



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y
BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA
Y PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
*"Prof^a. Celina Araujo de Pérez"***



ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE Y SU RELACIÓN CON FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Trabajo Especial de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Bioanálisis

Tesistas:

Hanyeri Garcia Zambrano
C.I: V-26.673.510
Josselis Sánchez Rodríguez
CI: V-25.150.364

Tutora:

Prof^a. Ysheth Millán

Mérida, octubre 2024.

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso, quien nos ha iluminado con su gracia y nos ha otorgado la sabiduría necesaria para llevar acabo este trabajo.

A nuestros padres, nuestros primeros maestros y guías. Su sabiduría, paciencia y ejemplo de vida han moldeado las personas que somos hoy. Este logro es también de ustedes.

A mi hermana Kelys, mi roca en la que siempre puedo apoyarme. Tu apoyo ha sido fundamental en la realización de este sueño.

A mi querida hija Miranda, cuyo amor y alegría iluminan mi vida cada día. Esta tesis es para ti, como símbolo de que los sueños se pueden alcanzar con esfuerzo y dedicación.

www.bdigital.ula.ve

Hanyeri Garcia

Josselis Sánchez

AGRADECIMIENTOS

A Dios todopoderoso, fuente de sabiduría y bondad por habernos guiado y fortalecido a lo largo de este proceso.

A la Facultad de Bioanálisis y Farmacia de la Univesidad de los Andes, nuestra segunda casa de estudios, por brindarnos la oportunidad de formarnos como profesionales y proporcionarnos los recursos necesarios para llevar acabo esta investigación.

A nuestra tutora, profesora Ysheth Millán por su apoyo constante, dedicación, paciencia y conocimientos. Sus consejos fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación. Gracias por creer en nosotras y ayudarnos a crecer como investigadoras.

A nuestros padres, quienes con su amor incondicional y apoyo constante han sido nuestra inspiración y fortaleza. Gracias por su sacrificio y dedicacion, que han sido fundamental para la realización de este trabajo.

Agradecemos infinitamente a nuestras amigas Yarly, Dennise y Marialejandra por las largas noches de estudio, por los cafecitos que nos ayudaban a mantenernos despiertas y por escucharnos cuando las cosas se ponían difíciles. Su compañía ha sido invaluable para nosotras.

A todas aquellas personas que colaboraron desinteresadamente en la ejecución del presente trabajo, bendiciones para ustedes, profesoras María Evelyn Alviárez, Kiralba Sánchez, Licenciada Yacneli Infante. De igual forma, agradecemos el apoyo técnico de la auxiliar Gerubi Sánchez.

*Hanyeri García
Josselis Sánchez*

ÍNDICE DE CONTENIDO

	pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	ix
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA	4
Planteamiento del problema	4
Justificación de la investigación	6
Objetivos de la investigación	7
<i>Objetivo General</i>	7
<i>Objetivos Específicos</i>	7
Alcances y limitaciones de la investigación	8
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	10
Trabajos Previos	10
Antecedentes históricos	12
Aproximaciones teóricas	14
<i>Generalidades del orden Enterobacterales</i>	14
<i>Principales infecciones producidas por enterobacterias a nivel de la comunidad</i>	18
<i>Mecanismos de resistencia más frecuentes en las enterobacterias</i>	19
<i>Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y su detección</i>	21
Operacionalización de variables	24
Definición operacional de términos	27
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	28
Tipo de investigación	28
Diseño de investigación	28
Población y muestra	29
Unidad de investigación	29
Sistema de variables	31
Instrumento de recolección de datos	31
Procedimiento de la investigación	32

Diseño de análisis	35
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES	36
Resultados	36
Discusiones	42
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
Conclusiones	45
Recomendaciones	46
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS	47
ANEXOS	54

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Nº	pág
Tabla 1. Géneros en las familias del orden Enterobacterales	15
Tabla 2. Factores de virulencia del orden Enterobacterales	17
Tabla 3. Clasificación funcional de Bush y Jacoby del 2010	20
Tabla 4. Parámetros de la tabla 3-A del manual M-100 del CLSI	22
Tabla 5. Operacionalización del evento de estudio	25
Tabla 6. Operacionalización del objeto de estudio	25
Tabla 7. Operacionalización de la variable edad del paciente	26
Tabla 8. Operacionalización de la variable sexo del paciente	26
Tabla 9. Clasificación de las variables según su naturaleza y escala de medición	31
Tabla 10. Características de la unidad de investigación seleccionada	37
Tabla 11. Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE según la especie identificada	39
Tabla 12. Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE, según el grupo etario de los pacientes	40
Tabla 13. Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE, según el sexo de los pacientes	40
Tabla 14. Distribución de cepas BLEE positivos según el patrón de susceptibilidad frente a aminoglucósidos	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Nº	Pág.
Figura 1. Pared celular de bacterias Gram negativas	17
Figura 2. Método del doble disco combinado	34
Figura 3. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de enterobacterias a partir del agar conservación	34

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRAFICOS

Nº	Pá.
Grafico 1. Prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE, aisladas en el Laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela. Febrero-mayo 2024	38

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“Profª. Celina Araujo de Pérez”



ENTEROBACTERIAS PRODUCTORA DE BLEE Y SU RELACIÓN CON FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Autora: Josselis Sánchez Rodríguez
Hanyeri Garcia Zambrano

Tutora: Ysheth Millán

RESUMEN

Las enterobacterias son un grupo de bacilos Gram negativos que se distribuyen en el orden *Enterobacterales* y son causa de una gran variedad de infecciones intrahospitarias y adquiridas en la comunidad. La OMS clasificó a las enterobacterias productoras de BLEE como patógenos prioritarios debido al aumento de la morbilidad asociada a estas bacterias, lo cual constituye un problema importante de salud pública a nivel mundial. El objetivo de esta investigación fue analizar la prevalencia enterobacterias productoras de BLEE aisladas en pacientes de origen comunitario que asistieron al laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR del municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela, desde febrero a mayo del 2024. La investigación fue analítica de laboratorio, contemporánea y transeccional. Se evaluaron 44 cepas de enterobacterias, las cuales se identificaron por los métodos convencionales. La síntesis de BLEE se determinó mediante el método fenotípico de doble disco combinado con la utilización de ceftazidima y ceftazidima con ácido clavulánico siguiendo los criterios establecido por el CLSI. Los resultados arrojaron que 70,5 % (31/44) de las cepas de enterobacterias fueron productoras de BLEE, predominando en la especie de *E. coli* con 65,9 % (29/44) y se asocio con mayor frecuencia en el grupo etario mayor de 60 años con 45,5 % (20/44), no se encontró correspondencia entre la prevalencia de BLEE positiva y el sexo de los pacientes. Además, se observó que 51,6% (16/31) de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron resistencia a gentamicina y sensibilidad a amikacina de manera simultánea.

Palabras clave: enterobacteria, infección, antibiótico, betalactámico, resistencia, betalactamasa, aminoglucósido.

INTRODUCCIÓN

En el orden *Enterobacterales* se ubican las conocidas enterobacterias, las cuales se consideran el grupo más grande y heterogéneo de bacilos Gram negativos (BGN) que habitan en el tracto gastrointestinal de humanos y animales (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2021), este grupo bacteriano son los agentes causales más frecuentes de infecciones del tracto urinario (ITU) o síndromes diarreicos en pacientes inmunocompetentes; además, son responsables de una amplia variedad de entidades clínicas en los pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos como por ejemplo, neumonías, septicemias, meningitis, abscesos abdominales, entre otras (Casellas, 2011; Murray y cols., 2021).

Por otro lado, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se refiere a la capacidad que tienen los microorganismos de disminuir o inactivar la acción de los antibióticos para así resistir el ataque y permanecer en el hospedero (OMS, 2022). Uno de los mecanismos de resistencia más frecuentes en las enterobacterias es la síntesis de enzimas hidrolíticas; dentro de estas, las enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales son una de las causas más importantes de falla terapéutica en el tratamiento con los betalactámicos (Chong y Nobuyuki, 2018).

La Organización Mundial de La salud (OMS) clasificó a las enterobacterias productoras de BLEE como patógenos prioritarios, debido al aumento en la mortalidad, mayor carga de atención, así como, la alta transmisibilidad y alta prevalencia, lo cual varía según la zona geográfica y población estudiada, por tal motivo es necesario evaluar periódicamente la prevalencia de la resistencia bacteriana en las enterobacterias e implementar redes de vigilancia regional para comprender la epidemiología de la resistencia antimicrobiana en la comunidad (Martínez y Calvo, 2010).

Para la detección de enzimas tipo BLEE, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) recomienda la utilización de métodos fenotípicos, en donde encontramos la prueba del doble disco combinado (DDC) empleando el disco de ceftazidima y ceftazidima más ácido clavulánico (CAZ y CAL) (CLSI, 2024).

Esta investigación fue de tipo analítica ya que se determinó la presencia de BLEE en enterobacterias aisladas de diferentes tipos de muestras clínicas procedentes de pacientes comunitarios utilizando la prueba del DDC y se determinó la relación de correspondencia con los factores epidemiológicos mediante el análisis estadístico utilizando la prueba de Chi cuadrado. El diseño de esta investigación fue: de laboratorio, contemporáneo, transeccional y multivariable; estas últimas estuvieron representadas por la edad y sexo de los pacientes, así como la especie de enterobacteria identificada.

El presente trabajo está sistematizado por las normas de la Asociación Americana de Psicología (APA), organizada de la siguiente manera: el capítulo I, titulado: El Problema, el cual comprende: Planteamiento del Problema, Justificación, Objetivos, Alcances y Limitaciones de la Investigación. El capítulo II, titulado: Marco Teórico y subtítulo por los Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas, Definición Operacional de Términos y Variables, Operacionalización del evento. El capítulo III, titulado: Marco Metodológico, subtítulo: Tipo y Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Sistema de Variables, Instrumento de Recolección de Datos, Procedimiento de la Investigación y Diseño de Análisis. El capítulo IV. Titulado: Resultados y Discusión. Por último, el Capítulo V, titulado: Conclusiones y Recomendaciones.

