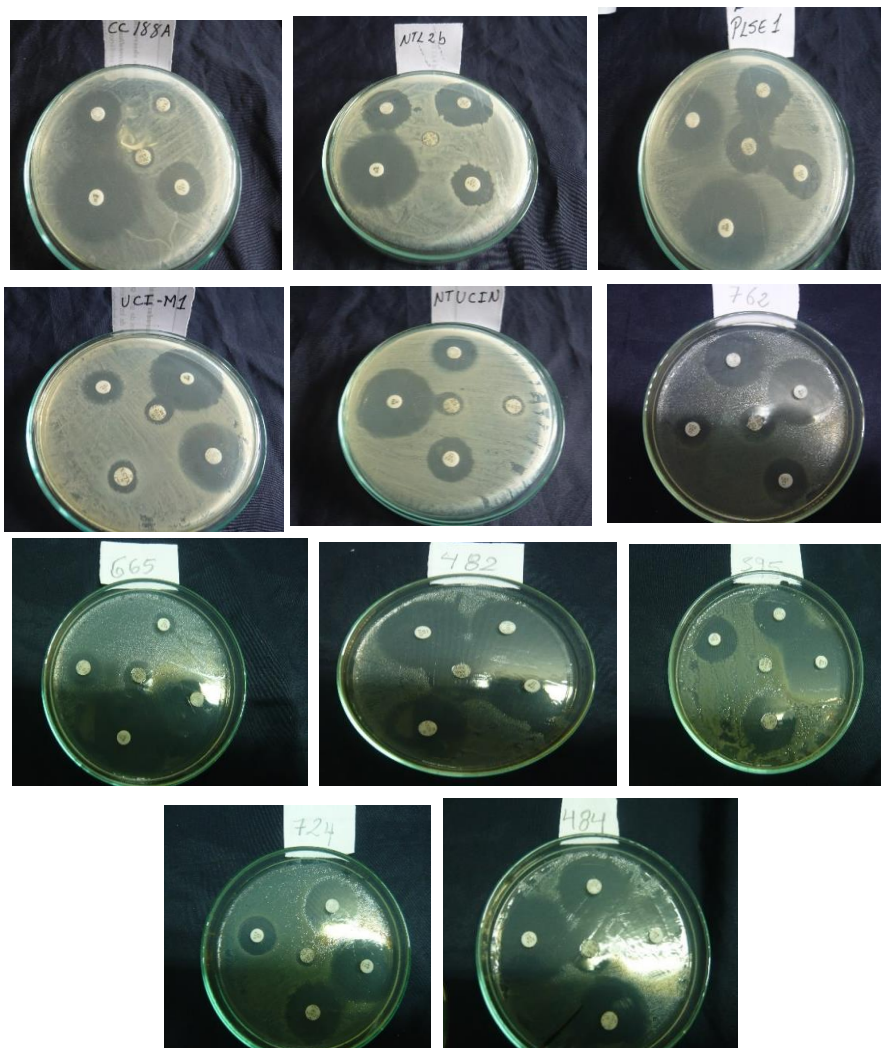
**Interpretación:** En la tabla 8 se observa que el 23 % de cultivos de *E. coli* aisladas fueron sensibles a amoxicilina + ác. clavulánico y 77 % fueron resistentes, obteniendo un mayor porcentaje de cepas resistentes en el servicio de consultorio externo.



**Fuente:** datos obtenidos por las testistas.

**Gráfico 8: % de sensibilidad y resistencia a amoxicilina + ácido clavulánico (AMC) de las cepas de *E. coli*.**

**Interpretación:** Observamos que la mayor resistencia al antibiótico fue en el servicio de consultorio externo 41,9 % y sensibilidad de 12,8 %.



**Figura 11: Formación de enzimas betalactamasas, las que se observan con una distorsión entre los halos de los antibióticos, utilizando como control en el centro de las placas un disco de amoxicilina + ác. clavulánico.**

