



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**SEGUNDA ESPECIALIDAD  
EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**

**Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae  
productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de  
consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019**

**TESIS**

**Presentado para optar el TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL.  
ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**

**AUTOR:**

- Lic. Blgo. Aguilar Martinez, Sergio Luis

**ASESOR:**

- Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo

**LAMBAYEQUE-PERÚ**

**2020**

**Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae  
productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de  
consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019**

## **TESIS**

**Presentado para optar EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL.  
ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**

### **APROBADO POR:**

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza .....

### **PRESIDENTA**

MSc. Consuelo Rojas Idrogo .....

### **SECRETARIA**

Dra. Carmen Carreño Farfán .....

### **VOCAL**

Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo ... ..

### **PATROCINADOR**

**LAMBAYEQUE, PERÚ**

**2020**

## **Agradecimientos**

A Dios, ser supremo, que me brindó la fuerza y voluntad necesaria para realizar esta investigación, por guiarme a lo largo de mi existencia, por ser mi fortaleza en momentos de dificultad. Al ser máspreciado y amado que DIOS me ha brindado: mi madre, a mis abuelos, mis preciados hermanos, mi Novia Adriana, quienes siempre me han apoyado en todo momento para no desfallecer ante los problemas y poder cumplir un objetivo trazado en mi vida profesional.

A mis colegas y amigos del Hospital Regional Lambayeque, Franklin Aguilar Gamboa, Roberto Ventura Flores y Darwin Fernández Valverde, quienes hicieron posible la realización de esta investigación, y siempre me impulsaron a seguir adelante.

A mi patrocinadora, Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo, quien con sus consejos, conocimientos, enseñanzas y palabras de apoyo me motivó a mejorar y concluir esta investigación.

A todos mis amigos, decirles muchas gracias por su apoyo incondicional.

***SERGIO LUIS AGUILAR MARTINEZ***

## **Dedicatoria**

Esta investigación está dedicada a Dios por el conocimiento, por las bendiciones, fortaleza y la fe que me ha brindado día a día.

A mi Madre Charito por su apoyo, por ser el pilar más importante, por su cariño y apoyo incondicional, por el esfuerzo que realizas día a día para brindar todo lo mejor a tus hijos, Grande Mamá!!!

A mis Padres Luis y Teresa por su cariño, sus enseñanzas y valores inculcados desde que era un niño.

A mis hermanos: Cristian, Carmen, Claudio y Diego por su apoyo incondicional, su aliento y por las alegrías vividas como hermanos. Porque con sus oraciones y consejos hicieron de mí un mejor hermano.

A mi novia Adriana, por tu paciencia, porque cada día me apoyas a no rendirme, a dar lo mejor de mí, porque el destino me permitió conocerte, y hoy formas parte de mi vida, te amo Adriana.

A mis grandes amigos que forman parte de la Micro Red Huampami: Evelio, Elmer, Ángel, Kilder, David, Lucio y Nevin, por el apoyo y las alegrías compartidas, porque El Cenepa es nuestro segundo hogar.

***SERGIO LUIS AGUILAR MARTINEZ***

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	9
III. MATERIALES Y MÉTODOS .....	14
<b>3.1. Consideraciones éticas:</b> .....	14
<b>3.2. Muestra biológica:</b> .....	14
<b>3.3. Identificación de Enterobacteriaceae productoras de BLEE:</b> .....	14
<b>3.4. Análisis Estadístico:</b> .....	15
IV. RESULTADOS.....	16
V. DISCUSIÓN .....	20
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. RESUMEN .....	28
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas y de vivienda de los pacientes participantes en el proyecto: factores asociados a la colonización rectal por enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en pacientes de consulta externa del hospital regional lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.....	177
<b>Tabla 2.</b> Portadores rectales de enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en pacientes de consulta externa del hospital regional lambayeque, julio 2018 – febrero 2019 .....	166
<b>Tabla 3.</b> Características clínicas de los pacientes participantes en el proyecto: factores asociados a la colonización rectal por enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en pacientes de consulta externa del hospital regional lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.....	188
<b>Tabla 4.</b> Características de alimentación y tenencia de mascotas en los pacientes participantes en el proyecto: factores asociados a la colonización rectal por enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en pacientes de consulta externa del hospital regional lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.....	199

## I. INTRODUCCIÓN

La colonización rectal por bacterias multirresistentes es un evento comúnmente reportado en estudios hospitalarios (Burns *et al.*, 2013; Ferreira, Ferreira, Almeida, Naveca, & Barbosa, 2011; Vasques, Bello, Lamas, Correa, & Pereira, 2011), sin embargo en los últimos años se han incrementado los reportes de colonización rectal a nivel comunitario (Gijón, Curiao, Baquero, Coque, & Cantón, 2012; Kalter *et al.*, 2010). Recientes estudios revelan altas tasas de colonización rectal producida por bacterias de la familia Enterobacteriaceae, siendo las de mayor importancia aquellas que producen Betalactamasas de espectro extendido (EP-BLEE).

La presencia de EP- BLEE como colonizador en diversas fuentes extrahospitalarias, tales como: mascotas, alimentos, aves de corral, aguas residuales, e incluso seres humanos podrían jugar un papel importante en la epidemiología de las infecciones comunitarias (Bhutani *et al.*, 2015; Boonyasiri *et al.*, 2014; Teicher *et al.*, 2014; Zurfluh *et al.*, 2015). Las EP-BLEE han captado la mayor atención de los investigadores debido su impacto clínico y epidemiológico, pues representan un gran problema de salud pública que afecta cada vez más a pacientes de la comunidad. En este sentido en el Perú, en 2012 se reportó un 64,2% de colonización rectal en muestras fecales de niños de la comunidad (Colquechagua, Sevilla, & Gonzales, 2014), lo cual evidencia la magnitud de este problema.

Cada vez el conocimiento acerca de las fuentes comunitarias de EP-BLEE se va incrementando, pero aún existen pocos estudios que indiquen los factores asociados a su colonización rectal en este ámbito, de este modo, algunos autores indican que los viajes a países o lugares endémicos con altas tasas de prevalencia de EP-BLEE (Kantele *et al.*, 2015; Ostholm *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2014) y el contacto de un humano que presente colonización por EP-BLEE con un humano sano representarían un factor clave en la difusión de estas bacterias (Woerther, Burdet, Chachaty, & Andremont, 2013); sin embargo, otros estudios revelan factores de riesgo como el uso prolongado de antibióticos, hospitalización prolongada y/o reciente, enfermedad de base grave, cirugía reciente, cateterización, el uso de dispositivos médicos invasivos, y ser mayor de 65 años (Adrianzén, Arbizu, Ortiz, & Samalvides, 2013; Bueno & Vargas, 2010; De La Cruz & Segura, 2016; Gutiérrez & Ayala, 2016; Ruiz & Abanto, 2014) y aunque estos últimos representarían factores más relacionados al ámbito hospitalario, queda claro la necesidad de conocer la realidad epidemiológica de cada lugar.

El estado portador juega un papel importante en la epidemiología y diseminación de los microorganismos. En la actualidad su frecuencia en el ámbito comunitario plantea un nuevo desafío para los clínicos, debido al incremento de aislamientos de bacterias multirresistentes. En este sentido en 2014, la OMS elaboró el primer informe de resistencia antimicrobiana en el cual destaca el impacto de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* y Enterobacteriaceae y la necesidad de investigarlas (“OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo,” 2014; “OMS | Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos,” 2016).

Recientemente en Lambayeque se ha reportado un 61% de colonización rectal producida por Enterobacteriaceae productoras de BLEE en muestras fecales de humanos y animales (Aguilar *et al.*, 2016). El descubrimiento de la circulación de estos microorganismos, así como su elevada frecuencia revelan la importancia de conocer los factores asociados a este evento en pacientes de la comunidad.

Por lo expuesto anteriormente se formuló la siguiente interrogante ¿Qué factores están asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019?, frente a esta cuestión se considera que entre los factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de BLEE se encuentran el tipo de alimentación, tratamiento antibiótico y condiciones sanitarias.

Asimismo, se planteó el siguiente objetivo general, determinar los factores asociados a la colonización rectal por enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de consulta externa que asistan al Hospital Regional Lambayeque julio 2018 – febrero 2019, y los siguientes objetivos específicos, identificar Enterobacteriaceae productora de BLEE aisladas de muestras fecales, confirmar la producción de BLEE en enterobacterias aisladas en muestras fecales y determinar la frecuencia de colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del hospital regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.

## II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En los últimos 10 años, las Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (EP-BLEE) se han convertido en uno de los principales desafíos para el tratamiento antibiótico de infecciones pues disminuyen las opciones terapéuticas, en gran parte debido a la actual pandemia de la enzima CTX-M. Estudios recientes han informado de una amplia distribución de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, no sólo en el ámbito nosocomial, sino también en la comunidad, siendo los países en desarrollo en los que se reporta frecuencias elevadas de dichos aislamientos.

El aumento en la incidencia de la infección adquirida en la comunidad debido a EP-BLEE representa una gran preocupación, algunos autores relacionan dicha infección con la flora fecal ya que dichos microorganismos poseen un reservorio de genes de BLEE que se encuentran en plásmidos altamente transmisibles y la propagación de dichos genes entre bacterias patógenas es preocupante (Ahmed, Ali, Mohamed, Moussa, & Klena, 2014; Martinez & Garzón, 2012). Asimismo la comunidad podría ser un reservorio de genes de resistencia a antibióticos, esto debido a la presencia del gen bla CTX-M en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* principalmente (Birgy *et al.*, 2012; Bui *et al.*, 2015; Mshana *et al.*, 2016; Nakane, Kawamura, Goto, & Arakawa, 2016).

En el Perú se han realizado pocos estudios acerca de la colonización rectal producida por EP-BLEE, sin embargo en la región Lambayeque, recientemente se ha reportado un 61% y 65,4% de portadores rectales BLEE en pacientes y mascotas de la comunidad (Aguilar *et al.*, 2016). Asimismo en Lima, se reportó un 64,2% de portadores rectales en pacientes de la comunidad, siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* las más aisladas (Colquechagua *et al.*, 2014).