Este trabajo de investigación planteó analizar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE aisladas de diferentes muestras clínicas

provenientes de pacientes de origen comunitario que asistieron al laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR desde el periodo de febrero a mayo de 2024.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en una importante amenaza para la salud pública, como lo demuestra el informe del sistema mundial de vigilancia de la resistencia y uso de los antimicrobianos (GLASS) de la organización mundial de la salud (OMS, 2020).

Este problema se ve favorecido por el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, además la presencia de genes de resistencia antimicrobiana en plásmidos facilita la propagación de los distintos mecanismos que pueden desarrollar las bacterias, constituyendo así un reto para las entidades de salud en el tratamiento y control de las infecciones causadas por este tipo de microorganismos (Martínez y Calvo, 2010; Astocondor, 2018; Yagui, 2018).

Las enterobacterias son los agentes etiológicos mas comúnmente asociados a infecciones nosocomiales y comunitarias (Lopardo, Predari y Vay, 2016), siendo el mecanismo de resistencia más frecuente en este grupo bacteriano la síntesis de BLEE, esta enzima inactiva antibióticos como penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (Victorio, 2022), ocasionando una reducción en las opciones terapéuticas y por consiguiente el aumento de las tasas de morbilidad y costos de atención médica (Tejada, Huarcaya, Melgarejo, Gonzales, Cahuana, Pari, Bohorquez y Chacaltana, 2020).

Con respecto a la detección de BLEE mediante métodos fenotípicos, el CLSI recomienda que para sospechar de la presencia de esta enzima se debe observar en el antibiograma una o más cefalosporinas de tercera generación resistentes o con halos de inhibición según lo descrito en la tabla 3-A del manual M-100 de CLSI 2024. Como pruebas confirmatorias se describe la prueba del doble disco combinado utilizando un disco de ceftazidima (CAZ) y otro disco del mismo antibiótico combinado con ácido clavulánico (CAL) (CLSI, 2024).

Por otro lado, la prevalencia de la resistencia bacteriana varía según la zona geográfica y población estudiada, por tal motivo es necesario implementar redes de vigilancia regional para comprender la epidemiología de este fenómeno en la comunidad (Martínez y Calvo, 2010).

En relación a la situación actual del evento en estudio se puede indicar que el informe GLASS de la OMS, reportó una frecuencia de 36 % de *Escherichia coli* como resistentes a las cefalosporinas de tercera generación con un rango que variaba entre 15,2 % y 63 %, tanto para las infecciones intrahospitalarias como para las infecciones adquiridas en la comunidad, estos datos corresponden a informes de 49 países (OMS, 2020).

En Venezuela, son pocos los estudios publicados relacionados con la prevalencia de BLEE a nivel ambulatorio, aun así, la situación actual sobre este tema se evidenció mediante la investigación realizada en Barinas donde reportaron 85,9 % de *E. coli* uropatógenas productoras de BLEE (Salazar y Araque, 2023). A nivel local, las investigaciones realizadas por distintos laboratorios privados reportaron una prevalencia de *E. coli* uropatógenas productoras de BLEE de 21 % y 46,2 % en cepas de origen comunitario (Berríos y Millán, 2022; Rojas y Sánchez, 2023).

En este contexto, se manifiesta la necesidad de analizar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE a nivel local, por lo tanto, se formuló la siguiente interrogante:

¿Cuál es la correspondencia entre la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE y los factores epidemiológicos en cepas comunitarias aisladas en el laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR en el municipio Libertador durante el periodo de febrero a mayo de 2024?.

Justificación de la Investigación

El porqué de la investigación constituye la justificación, esta alude a las razones que llevaron al investigador a seleccionar el tema en cuestión, estas razones sirven de fundamento para realizar el trabajo y pueden estar sustentadas en necesidades, motivaciones, intereses, inquietudes y potencialidades (Hurtado, 2010).

En este caso, la investigación se sustentó en el hecho de que las bacterias productoras de BLEE son un problema de salud pública importante ya que las infecciones causadas por este tipo de bacterias aumentan la morbilidad y la carga de atención hospitalaria, además su frecuencia varía según la zona geográfica y población estudiada.

Por tal motivo es necesario evaluar periódicamente la prevalencia de la resistencia bacteriana en las enterobacterias e implementar redes de vigilancia regional para comprender la epidemiología a nivel local (Salazar y Araque, 2023; Martínez y cols., 2010).

Por lo tanto, contar con herramientas sencillas como la prueba de difusión del disco y en particular la técnica del doble disco combinado (CAZ y CAL) para la confirmación de BLEE es también un potencial que se debe aprovechar para conocer la frecuencia local de las enterobacterias productoras de BLEE. Aportando así datos importantes para actualizar el tratamiento empírico brindado por el personal médico y concientizar al personal de salud y demás personas (Torres, Castañeda, Castro, Lopez y Prada, 2015; Quintana, 2023).

Objetivos de la Investigación

Objetivo general

Analizar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE aisladas de diferentes muestras clínicas provenientes de pacientes de origen comunitario que asistieron al laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR del municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela, en el periodo de febrero a mayo de 2024.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en diferentes muestras clínicas provenientes de pacientes de origen comunitario.
- Conocer la distribución de enterobacterias productora de BLEE según la especie identificada.
- Relacionar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE con el grupo etario de la unidad de estudio.

- Analizar la correspondencia entre la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE y el sexo de los pacientes incluidos en el estudio

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances de la Investigación

Los alcances de una investigación se refieren al conocimiento que se desea descubrir, el cual consta de la amplitud y profundidad a la que se desea llegar en un tema determinado (Hurtado, 2010).

En esta investigación el uso de la prueba del doble disco combinado permitió determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de origen comunitario; mientras que, el análisis estadístico mediante el método de Chi cuadrado reveló la significancia estadística de la distribución según el sexo y la edad del paciente, así como la especie de enterobacteria identificada, lo cual aportó datos epidemiológicos importantes a nivel local, logrando un alcance de tipo analítico.

Limitaciones de la Investigación

Las limitaciones de una investigación están relacionadas con los recursos teóricos, técnicos y de presupuesto económico (Hurtado, 2010).

En este sentido las limitaciones estuvieron relacionadas con los pocos datos publicados a nivel local sobre la prevalencia de BLEE a nivel comunitario; a su vez, el alto costo de reactivos y otro material fungible para

llevar a cabo la fase experimental de la investigación. Por otro lado, la falta de homogeneidad en el registro de los datos clínicos y epidemiológicos de las cepas, influyeron en la selección del número de enterobacterias incluidas en la unidad de investigación.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

En un estudio realizado por Morocho y Ortiz (2024), se determinó la presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes ambulatorios con ITU, atendidos en el Laboratorio Clínico San Pablo en la ciudad de Loja- Ecuador entre el periodo del 2021 y 2022 siendo una investigación descriptiva de diseño documental. La población de estudio estuvo constituida por 672 registros de pacientes con urocultivo positivo, recopilados de la base de datos del Laboratorio. A partir de la data estudiada, se pudo mostrar que las ITU con mayor frecuencia se presentaron en el sexo femenino con 86,5 %. Por otra parte, el grupo etario con mayor predominio estuvo representada por la edad adulta (20-64 años) con 50,4 %. Con respecto al agente etiológico, *E. coli* con mayor frecuencia el 74 %, *Citrobacter freundii* el 8,93 % y *Klebsiella* spp. con 6,10 %. De acuerdo perfil de susceptibilidad, reportaron un 8,9 % de enterobacterias productoras de BLEE con mayor prevalencia en *E. coli* con 6,6 % seguido de *K. pneumoniae* con 1,6 %.

El estudio realizado por Salazar y Araque (2023) en un laboratorio privado de la ciudad de Barinas-Venezuela, sus autoras determinaron una frecuencia de uropatógenos multirresistentes (MDR) y con resistencia extendida (XDR), en cepas aisladas de pacientes adultos con diagnóstico de ITU procedentes de la comunidad. a población estuvo constituida por 1019 urocultivos de los

cuales 337 (33,07%), fueron seleccionados según los criterios de inclusión. El estudio microbiológico se realizó mediante métodos convencionales; mientras que, la determinación de BLEE se ejecutó por la prueba DDC. De los 337 urocultivos, 70,92 % correspondió a pacientes del sexo femenino, edades comprendidas entre 31 y 60 años; el 93,17 % de los uropatógenos identificados correspondieron a Enterobacterales, de los cuales, *E. coli* se identificó en un 87,54 %. La producción de BLEE se detectó en 85,9 % de los aislamientos.

Díaz, Quintero y Chávez (2023) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia de uropatógenos bacterianos y su resistencia antimicrobiana en pacientes que acudieron al laboratorio “BioLab” en Ecuador durante el año 2022. Los autores analizaron 90 registros de pacientes con urocultivos positivos, de los cuales un 34,4% fueron productores de BLEE siendo *E. coli* el uropatógeno de mayor prevalencia con 82,2% de los casos. La mayoría de los pacientes (96%) eran de sexo femenino; mientras que el 4% correspondieron al sexo masculino. En cuanto al grupo etario, el 41,1 % de los aislamientos de *E. coli* BLEE positivo se presentó en mayores de 60 años.

Pingüil, Campoverde, Montalvo y Alvarado (2022), realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de caracterizar la resistencia de BLEE a partir de la prevalencia en aislados de *E. coli* de las diferentes muestras procedentes de los servicios de salud del Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues en Ecuador, durante enero del 2019 hasta septiembre del 2021. La población estuvo constituida por 877 aislados de *E. coli* procedentes de diferentes muestras de origen comunitario e intrahospitalario. Obtenieron una frecuencia de *E. coli* productora de BLEE fue de 17,7 % con mayor frecuencia en el sexo masculino (23,7 %) que en el sexo femenino (15,7 %), y en muestras de orina (73,5 %). Con respecto a la susceptibilidad frente a los

aminoglucósidos reportan que 94,9% de las cepas fueron sensibles a amikacina y 80,5 % a gentamicina.

Antecedentes históricos

En el año 1674 comienza la era del mundo microscópico cuando el biólogo holandés Anton van Leeuwenhoek observa una gota de agua a través de lentes pulidos, sin embargo casi 100 años después el biólogo danés Otto Müller siguiendo los métodos de clasificación de Carlos Linneo, organizó las bacterias en géneros y especies, dando inicio a la clasificación taxonómica de los microorganismos (Murray y cols., 2021).