**Fuente:** Elaborado por las tesis

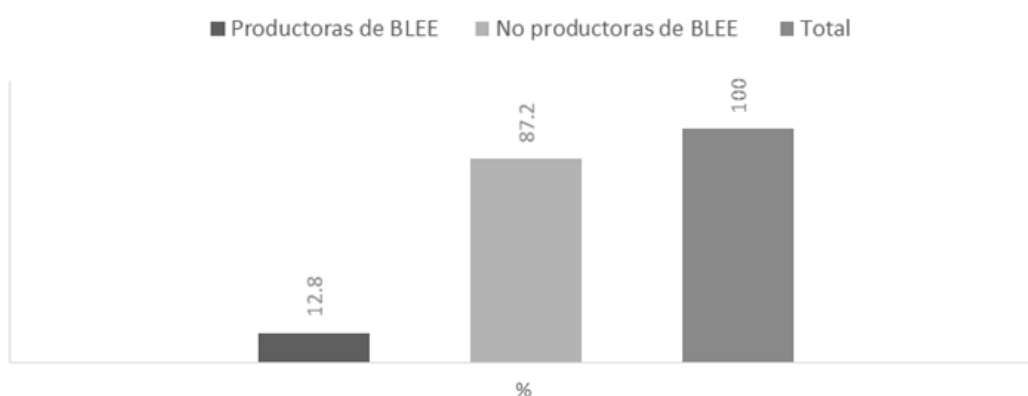


**Tabla 9: % de cepas de *E. coli* productoras de BLEE, obtenidas del HRDC.**

Cepas de <i>E. coli</i>	N°	%	IC: 95 %
<b>Productoras de BLEE</b>	11	12.8	( 5,7 - 19,9)
<b>No productoras de BLEE</b>	75	87.2	(80,1 -94,3)
<b>Total</b>	86	100.0	

Fuente: datos obtenidos por las autoras.

**Interpretación:** En la tabla 9 se puede observar que el 12,8 % de cepas de *E. coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca produjeron BLEE y se infiere que este resultado estaría entre 5,7 % y 19,9 % con un 95 % de confiabilidad, según la estimación de proporciones poblacionales.



Fuente: datos obtenidos por las autoras.

**Gráfico 9: % de cepas de *E. coli* productoras de BLEE, obtenidas del HRDC.**

**Interpretación:** Observamos que el 12,8 % las cepas produjeron BLEE.

## V. DISCUSIÓN

Desde las primeras civilizaciones han transcurrido problemas con respecto a las enfermedades infecciosas, donde no había mucho control e incluso había muchas muertes. Con el descubrimiento de la penicilina se obtuvieron ventajas y beneficios, pero la consecuencia del uso indiscriminado ocasionó la resistencia de las bacterias en los centros hospitalarios, siendo constante a nivel mundial en el 2019, obstaculizando así el tratamiento con antibióticos, perjudicando la economía y la calidad de vida de las personas<sup>2</sup>. Hoy en día se han identificado diversos factores que conllevan al uso irracional de los antibióticos, así tenemos por ejemplo el uso de estos en infecciones que no ameritan, como en el caso de aquellas producidas por virus, así también antibióticos de amplio espectro, a pesar de conocer la etiología de la infección, el uso de dosis elevadas o sub terapéuticas o la falta de cumplimiento del protocolo de tratamiento al consumirlos menos o más de lo necesario<sup>5,6</sup>.

La aparición de cepas resistentes y multidrogorresistentes constituye un problema frecuente en diferentes nosocomios y en la comunidad. Uno de los microorganismos más relevantes es *E. coli* implicada en bacteriemias nosocomiales en zonas urbana y rurales, además de comprobarse la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyéndose el 10 % en nuestro país<sup>68,69</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la resistencia enzimática a betalactámicos en cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC). Las muestras fueron obtenidas de pacientes atendidos en los meses entre enero y mayo en los servicios de consultorio externo, materno, emergencia y medicina; de las cuales se obtuvieron 86 cepas de *E. coli*, como se puede observar en las tablas y gráficos 1 y 2, obteniendo mayor cantidad de cepas en el servicio de consultorio externo y en el mes de febrero.

Esta bacteria es la causante de muchas infecciones intrahospitalarias (IIH) siendo un problema de salud pública y la principal causa de morbi-mortalidad<sup>61, 68</sup>. Los antibióticos cefalosporínicos son los más indicados en la práctica médica<sup>56</sup>. Este estudio muestra que los pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, presentan a *E. coli* como el agente etiológico más frecuente. Además, se determinó la resistencia enzimática a betalactámicos, observando los halos para poder determinar la presencia de las betalactamasas, concordando con Rivera-J et al (2011)<sup>61</sup> quienes en su estudio demostraron que de las 11 cepas de *E. coli* aisladas de diferentes reservorios, 4 fueron productoras de BLEE.

Nuestro estudio coincide con Adrianzén D. et al. (2013)<sup>69</sup>, quienes demostraron que la producción de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE, eran en mayor proporción las de origen comunitario con respecto a las de los

nosocomios. Bacterias como *Escherichia coli*, han mostrado una elevada resistencia a antibióticos como fluorquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol. Las BLEE hidrolizan a los betalactámicos, lo que hacen que sean resistentes a las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, “*in vitro* son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas”<sup>70</sup>.