Debido a que el transporte intestinal es un factor clave en la epidemiología de las Enterobacteriaceae BLEE, el estudio de la prevalencia de estas bacterias resistentes y los factores asociados que contribuyen a dicho evento es de particular interés (Isendahl *et al.*, 2012). Debido a ello, diversas investigaciones a nivel mundial reportan altas tasas de colonización rectal debido a EP-BLEE en pacientes de la comunidad (Luvsansharav *et al.*, 2012; Nakayama *et al.*, 2015; Reuland *et al.*, 2016; Zhang, Zhou, Guo, & Chang, 2015), sin embargo, otros estudios indican bajas tasas de colonización rectal las cuales van desde 4% - 17% (Luvsansharav *et al.*, 2013;

Nicolas-Chanoine *et al.*, 2013; Otter *et al.*, 2019). Dichos resultados sugieren que la comunidad podría ser un reservorio de microorganismos productores de BLEE (Birgy *et al.*, 2012; Hazirolan *et al.*, 2018; Otter *et al.*, 2019; Royden *et al.*, 2019).

La mayoría de los patógenos bacterianos asociados con la enfermedad entérica humana provienen de animales y se pueden transmitir directamente de los animales a los seres humanos o indirectamente, por ejemplo a través de alimentos de origen animal (Boonyasiri *et al.*, 2014; Gay *et al.*, 2018; Nakane *et al.*, 2016; Rasheed, Thajuddin, Ahamed, Teklemariam, & Jamil, 2014), agua contaminada (Randall *et al.*, 2017; Tissera & Lee, 2013; Woerther *et al.*, 2013), esto debido a la interacción entre los seres vivos, incluidos los humanos, los animales y su nivel microbiano.

Asimismo, investigaciones recientes indican que los viajes a países endémicos con elevadas tasas de prevalencia de Enterobacteriaceae BLEE (Dyar *et al.*, 2012; Kantele *et al.*, 2015; Mathers, Peirano, & Pitout, 2015) y el contacto con los animales domésticos (Schaumburg *et al.*, 2014; Tekiner & Özpınar, 2016; Woerther *et al.*, 2013) se describen como factores asociados para la colonización rectal por BLEE. Otras investigaciones identificaron que el contacto de humano a humano puede ser un factor clave en la difusión de las bacterias productoras de BLEE, y las labores de agricultura, ganadería, presencia de animales domésticos y/o mascotas, ingesta de alimentos de origen animal también han sido considerados fuentes pertinentes que favorecen la colonización rectal de los seres humanos (Aguilar *et al.*, 2016; Bhutani *et al.*, 2015; Boonyasiri *et al.*, 2014; Carmo, Nielsen, da Costa, & Alban, 2014).

Entre las BLEE, las enzimas de tipo CTX-M son más comunes y en los últimos 10 años se ha reportado una producción exponencial de dichas enzimas en la familia Enterobacteriaceae, e incluso dichas enzimas son asociadas a infecciones adquiridas en la comunidad. Investigaciones recientes indican que el gen CTX-M también ha sido identificado con más frecuencia aproximadamente en un 80 – 90% mediante técnicas moleculares en los aislamientos de colonización rectal de la familia Enterobacteriaceae, lo que indica que el tracto intestinal actúa como un reservorio para los organismos productores de BLEE, y una región con el mayor número de genes de resistencia a antibióticos (Boonyasiri *et al.*, 2014; Luvsansharav *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2015).

## **2.1. BASES TEÓRICAS**

### **2.1.1. ESTADO PORTADOR Y COLONIZACIÓN BACTERIANA**

El estado portador es un evento común, el cual resulta de la relación simbiótica comensal que establece el microorganismo con su hospedador, cuyo evento inicial y de vital importancia para su desarrollo es la adhesión bacteriana (Blanchette & Orihuela, 2012). Esto es seguido por la colonización bacteriana, la cual implica que el paciente tenga una concentración suficientemente alta de microorganismos en la piel, membranas mucosas, excreciones y/o secreciones, sin embargo, estos deben estar presentes sin causar signos o síntomas. Dicho proceso puede persistir durante días o años, dependiendo de la respuesta inmune, la competencia microbiana y, a veces, el uso de antimicrobianos (Buffie & Pamer, 2013; Chagnot *et al.*, 2013; Tamayo & Quiceno, 2014)

### **2.1.2. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE):**

La producción de betalactamasas es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana. Las betalactamasas son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos). Las primeras descripciones de estas enzimas se realizaron poco tiempo después de comenzado el uso de las penicilinas.

Con el surgimiento y uso repetitivo de nuevos betalactámicos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas fueron apareciendo nuevas variantes de betalactamasas, hasta que en 1983 se describen por primera vez las llamadas betalactamasas de espectro extendido capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam. Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las betalactamasas de espectro extendido pueden ser producidas por cualquiera de las Enterobacteriaceae, incluso por los bacilos no fermentadores *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Morejón, 2013; Oteo, Pérez, y Campos, 2010).

Hasta la fecha, se han documentado más de diez familias relacionadas con BLEE, siendo CTX-M las de mayor importancia. Las enzimas cefotaximasa - München (CTX-M) constituyen una familia creciente de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un impacto clínico significativo pues con frecuencia brindan resistencia a otras clases de antibióticos, en particular a las fluoroquinolonas, ya que están asociadas o contienen genes de co-resistencia. Dichas cefotaximasas se encuentran

en por lo menos 26 especies bacterianas, en particular en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Recientes investigaciones reportan que las infecciones adquiridas en la comunidad causados por CTX-M en Enterobacteriaceae han aumentado dramáticamente en la última década, también existen reportes de aislamientos bacterianos de humanos sanos o colonizados, animales de granja, mascotas, productos alimenticios, y aguas residuales, lo que indica la difusión y albergue de estas enzimas CTX-M en el ámbito comunitario (Gijón *et al.*, 2012; Graham *et al.*, 2016; Zhao & Hu, 2013).

### **2.1.3. Enterobacteriaceae productora de BLEE en portadores fecales**

Las enterobacteriaceae productoras de BLEE no sólo han sido reportadas en procesos infecciosos, sino que actualmente se tiene evidencia de su circulación como colonizante en la comunidad tanto en fuentes inanimadas, alimentos, animales e incluso seres humanos. De este modo se conoce que efluentes hospitalarios contienen considerables niveles de bacterias productoras de BLEE que podrían representar un alto riesgo para la comunidad. Por otro lado, productos cárnicos y vegetales también representan principales fuentes de estos microorganismos (Schmiedel *et al.*, 2014; Valentin *et al.*, 2014).

Recientemente se han descrito elevadas tasas de colonización rectal por enterobacteriaceae productoras de BLEE en animales y seres humanos con tasas mayores al 50%, revelando así la circulación de este tipo de mecanismo de resistencia en aislamientos extrahospitalarios (Aguilar *et al.*, 2016; Colquechagua, Sevilla & Gonzales, 2014).

### **2.1.4. Factores asociados a colonización rectal por Enterobacteriaceae productora de BLEE.**

Existen pocas investigaciones que indiquen los factores asociados a colonización rectal por Enterobacteriaceae productora de BLEE, sin embargo algunos autores indican que los viajes a países o lugares endémicos con altas tasas de prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de BLEE (Kantele *et al.*, 2015; Ostholm *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2014), el contacto de un humano que presente colonización BLEE con un humano sano es un factor clave en la difusión de las bacterias productoras de BLEE (Woerther *et al.*, 2013).

Asimismo, el ganado y los alimentos de origen animal, la colonización frecuente de las aves de corral, cerdos y otras especies animales por ejemplo perros, caballos,

ratas, aves silvestres son considerados fuentes pertinentes para la colonización de los seres humanos con enterobacteriaceas productoras de BLEE a nivel comunitario, pues estos animales son reconocidos como reservorios principales de Enterobacteriaceas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (Bhutani *et al.*, 2015; Boonyasiri *et al.*, 2014; Rasheed *et al.*, 2014; Zurfluh *et al.*, 2015).

Sin embargo, algunos estudios revelan e indican que los factores de riesgo conocidos para la colonización o la aparición de la infección por Enterobacteriaceas productoras de BLEE incluyen: el uso prolongado de antibióticos, prolongada y / o reciente hospitalización, enfermedad de base grave, cirugía reciente, cateterización, el uso de dispositivos médicos invasivos, ser mayor de 65 años (Adrianzén, Arbizu, Ortiz, y Samalvides, 2013; Bueno y Vargas, 2010; De La Cruz y Segura, 2016; Gutiérrez y Ayala, 2016; Ruiz y Abanto, 2014).

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

**3.1. Consideraciones éticas:** El Hospital Regional Lambayeque (HRL) otorgó la autorización del Comité de Ética, asimismo verificó, modificó y aprobó el cuestionario de preguntas que deberían responder los participantes del presente estudio. El consentimiento informado se obtuvo de todos los pacientes que desearon voluntariamente participar del estudio (**ANEXO C y D**).

**3.2. Muestra biológica:** El presente estudio se desarrolló en el HRL durante el período julio 2018 – febrero 2019, en donde participaron 331 pacientes que acudieron al servicio de consulta externa del HRL. Todos los pacientes participantes fueron entrevistados utilizando un cuestionario estandarizado y a su vez aprobado por el comité de Ética del mismo hospital, dicho cuestionario estaba basado en preguntas de índole socioeconómica, tipo de alimentación, uso de antibióticos, hospitalización previa, entre otras (**ANEXO A**). Se obtuvieron muestras de heces recién emitidas de cada paciente participante, dichas muestras fueron recolectadas en un frasco esteril de boca ancha, recepcionadas y codificadas en el laboratorio de Parasitología. Posteriormente fueron llevadas inmediatamente al laboratorio de Bacteriología del Hospital Regional Lambayeque para su cultivo microbiológico.