En cuanto al descubrimiento de los antibióticos, es importante referir que en el año 1928 Alexander Fleming, estudiando las variantes cromógenas del *Staphylococcus aureus*, observa que en una de las placas de agar que había descartado se produjo la lisis del germen y que esto estaba relacionado con una sustancia sintetizada por un hongo llamado *Penicillium* el cual había crecido como contaminante en el cultivo, dicha sustancia la denominó “penicilina” (Belloso, 2009). Posteriormente dicha sustancia se utilizó sin distinción en muchos productos terapéuticos de venta libre; favoreciendo la resistencia bacteriana. (Urquiza, Arce y Alanoca, 2018).

Abraham y Chain en 1940 descubrieron que cultivos de *E. coli* podían destruir la penicilina y sospecharon que esta acción se debía a una enzima capaz de hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico de este antibiótico y fue Pollock en 1960 quien la denomina como enzima betalactamasa (Urquiza, Arce y Alanoca, 2018).

Hacia la década de los 60's se describen las primeras betalactamasas mediadas por plásmidos en bacterias Gram negativas (grupo 2b TEM-1, SHV-1), además, con el surgimiento y uso repetitivo de nuevos betalactámicos,

fueron apareciendo nuevas variantes de betalactamasas, hasta que en 1983 en Alemania se describió por primera vez las llamadas BLEE capaces de inactivar no solo las penicilinas sino también a las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam (García, 2013).

Las enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, siendo *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron las especies con mayor importancia, causando brotes intrahospitalarios en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales (Fariñas y Martínez, 2013).

Al principio esta mutación mediada por plásmidos se observaba en infecciones nosocomiales, por ello, se creía que los microorganismos productores de BLEE eran exclusivos del ambiente hospitalario, de paciente que ingresaban con enfermedades debilitantes, con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y estancia prolongada. Actualmente las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE han sido reportadas en pacientes ambulatorios asociada a ITU (Urquiza, Arce y Alanoca, 2018).

Es importante resaltar que la aparición de bacterias productoras de BLEE empezó a aumentar en el año 1990 y coincidió con el uso extendido de ceftriaxona (Casellas, 2011).

Varias publicaciones como parte del Estudio de Monitoreo de la Resistencia Antimicrobiana (SMART por sus siglas en inglés), han evaluado la susceptibilidad de bacterias Gram negativas en infecciones intraabdominales en más de 100 centros distribuidos en todo el mundo, documentando que en América Latina existen tasas más altas de producción de BLEE (34,6 %),

comparado con Europa (19,7 %) y Norte América (10 %) (García, Astocondor y Banda, 2012).

Cabe resaltar que en el año 2015 en el estado Mérida- Venezuela se llevó a cabo un estudio sobre el perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad, en donde se analizaron 149 muestras; reportando un predominio de *E. coli* en un 84,6 %, seguido de *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, ambos con 4,7 %. Los porcentajes más altos de resistencia para los aislados de *E. coli*, se observaron para ampicilina (92,06 %), ampicilina/sulbactam (68,25 %), ácido nalidíxico (38,89 %), ciprofloxacina (38,89 %) y trimetoprim-sulfametoxazol (54,76 %); adicionalmente presentaron altos niveles de sensibilidad a nitrofurantoína (80,95 %). Por otro lado, 5,15 % de las cepas de *E. coli* se mostraron fenotípicamente productoras de BLEE y 35,29 % de las otras *Enterobacteriaceae* aisladas, presentaron un perfil fenotípico compatible con la producción de la enzima TEM resistente a inhibidores (IRT) (González, Terán, Durán y Álvarez, 2019).

Aproximaciones teóricas

Generalidades del orden Enterobacterales

El orden *Enterobacterales* actualmente incluye 8 familias dentro de las cuales están distribuidas las conocidas enterobacterias Tabla N° 1 (Adeolu, Alnajjar, Naushad, y Gupta, 2016; Morales, Yepes, Prada, y Torres, 2019).

Tabla 1: Géneros de las familias del orden *Enterobacterales*

Familia	Géneros descritos durante el siglo XXI	Géneros descritos antes de 2000
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Atlantibacter</i> <i>Biostraticola</i> <i>Cronobacter</i> <i>Enterobacillus</i> <i>Franconibacter</i> <i>Gibbsiella</i> <i>Izhakiella</i> <i>Kosakonia</i> <i>Lelliottia</i> <i>Limnobaculum</i> <i>Mangrovibacter</i> <i>Mangrovibacter</i> <i>Pluralibacter</i> <i>Pseudocitrobacter</i> <i>Pseudoescherichia</i> <i>Raoultella</i> <i>Rosenbergiella</i> <i>Shimwellia</i> <i>Siccibacter</i>	<i>Buttiauxella</i> <i>Cedecea</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Kluyvera</i> <i>Leclercia</i> <i>Saccharobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Trabulsiella</i> <i>Yokenella</i>
<i>Erwiniaceae</i>	<i>Phaseolibacter</i> <i>Mixta</i>	<i>Buchnera</i> <i>Erwinia</i> <i>Pantoea</i> <i>Tatumella</i> <i>Wigglesworthia</i>
<i>Pectobacteriaceae</i>	<i>Dickeya</i> <i>Lonsdalea</i>	<i>Brenneria</i> <i>Pectobacterium</i> <i>Sodalis</i>
<i>Yersiniaceae</i>	<i>Chania</i> <i>Nissabacter</i> <i>Rouxiella</i> <i>Samsonia</i>	<i>Ewingella</i> <i>Rahnella</i> <i>Serratia</i> <i>Yersinia</i>
<i>Hafniaceae</i>		<i>Edwardsiella</i> <i>Hafnia</i> <i>Obesumbacterium</i>
<i>Morganellaceae</i>	<i>Cosenzaea</i>	<i>Arsenophonus</i> <i>Moellerella</i> <i>Morganella</i> <i>Photorhabdus</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Xenorhabdus</i>
<i>Budviciaceae</i>		<i>Budvicia</i> <i>Leminorella</i> <i>Pragia</i>
<i>Thorselliaceae</i>	<i>Coetzee</i> <i>Thorsellia</i>	

Fuente: Morales, Yepes, Prada y Torres, 2019

Las enterobacterias son bacilos Gram negativos cuyo hábitat natural es el tracto intestinal de humanos y animales, sin embargo, tienen la habilidad de sobrevivir en el medio ambiente; por lo tanto, son aislados con frecuencia de aguas, suelos, alimentos y objetos contaminados con materia fecal. (Merino, 2012; Brooks, Butel, Carroll, Morse y Mietzner, 2020).

En general las enterobacterias se caracterizan por un tamaño que oscila entre 2-3 μm por 0,4-0,6 μm , no forman esporas, pueden ser inmóviles o móviles con flagelos peritricos, son anaerobios facultativos, tienen requerimientos nutricionales sencillos, son oxidasa negativo excepto *Plesiomonasshigelloides*, fermentan la glucosa y reducen los nitratos a nitritos (Murray y cols., 2021).

Por otro lado, las diferencias metabólicas observadas en medios como: Agar Kigler (KIA), Agar lisina hierro (LIA), Agar motilidad-indol-ornitina (MIO), Agar o caldo Urea y agar Citrato de Simmon, han servido clásicamente para establecer los criterios en la identificación de las especies de enterobacterias (Brooks y cols., 2020; Koneman, 2008; Murray y cols., 2021).

La pared celular de estas bacterias consta de una membrana externa, el espacio periplásmico y una fina capa interna de peptidoglicano (Figura 1) la membrana externa está compuesta por una doble capa de fosfolípidos y una de lipopolisacáridos. Estos últimos a su vez están formados por dos elementos importantes el lípido "A" conocido como endotoxina y el polisacárido "O" conocido como antígeno somático "O", el cual junto con el antígeno flagelar "H" en las cepas móviles y el antígeno capsular "K" en las cepas que la producen, son los tres elementos que establecen la estructura antigénica de las enterobacterias y su clasificación serotípica (Kenneth y George, 2018).

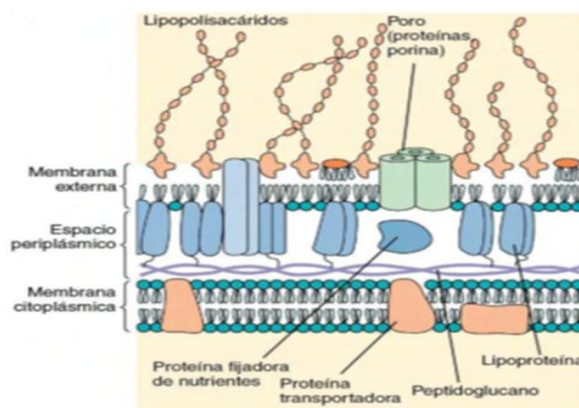


Figura 1: Pared celular de bacterias Gram negativas

Tomada y modificado de Murray y cols., 2021

Las estructuras o productos bacterianos que le permiten a las bacterias adherirse a los tejidos, invadir órganos, evadir la respuesta inmune y producir un estado tóxico en el paciente se conocen como factores de virulencia, siendo los más comunes entre las especies del orden *Enterobacterales* los descritos en la tabla 2.

Tabla 2: Factores de virulencia del orden *Enterobacterales*

Factores de virulencia	Función
Endotoxina	La actividad de esta endotoxina depende del componente lípido A del lipopolisacárido, que se libera durante la lisis celular jugando un papel importante en la respuesta inmune innata.
Cápsula	Estructura externa a la pared celular, la cual protege a la bacteria de la fagocitosis contribuyendo a la capacidad invasora de la bacteria patógena
Variación de la fase antigénica	Mecanismo por el cual altera las proteínas o los carbohidratos en su superficie y así evita una respuesta inmune del huésped
Sistema de secreción tipo III	Este sistema se describe como una jeringa molecular o complejo aguja, por medio del cual la bacteria traspasa sus factores devirulencia a las células eucariotas diana
Sideróforos	Son compuestos de bajo peso molecular que atrapan el hierro con alta afinidad lo cual le permite sobrevivir en un ambiente bajo de nutrientes
Resistencia a la lisis por sistema de complemento	Algunas Gram negativas sintetizan lipopolisacáridos con cadenas "O" unidas a moléculas de ácido siálico de forma que son resistentes a la acción lítica del complemento. Este mecanismo favorece su capacidad de diseminación

Fuente:Murray y cols.,(2021) Cardenas, Cruz, Gándara y Pérez (2014)

Principales infecciones producidas por enterobacterias a nivel de la comunidad

Las enterobacterias producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, tradicionalmente han sido responsables de más del 70 % de las ITU a nivel de la comunidad (Murray y cols., 2021).