En las tablas y gráficos 3, 4, 5, 6, 7 y 8 se puede observar la resistencia y sensibilidad a los antibióticos betalactámicos utilizados en este estudio, obteniendo como resultado que la mayor resistencia se obtuvo para amoxicilina + ác. clavulánico (AMC) (77 %) y la menor resistencia para imipenem (IMP) (5,8%); teniendo en cuenta los diámetros críticos de tamizaje. Albarado L. et al. (2009)<sup>71</sup>, en su estudio con Enterobacteriaceae nosocomiales en un Hospital de Maracaibo productoras de BLEE, demostraron que hubo una resistencia de *E. coli* para AMC de 59,25.

Las cefalosporinas de tercera generación ejercen una actividad importante sobre las bacterias Gram negativas, como se puede observar se obtuvo una resistencia del 15,1 % a cefoxitina (FOX), 8 % a ceftazidima (CAZ) y 23 % a Cefotaxima (CTX), así mismo se han reportado trabajos en donde cefoxitina (FOX), ceftazidina (CAZ) y cefotaxima (CTX), presentan un alto porcentaje de resistencia, reportados por Rivera-J. et al (2011)<sup>61</sup> y Perozo-M. et al. (2007)<sup>34</sup>. Del mismo modo Boza-C. y Barrantes-V (2001)<sup>72</sup>, demostraron en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 1995 a 1999 un aumento de resistencia a la

ceftazidima (CAZ) del 10 a 35 % y cefotaxima (CTX) del 5 a 12 %<sup>22, 30</sup>. Además, Díaz-M. et al (2015)<sup>73</sup>, encontraron resistencia de 8 % para cefotaxima (CTX) y que a nivel internacional hay hasta un 48 %, ocurriendo lo mismo para ceftazidina (CAZ) en un 50 % y del 1 % en su investigación.

En la figura 11 se observa la formación de enzimas betalactamasas empleando el método de difusión en agar de doble disco para la detección de BLEE. Se evidencian como una distorsión entre los halos de los antibióticos, usando como control en el centro de las placas un disco de amoxicilina + ác. clavulánico. Este método de tamizaje para detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido según CLSI, fue utilizado por Lezameta L. et al. (2010)<sup>18</sup>, quienes observaron el efecto sinérgico (tapón de corcho o distorsión de los halos de inhibición) que se produjo entre los discos de ceftriaxona (CRO), cefepime (FEP), ceftazidima (CAZ) y aztreonam (AZM) con el disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC), confirmando fenotípicamente la presencia de BLEE<sup>74</sup>.

En la tabla 9 y gráfico 9, se observa que 11 (12,8 %) de las 86 cepas de *E. coli* obtenidas del HRDC, produjeron BLEE y se infiere que este resultado estaría entre 5,7 % y 19,9 % con un 95 % de confiabilidad, según la estimación de proporciones poblacionales. Miranda M. (2013)<sup>26</sup> trabajó con 10 330 muestras obtenidas de infecciones urinarias, heridas quirúrgicas, exudados vaginales y faríngeos, contenido biliar y exudados óticos, hemocultivos, catéteres y esputo,

procesadas durante los años 2009, 2010 y 2011; de las cuales identificaron 667 cepas de *E. coli* (6,46%). De las cepas detectadas y confirmadas 34 fueron productoras de BLEE (5,10 %); coincidiendo con estos resultados. Díaz-M. et al. (2015)<sup>19</sup>, determinaron la prevalencia de BLEE con 4 % en las muestras de orina en los servicios de Medicina Interna y Gineco – Obstétrico del hospital Regional de Ica, Perú. Siendo así que la aparición de *E. coli*, sea cada vez más frecuente, lo que podría determinar un problema de salud pública debido a la resistencia a los antibióticos

Es complicado hoy en día elegir el tratamiento adecuado ante cepas patógenas productoras de BLEE ya que también pueden presentar resistencia ante otros antibióticos, ya que por ejemplo los plásmidos que codifican la resistencia a betalactámicos con frecuencia portan genes de resistencia a cotrimoxazol y aminoglucósidos. Por ello y por otros factores resulta indispensable el tratamiento individualizado, según patrones de sensibilidad por país, ciudad u hospital. Además, según nuestro estudio y el de otros autores debe evitarse el uso de cefalosporinas<sup>70</sup>.

García A, et al. (2014)<sup>70</sup>, indican que los carbapenémicos son el tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias Gram negativas productoras de BLEE, evitando su uso indiscriminado por ser casi la única alternativa de ante estos microorganismos.