**3.3. Identificación de Enterobacteriaceae productoras de BLEE:** Todas las muestras fueron cultivadas en placas de agar Mc Conkey suplementado con cefotaxima 40 mg/l, posteriormente fueron incubadas a 37°C por 24-48 horas, al término de las cuales se examinaron las características de las colonias para la familia Enterobacteriaceae. La identificación de estas colonias sospechosas se realizó mediante pruebas bioquímicas convencionales Triple Sugar Iron (TSI), lisina hierro agar (LIA), Movilidad, Indol, Ornitina (MIO) y citrato de Simmons.

Para confirmar la producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en Enterobacteriaceae aisladas en muestras fecales se empleó el Test confirmatorio BLEE - CLSI 2016 (método americano), siendo inoculadas las placas de agar Mueller Hinton con las cepas sospechosas, para ello se siguió las recomendaciones del CLSI 2016 M100S – 26° edición, colocando los discos de susceptibilidad antimicrobiana de ceftazidima (CAZ) de 30 µg, ceftazidima/ácido clavulánico (CAZ/CAZ-CLA) (30/10 µg), cefotaxima (CTX) de 30 µg, cefotaxima/ácido clavulánico (CTX/CXT-CLA) (30/10 µg). Una diferencia mayor o igual a 5 mm en los halos de inhibición entre los discos de CAZ-CLA y CAZ solos o CXT-CLA y CTX, fue interpretada como resultado positivo

para la producción de Betalactamas de Espectro Extendido en aislamientos bacterianos de la familia Enterobacteriaceae. *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 y *Escherichia coli* ATCC 25922 fueron las cepas estándar que se utilizaron como controles positivos y negativos, respectivamente.

**3.4. Análisis Estadístico:** Se utilizó el software estadístico SPSS v24 y EPIDAT v3.1, la no normalidad de distribución de los datos fue establecida por el Test de Kolmogorov–Smirnov. El análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas fue presentado en medidas de tendencia central y frecuencias respectivamente. Para explorar asociación entre las características de los participantes y ser portadores rectales por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) se empleó la prueba de Mann–Whitney y Chi cuadrado; la medida de asociación determinada por razones de prevalencia, considerando un valor “p” significativo menor de 5% y con un intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

#### IV. RESULTADOS

En el presente estudio participaron 331 pacientes atendidos por consulta externa en el HRL, se encontró que el 50% de los participantes tienen igual o menor a 22 años de edad (rango intercuartílico de 4 a 66 años). Entre las características sociodemográficas que mayor predominio tuvo en la muestra en estudio fue el de ama de casa (34,7%), proveniente de zona urbana (79,5%). En cuanto al acceso y tipo de vivienda, el 50% de los participantes cuenta con viviendas de material noble en la construcción y además el 94% tiene acceso a los servicios básicos, sin embargo, el 50,2% no cuenta con el servicio de recolección de basura (Ver Tabla 1 pág.17).

Se encontró que el estado portador de Enterobacteriaceae BLEE entre los pacientes participantes fue del 85,8%, del cual *Escherichia coli* fue el microorganismo más aislado en un 87,7%, seguido por *Klebsiella pneumoniae* con un 11,6% (Tabla 2).

Tabla 1

Portadores rectales de Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019

Variable	N	%
Colonización (UFC/ml)		
Negativo	47	14,2
50000 – 100000	166	50,2
>=100000	118	35,6
Portador		
No	47	14,2
Si	284	85,8
Microorganismo aislado		
<i>E.coli</i>	249	87,7
<i>K.pneumoniae</i>	33	11,6
<i>E.Coli+K.pneumoniae</i>	2	,7
Negativo	47	14,2

Fuente: Ficha de recolección de datos

Al realizar el test confirmatorio de Discos Combinados para la detección de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en Enterobacteriaceae aisladas de pacientes de consulta externa (método americano) se encontró que el 100% de cepas aisladas fueron Enterobacteriaceae BLEE.

En cuanto a las características clínicas, se encontró que el 50% de pacientes tienen igual o menor a 7 días de tratamiento reciente con algún tipo de antibiótico (rango intercuartílico de 7 a 10 días), asimismo un 77% de los participantes refieren

automedicarse, el 75,2% no tuvo hospitalización previa y el 45,6% tuvo presencia de parásitos (Ver tabla 3 pág.18).

Tabla 2

Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019, según características sociodemográficas y de vivienda.

Variable	N	%	Portador/ Total (%)	p-valor	RP (IC 95%)
Edad*	22 RIQ [4 - 66]			0,079	
Género					
Masculino	125	37,8	110/125 (88,0)	0,372	1,04 [0,95 - 1,14]
Femenino	206	62,2	174/206 (84,5)		
Ocupación					
Agricultor	18	5,4	17/18 (94,4)	0,326	1,06 [0,94 - 1,18]
Ganadero	5	1,5	5/5 (100,0)		
Ama de casa	115	34,7	99/115 (86,1)		
Obrero	19	5,7	18/19 (94,7)		
Estudiante	102	30,8	88/102 (86,3)		
Otro	72	21,8	57/72 (79,2)		
Zona de Residencia					
Urbano	263	79,5	222/263 (84,4)	0,154	0,93 [0,85 - 1,01]
Rural	68	20,5	62/68 (91,2)		
Tipo de vivienda					
Material noble	165	49,8	143/165 (86,7)	0,653	1,02 [0,93 - 1,11]
Adobe	166	50,2	141/166 (84,94)		
Servicios Básicos					
No	20	6,0	19/20 (95,0)	0,224	1,11 [1,00 - 1,25]
Si	311	94,0	265/311 (85,2)		
Agua					
No	21	6,3	20/21 (95,2)	0,200	1,12 [1,01 - 1,24]
Si	310	93,7	264/310 (85,2)		
Desagüe					
No	74	22,4	66/74 (89,2)	0,343	1,05 [0,96 - 1,16]
Si	257	77,6	218/257 (84,8)		
Recolección de basura					
No	166	50,2	143/166 (86,1)	0,857	1,01 [0,92 - 1,10]
Si	165	49,9	141/165 (85,5)		
Consumo de agua					
No Potable	16	4,8	15/16 (93,8)	0,350	1,10 [0,96 - 1,26]
Potable	315	95,2	269/315 (85,4)		
Cercanía a fuente de agua					
Dren	51	15,4	43/51 (84,3)	0,417	0,87 [0,63 - 1,21]
Río	15	4,5	11/15 (73,3)		
Acequia	76	23,0	68/76 (89,5)		
Ninguno	189	57,1	162/189 (85,7)		

Fuente: Ficha de recolección de datos \* Mediana [RIQ]

En cuanto a las características de alimentación y de tenencia de mascotas se encontró que el consumo de carne más frecuente fue el avícola (80,4%), seguido de las carnes de tipo acuícola y vacuno con un 53,5% y 52% respectivamente. El 52,3% de pacientes tiene un perro como mascota y el 32,3% cría aves de corral dentro de su vivienda (ver tabla 4 pág.19).

Tabla 3

Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019, según características clínicas.

Variable	N	%	Portador/ Total (%)	p-valor	RP (IC 95%)
Uso de Antibiótico previo					
Si	57	17,2	50/57 (87,7)	0,648	1,03 [0,92 - 1,15]
No	274	82,8	234/274 (85,4)		
Tipo de Antibiótico Previo					
Cefalosporina	20	6,0	18/20 (90,0)	0,339	1,00 [0,78 - 1,29]
Quinolonas	10	3,0	9/10 (90,0)		
Penicilinas	17	5,1	16/17 (94,1)		
Aminoglucósidos	4	1,2	2/4 (50,0)		
Sulfamidas	6	1,8	5/6 (83,3)		
Ninguno	274	82,8	234/274 (85,4)		
Días de Tratamiento*	7 RIQ [7 -10]			0,712	
Hospitalización previa					
No	249	75,2	212/249 (85,1)	0,549	0,97 [0,88 - 1,07]
Si	82	24,8	72/82 (87,8)		
Automedicación					
Si	255	77,0	224/255 (87,8)	0,051	1,12 [0,98 - 1,26]
No	76	23,0	60/76 (79,0)		
Presencia de Parásitos					
No	180	54,4	152/180 (84,4)	0,440	0,97 [0,89 - 1,05]
Si	151	45,6	132/151 (87,4)		
<i>Blastocystis hominis</i>					
No	251	75,8	216/251 (86,1)	0,814	1,01 [0,91 - 1,12]
Si	80	24,2	68/80 (85,0)		
<i>Entamoeba coli</i>					
No	288	87,0	249/288 (86,5)	0,375	1,06 [0,91 - 1,23]
Si	43	13,0	35/43 (81,4)		
<i>Giardia lamblia</i>					
No	308	93,0	262/308 (85,1)	0,161	0,89 [0,81 - 0,98]
Si	23	7,0	22/23 (95,7)		
<i>Endolimax nana</i>					
No	287	86,7	246/287 (85,7)	0,909	0,99 [0,87 – 1,13]
Si	44	13,3	38/44 (86,4)		
<i>Schilomastix</i>					
No	311	94,0	268/311 (86,2)	0,443	1,08 [0,86 – 1,35]
Si	20	6,0	16/20 (80)		
<i>Iodamoeba</i>					
No	322	97,3	277/322 (86,0)	0,484	1,11 [0,78 – 1,57]
Si	9	2,7	7/9 (77,8)		
<i>Cryptosporidium</i>					
No	330	99,7	283/330 (85,8)	0,684	-
Si	1	0,3	1/1 (100,0)		
<i>Entamoeba histolytica</i>					
No	325	98,2	279/325 (85,9)	0,861	1,03 [0,72 – 1,48]
Si	6	1,8	5/6 (83,3)		
<i>Strongyloides stercoralis</i>					
No	330	99,7	283/330 (85,8)	0,684	-
Si	1	0,3	1/1 (100,0)		
<i>Ascaris lumbricoides</i>					
No	330	99,7	283/330 (85,8)	0,684	-
Si	1	0,3	1/1 (100,0)		

Fuente: Ficha de recolección de datos

\* Mediana [RIQ]

Tabla 4

Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019, según características de alimentación y tenencia de mascotas.