Sin embargo, la OMS en su informe GLASS reporta que a nivel mundial también son agentes causales del 11,7 % de las bacteremias de origen comunitario, siendo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella* spp. las más frecuentes, así mismo, indica que son responsables del 0,52 % de las infecciones intestinales, reportando a *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. como las de mayor frecuencia a nivel mundial (OMS, 2020).

En general existen dos grupos de enterobacterias, las que son patógenas estrictas como *Salmonella* serotipo *Typhi*, *Salmonella* serotipo *Paratyphi*, *Shigella* spp, *Yersinia pestis* y los patotipos diarreogénicos de *E. coli*, el otro grupo corresponde a las que forman parte de la microbiota intestinal y pueden producir infecciones oportunistas, como por ejemplo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *Serratiamarcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus* spp., *Enterobacter cloacae*, entre otras (Murray y cols., 2021).

Las infecciones oportunistas pueden darse por los siguientes factores predisponentes: ruptura de las barreras físicas de protección de la piel y las mucosas como por ejemplo: heridas, quemaduras, catéteres y dispositivos intrauterinos, de igual manera la disminución del sistema inmune del hospedero, principalmente la fagocitosis predispone a las infecciones oportunistas por estos microorganismos (Urquiza, Arces y Alanoca, 2018).

Las infecciones por enterobacterias se pueden originar a partir de un reservorio animal como por ejemplo en la mayoría de las especies de *Salmonella* y *Yersinia*, de un portador humano en caso de especies de *Shigella* y *Salmonella* serotipo *Typhi* o de la diseminación endógena de los microorganismos desde el intestino a otros sitios anatómicos (Murray y cols., 2021; Casellas, 2011).

Mecanismos de resistencia más frecuentes en las Enterobacterias

Los mecanismos de resistencia se definen como estrategias que utilizan las bacterias para disminuir o inactivar la acción de los agentes antimicrobianos para resistir el ataque y poder permanecer en el hospedero (OMS, 2022).

La resistencia a los antimicrobianos puede ser intrínseca, adquirida y intrínseca es una característica natural, propia de todas las bacterias de una misma especie; por otro lado, la resistencia adquirida se debe a la incorporación de información genética nueva, ésta puede estar asociada a mutaciones genéticas o a la adquisición de genes de resistencia mediante mecanismos de transferencia genética como plásmidos, transposones o integrones (Pimentel, 2018).

Cabe resaltar que los mecanismos de resistencias se resumen en cuatro categorías que incluyen: alteración de la permeabilidad de la membrana, modificación del sitio blanco de acción, las bombas de expulsión y la producción de enzimas inactivadoras, dentro de este último grupo se encuentran las betalactamasas, las cuales son capaces de hidrolizar a los antibióticos B-lactámicos (Bush y Bradford, 2020).

Las enzimas betalactamasas se clasifican bajo dos enfoques, la clasificación de Ambler se basa en la información molecular tomando en cuenta la homología de sus proteínas ubicando a las que tienen serina en su sitio activo, en los grupos A, C y D, mientras que las que contienen zinc se ubican en el grupo B (Bush y Bradford, 2020; Ambler, 1980). A su vez Bush, Jacoby y Medeiros (1995) y Bush y Jacoby (2010) las clasifican tomando en cuenta sus propiedades hidrolíticas y las sustancias que la inhiben (tabla 3).

Tabla 3: Clasificación funcional de Bush y Jacoby del 2010

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

Fuente: Astocondor, 2018. Basado en datos de Bush y Jacoby (2010).

En el grupo de las enterobacterias la síntesis de betalactamasas es el mecanismo de resistencia mas frecuente, dentro de estas las BLEE se caracterizan por hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos; sin embargo son incapaces de hidrolizar cefamicinas y carbapenemos. Por otro lado, son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, avibactam, relebactam y varbobactam (Bush y Bradford, 2019).

Las BLEE han evolucionado mediante la sustitución de aminoácidos en las betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), otra característica importante es que pertenecen a la clase molecular A y D de Ambler y 2be del esquema de Bush, Jacoby y Medeiros (Japon, 2021; Bush y Bradford, 2020).

Cabe destacar que desde el punto de vista molecular existen varios tipos de resistencia: TEM, SHV y CTX-M, las cuales pueden caracterizarse de acuerdo al espectro de hidrólisis que presentan frente a cefalosporinas. Es decir, los del grupo TEM y SHV hidrolizan con mayor eficacia a ceftazidima que a ceftriaxona o cefotaxima; mientras que, CTX-M hidroliza cefotaxima, ceftriaxona y cefepime con más frecuencia que a ceftazidima. Otros tipos poco frecuentes de BLEE son los tipos PER, GES, VEB, BES, BEL, TLA y SFO (Japon 2021).

Dentro de los factores de riesgo para la adquisición de una infección por cepas productoras de BLEE, destacan las infecciones recurrentes, el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, algunas comorbilidades y la edad avanzada (Urquiza, Arces y Alanoca, 2018; Limahuaya, 2023).

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y su detección

La detección de las BLEE en el laboratorio no siempre es fácil, ya que depende de su expresión fenotípica, y esto viene condicionado por la cantidad de enzima producida por la bacteria, y de la presencia o no de otros mecanismos de resistencia. Su detección se basa en la capacidad de estas enzimas de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y los monobactámicos, disminuyendo por tanto la sensibilidad de la bacteria a estos antibacterianos que se pone de manifiesto en un incremento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) o una disminución de los halos de

inhibición cuando se realiza la técnica de difusión con discos (Calvo, Cantón, Fernández, Mirelis, y Navarro, 2011).

El CLSI recomienda que se debe sospechar de BLEE en *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. cuando los halos de inhibición se encuentran en los rangos establecidos en la tabla 3-A del manual M-100.

Tabla 4: Parámetros de la tabla 3-A del manual M-100 del CLSI

Prueba	Criterios para la realización de la prueba ESB	
Método de la prueba	Difusión de disco	Microdilución en caldo
Medio	MHA	CAMHB
Concentración antimicrobiana	Para <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> y <i>E. coli</i> : Cefpodoxima 10 µg o Ceftazidima 30 µg o Aztreonam 30 µg o Cefotaxima 30 µg o Ceftriaxona 30 µg	Para <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> y <i>E. coli</i> : Cefpodoxima 4 µg/ml o Ceftazidima 1 µg/ml o Aztreonam 1 µg/ml o Cefotaxima 1 µg/ml o Ceftriaxona 1 µg/ml
	Para <i>P. mirabilis</i> : Cefpodoxima 10 µg o Ceftazidima 30 µg o Cefotaxima 30 µg (Probar más de un agente antimicrobiano mejora la sensibilidad de la detección de BLEE).	Para <i>P. mirabilis</i> : Cefpodoxima 1 µg/ml o Ceftazidima 1 µg/ml o Cefotaxima 1 µg/ml o (Probar más de un agente antimicrobiano mejora la sensibilidad de la detección de BLEE).
Inóculo	Procedimiento de Difusión de disco estándar	Procedimiento de dilución de caldo estándar
Condiciones de incubación	35°C±2°C; temperatura ambiente	35°C±2°C; temperatura ambiente
Duración de la incubación	16-18 horas	16-20 horas
Resultados	Para <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> y <i>E. coli</i> :	El crecimiento en o por encima de las concentraciones enumeradas puede indicar producción de BLEE (es decir, para <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i> , MIC ≥8 µg/mL para cefpodoxima o MIC ≥2 µg/mL para ceftazidima, aztreonam, cefotaxima, o ceftriaxona y para <i>P. mirabilis</i> , MIC 22 µg/mL para cefpodoxima, ceftazidima o cefotaxima).
	Zona de cefpodoxima ≤17 mm	
	Zona de ceftazidima ≤22 mm	
	Zona de aztreonam <27mm	
	Zona de cefotaxima ≤27 mm	
	Zona de Ceftriaxona ≤25 mm	
	Para <i>P. mirabilis</i>	
	Zona de cefpodoxima ≤22 mm	
	Zona de ceftazidima ≤22 mm	
	Zona de cefotaxima ≤27 mm	
	Las zonas superiores pueden indicar producción de BLEE	

Fuente: CLSI, 2024.

Dentro de los métodos fenotípicos descritos para confirmar la síntesis de BLEE se pueden mencionar:

- **Prueba de sinergia de doble disco:** en la que la presencia de una BLEE se sospecha por el efecto sinérgico producido entre los discos de ceftazidima (30 µg), cefepime (30 µg) o aztreonam (30 µg) y el disco de amoxicilina/clavulánico (20/10 µg) dispuestos a una distancia de 20 mm de centro a centro en una placa de Mueller-Hinton (García y Garica, 2020).

- **Prueba de discos combinados:** consiste en comparar los halos de inhibición de cefalosporinas de tercera generación (CAZ o CTX) versus los halos de dichos antibióticos cuando están en combinación de un inhibidor de betalactamasa como ácido clavulánico (CAZ+CAL o CTX+CAL). Una diferencia ≥ 5 mm del halo de inhibición se considera positivo para la producción de BLEE (CLSI, 2024).

- **Técnicas de difusión en gradiente con tiras combinadas:** se basa en el mismo principio de inhibición por ácido clavulánico utilizando los discos combinados, aunque en este caso se comparan valores de CMI obtenidas mediante el uso de tiras que presentan en un extremo un gradiente de concentración de cefotaxime, ceftazidime o cefepime y en el otro un gradiente de la misma cefalosporina con una concentración fija de ácido clavulánico. La prueba se considera positiva cuando en presencia de ácido clavulánico la CMI de cualquiera de las cefalosporinas disminuye por lo menos en 3 diluciones (CLSI, 2024)

- **Métodos genotípicos que utilizan técnicas moleculares:** con la finalidad de detectar los genes responsables de la producción de BLEE se utilizan las siguientes técnicas: sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con primers de oligonucleótidos,

oligotipificación, PCR seguida de análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la ligasa y secuenciación de nucleótidos (García y Garica, 2020).