## VI. CONCLUSIONES

- Se determinó que existen cepas de *Escherichia coli* obtenidas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, con resistencia enzimática a betalactámicos.
- Se determinó que la mayor cantidad de cepas de *Escherichia coli*, fueron obtenidas de pacientes atendidos en el servicio de consultorio externo en un número de 47, del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Se determinó que la mayor cantidad de cepas de *E. coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, se obtuvieron en el mes de febrero.
- Se determinó que el 12,8 % de cepas de *Escherichia coli* fueron resistentes a los betalactámicos al producir enzimas betalactamasas (BLEE).
- Se determinó fenotípicamente la formación de enzimas betalactamasas, al observar una distorsión entre los halos de los antibióticos, al utilizar como control en el centro de las placas un disco de amoxicilina + ác. clavulánico.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Promover como profesionales Químico Farmacéutico el uso racional de los antibióticos.
- Realizar un seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con infecciones de distinta etiología, que se atiendan en el Hospital Regional Docente de Cajamarca o en otros centros hospitalarios.
- Promover la educación sanitaria en la población.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Montesinos O, Hernández C. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex.* 2007; 49(3): 218-226.
2. Winn W, Allen S, Janda W, Washington C, Stephen D, Elmer W. Koneman G, Procop W, Schrenckenberger P, Woods G. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2008. Introducción a la Microbiología 1-65 y Diagnóstico Microbiológico P. 205.
3. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global, *Enfer. Infecc. y Microb. Clín. Elsevier*, 2015; (10) 692-699.
4. Vargas J, Jimenez A, Tijerino A. Mecanismos de resistencia a los antibióticos de importancia clínica en enterobacterias. II curso Avanzado who-gfn. inciensa. 2011; 1-18.
5. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 10(4):284-94.
6. Giachetto G, Martínez A, Pérez M, Algorta G, Banchemo P, Camacho G, Nanni L, Ferrari A. Vigilancia del uso de antibióticos en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell: susceptibilidad antimicrobiana; gasto y consumo de antibióticos. *Rev Méd Urug* 2003; (193):208-15.
7. Puerta A, Mateos F. Enterobacterias. *Medicine*. 2010; 10(51): 3426-31.
8. Murray P, Rosenthal K, Pfäuer M. *Microbiología Médica. Clasificación de las bacterias*, España: Elsevier. 2009; 7-10.

9. Krieg R, Lockhart W. Classification of enterobacteria based on overall similarity. *J Bacteriol.* 1966; 92(5): 1275–80.
10. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A Functional Classification Scheme for  $\beta$ -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39(6): 1211-1233.
11. Barcelona L, Marín M, Stamboulian D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Amoxicilina-sulbactam. *Med.* 2008; 68 (1), 65-74.
12. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 2009; 27 (2): 116-129.
13. Tejada P, Huarcaya J, Melgarejo G, Gonzales L, Cahuana J, Pari R, Bohorquez H, Chacaltana J. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. Lima, Perú *An Fac med.* 2015; 76(2):161-6.
14. Pereira A, Fariña N, De Vega M, González P, Rodríguez F, de Figueredo L. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción. *Men. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016; 14(1): 17–24.
15. Jiménez G, Heras V, Béjar L, Sorlózano M, Navarro J, Gutiérrez J. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias: evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.023>

16. García A, García E, Gómez J, Canteras M, Hernández A, Ruiz J. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(2):56–60
17. Pereira A, Fariña N, de Vega M, González P, Rodríguez F, de Figueredo L. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un laboratorio privado de Asunción, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016;14(1):17-24
18. Lezameta L, Gonzáles E, Tamariz J. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2010; 27(3): 345-51.
19. Otero G. Enfermedades Infecciosas Emergentes Alerta Mundial, Respuesta Mundial. *Rev. Esp. Salud Publica*. 1997; 71: 225-229.
20. Cordero D, García A, Barreal R, Jiménez J, Rojas N. Comportamiento de la Infección Nosocomial en las Unidades de Terapia en un período de 5 años. *Rev. Cubana de Hig. y Epidemiol*. 2002; 40(2): 79-88.
21. Castro B, Montesinos I, Fuster J, Delgado T, Miguel M, Sierra A. Epidemiología de las enterobacterias productoras de bacteriemias en los pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Enf. Infec. y Microbiol. Clín*. 2010; 28(4): 227–232.
22. Vila J, Zboromyrska Y. Brotes epidémicos causados por *Escherichia coli* diarreagénicas. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(2): 89–93.