Variable	N	%	Portador/ Total (%)	p-valor	RP (IC 95%)
Consumo de carne					
No	30	9,1	23/30 (76,7)	0,133	0,88 [0,72 - 1,08]
Si	301	90,9	261/301 (86,7)		
Vacuno					
No	159	48,0	133/159 (83,7)	0,281	0,95 [0,87 - 1,04]
Si	172	52,0	151/172 (87,8)		
Porcino					
No	249	75,2	206/249 (82,7)	0,005	0,87 [0,81 - 0,94]
Si	82	24,8	78/82 (95,1)		
Caprino					
No	278	84,0	232/278 (83,5)	0,005	0,85 [0,80 - 0,91]
Si	53	16,0	52/53 (98,1)		
Avícola					
Si	266	80,4	230/266 (86,5)	0,483	1,04 [0,92 - 1,17]
No	65	19,6	54/65 (83,1)		
Acuícola					
No	154	46,5	131/154 (85,1)	0,721	0,98 [0,90 - 1,07]
Si	177	53,5	153/177 (86,4)		
Consumo de ensaladas					
Frecuentemente	43	13,0	42/43 (97,7)	0,058	0,86 [0,80 – 0,93]
Ocasionalmente	193	58,3	162/193 (83,9)		
Nunca	95	28,7	80/95 (84,2)		
Tiene Mascotas					
No	118	35,6	99/118 (83,9)	0,461	0,97 [0,88 - 1,06]
Si	213	64,4	185/213 (86,9)		
Perro					
No	158	47,7	136/158 (86,1)	0,891	1,01 [0,92 - 1,10]
Si	173	52,3	148/173 (85,6)		
Gato					
No	253	76,4	216/253 (85,4)	0,690	0,98 [0,89 - 1,08]
Si	78	23,6	68/78 (87,2)		
Peces					
No	329	99,4	282/329 (85,7)	0,564	-
Si	2	,6	2/2 (100,0)		
Conejo					
No	321	97,0	274/321 (85,4)	0,191	-
Si	10	3,0	10/10 (100,0)		
Número de mascota*	2 RIQ [1 - 2]			0,149	
Animales de crianza					
No	178	53,8	151/178 (84,8)	0,586	0,98 [0,89 - 1,06]
Si	153	46,2	133/153 (86,9)		
Ave de corral					
No	224	67,7	193/224 (86,2)	0,786	1,01 [0,92 - 1,11]
Si	107	32,3	91/107 (85,1)		
Porcinos					
No	321	97,0	275/321 (85,7)	0,699	0,95 [0,77 - 1,18]
Si	10	3,0	9/10 (90,0)		
Cobayos					
No	259	78,3	222/259 (85,71)	0,932	1,00 [0,90 - 1,11]
Si	72	21,8	62/72 (86,1)		
Otros**					
No	327	98,8	280/327 (85,6)	0,413	-
Si	4	1,2	4/4 (100,0)		

Fuente: Ficha de recolección de datos

\* Mediana [RIQ]

\*\*Caprinos

## V. DISCUSIÓN

Las bacterias sensibles a un determinado antibiótico pueden volverse resistentes debido a una mutación en alguno de sus genes, por la adquisición de plásmidos de resistencia provenientes de otros microorganismos, así como por la presencia de porinas o bombas de eflujo. Aunque es una expresión natural de la evolución y genética bacteriana, ciertos factores también contribuyen al aumento de la expresión y diseminación de esta característica inherente, como, por ejemplo, el uso indiscriminado e inadecuado de los antibióticos en el ámbito hospitalario, veterinario y agroindustrial han acelerado este proceso, convirtiéndolo en un problema de salud pública a nivel mundial. A su vez, las bacterias resistentes pueden transmitirse de persona a persona, a través del agua, de los alimentos, los animales de crianza, las mascotas, lo que conlleva un riesgo no sólo a nivel individual sino poblacional.

Sin embargo los resultados del análisis estadístico de la presente investigación indican que ningún factor que se tuvo en cuenta en los cuestionarios se asoció significativamente con el estado portador rectal de EP-BLEE en pacientes de consulta externa estos resultados coinciden con lo reportado por (Luvsansharav *et al.*, 2011) quien no encuentra asociación estadística entre la presencia del estado portador rectal en pacientes ambulatorios asintomáticos Tailandeses y los factores edad, género, nivel de educación, hábitos de comida, o el uso de antibióticos. Sin embargo, difieren de (Bhutani *et al.*, 2015; Boonyasiri *et al.*, 2014; Rasheed *et al.*, 2014; Zurfluh *et al.*, 2015) quienes consideran que el contacto con aves de corral, cerdos, perros, caballos, aves silvestres son factores asociados para la colonización de los seres humanos con EP-BLEE a nivel comunitario, pues estos animales son reconocidos como reservorios principales de dichas Enterobacteriaceae BLEE.

Asimismo, el consumo de alimentos de origen animal también ha sido considerados factores asociados a dicha colonización rectal en pacientes del ámbito comunitario debido al uso excesivo y sin control de diversos antibióticos en la producción pecuaria. Cabe resaltar que dichos antimicrobianos no sólo se utilizan con fines terapéuticos, también son aplicados como profilácticos e incluso son mezclados con los alimentos para que actúen como promotores del crecimiento y engorde, lo cual trae como consecuencia cambios drásticos en la flora gastrointestinal de los animales, logrando así la selección de cepas de microorganismos resistentes que por diferentes

vías de transmisión, especialmente a través de la cadena alimentaria pueden llegar al hombre.

Incluso la tendencia al abuso de dichos antibióticos ha permitido la selección de bacterias con un fenotipo de multirresistencia, creando un problema a nivel mundial, pues muchos de los antibióticos utilizados a nivel veterinario también son empleados en humanos como por ejemplo quinolonas, cefalosporinas de tercera generación, carbapenems, disminuyendo de esta manera el uso de estos antibióticos para tratar infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario pues dichas cepas adquieren la capacidad de insertar material genético a través de plásmidos, transposones o integrones logrando así amplificar la resistencia a determinados grupos o clases de antibióticos (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

También se tienen reportes en diversas investigaciones que los animales de compañía o mascotas son reservorios de estas enterobacterias BLEE, por ejemplo, en perros, se reporta una frecuencia de 65,4% de portadores fecales de BLEE en Perú (Aguilar *et al.*, 2016), en Turquía reportan un 22,2% de portadores rectales de los fenotipos BLEE/ AMPc (Aslantaş & Yilmaz, 2017), en Reino Unido reportan 1,9% y 7,1% de portadores rectales BLEE y pAmpC respectivamente (Wedley *et al.*, 2017). Teniendo en cuenta el contacto cercano que las personas tienen con los perros, las mascotas pueden jugar un papel como reservorio de transmisión de bacterias resistentes a los antimicrobianos pues los altos niveles de EP-BLEE en las heces caninas actuarían como reservorio potencial de dichos microorganismos.

El riesgo asociado con la transferencia de estas bacterias multirresistentes de los humanos a las mascotas y viceversa es una gran preocupación en salud pública, pues el desprendimiento de materia fecal es altamente dinámico a lo largo del tiempo. Debido a ello (Royden *et al.*, 2019) en su estudio de prevalencia de portadores rectales de *Escherichia coli* productora de BLEE en trabajadores y estudiantes de un hospital veterinario en el Reino Unido encontraron una prevalencia del 5,95%, este estudio demuestra que las personas que trabajan en entornos veterinarios son portadores de *Escherichia coli* productora de BLEE y pueden actuar como reservorios de dichos microorganismos en la comunidad, teniendo la capacidad de transportar *Escherichia coli* productora de BLEE durante una o varias semanas.

En la presente investigación se realizó un análisis bivariado hallándose asociaciones entre el no consumo de carne de cerdo ( $p=0,005$ ,  $RP=0,87$ , IC 95%: 0,81 - 0,94), carne de caprino ( $p=0,005$ ,  $RP=0,85$ , IC 95%: 0,80 - 0,91). El no consumo de

carne de cerdo y caprino reduce el riesgo de ser portador rectal de EP-BLEE en 13% y 15% respectivamente en comparación de los que consumen. No se encuentra evidencia o investigaciones científicas que respalden los presentes resultados, quizá sea necesario estudios posteriores que afirmen o descarten dicho resultado.

Sin embargo, diversa bibliografía científica a nivel mundial demuestran que los productos alimenticios de origen animal son reservorios de EP-BLEE, por ejemplo, en un estudio en Berlín (Leistner *et al.*, 2013) asocian la adquisición de estado portador rectal de EP-BLEE con el consumo de carne de cerdo ( $\geq 3$  comidas por semana), así también en Taiwán (Lee & Yeh, 2017) reporta una frecuencia del 19,7% de portadores rectales de EP-BLEE en lechones, dichos autores afirman que la excreción fecal de los cerdos puede contaminar el medio ambiente con dicho fenotipo de resistencia bacteriano. Por lo tanto, indican que la vigilancia continua de EP-BLEE es esencial en cerdos, aves, ganado vacuno y animales domésticos pues todos estos resultados apoyan la posible transmisión de bacterias BLEE a través de la cadena alimentaria.

Estos resultados también difieren de (Nguyen *et al.*, 2016) quienes investigaron la diseminación de *Escherichia coli* productora de BLEE/AmpC dentro del sistema de distribución de alimentos en carne de pollo, cerdo, res, peces y camarones. Se detectó *Escherichia coli* productora de BLEE/AmpC en un 45,5%, siendo la prevalencia más alta en carne de pollo (92,7%), seguida por cerdo (34,8%), carne de res (34,3%) y pescado / camarones (29,3%), estos hallazgos demuestran que los productos alimenticios a base de animales representan un importante reservorio de *Escherichia coli* productora de BLEE / AmpC.