Cabe resaltar, que los métodos fenotípicos son ampliamente utilizados porque son más sencillos y menos costosos que los genotípicos, sin embargo son los genotípicos los más precisos. Es por ello que el CLSI recomienda realizar una prueba de cribado fenotípica para la potencial producción de BLEE y una segunda prueba de confirmación si la primera resulta ser positiva (García y Garica, 2020).

Operacionalización de variables

Las variables, son características que definen en términos, las acciones que realiza el investigador para observar un fenómeno. La definición operacional, permite identificar los elementos y los datos empíricos, que definen y caracterizan una variable; dándole significado, por medio de su descripción en términos observables y comparables. Estas definiciones se miden por el grado de precisión en relación con los indicadores. (Hernández, 2012). A continuación, se presentan los cuadros de operacionalización del evento de estudio y los factores epidemiológicos asociados (tablas 5, 6, 7 y 8).

Tabla 5. Operacionalización del Evento de Estudio

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	Tipo de betalactamasas que hidroliza antibióticos como: penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, avibactam y vaborbactam (Quintana,2023)	Método fenotípico: prueba del doble disco combinado.
Dimensiones	Indicador	
BLEE positiva	Diferencia ≥ 5 mm entre los halo de inhibición de los discos de CAZ y CAZ/CAL	
BLEE negativo	Diferencia < 5 mm entre los halo de inhibición de los discos de CAZ y CAZ/CAL	

Fuente: Garcia, Sánchez y Millán, 2024.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 6. Operacionalización del Objeto de Estudio

1.Objeto de estudio	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Enterobacterias	Bacterias facultativas, bacilos unicelulares, forman parte de microbiota (Murray y cols., 2021).	Bacilos Gram negativos, oxidasa negativo, que reducen nitrato en nitrito, fermentadores de glucosa
Dimensiones	Indicador	
<i>Escherichia coli</i> .	Los indicadores serán: <i>Escherichia coli</i> , lactosa positiva, KIA (A/A+-), LIA (K/K+-), MIO (+++), Citrato (-), Urea (-) o lactosa positiva, KIA (A/A+-), LIA (K/K+-), MIO (-++), Citrato (-), Urea (-); <i>Klebsiella</i> , lactosa positiva, KIA (A/A+-), LIA (K/A+-), MIO (---), Citrato (+), Urea (+), <i>Citrobacter</i> , lactosa positiva, KIA (A/A++), LIA (K/A+-), MIO (+--), Citrato (+), Urea (+).	
<i>Klebsiella</i> spp.		
<i>Citrobacter</i> spp.		

Fuente: Garcia, Sánchez y Millán, 2024.

Tabla 7. Operacionalización de la variable Edad del paciente

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Edad	Tiempo de existencia de una persona en años (Torres y cols., 2015)	Tiempo de vida que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo
Dimensiones	Indicador	
Años cumplidos	<ul style="list-style-type: none"> • Adulto (18-59años) • Adulto mayor (Mayores de 60 años) 	

Fuente: Garcia, Sánchez y Millán, 2024

Tabla 8. Operacionalización de la variable Sexo del paciente

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres (Merino, 2012)	Condición orgánica que diferencia hombres y mujeres.
Dimensiones	Indicador	
Característica fisiologica y rasgos del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	

Fuente: Garcia, Sánchez y Millán, 2024

Definición operacional de términos

- **Antibiótico:** sustancia química sintetizada por un microorganismo o producidos artificialmente en un laboratorio, los cuales son capaces de inhibir o destruir el crecimiento bacteriano. La mayoría de ellos alteran la síntesis de la pared bacteriana, interfieren en la síntesis proteica y ácidos nucleicos, inhiben la función de la membrana bacteriana o inhiben la síntesis de cofactores metabólicos (Garg, Friedlaender, Donnenfeld, y Sheppard, 2007).

- **Enterobacterias:** Término que se utiliza para agrupar a los bacilos Gram negativos que habitan en el tracto gastrointestinal de humanos y animales y que se ubican taxonómicamente en el orden *Enterobacterales*, se caracterizan por pertenecer tanto a las formas de vida libre como a la microbiota normal de seres humanos y animales. (Ahmad, Drew y Plorde, 2014).

- **Vigilancia Epidemiológica:** también llamada fuentes de la salud pública, es la recolección sistemática de información sobre problemas específicos de salud en poblaciones, su procesamiento y análisis y su oportuna utilización por quienes deben tomar decisiones de intervención para la prevención y control de los riesgos o daños correspondientes (García y Aguilar, 2013)

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de investigación

El tipo de investigación se define con base al objetivo general planteado. De acuerdo a este, es posible derivar un tipo particular de investigación. Se ha referido que existen 10 tipos de investigaciones, tales como: exploratoria, descriptiva, analítica, comparativa, explicativa, predictiva, proyectiva, interactiva, confirmativa y evaluativa. Para identificar el tipo de investigación es importante conocer la relación que se quiere estudiar. (Hurtado, 2010).

Esta investigación fue de tipo analítica, ya que se determinó la presencia de BLEE en enterobacterias aisladas de diferentes muestras clínicas provenientes de pacientes de origen comunitario utilizando la prueba del DDC con ceftazidima y ceftazidima/ácido clavulánico y se determinó la relación de correspondencia con los factores epidemiológicos.

Diseño de Investigación

El diseño de investigación se define con base al procedimiento; este se refiere a dónde y cuándo se recopila la información, así como la amplitud de la información a recopilar, de modo que se pueda dar respuesta a la pregunta de investigación (Hurtado, 2012). En correspondencia con lo expuesto anteriormente, el dónde de esta investigación estuvo representado por el

laboratorio Centro Diagnóstico La paz ETR y Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “*Profª. Celina Araujo de Pérez*” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes; por lo tanto, el diseño fue de laboratorio. Respecto al cuándo, el diseño fue contemporáneo y transeccional, ya que la información se recolectó en un único momento. En cuanto a la amplitud de la información, el diseño fue multivariable, ya que el evento de estudio estuvo constituido por el objeto el cual es la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE, un sujeto de estudio representado por el método del DDC y los factores de correlación que son la edad, el sexo del paciente y la especie de enterobacteria identificada.

Población y muestra

La población es el conjunto de elementos, de los cuales se quiere conocer o investigar algunas de sus características. La muestra es un subconjunto representativo de un universo o población (Arias, 2006).

La población estuvo representada por 624 cultivos procesados en el Laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR desde febrero a mayo de 2024. En cuanto a la muestra, esta comprendió 148 cepas de enterobacterias identificadas en los cultivos positivos procesados en el Laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR del municipio Libertador desde febrero a mayo de 2024.

Unidad de investigación

La unidad de investigación se refiere al conjunto de seres que poseen las características a estudiar y que se enmarca dentro de los criterios de inclusión

(Hurtado, 2012). De la muestra poblacional se seleccionaron 44 cepas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Cepas de enterobacterias aisladas de cultivos que se realizaron a pacientes de origen ambulatorio.

- Cepas de enterobacterias aisladas de cultivos realizados a pacientes adultos o pediátricos de cualquier sexo.

- Cepas de enterobacterias con los datos epidemiológicos completos del paciente de donde provenia la muestra.

Criterios de exclusión:

- Enterobacterias aisladas de cultivos que se realizaron a pacientes hospitalizados.

- Cepas que no pertenezcan al orden *Enterobacterales*

- Enterobacterias aisladas de pacientes embarazadas

- Enterobacterias con los datos clínicos y epidemiológicos incompletos del paciente de donde provenia la muestra.

- Cepas de enterobacterias provenientes de pacientes con cultivos consecutivos

Los datos epidemiológicos fueron obtenidos de una fuente secundaria, por tal motivo se respetó la confidencialidad de los pacientes, quienes concurrieron libremente por indicación médica a realizarse las pruebas analíticas en el laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR del Municipio Libertador, Mérida-Venezuela.

Sistema de Variables

Considerando que la presente investigación es de tipo analítica, las variables no serán sistematizadas como dependiente, independiente e interviniente (Arias, 2006); no obstante, si se pueden clasificar desde su naturaleza y escala de medida. Tabla N° 9. El fin es identificar el indicador estadístico pertinente lo cual permitirá la interpretación de los resultados.

Tabla 9. Clasificación de las variables según su naturaleza y escala de medición

Variable	Tipo según su naturaleza	Escala de medición
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	Cualitativa dicotómica	Nominal
Enterobacterias	Cualitativa policotómica	Nominal
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal
Edad	Cuantitativa continua	Ordinal

Fuente: García, Sánchez y Millán, 2024

Instrumento de recolección de datos

La recolección de los datos correspondientes se llevó a cabo mediante una ficha contentiva de la información epidemiológica de interés de cada paciente. De igual manera, estos datos fueron organizados en una tabla con el formato Excel.

Procedimiento de la investigación

La confirmación de la identificación de las enterobacterias incluidas en el estudio, así como la detección de BLEE, se realizó en el Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “*Prof^a. Celina Araujo de Pérez*” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

En principio, se recolectaron los datos epidemiológicos de los pacientes en los cuales se aislaron las diferentes cepas de enterobacterias que cumplieron con los criterios de selección y fueron registrados en tablas de Excel.

Las cepas fueron preservadas en agar conservación y almacenadas bajo condiciones de temperatura ambiente hasta su procesamiento.

Una vez recibidas en el laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “*Prof^a. Celina Araujo de Pérez*” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, se procedió como se describe a continuación:

1. **Activación de las cepas en estudio y de referencia:** A partir del agar conservación se inoculó una asada de la cepa en estudio en 5 mL de caldo BHI y se incubó a 37 °C, en aerobiosis por 18-24 horas.
2. **Subcultivo:** a cada cepa se le realizó un subcultivo en agar Mac Conkey (MK), empleandola técnica de siembra por estría sobre superficie, con el fin de obtener colonias aisladas. Posteriormente se incubó a 37 °C, en aerobiosis por 18-24 horas.
3. **Revisión de cultivo:** se realizó la observación del crecimiento de las cepas, verificando su viabilidad y pureza. Se registró también las características metabólicas observadas en agar MK (fermentación de lactosa).