23. García C, de la Gándara M, García F. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2010; 28(1): 12–8.
24. Merino L, Lösch L. Familia Enterobacteriaceae. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina- Microb. e Inmunolog. 2014; 1–8.
25. Pérez P, Galán F, Gutiérrez D, Guerrero I. Infecciones por enterobacterias. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2014; 11(55): 3276-3282.
26. Miranda M. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. *Resistencia. Sanid mil Español.* 2013; 69(4): 244–8.
27. Jawetz E, Melnick J., Adelberg E. *Microbiología médica.* 25° edición seccion III Bacteriologia 145. 2010; 213-214.
28. Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enf. Infecc. y Microb. Clín.* 2003; 21(1): 42-55.
29. Giner A, Canós C, Rodilla C, Ferrer G. Valoración de los inhibidores de las betalactamasas. *Farm. Hosp.* 1996; 20(4): 225-235.
30. Briceño I, Suarez M. Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes. *Medicrit* 2006; 3(2): 30 – 42.
31. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Cubana Med.* 2013; 52(4) :272–80.
32. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clín. Microbiol. Infect.* 2001; 7(11): 597–608.

33. Paterson D. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am. J. Med.* 2006; 34(5): 20-S28.
34. Perozo A, Castellano M, Ginestre M, Harris B. Caracterización molecular y detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en las unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario. *Kasmera.*, 2007; 35(2): 91-106.
35. Lozano D, Larrondo H, Herrera ML, Rivero E, Zamora R, Araujo L. Penicilinas. *Ac. Méd.* 1998; 8(1): 28-39.
36. Calvo J, Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferme. Infecc. Microbiol. Clín.* 2009; 27(1): 44-52.
37. Cué M, Morejón M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. *Rev. Cubana de Med. Gen. e Integ.* 1998; 14(4): 347-361.
38. López M, Alarcón T. Penicilinas. Antimicrobianos y criterios de uso racional. Módulo 5. Antibióticos. Criterios de uso racional y guía práctica terapéutica II. Barcelona. 2000; 11-38.
39. Livermore D. Defining an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Clin. Microbiol Infect.* 2008; 14(1): 3-10.
40. Forssten S. Genetic Basis and Diagnostics of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases among Enterobacteriaceae in Finland. (Thesis Doctor). Turku, Finland: University of Turku. 2009.
41. Calvo A, Tiago J. Penicilinas, Cefalosporinas y Fluorquinolonas del ambulatorio a la hospitalización. Ciclo de Seminarios 2017.

42. Guzmán M, Salinas J, Toche P, Afani A. Alergia a B-Lactámicos Rev. Chilena Infect. 2004; 21 (4): 285-298.
43. Gudiol F, Fernández P. Cefalosporinas. Antimicrobianos y criterios de uso racional. Módulo 5. Antibióticos. Barcelona. Criterios de uso racional y guía práctica terapéutica (II) 2000: 65-90.
44. Cárdenas E, Escolar M, Honorato J. Farmacología de cefepima. Emer. 2001; 13(6): S57-S62.
45. García J, Fresnadillo M, García E. Carbapenemas y Monobactamas. Antimicrobianos y criterios de uso racional. Módulo 5. Antibióticos. Criterios de uso racional y guía práctica terapéutica (II) Barcelona. 2000: 91-128.
46. Rivero E, Herrera M, Larrondo H, Lozano D, León D. Carbapenémicos y monobactámicos. Acta Med. 1998; 8(1): 66-70.
47. Perianes M, Novo I, Solís K, Prolo A, García I, Alonso G. Bacteriemia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido: factores asociados a mortalidad y reingreso hospitalario. Med. Clín. 2014; 142(9): 381-386.
48. Aguado J, Lumbreras C. Infecciones por enterobacterias. Med. 1998; (78) 3622-3628.
49. Sacsquispe R, Ventura G. Manual de procedimientos Bacteriológicos en Infecciones Intrahospitalarias. Instituto Nacional de Salud. 2001, 43-45.
50. Bush K. Characterization of  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33(3): 259-263.

51. Barberán J, Moya MS. Repercusión ecológica de la utilización de los antibióticos. *Emerg.* 2006; 18(2): 105-108.
52. Almirante B, Campos J, Cantón R, Gudiol F, Pachón J, Pascual A. et al. Prudent use of antimicrobials: Have we done the best we can?, *Enf. Infecc. Microbiol. Clín.* 2010; 28(8), 485-486.
53. Livermore D, Brown D. Detection of  $\beta$ -lactamase - mediated resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48(1), 59-64.
54. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asoc. Colom. Infec.* 2008; 12(3): 217-226.
55. Carmona O, Silva H. Mecanismos de resistencia a los antibióticos. Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos en Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología.* 2002: 39-56.
56. Fernández F, López J, Ponce LM, Machado C. Resistencia Bacteriana. *Rev. Cub. de Med. Militar.* 2003; 32(1): 44-48.
57. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Med Per.* 2012; 29(3): 163-169.
58. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Cubana Med.* 2013; 52(4) :272–80.
59. Canton R, Morosini M, Martin O, De la Maza S, De La Pedrosa EG. IRT and CMT $\beta$ -lactamases and inhibitor resistance. *Clín. Microbiol Infecc.* 2008; 14(1): 53-62.
60. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33(8): 1131-1136.