Así también, (Gay *et al.*, 2018) informa la presencia de Enterobacterias productoras de BLEE en granjas de aves de corral, granjas porcinas, ganado vacuno en un 70%, 53% y 67% respectivamente. En Asia (Nahar *et al.*, 2018) existen reportes de una alta prevalencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en carnes de pollo vendidas al por menor en mercados Japoneses, hallándose *Escherichia coli* BLEE en carnes de procedencia nacional e importadas en 77% y 52% respectivamente. Mientras que en América del Sur, existen diversas investigaciones que sugieren que las carnes de pollo podrían actuar como un reservorio potencial de dichos microorganismos, debido a ello, recomiendan monitorizar continuamente si dichas carnes contienen EP-BLEE, pues podrían entrar en la cadena alimentaria, lo que provocaría un gran impacto en salud pública a nivel mundial.

Entre los resultados de la presente investigación es importante resaltar que no se encuentra evidencia suficiente para descartar que el consumo frecuente de ensaladas ( $p=0,058$ ,  $RP=0,86$ , IC 95%: 0,80 - 0,93) y el proceso de automedicación ( $p=0,051$ ,  $RP=1,12$ , IC 95%: 0,98 – 1,26) sean factores asociados a presentar el estado portador rectal de EP-BLEE, pues sus valores cercanos al límite de validez indicarían ser factores asociados, pero se necesitan estudios posteriores con mayor cantidad de muestra.

Estos resultados coinciden con lo reportado por (Gekenidis *et al.*, 2018) quienes realizaron un estudio del agua de riego de productos frescos de las tres principales áreas de cultivo de hortalizas suizas, hallando una alta prevalencia de *Escherichia coli* BLEE y *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina, dichos autores señalan que el agua de riego es una fuente importante de contaminación de productos frescos con microorganismos no deseados, asimismo concluyen que los productos frescos contaminados pueden transferir dichas bacterias resistentes al consumidor, especialmente cuando se consumen crudos.

Asimismo, en las regiones agrícolas donde el agua es escasa, el uso de aguas residuales recuperadas son empleadas para el riego de productos frescos, convirtiéndose en una práctica muy común y ésta es una de las principales fuentes de contaminación de productos frescos, pues en muchos casos diversas partes comestibles de las plantas son contaminadas con bacterias BLEE. A través de su consumo crudo, los productos frescos representan un vector directo ideal de microorganismos no solo patógenos, sino también microorganismos resistentes a los antibióticos para el consumidor.

En la investigación realizada por (Araújo *et al.*, 2017) se reportan aislamientos de *Escherichia coli* en el 50% de las muestras de agua de riego y un 38% en las muestras de vegetales, resaltan que independientemente de la fuente (agua de riego o verduras), la resistencia a los antibióticos más común fue a estreptomicina (89%) y tetraciclina (24%). Estos resultados sugieren que el agua de irrigación constituye una fuente de *Escherichia coli* que puede ingresar a la cadena alimentaria a través de la ingestión de vegetales.

Dependiendo de los resultados hallados por cada investigador, sea cual sea la abundancia de enterobacterias BLEE en el agua, su propagación a través de la irrigación en los alimentos que se consumen crudos representa un riesgo potencial para la salud que debe evitarse. Por lo tanto, el monitoreo y la regulación de la calidad

del agua de riego, así como el desarrollo de tecnologías de saneamiento asequibles, es crucial, especialmente porque el uso de aguas superficiales y aguas residuales recuperadas tiende a convertirse en una práctica agrícola cada vez más común.

Sin embargo nuestros resultados difieren de los reportado por (Randall *et al.*, 2017) quienes realizaron un estudio de prevalencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido y resistentes a carbapenem en carne de res, pollo, cerdo, frutas y vegetales crudos vendidos al por menor en cinco regiones del Reino Unido. Dichos autores reportan que solo el 1,9% y el 2,5% de las muestras de carne de res y cerdo respectivamente fueron positivas para *Escherichia coli* productora de BLEE, sin embargo ninguna de las frutas o verduras produjo *Escherichia coli* productora de BLEE y ninguna de las muestras de carne, fruta o verdura produjo *Escherichia coli* resistente a carbapenem. Cabe resaltar que un hallazgo interesante de dicha investigación fue que el pollo vendido al por menor fue la fuente de *Escherichia coli* productora de BLEE más frecuente, con respecto a la carne de res, cerdo, frutas o verduras.

En la presente investigación se halló una frecuencia de estado portador rectal de EP-BLEE del 85,8%; del cual *Escherichia coli* fue el microorganismo más aislado en un 87,7%, seguido por *Klebsiella pneumoniae* con un 11,6%. Dichos resultados coinciden con lo reportado por (Aguilar *et al.*, 2016; Colquechagua Aliaga *et al.*, 2014) quienes reportan frecuencias de colonización rectal por EP-BLEE en pacientes ambulatorios del 61% y 64,2% respectivamente, siendo *Escherichia coli* la especie más aislada. Estas altas frecuencias podría deberse a las condiciones sanitarias de los pacientes, debido a que el 45,6% presentó algún tipo de parasitosis. Además, se observó que un 77% de los participantes tenía una conducta de automedicación, esta conducta podría aumentar la posibilidad de seleccionar EP-BLEE.

Respecto a este último punto, diversos autores reportan que la dispensación de antibióticos en américa latina muchas veces es sin contar con una receta médica, asimismo reportan que los antibióticos más prescritos son los betalactámicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, dichas investigaciones concluyen que existe una tendencia al uso irracional e inadecuado de los antibióticos provocando la aparición de diferentes fenotipos de resistencia bacteriana, ocasionando así un problema de salud pública mundial pues las infecciones a nivel hospitalario y comunitario son de difícil tratamiento o en muchos casos existe el

fracaso terapéutico, como consecuencia hay un aumento de la morbi-mortalidad a nivel mundial.

Los resultados de frecuencia del estado portador rectal de EP-BLEE difieren de (Hazirolan *et al.*, 2018; Otter *et al.*, 2019; Ouédraogo *et al.*, 2017; Royden *et al.*, 2019; Sanneh *et al.*, 2018) quienes reportan frecuencia desde el 5% al 34,3% de portadores rectales de EP-BLEE en pacientes comunitarios, estas diferencias podrían deberse a que estas investigaciones se desarrollaron en países como África, Gambia, Turquía, Reino Unido, asimismo, la metodología empleada para el aislamiento primario de enterobacterias productoras de BLEE fue distinta, pues en algunos casos emplearon medio Drigalsky, la población objetivo de estudio fue distinta pues en algunos casos se muestrearon a personal dispensador de alimentos, también podría deberse a la cantidad de veces que se le solicitó la muestra de heces a los participantes, y en cuanto a los estudios realizados en países europeos podría deberse por sus características socio económicas y sanitarias son muy distintas de las encontradas en el Perú.

## VI. CONCLUSIONES

- 6.1. Se determinó que ninguno de los factores asociados considerados como tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa, automedicación, hábitos alimenticios, presencia de mascotas, consumo de ensaladas, crianza de animales domésticos, etc se relacionó con la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.
- 6.2. Las Enterobacteriaceae productoras de BLEE aisladas de muestras fecales de pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019 fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con 87,7% y 11,6% respectivamente.
- 6.3. Se confirmó la producción de BLEE en el 100% de Enterobacteriaceae aisladas en muestras fecales de pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.
- 6.4. Se determinó la frecuencia de colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019 fue del 85,8%.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- 7.1.** Realizar investigaciones posteriores con un mayor tiempo de muestreo y una mayor población que permitan determinar si la alimentación basada en vegetales y/o ensaladas, así como la conducta de automedicación representan factores asociados a la colonización rectal por enterobacteriaceas productoras de BLEE en pacientes de consulta externa.
- 7.2.** Desarrollar investigaciones en biología molecular que permitan determinar si las EP-BLEE pertenecen a un mismo linaje clonal.
- 7.3.** Promover un uso racional de la terapia antimicrobiana utilizada para el control de las infecciones tanto a nivel hospitalario, comunitario y en el campo veterinario, y prevenir así la expresión y diseminación de bacterias multirresistentes.
- 7.4.** Ejecutar protocolos de vigilancia epidemiológica que incluya realizar cultivos a los pacientes ambulatorios o de consulta externa en busca de bacterias multirresistentes.
- 7.5.** Ejecutar protocolos de vigilancia epidemiológica que incluya realizar cultivos a muestras de carne de ganado vacuno, avícola, porcino, vegetales, agua de riego de vegetales, aguas residuales utilizadas en cultivos e hisopados rectales a mascotas en busca de bacterias multirresistentes.

## VIII. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de espectro extendido (EP-BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019.

**Material y Métodos:** El presente estudio se desarrolló en el Hospital Regional Lambayeque (HRL), en donde participaron 331 pacientes que acudieron al servicio de consulta externa. Los participantes fueron entrevistados utilizando un cuestionario estandarizado y aprobado por el comité de Ética del HRL, dicho cuestionario estaba basado en preguntas de índole socioeconómica, tipo de alimentación, uso de antibióticos, hospitalización previa, entre otras. Se obtuvieron muestras de heces recién emitidas de cada paciente, dichas muestras fueron recolectadas en frascos estériles, recepcionadas y codificadas en el laboratorio de Parasitología. Posteriormente fueron llevadas al laboratorio de Bacteriología del HRL para su cultivo microbiológico. Se emplearon medios de cultivo altamente selectivos para el aislamiento primario de bacterias multirresistentes (agar Mc Conkey suplementado con cefotaxima 4mg/l) y para determinar la producción de BLEE en Enterobacteriaceae se empleó el Test confirmatorio de discos combinados - CLSI 2016.

**Resultados:** En la presente investigación no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la colonización rectal por EP-BLEE aisladas de pacientes de consulta externa y los factores asociados considerados como tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa, automedicación, hábitos alimenticios, presencia de mascotas, consumo de ensaladas, crianza de animales domésticos, etc. Sin embargo se determinó que la frecuencia de portadores rectales de EP-BLEE fue del 85,8%. Asimismo *Escherichia coli* 87,7% y *Klebsiella pneumoniae* 11,6% fueron las especies más aisladas.