4. **Repique en medio básico:** a partir del crecimiento de las cepas en agar MK, se realizó un repique en agar BHI incubado a 37 °C, en aerobiosis por 18-24 horas
5. **Identificación bacteriana:** a partir del agar BHI se realizó la prueba de oxidasa y la inoculación en medios de cultivo diferenciales como: KIA, MIO, agar citrato y agar urea. Luego la batería bioquímica fue incubada a 37 °C, en aerobiosis por 18-24 horas. Al cabo de este tiempo se procedió a realizar la interpretación de cada prueba, y los resultados fueron plasmados en el libro de seguimiento y se cotejó con la tabla de identificación (Koneman, 2008).
6. **Detección de BLEE:** se realizó mediante la prueba del doble disco combinado (DDC) recomendado por el CLSI (2024), empleando el disco de ceftazidima y ceftazidima/ácido clavulánico; para ello, a partir del crecimiento bacteriano en agar BHI se preparó el inóculo de cada cepa, incluyendo los controles positivos y negativos para la síntesis de BLEE, diluyendo una asada de la bacteria en solución fisiológica estéril y se mezcló logrando una turbidez comparable con el patrón 0.5 de McFarland, posteriormente se humedeció un hisopo estéril con la suspensión bacteriana previamente preparada y se sembró mediante la técnica de césped en una placa de agar Mueller Hinton (MH), sobre la misma se colocaron los discos de antibióticos: ceftazidima y ceftazidima/ácido clavulánico incubándose a una temperatura de 35°C durante 18-24 horas.
7. **Lectura de la prueba del doble disco combinado:** se realizó siguiendo los lineamientos del CLSI (2024), se midió el diámetro de los halos de inhibición en milímetros tanto del disco de CAZ como del CAL, se restó y si había una diferencia ≥ 5 mm se confirmaba la síntesis de BLEE.



Figura 2. Método del disco combinado, CAZ (disco de ceftazidima) y CAL (disco de ceftazidima con ácido clavulánico).

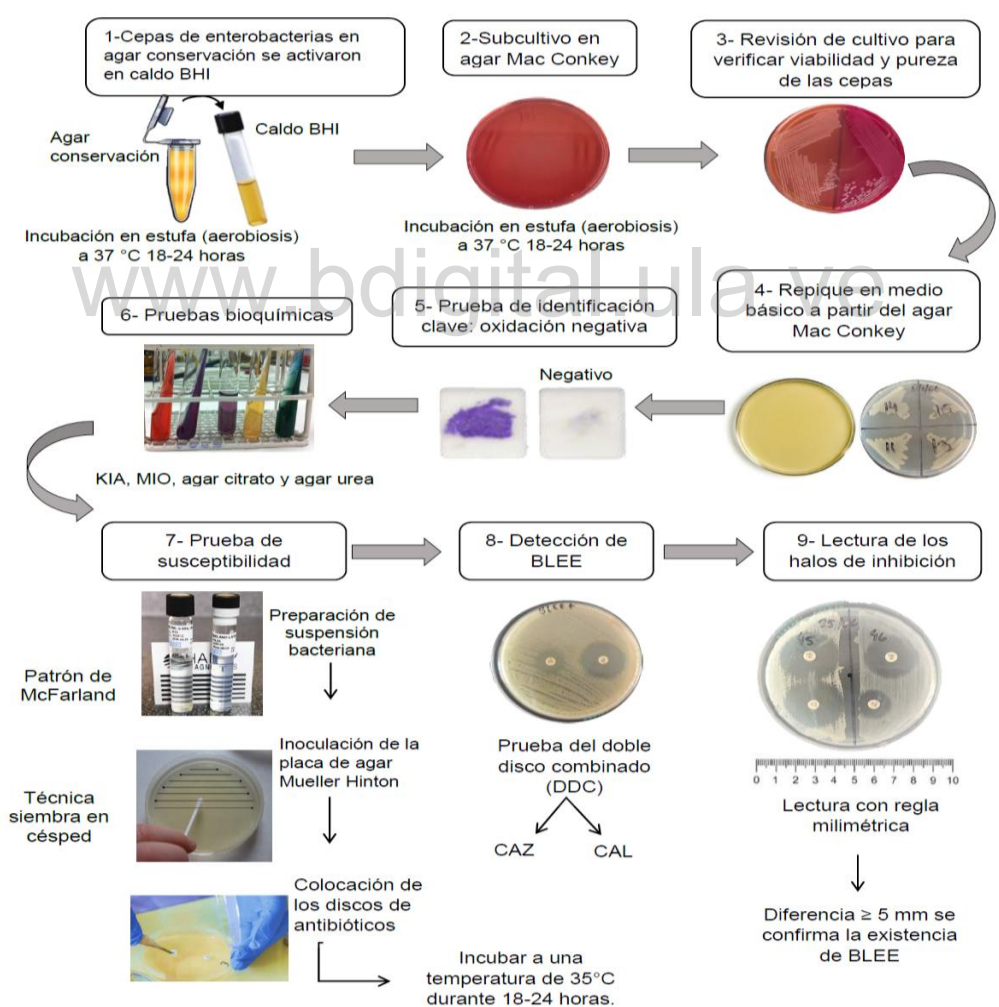


Figura 3. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de enterobacterias a partir del agar conservación.

Diseño de análisis

En esta investigación los datos recolectados en tablas de Excel se analizaron mediante un enfoque cualitativo y cuantitativo utilizando una escala de medida nominal y ordinal respectivamente.

Los valores fueron analizados a través del software estadístico SPSS versión 22 (IBM Corporation, New York, US).

Se aplicó un análisis estadístico descriptivo ya que se determinaron frecuencias, proporciones y porcentajes de las variables estudiadas, a su vez se empleó el estadístico Chi cuadrado de Pearson para establecer asociaciones estadísticamente significativas de las variables categóricas analizadas, aceptándose como significativo cuando $p < 0,05$.

Los resultados se presentaron mediante tablas y gráficos estadísticos.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

Resultados

Durante el periodo de febrero a mayo de 2024 en el laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR en el municipio Libertador Mérida-Venezuela se analizaron 624 cultivos de diferentes muestras clínicas, de los cuales 23,7 % (148/624) resultaron positivos para enterobacterias y 44 cepas cumplieron con los criterios de selección.

Las características de esta unidad de investigación se pueden observar en la tabla 10, donde resalta que la mayoría (86,3 %, 38/44) provenían de muestras de orina, estando distribuidas en un 54,5 % (24/44) en el sexo femenino y 45,5 % (20/44) en el sexo masculino; de igual manera, se observa que el mayor porcentaje de las cepas (63,6 %, 28/44) provenían de pacientes adultos mayores. La especie de enterobacteria aislada en mayor proporción fue *E. coli* con 84,1 % (37/44).

Tabla 10 Características de la unidad de investigación seleccionada del laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR en el municipio Libertador Mérida-Venezuela de febrero a mayo del 2024.

Tipo de muestras	Fa	%
Orina	38	86,3
Secreción de herida	5	11,4
Secreción vaginal	1	2,3
Total	44	100
Sexo		
Femenino	24	54,5
Masculino	20	45,5
Total	44	100
Grupo etario		
Adulto (18-59 años)	16	36,4
Adulto mayor (mayores de 60 años)	28	63,6
Total	44	100
Especie de enterobacteria identificada		
<i>Escherichia coli</i>	37	84,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	11,4
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	2,3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	2,3
Total	44	100

Fuente: Ficha de recolección de datos. Garcia, Sánchez y Millán (2024).

Fa: frecuencia absoluta.

%; Valor relativo.

Con respecto a la prevalencia de BLEE en enterobacterias aisladas en diferentes muestras de origen ambulatorio, la prueba del disco combinado

reveló que de las 44 cepas analizadas 70,5 % (31/44) resultaron positivas y 29,5 % (13/44) negativas (gráfico N°1).

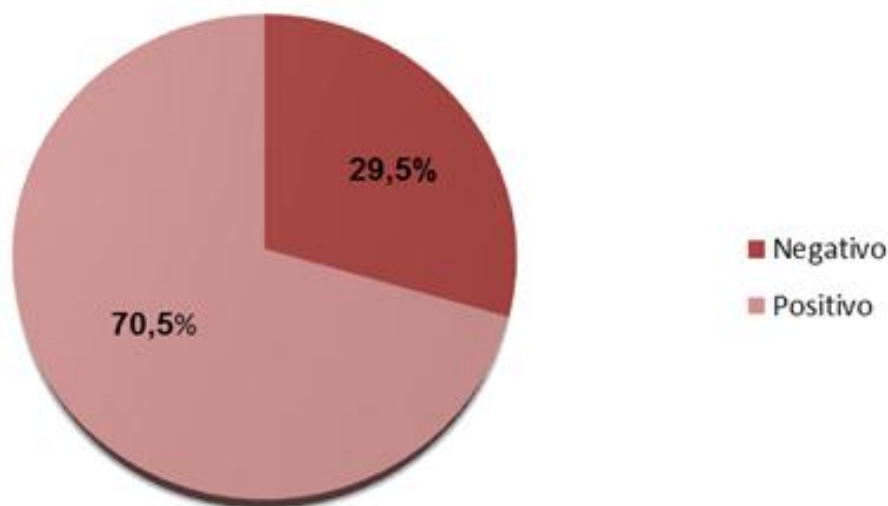


Grafico 1. Prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE, aisladas en el laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela. febrero-mayo 2024

Al relacionar la presencia de BLEE con la especie de enterobacteria identificada se determinó que 65,9 % (29/44) de las cepas de *E. coli* analizadas resultaron positivas para la síntesis de esta enzima y 18,2 % (8/44) negativas, el resto de las enterobacterias aisladas en su mayoría no presentaron BLEE (tabla 11).

Tabla 11 Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE según la especie identificada, aisladas en el laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela febrero-mayo 2024

Especie de enterobacteria identificada	Producción de BLEE						Valor P
	Positivo		Negativo		Total		
	Fa	%	Fa	%	Fa	%	
<i>Escherichia coli</i>	29	65,9	8	18,2	37	84,1	0,047
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4,5	3	6,8	5	11,4	No aplica
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	0,0	1	2,3	1	2,3	No aplica
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0,0	1	2,3	1	2,3	No aplica
Total	31	70,5	13	29,5	44	100,	

Fuente: Ficha de recolección de datos. Garcia, Sánchez y Millán (2024).