61. Rivera M, Rodríguez C, Huayán G, Mercado P. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Enterobacteriaceae aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. Rev. Med. Hered. 2011; 22(2): 69-75.
62. Rivera A, Larrosa N, Mirelis B, Navarro F. Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos  $\beta$ -Lactámicos en enterobacterias. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2014; 32 (1): 30-36.
63. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-Determined AmpC Type  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46(1): 1-11.
64. García A, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J, Gómez J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. Rev. Esp. Quimioter. 2011; 24(2): 57–66.
65. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Ministerio de Salud del Perú. Organismo Público Descentralizado de Sector Salud. 2002.
66. Jarlier V, Nicolas M, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum betalactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988; 10:867-878.
67. Ley General de Salud N° 26842. [en línea]. Perú: dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 1997. [fecha de acceso 24 de marzo del 2018]. Disponible en:



<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/LEYN26842>.

68. Flores M, Pérez L, Trelles M, Malaga G, Loza C. Tapia en infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un Hospital General. *Rev. Méd. Hered.* 2008; 19(2): 44-45.
69. Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013; 30(1):18-25.
70. García A, Gimbernat H, Redondo C, Arana D, Cacho J, Angulo J. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas.* 2014; 38(10): 678-684. [fecha de acceso 24 de marzo del 2018]. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.05.004>.
71. Albarado L, García J, Rodríguez E, Carpio C, Salazar E, Flores E, Betancourt J, Calderón Y, Guzmán M. Frecuencia de Enterobacterias Nosocomiales productoras de B-Lactamasas de Espectro Extendido, Cumaná, Venezuela. *NOVA – Publ. Cient. en Cien. Bio.* - ISSN: 2009: 1-110.
72. Boza R, Barrantes E. Resistencia bacteriana a antibióticos en el Hospital San Juan de Dios. *Acta Méd. Costarric.* 2001; 43 (3).
73. Díaz J, Amar W, Angulo M, Bustamante Y. Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras

resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. Rev. Méd.

Panacea. 2015; 5(1): 20-24.

74. Picazo J, García J. Procedimiento en Microbiología Clínica: Métodos de Dilución 2000; 18-24.

# **ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**GALERÍA FOTOGRÁFICA**

**Foto 1. Muestras de *E. coli* obtenidas del Hospital Regional Docente de Cajamarca**



**Foto 2. Recolectando las muestras del Hospital Regional Docente de Cajamarca**



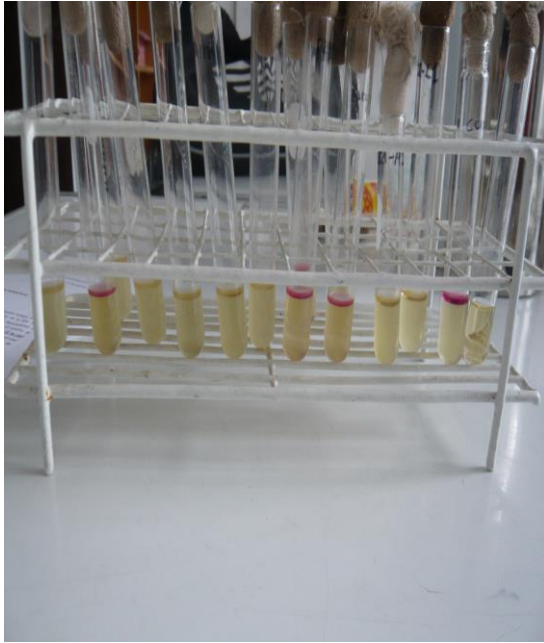
**Foto 3. Sembrando cepas de *E. coli* en Agar MacConkey**



**Foto 4. Obteniendo las cepas de *E. coli* para colocar en los tubos de solución salina**



**Foto 5. Formación del aro color grosella indicando presencia de *E. coli* con el reactivo de Kovacs**



**Foto 6. Solución Salina para el transporte de las cepas**



**Foto 7. Colocando los discos de sensibilidad**



**Foto 8. Incubando las placas**



**Foto 9. Midiendo los halos de inhibición**



**Foto 10. Conservación de las cepas de *E. coli*.**



## ANEXO 02

### RESUMEN DE LA RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS DE *E. coli* OBTENIDAS DE PACIENTES ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE CONSULTORIOS EXTENOS, MEDICINA, EMERGENCIA Y CONSULTORIO MATERNO DEL HRDC