**Conclusión:** En el presente estudio se halló una elevada frecuencia de portadores rectales de EP-BLEE en pacientes de consulta externa (85,8%), sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la colonización rectal por dichas EP-BLEE y los factores asociados considerados. Además, se detectó la producción de BLEE en el 100% de aislamientos.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the factors associated with rectal colonization by Enterobacteriaceae that produce Extended Spectrum Beta-lactamases (EP-ESBL) in outpatients at the Lambayeque Regional Hospital, July 2018 - February 2019.

**Material and Methods:** The present study was carried out at the Lambayeque Regional Hospital (HRL), where 331 patients who attended the outpatient service participated. Participants were interviewed using a standardized questionnaire approved by the HRL Ethics Committee. This questionnaire was based on questions of a socio-economic nature, type of diet, use of antibiotics, prior hospitalization, among others. Freshly issued stool samples were obtained from each patient, these samples were collected in sterile vials, received and encoded in the Parasitology laboratory. Later they were taken to the HRL Bacteriology laboratory for microbiological cultivation. Highly selective culture media were used for the primary isolation of multiresistant bacteria (Mc Conkey agar supplemented with cefotaxime 4mg / l) and to determine the production of ESBL in Enterobacteriaceae, the Confirmatory Test of Combined Discs - CLSI 2016 was used.

**Results:** In the present investigation, no statistically significant association was observed between rectal colonization by ESBL-EP isolated from outpatients and associated factors considered as prior antibiotic treatment, prior hospitalization, self-medication, eating habits, presence of pets, consumption of salads, raising pets, etc. However, it was determined that the frequency of rectal carriers of EP-ESBL was 85.8%. Also *Escherichia coli* 87.7% and *Klebsiella pneumoniae* 11.6% were the most isolated species.

**Conclusion:** In the present study, a high frequency of rectal EP-ESBL carriers was found in outpatients (85.8%), however, no statistically significant association was observed between rectal colonization by these ESBL-EP and associated factors considered. Furthermore, ESBL production was detected in 100% of isolates.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrianzén, D., Arbizu, Á., Ortiz, J., & Samalvides, F. (2013). 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. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 30(1), 18–25. Retrieved from [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000100004](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100004)
- Aguilar, F. R., Santamaría, O., Machuca, N., & Silva, H. (2016). Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33(2), 375–377. <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2016.332.2201>
- Ahmed, S., Ali, M., Mohamed, Z., Moussa, T., & Klena, J. D. (2014). Fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC-producing *Escherichia coli* in a Libyan community. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13, 22. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-22>
- Araújo, S., Silva, I., Tação, M., Patinha, C., Alves, A., & Henriques, I. (2017). Characterization of antibiotic resistant and pathogenic *Escherichia coli* in irrigation water and vegetables in household farms. *International Journal of Food Microbiology*, 257, 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.06.020>
- Aslantaş, Ö., & Yilmaz, E. Ş. (2017). Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and plasmidic AmpC  $\beta$ -lactamase (pAmpC) producing *Escherichia coli* in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79(6), 1024–1030. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0432>
- Bhutani, N., Muraleedharan, C., Talreja, D., Rana, S. W., Walia, S., Kumar, A., & Walia, S. K. (2015). Occurrence of Multidrug Resistant Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria on Iceberg Lettuce Retailed for Human Consumption. *BioMed Research International*, 2015, 547-547. <https://doi.org/10.1155/2015/547547>
- Birgy, A., Cohen, R., Levy, C., Bidet, P., Courroux, C., Benani, M., & Que, T. (2012). Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in french children. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 315. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-315>
- Boonyasiri, A., Tangkoskul, T., Seenama, C., Saiyarin, J., Tiengrim, S., & Thamlikitkul,

- V. (2014). Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. *Pathogens and Global Health*, 108(5), 235–245. <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.00000000148>
- Bueno, G. A., & Vargas Herrera, J. (2010). Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao: Setiembre 2008 - Diciembre 2009 (tesis de pregrado). UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, Perú. Retrieved from [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3281/1/Bueno\\_bg.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3281/1/Bueno_bg.pdf)
- Bui, T., Hirai, I., Ueda, S., Bui, T., Hamamoto, K., Toyosato, T., & Yamamoto, Y. (2015). Carriage of *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase in Healthy Vietnamese Individuals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6611–6614. <https://doi.org/10.1128/AAC.00776-15>
- Burns, K., Morris, D., Murchan, S., Cunney, R., Smyth, E., Power, M., & Fitzpatrick, F. (2013). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Irish critical care units: results of a pilot prevalence survey, June 2011. *The Journal of Hospital Infection*, 83(1), 71–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.09.015>
- Carmo, L., Nielsen, L., Da Costa, P., & Alban, L. (2014). Exposure assessment of extended-spectrum beta-lactamases/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in meat in Denmark. *Infection Ecology & Epidemiology*, 4. <https://doi.org/10.3402/iee.v4.22924>
- Colquechagua, F., Sevilla, C., & Gonzales, E. (2014). Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(1), 26–32. Retrieved from [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342015000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- De La Cruz, J. (2016). Factores de riesgo extrahospitalarios asociados a infección de las vías urinarias por *E.coli* productoras de betalactamasas en gestantes. Clínica Good Hope en Marzo 2014 - 2015 (tesis de pregrado). Universidad Ricardo Palma, Perú. Retrieved from [http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/478/1/Candia\\_I.pdf](http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/478/1/Candia_I.pdf)
- Dyar, O., Hoa, N., Trung, N., Phuc, H., Larsson, M., Chuc, N., & Lundborg, C. (2012).

- High prevalence of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* among children in rural Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 12, 92. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-92>
- Ferreira, C., Ferreira, W., Almeida, N., Naveca, F., & Barbosa, M. (2011). Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria isolated from hematologic patients in Manaus, State of Amazonas, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology: [Publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 42(3), 1076–1084. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220110003000028>
- Gatica, M., & Rojas, H. (2018). Gestión sanitaria y resistencia a los antimicrobianos en animales de producción. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 118. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3571>
- Gay, N., Leclaire, A., Laval, M., Miltgen, G., Jégo, M., Stéphane, R., & Cardinale, E. (2018). Risk Factors of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae Occurrence in Farms in Reunion, Madagascar and Mayotte Islands, 2016-2017. *Veterinary Sciences*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/vetsci5010022>
- Gekenidis, M., Qi, W., Hummerjohann, J., Zbinden, R., Walsh, F., & Drissner, D. (2018). Antibiotic-resistant indicator bacteria in irrigation water: High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *PloS One*, 13(11), e0207857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207857>
- Gijón, D., Curiao, T., Baquero, F., Coque, T., & Cantón, R. (2012). Fecal carriage of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(5), 1558–1563. <https://doi.org/10.1128/JCM.00020-12>
- Gutiérrez, A., & Ayala, R. (2016). Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015 (tesis de pregrado). UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, Perú. Retrieved from [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4689/1/Gutiérrez\\_ra.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4689/1/Gutiérrez_ra.pdf)
- Hazirolan, G., Mumcuoglu, I., Altan, G., Özmen, B., Aksu, N., & Karahan, Z. (2018). Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase and ampc beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a turkish community. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(1), 81–86. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_79\\_17](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_79_17)

- Isendahl, J., Turlej, A., Manjuba, C., Rodrigues, A., Giske, C., & Nauc  r, P. (2012). Fecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in children in Guinea-Bissau: a hospital-based cross-sectional study. *PloS One*, 7(12), e51981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051981>
- Kalter, H., Gilman, R., Moulton, L., Cullotta, A., Cabrera, L., & Velapati  o, B. (2010). Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* carriage in young children in Peru: community-based cross-sectional prevalence study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(5), 879–888. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0143>
- Kantele, A., L    ver  , T., Mero, S., Vilkm  n, K., Pakkanen, S., Ollgren, J., & Kirveskari, J. (2015). Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(6), 837–846. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu957>
- Lee, W., & Yeh, K. (2017). Characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from fecal samples of piglets with diarrhea in central and southern Taiwan in 2015. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0986-7>
- Leistner, R., Meyer, E., Gastmeier, P., Pfeifer, Y., Eller, C., Dem, P., & Schwab, F. (2013). Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia Coli*. an exploratory case-control study. *PloS One*, 8(9), e74323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074323>
- Luvsansharav, U., Hirai, I., Nakata, A., Imura, K., Yamauchi, K., Niki, M., & Yamamoto, Y. (2012). Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1769–1774. <https://doi.org/10.1093/jac/dks118>
- Luvsansharav, U., Hirai, I., Niki, M., Nakata, A., Yoshinaga, A., Yamamoto, A., & Yamamoto, Y. (2013). Fecal carriage of CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nursing homes in the Kinki region of Japan. *Infection and Drug Resistance*, 6, 67–70. <https://doi.org/10.2147/IDR.S43868>
- Luvsansharav, U., Hirai, I., Niki, M., Sasaki, T., Makimoto, K., Komalamisra, C., & Yamamoto, Y. (2011). Analysis of risk factors for a high prevalence of extended-

- spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in asymptomatic individuals in rural Thailand. *Journal of Medical Microbiology*, 60(Pt 5), 619–624. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.026955-0>
- Martinez, P., Garzón, D., & Mattar, S. (2012). CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 16(5), 420–425. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.05.001>.
- Mathers, A., Peirano, G., & Pitout, J. (2015). The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 565–591. <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-14>
- Mshana, S., Falgenhauer, L., Mirambo, M., Mushi, M., Moremi, N., Julius, R., & Chakraborty, T. (2016). Predictors of blaCTX-M-15 in varieties of *Escherichia coli* genotypes from humans in community settings in Mwanza, Tanzania. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1527-x>
- Nahar, A., Awasthi, S., Hatanaka, N., Okuno, K., Hoang, P., Hassan, J., & Yamasaki, S. (2018). Prevalence and characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in domestic and imported chicken meats in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 80(3), 510–517. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0708>
- Nakane, K., Kawamura, K., Goto, K., & Arakawa, Y. (2016). Long-Term Colonization by bla(CTX-M)-Harboring *Escherichia coli* in Healthy Japanese People Engaged in Food Handling. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(6), 1818–1827. <https://doi.org/10.1128/AEM.02929-15>
- Nakayama, T., Ueda, S., Huong, B., Tuyen, L., Komalamisra, C., Kusolsuk, T., & Yamamoto, Y. (2015). Wide dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in community residents in the Indochinese peninsula. *Infection and Drug Resistance*, 8, 1–5. <https://doi.org/10.2147/IDR.S74934>
- Nguyen, D., Nguyen, T., Le, T., Tran, N., Ngo, T., Dang, V., & Kumeda, Y. (2016). Dissemination of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase- and AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* within the Food Distribution System of Ho Chi Minh City, Vietnam. *BioMed Research International*, 2016, 8182096. <https://doi.org/10.1155/2016/8182096>
- Nicolas, M., Gruson, C., Bialek, S., Bertrand, X., Thomas, F., Bert, F., & Leflon, V.