Fa: frecuencia absoluta.

%; Valor relativo.

Por otro lado, en la tabla 12 se observa la distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE según el grupo etario, la misma revela que tanto las cepas positivas como negativas para BLEE se distribuyeron con mayor frecuencia en el grupo de adultos mayores con 45,5 % (20/44) y 18,2 % (8/44) respectivamente.

Tabla 12. Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE, según el grupo etario de los pacientes que asistieron al laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela, febrero-mayo 2024.

Enterobacterias productoras de BLEE	Grupo etario (años)				Total	
	Adulto 18-59		Adulto mayor Mayores de 60			
	Fa	%	Fa	%	Fa	%
Positivo	11	25,0	20	45,5	31	70,5
Negativo	5	11,4	8	18,2	13	29,5
Total	16	36,4	28	63,6	44	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos. Garcia, Sánchez y Millán (2024).

Fa: frecuencia absoluta.

%; Valor relativo. $p=0,851$

De igual forma el análisis de correspondencia entre las enterobacterias positivas para BLEE y el sexo de los pacientes de donde se aislaron dichas cepas, indicó que el 36,4 % (16/44) observado en el grupo masculino no tiene significancia estadística con respecto al 34,1 % (15/44) observado en el femenino, esto debido a que su p valor fue de 0,205 (tabla 13).

Tabla 13. Distribución de enterobacterias productoras o no de BLEE, según el sexo de los pacientes que asistieron al laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela, febrero-mayo 2024

Enterobacterias productoras de BLEE	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Fa	%
	Fa	%	Fa	%		
Positivo	15	34,1	16	36,4	31	70,5
Negativo	9	20,5	4	9,1	13	29,5
Total	24	54,5	20	45,1	44	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos. Garcia, Sánchez y Millán (2024).

Fa: frecuencia absoluta. %: Valor relativo. $p= 0,205$

Finalmente es importante señalar que uno de los datos que se pudo recolectar de las cepas en estudio fueron los resultados de las pruebas de susceptibilidad para los aminoglucósidos gentamicina y amikacina, al relacionarlo con la presencia de BLEE se determinó que 51,6 % (16/31) de estas cepas presentaban resistencia a gentamicina y sensibilidad a amikacina, mientras que 38,7 % (12/31) resultaron sensibles a ambos aminoglucósidos. (tabla 14)

Tabla 14: Distribución de cepas BLEE positivos según el patrón de susceptibilidad frente a aminoglucósidos, Laboratorio Centro diagnóstico La Paz ETR, Mérida-Venezuela, febrero-mayo 2024

Patrón de Susceptibilidad a los Aminoglucósidos			Fa	%
BLEE positivo	I	G (S), A (S)	12	38,7
	II	G (R), A (S)	16	51,6
	III	G (S), A (R)	1	3,2
	IV	G (R), A (R)	2	6,5
	Total		31	100

Fuente: Ficha de recolección de datos. Garcia, Sánchez y Millán (2024).

Fa: frecuencia absoluta.

%: Valor relativo.

G: Gentamicina R: Resistente

A: Amikacina S: Sencible

Discusión

Las enterobacterias son responsables de una gran variedad de enfermedades en el ser humano y tradicionalmente han sido el agente causal de más del 70 % de las ITU a nivel de la comunidad (Murray y cols., 2021); sin embargo, la OMS en su informe GLASS reporta que también son agentes causales del 11,7 % de las bacteremias de origen comunitario (OMS, 2020). La síntesis de BLEE en este grupo bacteriano representa una amenaza creciente para la salud pública a nivel mundial, por lo que es necesario su vigilancia epidemiológica.

En la presente investigación *E. coli* fue la especie aislada con mayor frecuencia (84,1 %) en muestras clínicas de procedencia comunitaria, resultado que se asemeja a lo reportado por Morocho y Ortiz (2024) y Salazar y Araque (2023); Este hallazgo posiblemente esté relacionado con el hecho de que la mayoría (86,6 %) de los aislamientos fueron de origen urinario; como es bien conocido que *E. coli* posee factores de virulencia como la adhesina fim H y la fimbria P que se adhieren a receptores específicos del uroepitelio, por lo que le permite ser la enterobacteria mas frecuente en las ITU (Millán, Hernández, Millán y Araque, 2014).

Asi mismo, al comparar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE encontrada (70,5 %) con diversos estudios se pudo evidenciar que fue mayor que lo reportado por Morocho y ortíz (2024) en Ecuador (8,9%) indicando una diferencia importante según el área geográfica, mientras que al contrastar este resultado con lo reportado en nuestro país por González, Terán, Durán y Alviárez (2019) en Mérida (5,15%) y Salazar y Araque (2023) en Barinas (85,9%); no solo se observan diferencias por el área geográfica sino que con el paso de los años se han reportado porcentajes mayores, todo esto puede estar relacionado con el mal uso de lo antibióticos y revela la

necesidad de aplicar medidas rigurosas en el control de los antimicrobianos para evitar el aumento de cepas multirresistente a nivel de la comunidad

En cuanto a la distribución de las cepas positivas para BLEE según la especie de enterobacteria identificada, *E. coli* tuvo mayor índice de positividad (65,9 %, 29/44) mientras que en *K. pneumoniae* solo se observó 4,5 % (2/44) de positividad, estos resultados se asemejan a los obtenidos por, Morocho y Ortiz en el 2024, quienes encontraron mayor prevalencia de BLEE en las cepa de *E. coli* (6,6%, 45/672) y menor en *K. pneumoniae* (1,6% ,11/672). Por otra parte, en Mérida-Venezuela, Sánchez y Rojas (2023) y Berríos, Millán (2022) demostraron un 46,2 % y 21,6 % de cepa de *E. coli* productoras de BLEE en pacientes de la comunidad respectivamente. Es alarmante el porcentaje de enterobacterias BLEE positivas que circulan en infecciones de origen comunitario en nuestra localidad.

Por otro lado es importante destacar que aun cuando no se pudo establecer una significancia estadística entre la distribución de las enterobacterias productoras de BLEE con el grupo etario de los pacientes, sí se evidenció que el porcentaje detectado en los adultos mayores (45,5 %, 20/44) concuerda con el 48,3 % reportado por Victorio en el 2022 en Mexico y el 41,1 % por Díaz, Quintero y Chávez en el 2023 en Ecuador, lo cual puede estar relacionado con el hecho de que esta población es más vulnerable a adquirir infecciones, por lo tanto, consumen mayor cantidad de antibióticos que no solo afectan al agente causal sino a su microbiota, pudiendo favorecer el desarrollo de diversos mecanismos de resistencia.

En cuanto a la distribución de enterobacterias productoras de BLEE según el sexo de los pacientes, se puede indicar que autores como Pinguil, Estevez, Andrade y Alvarado en el 2022 reportaron sus mayores porcentajes en el grupo masculino (23,7 %) mientras que Rojas y Sánchez lo reportan en el femenino (28,8 %), por su parte; la presente investigación arrojó que no

existen diferencias significativas en la distribución de las cepas de enterobacterias positivas para BLEE según el sexo de los pacientes (36,4% masculino vs 34,1 % femenino), al respecto se puede indicar que la diferencia entre lo reportado por los citados autores puede estar relacionado con los tipos de muestras analizadas, ya que Pinguil, Estevez, Andrade y Alvarado analizaron diferentes tipos de muestras y Rojas y Sánchez urocultivos, además es necesario establecer homogeneidad en la unidad de investigación para que pueda determinarse la significancia estadística de los resultados obtenidos.

Finalmente, llama la atención que de las 31 cepas de enterobacterias productoras de BLEE, 51,6 % (16/31) presentaban resistencia a la gentamicina y sensibilidad a la amikacina, lo que difiere con lo reportado por el estudio de Pinguil, Estevez, Andrade y Alvarado (2022) en el cual indican una alta tasa de sensibilidad para amikacina (94,9 %) y gentamicina (80,5 %), los hallazgos de la presente investigación indican que las enterobacterias analizadas de origen comunitario tiene un porcentaje importante de multirresistencia, constituyendo así un reto no solo para su tratamiento sino también desde el punto de vista epidemiológico.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE en el laboratorio Centro Diagnóstico La Paz ETR en el municipio Libertador Mérida-Venezuela en el periodo de febrero a mayo de 2024 fue alta con un 70,5% en el grupo de estudio.
2. Se identificaron 2 bacterias productoras de BLEE en el laboratorio, estas fueron *E. coli* (65,9%), y *K. pneumoniae* (4,5%), enterobacterias de fácil adquisición comunitaria.
3. El mayor porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE se encontró en el grupo etario mayor de 60 años (adulto mayor) con 45,5 %, sin embargo no hubo significancia estadística en dicho hallazgo ya que la mayoría de las cepas analizadas provenían de adultos mayores.
4. Se estableció por análisis estadístico que no hay correspondencia entre el sexo de los pacientes y la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE.
5. Se determinó que 51,6 % de las cepas analizadas presentaban simultáneamente síntesis de BLEE con resistencia a la gentamicina y sensibilidad a la amikacina.

Recomendaciones

- Continuar los estudios dirigidos hacia los mecanismos de resistencia y comprobar la presencia de bacterias productoras de betalactamasas.
- Realizar investigaciones adicionales con una “n” muestral representativa y homogénea para comprender mejor la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE.
- Fortalecer los programas de vigilancia de las enterobacterias productoras de BLEE.
- Implementar medidas de control de infecciones en los entornos hospitalarios y comunitarios.
- Promover el uso adecuado de antibióticos para evitar la selección de bacterias resistentes.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRAFICAS

- Adeolu, M., Alnajar, S., Naushad, S., y Gupta, R., (2016) Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov. ***The International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology***, 66: 5575–5599.
- Ahmad, N., Drew, W., y Plorde, J. (2014). *Sherris Medical Microbiology*, Sixth Edition. Editorial Estados Unidos: McGraw Hill LLC.
- Ambler, R. (1980) The Structure of Beta-Lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, 289, 321-331
- Arias, F. (2006). ***El proyecto de investigación***. Editorial Episteme.
- Astocondor, L. (2018). Betalactamasa: La Evolución del Problema. ***Revista Peruana de Investigación en Salud***. 2(2):42-49.
- Berríos, A., Millán, Y. (2022). Susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, durante el periodo 2018-2019. (Tesis de Grado). Universidad de Los Andes. Venezuela.
- Brooks G., Butel J., Carroll K., Morse S. y Mietzner T. (2020). *Bacilos gramnegativos entéricos (Enterobacteriaceae)*. Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica 28a Ed. (pp.213-226). México: McGraw-Hill.