N°	COD	SERVICIOS	FOX		IPM		CAZ		CTX		AMC	
1	2564	cons. Externo	S	28	S	34	S	30	S	28	R	16
2	2500	cons. Externo	S	23	S	30	S	27	R	14	R	7
3	2558	cons. Externo	S	21	S	28	S	29	S	29	R	7
4	2473	cons. Externo	S	23	R	12	S	24	S	26	R	9
5	2433	cons. Externo	S	21	S	30	S	28	S	30	R	10
6	CC188 A	medicina	S	20	S	30	S	24	R	9	R	7
7	2512	emergencia	S	20	S	26	S	26	S	26	R	12
8	2503	emergencia	R	17	S	30	S	27	S	27	R	7
9	2478	emergencia	S	28	S	30	S	30	S	30	R	7
10	2477	cons. Materno	S	25	S	30	S	30	S	30	R	10
11	2539	cons. Externo	S	25	S	30	S	30	S	28	R	12
12	2481	emergencia	S	32	S	30	S	26	S	27	S	18
13	PLSE1	cons. Externo	S	28	S	24	S	36	S	28	S	18
14	2508	cons. Materno	S	22	S	26	S	20	R	7	R	8
15	2514	cons. Externo	S	30	S	30	S	27	R	12	R	7
16	2606	cons. Externo	S	24	S	33	R	10	R	22	R	7
17	2616	cons. Materno	S	28	S	34	S	36	R	7	R	10
18	2565	cons. Externo	R	16	S	30	S	32	S	28	R	12
19	2575	cons. Externo	R	12	S	30	S	24	R	12	R	7
20	2613	cons. Externo	S	22	S	28	S	20	R	7	R	8
21	NTL	medicina	S	8	S	30	S	22	R	7	R	7
22	2603	cons. Externo	S	24	S	31	S	20	R	8	R	7
23	06	cons. Materno	S	24	S	20	S	28	S	28	R	7
24	43	cons. Externo	S	30	S	38	S	30	S	34	R	12
25	54	cons. Externo	R	7	S	20	S	23	R	12	R	7
26	2658	emergencia	S	26	S	30	S	30	S	32	R	7

27	UCI-M1	medicina	S	30	S	32	S	24	S	20	R	10
28	17	cons. Externo	S	26	S	28	S	30	S	30	R	8
29	30	emergencia	R	11	S	30	S	24	S	20	R	7
30	45	cons. Materno	S	30	S	34	S	24	S	9	R	7
31	49	cons. Externo	R	7	S	32	S	30	S	30	R	7
32	200	emergencia	S	25	S	30	S	32	S	34	R	9
33	252	cons. Externo	R	24	S	28	S	30	S	32	R	8
34	NTL2	medicina	S	8	S	22	S	34	S	22	S	28
35	CC186 A	medicina	S	26	R	12	S	16	S	33	R	8
36	161	cons. Externo	S	24	S	32	S	30	S	30	R	8
37	169	emergencia	S	26	S	32	S	32	S	36	R	10
38	210	cons. Externo	S	18	S	30	S	24	S	10	R	7
39	202	cons. Materno	S	28	S	32	S	30	S	32	R	11
40	166	cons. Externo	S	26	S	30	S	30	S	34	S	17
41	306	emergencia	S	30	S	35	S	30	S	31	R	7
42	288	cons. Externo	S	28	S	34	S	30	S	33	S	8
43	T2UCI	medicina	S	32	R	9	R	14	S	25	R	9
44	12	cons. Externo	S	25	S	33	S	24	S	30	R	7
45	270	emergencia	S	30	S	30	S	27	S	35	S	29
46	84	cons. Externo	S	26	S	35	S	31	S	34	S	25
47	NC	cons. Externo	S	29	S	30	S	30	S	33	R	9
48	82	cons. Materno	S	27	S	30	S	27	S	35	R	12
49	395	emergencia	S	26	S	28	S	26	S	23	R	9
50	382	cons. Externo	S	30	S	36	S	40	S	40	R	8
51	UCIL1	medicina	R	9	S	32	S	24	R	9	R	8
52	375	cons. Externo	S	36	S	40	S	20	S	12	R	12
53	401	emergencia	R	9	S	28	S	30	S	32	R	9
54	430	cons. Materno	S	28	S	30	S	30	S	40	R	10
55	330	cons. Externo	S	30	S	34	S	34	S	38	R	11
56	329	cons. Externo	S	23	S	34	S	19	S	13	R	6