- (2013). 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(3), 562–568. <https://doi.org/10.1093/jac/dks429>
- Organización Mundial de la Salud, OMS. | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. (2014). *WHO*.
- Organización Mundial de la Salud, OMS. | Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. (2016). *WHO*.
- Ostholm, A., Tärnberg, M., Nilsson, M., Nilsson, L., Hanberger, H., Hällgren, A., & Travel Study Group of Southeast Sweden. (2013). Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(9), 2144–2153. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt167>
- Otter, J., Natale, A., Batra, R., Tosas, O., Dyakova, E., Goldenberg, S., & Edgeworth, J.(2019). Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(10), 1259 - 1265. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.026>
- Ouédraogo, A., Sanou, S., Kissou, A., Poda, A., Aberkane, S., Bouzinbi, N., & Godreuil, S. (2017). Fecal Carriage of *Enterobacteriaceae* Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Hospitalized Patients and Healthy Community Volunteers in Burkina Faso. *Microbial Drug Resistance*, 23(1), 63–70. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0356>
- Randall, L., Lodge, M., Elviss, N., Lemma, F., Hopkins, K., Teale, C., & Woodford, N. (2017). Evaluation of meat, fruit and vegetables from retail stores in five United Kingdom regions as sources of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing and carbapenem-resistant *Escherichia coli*. *International Journal of Food Microbiology*, 241, 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.10.036>
- Rasheed, M., Thajuddin, N., Ahamed, P., Teklemariam, Z., & Jamil, K. (2014). Antimicrobial drug resistance in strains of *Escherichia coli* isolated from food sources. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56(4), 341–346. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25076436>

- Reuland, E., Al Naiemi, N., Kaiser, A., Heck, M., Kluytmans, J., Savelkoul, P., & Vandenbroucke, C. (2016). Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(4), 1076–1082. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv441>
- Royden, A., Ormandy, E., Pinchbeck, G., Pascoe, B., Hitchings, M., Sheppard, S., & Williams, N. (2019). Prevalence of faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in veterinary hospital staff and students. *Veterinary Record Open*, 6(1), e000307. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2018-000307>
- Ruiz, R., & Abanto, P. (2014). Factores de riesgo para infección por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en adultos hospitalizados del complejo hospitalario San Pablo (tesis de pregrado). UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO, Perú. Retrieved from [http://dspace.unitru.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/380/RuizRodriguez\\_R.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.unitru.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/380/RuizRodriguez_R.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Sanneh, B., Kebbeh, A., Jallow, H., Camara, Y., Mwamakamba, L., Ceesay, I., & Andrement, A. (2018). Prevalence and risk factors for faecal carriage of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae among food handlers in lower basic schools in West Coast Region of The Gambia. *PloS One*, 13(8), e0200894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200894>
- Schaumburg, F., Alabi, A., Frielinghaus, L., Grobusch, M., Köck, R., Becker, K., & Mellmann, A. (2014). The risk to import ESBL-producing Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* through chicken meat trade in Gabon. *BMC Microbiology*, 14, 286. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0286-3>
- Sun, Q., Tärnberg, M., Zhao, L., Stålsby, C., Song, Y., Grape, M., & Nilsson, L. (2014). Varying high levels of faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in rural villages in Shandong, China: implications for global health. *PloS One*, 9(11), e113121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113121>
- Teicher, C., Ronat, J., Fakhri, R., Basel, M., Labar, A., Herard, P., & Murphy, R. (2014). Antimicrobial drug-resistant bacteria isolated from Syrian war-injured patients, August 2011-March 2013. *Emerging Infectious Diseases*, 20(11), 1949–1951. <https://doi.org/10.3201/eid2011.140835>
- Tekiner, İ., & Özpınar, H. (2016). Occurrence and characteristics of extended spectrum

- beta-lactamases-producing Enterobacteriaceae from foods of animal origin. *Brazilian Journal of Microbiology: [Publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 47(2), 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.11.034>
- Tissera, S., & Lee, S. (2013). Isolation of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) Producing Bacteria from Urban Surface Waters in Malaysia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(3), 14–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966820>
- Vasques, M., Bello, A., Lamas, C., Correa, J., & Pereira, J. (2011).  $\beta$ -lactamase producing enterobacteria isolated from surveillance swabs of patients in a cardiac intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(1), 28–33. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000100006>
- Wedley, A., Dawson, S., Maddox, T., Coyne, K., Pinchbeck, G., Clegg, P., & Williams, N. (2017). Carriage of antimicrobial resistant *Escherichia coli* in dogs: Prevalence, associated risk factors and molecular characteristics. *Veterinary Microbiology*, 199, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.11.017>
- Woerther, P., Burdet, C., Chachaty, E., & Andremont, A. (2013). Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13>
- Zhang, H., Zhou, Y., Guo, S., & Chang, W. (2015). High prevalence and risk factors of fecal carriage of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae from healthy rural residents of Taian, China. *Frontiers in Microbiology*, 6, 239. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00239>
- Zurfluh, K., Nüesch, M., Morach, M., Zihler, A., Hächler, H., & Stephan, R. (2015). Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from vegetables imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(9), 3115–3120. <https://doi.org/10.1128/AEM.00258-15>.

## X. ANEXOS

### ANEXO A: ENCUESTA

**PROYECTO: Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019**

#### ❖ DATOS GENERALES:

Código:

Fecha:

Edad:

Sexo:

#### ❖ PREGUNTAS AL PACIENTE:

1. Tratamiento antibiótico : ☐ SI ☐ NO  
Duración del tratamiento:  
☐ 5 días ☐ 10 días ☐ 15 días ☐ mayor a un mes

2. Hospitalización previa: : ☐ SI ☐ NO

Número de hospitalizaciones: ☐

Número de días de la última hospitalización: ☐

3. Automedicación: : ☐ SI ☐ NO

Tipo de medicamento:

4. Consumo de carnes : ☐ SI ☐ NO

☐ Vacuno ☐ porcino ☐ caprino ☐ avícola  
acuícola ☐

Cuántas veces a la semana:

5. Consumo de ensaladas:

☐ Ocasionalmente ☐ diariamente ☐ nunca

6. Tiene mascotas: : ☐ SI ☐ NO

Cuántas:

Cuál/ cuáles:

7. Animales de crianza :                      SI                      NO

☐ Aves de corral      ☐ porcinos      ☐ cobayos      ☐ otros

8. Fuente de consumo de agua:

☐ Potable      ☐ cisterna      ☐ río      ☐ acequia

9. Zona de residencia: :      ☐ Urbano      ☐ Rural

10. Tipo de vivienda:

☐ Material noble      ☐ adobe      ☐ Otro

Especifique.....

11. Vive cerca a algún:

☐ Dren      ☐ Río      ☐ Acequia

12. Presencia de parásitos: :      ☐ SI      ☐ NO

Cuál/cuáles:

## **ANEXO B: HOJA DE INFORMACIÓN**

### **PROYECTO: Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019**

#### **¿Por qué hacemos este estudio?**

Porque un portador es aquella persona que está colonizada con un microorganismo sin que este le produzca signos o síntomas, dicho portador puede transmitir el microorganismo a otras personas. Esta situación representa un riesgo, que se hace más evidente pues en la actualidad se reportan que los pacientes comunitarios o de consulta externa pueden estar colonizados por Enterobacteriaceae productoras de BLEE a nivel rectal.

#### **¿Por qué hemos pensado en incluirle en el estudio?**

Porque usted como paciente comunitario puede ser un portador de dichas Enterobacteriaceae productoras de BLEE y por lo tanto, estar expuesto a dichos gérmenes, con la posibilidad de sufrir una infección o de diseminarlos.

#### **¿Qué le pedimos que usted haga?**

Le pedimos su participación voluntaria en nuestra investigación, por lo cual le solicitamos nos pueda brindar las facilidades para utilizar su muestra de heces para la realización de nuestra investigación.

#### **¿Cómo se protegerá la información que usted nos brinde?**

Sus datos serán confidenciales, y se le garantiza que su nombre no saldrá en ninguna publicación o informe relativo al estudio. La información que recogemos como parte de este estudio, será para beneficio de usted como paciente y de la comunidad.

#### **¿Qué beneficios se obtendrá con nuestra investigación?**

Uno de los beneficios más importantes es establecer medidas correctivas para fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica, de esta manera disminuir la diseminación de los microorganismos multirresistentes de importancia clínica y con ello las infecciones comunitarias.

**ANEXO C: CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**PROYECTO: Factores asociados a la colonización rectal por**  
**Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido**  
**(BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque,**  
**julio 2018 – febrero 2019**

Yo \_\_\_\_\_ (nombre del paciente participante de la investigación), he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido información suficiente sobre el estudio, he logrado comprender que la investigación de la cual soy participe es una contribución a mejorar los conocimientos en salud.

Si tengo alguna duda, puedo hacer preguntas en cualquier momento durante mi participación en la investigación. Igualmente, puedo retirar mi participación durante cualquier fase de la investigación sin que esto me perjudique en forma alguna.

Por lo tanto doy mi permiso para que la muestra biológica (heces), los datos y/o información brindados, sean utilizados por el equipo de investigación para la contribución al estudio.