- Bush, K., y Bradford, P. (2020). Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. ***Clinical Microbiology Reviews***, 26; 33(2):e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19. PMID: 32102899; PMCID: PMC7048014.
- Bush, K., y Bradford, P. (2019) Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. ***Nature Reviews Microbiology***. 17(5):295-306. doi: 10.1038/s41579-019-0159-8.
- Calvo J., Cantón R., Fernández F., Mirelis B., y Navarro F. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. En: Cercenado E., Cantón R., editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la ***Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*** (SEIMC)
- Cárdenas, M., Cruz, O., Gándara, J., y Pérez, M. (2014). Factores de virulencia bacteriana: la “inteligencia” de las bacterias. ***Revista Elementos*** 94: 35-43.
- Casellas, J. (2011). Resistencia a los Antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. ***Revista Panamericana de Salud Pública***. 30 (6): 519-528.
- Chong, Y., y Nobuyuki, S. (2018). Epidemiología actual, evolución genética e impacto clínico de Echerichia coli y Klebsiella pneumonia productoras de betalactamasas de espectro extendido. ***Revista de Infección, Genética y Evolución***, Volumen 61: 185-188.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2024). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. M100-S21. Vol 31.
- Díaz, A., Quintero, H., y Chávez, N. (2023). Prevalencia de uropatógenos bacterianos y su resistencia antimicrobiana en pacientes del laboratorio “Bio Lab” Riobamba. 2022. ***Revista MQR Investigar***, 7(4): 1842–1858.

- Fariñas, M., y Martínez, L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: Enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. **Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 31(6):402–409.
- García, C., y Aguilar, Pedro. (2013). Vigilancia epidemiológica en salud. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, 17(6), 121-128.
- García, C., Astocondor, L., y Banda, C. (2012). Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. **Revista Acta Medica Peruana**, 29 (3): 163-168.
- García, A., y Garica, E. (2020). Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. **Revista Española de Quimioterapia**, 24: 57-66.
- García, M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. **Revista Cubana de Medicina**; 52 (4): 272-280
- González, A., Terán, E., Durán, A., y Alviárez, M. (2019). Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. **Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel**, 50 (1 y 2): 4-13.
- Garg, A., Friedlaender, M., Donnenfeld, E., y Sheppard, J. (2007). *Tratamiento antibiótico y antiinflamatorio en oftalmología*. Editorial: Argentina Médica Panamericana.
- Hernández, S.(2012). *Metodología de la Investigación*. México. Editorial McGraw Hill Education.

- Hurtado, J. (2010). *El proyecto de investigación, comprensión holística de la metodología y la investigación*. Caracas. Ediciones Quirón-Sypal.
- Hurtado, J. (2012). *El proyecto de investigación, comprensión holística de la metodología y la investigación*. Séptima edición. Caracas. Ediciones Quirón-Sypal.
- Japon, E. (2021). *Tendencia actual de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos. Ecuador periodo 2010 – 2020*. (trabajo de titulación previo a la obtención del título de química farmaceuta). Universidad católica de cuenca- Ecuador.
- Kenneth J., y George C. (2018). *Sherrie. Microbiología Médica* 7ma Ed. México: Editorial Mc Graw Hill.
- Koneman, E. (2008). *Koneman diagnóstico microbiológico: texto y atlas en color*. Argentina: Médica Panamericana.
- Limahuaya, J. (2023). *Perfil de susceptibilidad en Escherichia coli uropat"gena productora de betalactamasa de espectro extendido aisladas en pacientes ambulatorios 2021* (Tesis para optar el título profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en la especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica). Universidad Nacional Federico Villareal Lima-Perú
- Lopardo H., Predari S., y Vay C. (2016). *Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología*. Volumen I. Bacterias de importancia clínica. Buenos Aires-Argentina.
- Martínez L., y Calvo J.(2010). El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. **Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin**. 2:25-31

- Merino M. (2012). *La Infección Nosocomial. Resistencias bacterianas en pacientes crónicos*. España: RC Libros.
- Millán, Y., Hernández, E., Millán, B., Araque, M. (2014). Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de β -lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. **Revista Argentina de Microbiología**, 46 (3): 175-181.
- Morales, S., Yepes, J., Prada, J., y Torres, A. (2019). Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. **The Journal of Infection in Developing Countries**. 30; 13(4):265-273. doi: 10.3855/jidc.11216. PMID: 32045369.
- Morocho, G., y Ortiz, J. (2024). Resistencia antimicrobiana de Enterobacterias causantes de infección del tracto urinario en pacientes ambulatorios. **Revista de Investigación en Salud**, 7 (19): 73-84.
- Murray, P., Rosenthal, K., y Pfaller, M. (2021). *Microbiología médica. Séptima edición*. Barcelona-España: Editorial Elsevier.
- Oliver, A., y Canton, R. (2019). Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. **Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**.(SEIMC)Madrid-España.
- Organización mundial de la salud (2020). *Resistencia a los Antimicrobianos: informe mundial sobre vigilancia*. Filipinas. Organización mundial de la salud.
- Organización mundial de la salud (2022). *Global antimicrobial resistance and use Surveillance System (GLASS) Report 2022*
- Pimentel, J. E. (2018). *Factores clínicos- epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados*

al hospital de Ventanilla 2016. (Tesis para para optar al título de Médico Cirujano) Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

Pinguil, M., Estevez, E., Andrade, D., y Alvarado, M. (2022). *Escherichia coli* productora de BLEE de origen comunitario e intrahospitalario. **Vive Revista de Salud**, 5(14): 518-528.

Pinguil, M., Campoverde, D., Montalvo, E., y Alvarado, M. (2022). *Escherichia coli* productora de BLEE de origen comunitario e intrahospitalario. **Revista de Investigación en Salud**, Volumen 5 (14): 518- 528.

Quintana, A. (2023). *Prevalencia de Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Iren Centro – 2021.* (Tesis Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica) Universidad Continental-Campus Huancayo, Perú.

Rojas, E., y Sánchez, K. (2023). *Escherichia coli* productora de BLEE proveniente del tracto urinario en adultos comunitarios y su relación con factores clínicos y epidemiológicos (Tesis de Grado). Universidad de Los Andes.

Salazar, P., y Araque, M. (2023). Uropatógenos multirresistentes y con resistencia extendida a los antimicrobianos aislados en pacientes adultos de la comunidad de Barinas, Venezuela. **Revista Investigación Clínica**, 64 (4): 524-532.

Sampieri, R. Fernández, C. y Baptista, P. (2006). *Metodología de la Investigación*. Cuarta edición. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana.

Tejada, P., Huarcaya, J., Melgarejo, G., Gonzales, L., Cahuana, J., Pari, R., Bohorquez, H., y Chacaltana, J. (2020). Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia

nacional. **Revista Anales de la Facultad de Medicina**, 76 (2): 161-166.

Torres, I., Castañeda, L., Castro, L., Lopez, D., y Prada, C. (2015) Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. **Revista de Investigación en Salud**, 2 (2): 116-130.

Urquiza, G., Arce, J., y Alanoca G. (2018). Resistencia bacteriana por betalactamasas de espectro extendido: un problema creciente. **Revista Médica La Paz**, 24 (2), 77-83.

Victorio, C. (2022). *Prevalencia y perfil bacteriológico de cultivos con desarrollo de bacterias productoras de betalactamasas de Espectro extendido en pacientes mayores de 18 años de edad en el hospital general regional número 1 Querétaro*. (Tesis como requisito para obtener el diploma en Medicina Interna). Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Yagui, M. (2018). Resistencia antimicrobiana: nuevo enfoque y oportunidad. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, 35(1):7-8

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos elaborada en el programa Excel 2010

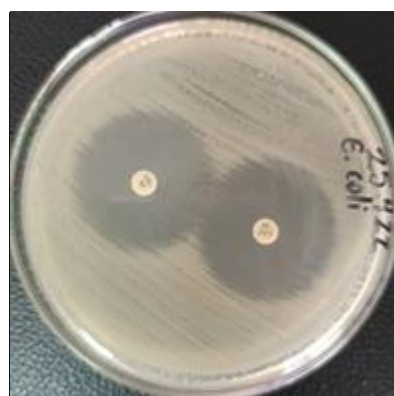
Datos epidemiológicos de la tesis - Microsoft Excel

N°	Sexo	Edad	Tipo de muestra	Microorganismo	Antibiograma	Fecha de Recolección
1	Femenino	35 años	Secreción vaginal	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	06/02/2024
2	Femenino	81 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	07/02/2024
3	Masculino	67 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	07/02/2024
4	Femenino	86 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	08/02/2024
5	Masculino	42 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	02/02/2024
6	Masculino	24 años	Secreción de herida	<i>Klebsiella aerogenes</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	08/02/2024
7	Masculino	70 años	Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	03/02/2024
8	Femenino	19 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	13/02/2024
9	Femenino	77 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	15/02/2024
10	Masculino	53 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	12/02/2024
13	Femenino	92 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina R= Amikacina	22/02/2024
14	Masculino	70 años	Orina	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	22/02/2024
15	Masculino	59 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina R= Amikacina	23/02/2024
16	Masculino	51 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	19/02/2024
17	Femenino	19 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	19/02/2024
18	Femenino	70 años	Secreción de herida	<i>Escherichia coli</i>	R= Gentamicina S= Amikacina	19/02/2024
19	Femenino	84 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	29/02/2024
20	Femenino	36 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	28/02/2024
21	Masculino	73 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina R= Amikacina	28/02/2024
22	Masculino	70 años	Orina	<i>Escherichia coli</i>	S= Gentamicina S= Amikacina	01/03/2024

Anexo 2: Control de calidad de los antibióticos con cepas controles



Control +



Control -