57	58	emergencia	S	18	S	32	S	20	S	9	R	7
58	132	cons. Externo	R	8	S	24	S	32	S	38	S	22
59	NTL2b	medicina	S	29	S	22	S	34	S	24	R	7
60	239	cons. Externo	S	34	S	32	S	30	S	34	R	12
61	158	emergencia	S	36	S	30	S	32	S	33	S	28
62	105	cons. Materno	S	31	S	35	S	30	S	31	R	7
63	220	cons. Externo	S	44	S	36	S	36	S	44	R	9
64	629	cons. Externo	R	8	S	30	R	8	R	9	R	10
65	762	emergencia	S	24	S	34	S	29	R	9	S	27
66	665	cons. Externo	S	30	S	32	R	11	R	12	R	12
67	CC189 A	medicina	R	9	S	40	S	20	R	12	R	9
68	484	cons. Externo	S	30	S	35	S	34	S	34	S	20
69	671	emergencia	S	26	S	32	S	20	R	8	R	10
70	493	cons. Externo	S	22	S	32	R	11	R	12	S	20
71	537	cons. Externo	S	24	S	32	S	28	S	28	S	25
72	0654	cons. Externo	S	28	S	35	S	34	S	23	R	12
73	684	emergencia	S	24	S	35	S	32	S	37	S	26
74	635	cons. Externo	S	26	S	36	S	19	R	12	R	15
75	MMUC II	medicina	S	22	S	24	S	16	S	20	R	8
76	522	cons. Externo	S	28	S	32	S	20	R	10	R	12
77	737	emergencia	R	9	S	31	R	12	R	10	R	9
78	496	cons. Externo	S	24	S	34	S	30	S	36	S	20
79	507	cons. Externo	S	30	S	40	S	30	S	32	S	27
80	473	cons. Externo	S	26	S	32	S	30	S	35	R	12
81	482	emergencia	S	30	S	34	S	28	S	32	S	28
82	0505	cons. Externo	S	28	S	26	S	30	R	9	S	18
83	NTUCI N	medicina	S	18	S	10	S	22	S	32	R	10
84	691	cons. Externo	S	25	S	40	S	26	S	30	R	10
85	699	emergencia	S	22	S	45	S	32	S	36	S	26
86	701	cons. Externo	R	11	S	32	R	6	R	10	R	6

### ANEXO 03

#### CUADRO COMPARATIVO DE ANTIBIOTICOS USADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIAMETRO EN mm		
		R	I	S
<b>PENICILINAS</b>				
Ampicilina	10 µg	£ 13	14-16	<sup>3</sup> 17
<b>CEFALOSPORINAS</b>				
Cefalotina	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
Cefuroxima axetil (oral)	30 µg	£ 14	15-22	<sup>3</sup> 23
Cefuroxima sodium (parenteral)	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
Cefoxitina	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
Cefotaxima	30 µg	£ 14	15-22	<sup>3</sup> 23
Ceftriaxona	30 µg	£ 13	14-20	<sup>3</sup> 21
Ceftazidima	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
Cefixima	5 µg	£ 15	16-18	<sup>3</sup> 19
Cefpirome *	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
Cefepime	30 µg	£ 14	15-17	<sup>3</sup> 18
<b>B LACTAMICO/ INHIBIDOR DE BETALACTAMASA</b>				
Ampicilina/Sulbactam	10/10 µg	£ 11	12-14	<sup>3</sup> 15
Amoxicilina/Ácido Clavulánico	20/10 µg	£ 13	14-17	<sup>3</sup> 18
Cefoperazona/sulbactam +	75 µg/30 µg	£ 15	16-20	<sup>3</sup> 21
<b>MONOBACTAMS</b>				
Aztreonam	30 µg	£ 15	16-21	<sup>3</sup> 22
<b>CARBAPENEMS</b>				
Imipenem	10 µg	£ 13	14-15	<sup>3</sup> 16
Meropenem	10 µg	£ 13	14-15	<sup>3</sup> 16
<b>AMINOGLUCOSIDOS</b>				
Gentamicina	10 µg	£ 12	13-14	<sup>3</sup> 15
Amikacina	30 µg	£ 14	15-16	<sup>3</sup> 17
<b>QUINOLONAS</b>				
Acido nalidixico	30 µg	£ 13	14-18	<sup>3</sup> 19
Norfloxacina	10 µg	£ 12	13-16	<sup>3</sup> 17
Ciprofloxacina	5 µg	£ 15	16-20	<sup>3</sup> 21
Ofloxacina	5 µg	£ 12	13-15	<sup>3</sup> 16
<b>TETRACICLINA</b>				
Tetraciclina	30 µg	£ 14	15-18	<sup>3</sup> 19
<b>OTROS</b>				
Cloramfenicol	30 µg	£ 12	13-17	<sup>3</sup> 18
Trimetoprim/sulfametoxazol	1,25/23,75µg	£ 10	11-15	<sup>3</sup> 16

**Fuente:** Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Ministerio de Salud del Perú. Organismo Público Descentralizado de Sector Salud. 2002<sup>65</sup>