Entendiendo que mis datos serán confidenciales, y se me garantiza que mi nombre no saldrá en ninguna publicación o informe relativo al estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en la presente investigación.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_

#### **ANEXO D: CONSENTIMIENTO SUBROGADO**

##### **PROYECTO: Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019**

Yo \_\_\_\_\_ (nombre del familiar del paciente participante de la investigación), he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido información suficiente sobre el estudio, he logrado comprender que la investigación de la cual mi paciente será participe es una contribución a mejorar los conocimientos en salud.

Si tengo alguna duda, puedo hacer preguntas en cualquier momento durante mi participación en la investigación. Igualmente, puedo retirar la participación de mi paciente durante cualquier fase de la investigación sin que esto me perjudique en ninguna forma.

Por lo tanto doy mi permiso para que la muestra biológica (heces), los datos y/o información brindados, sean utilizados por el equipo de investigación para la contribución al estudio.

Entendiendo que los datos brindados serán confidenciales, y se me garantiza que el nombre de mi paciente no saldrá en ninguna publicación o informe relativo al estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en la presente investigación.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

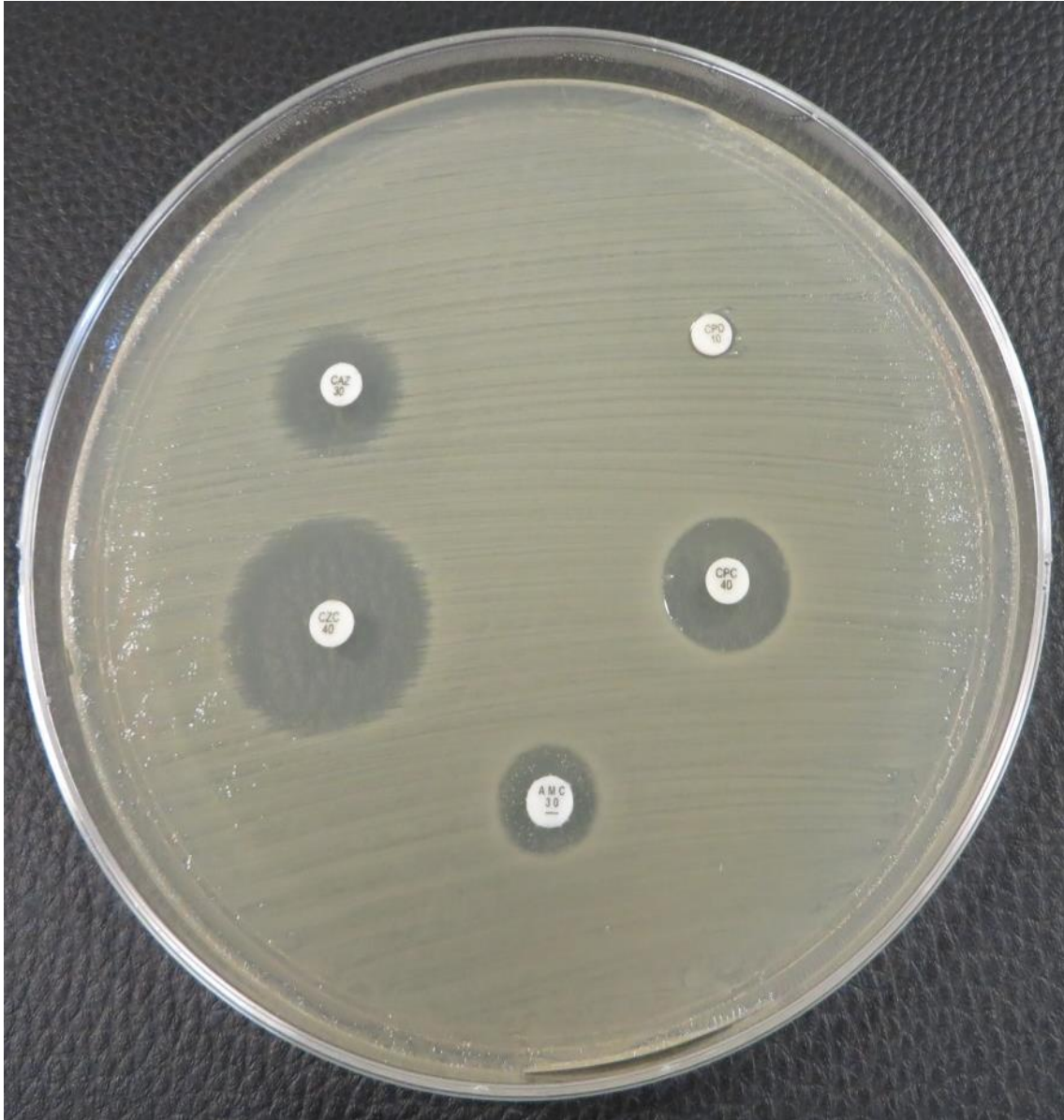
Firma del participante: \_\_\_\_\_

## ANEXO E

### TEST PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN ENTEROBACTERIACEAES

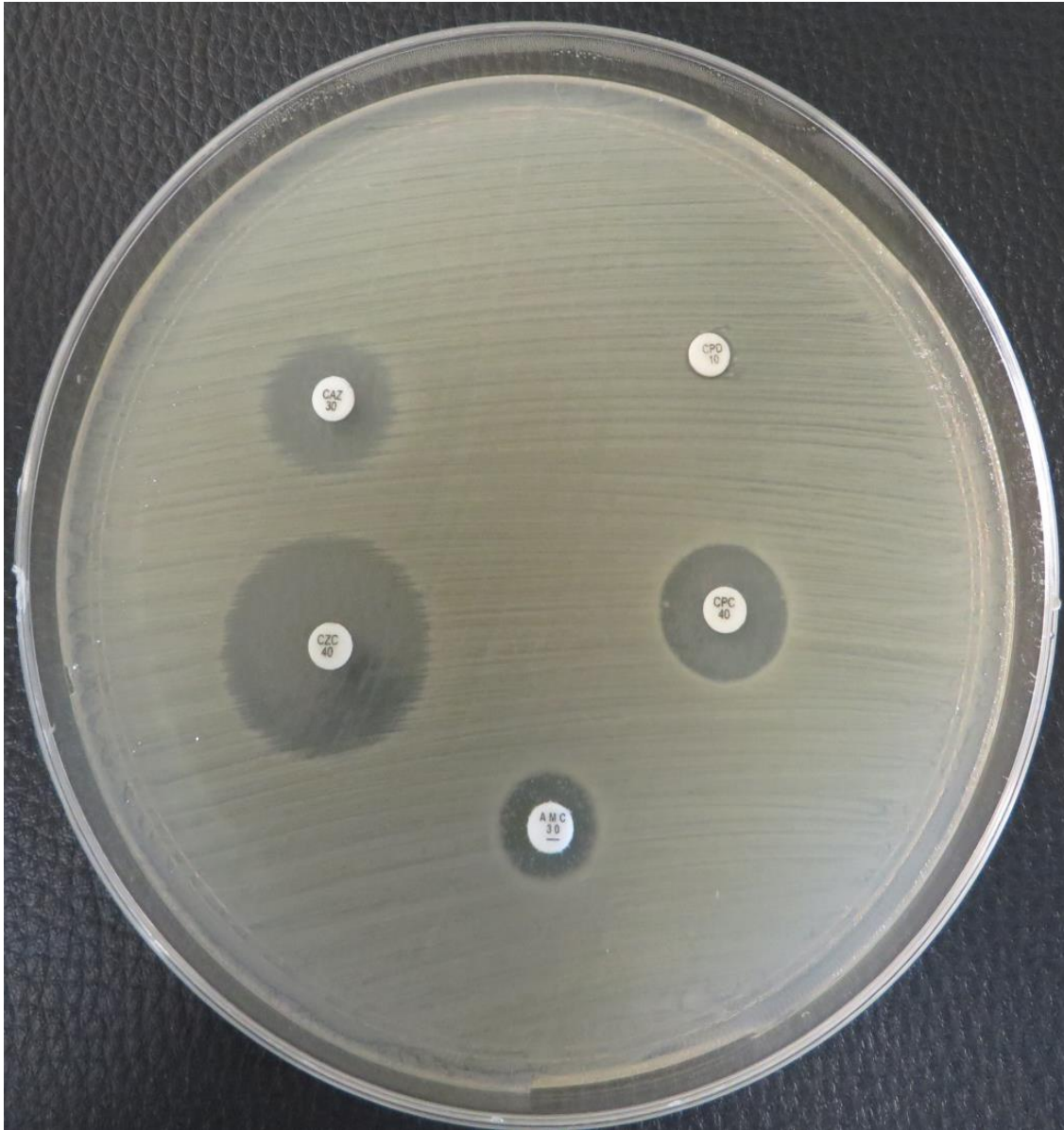
<b>TEST</b>	Test confirmatorio de fenotipo BLEE
<b>MÉTODO</b>	Discos combinados
<b>MEDIO DE CULTIVO</b>	Agar Mueller Hinton
<b>CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ANTIMICROBIANO</b>	Se colocaron los discos de Ceftazidima (CAZ) 30ug, Ceftazidima –ácido clavulánico (30/10 ug), Cepodoxima (CPD) 10 ug, Cepodoxima-ácido clavulánico 40ug en una placa Petri con agar Mueller Hinton.
<b>TEMPERATURA Y TIEMPO DE INCUBACIÓN</b>	35°C/ 16-18 HORAS
<b>RESULTADOS</b>	Una diferencia mayor o igual a 5 mm en los halos de inhibición entre los discos de CAZ-CLA y CAZ solos o CXT-CLA y CTX, fue interpretada como resultado positivo para la producción de Betalactamas de Espectro Extendido en aislamientos bacterianos de la familia Enterobacteriaceae.

## ANEXO F



**Figura 1.** Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019, placa Petri en donde se observa la difusión de discos combinados para confirmación de enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido – según manual CLSI M100S 26TH EDITION.

## ANEXO G



**Figura 2.** Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019, placa Petri en donde se observa la difusión de discos combinados para confirmación de enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido – según manual CLSI M100S 26TH EDITION.