



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Facultad de medicina

**“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 NO. 1 QUERÉTARO”**

TESIS

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA**

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

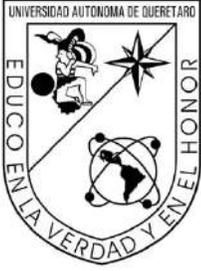
PRESENTA:

DRA. CARMEN ELIZABETH VICTORIO NUÑO

DIRIGIDO POR:

DR. RAÚL MELO ACEVEDO

QUERÉTARO, QRO. A ABRIL 2022



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Coordinación de Posgrado e Investigación
Especialidad en Medicina Interna

“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 no. 1 Querétaro”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Dra. Carmen Elizabeth Victorio Nuño

Dirigido por:

Dr. Raúl Melo Acevedo

Med. Esp. Raúl Melo Acevedo

Presidente

_____ Firma

Med. Esp. Elba Susana Padilla Ávila

Secretario

_____ Firma

Med. Esp. Teresa Nadia Flores Orta

Vocal

_____ Firma

M. en E. Martha Leticia Martínez Martínez

Suplente

_____ Firma

Dr. Cesar Antonio Campos Ramírez

Suplente

_____ Firma

Centro Universitario Querétaro, Qro
Abril 2022, México

RESUMEN

Introducción: Las enterobacterias son una de las causas más importante de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad; entre las cuales algunas enterobacterias producen betalactamasas que son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos pero no los carbapenémicos.

Objetivo: Determinar la prevalencia de cultivos con desarrollo de bacterias productoras de Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes mayores de 18 años de edad en el Hospital General Regional No. 1 Querétaro.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo en expedientes y cultivos de pacientes mayores de 18 años, en los cuales se haya procesado algún tipo de muestra para cultivo que sea positivos a bacterias BLEE; analizando la sensibilidad y la resistencia a los antibióticos mediante reportes automatizados (estandarizados de forma automatizada). Se utilizó el antibiograma reportado para estas bacterias. Se calculó un tamaño de muestra de 236 cultivos positivos a BLEE. Se revisaron cultivos llevados a cabo del 1º de enero del 2020 al 31 de diciembre del 2020. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, con promedios y frecuencias absolutas y relativas. La presente investigación se apega a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud y a la declaración de Helsinki.

Resultados: Se reportaron 2498 cultivos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Un total de 585 muestras resultaron positivas a cualquier bacteria. Cultivos positivos a bacterias BLEE fueron 198 (33.8%) cultivos, de los cuales 65.1% fueron mujeres, el rango de edad en donde se evidenciaron mayor reporte de cultivos BLEE positivos fue entre los 59 y 68 años de edad. El sitio en donde crecieron bacterias BLEE positivas fueron 2 en aspirado bronquial, 31 hemocultivos, 165 urocultivos.

Conclusiones: Se encontró una prevalencia de cultivos positivos a bacterias BLEE del 33.8% en diferentes cultivos reportados en el HGR1 lo cual es igual a la prevalencia reportada en otros artículos.

(**Palabras claves:** bacterias BLEE, urocultivos, prevalencia)

SUMMARY

Introduction: Enterobacteriaceae are one of the most important causes of nosocomial and community-acquired infections; among which some enterobacteria produce beta-lactamases that are enzymes capable of inactivating antibiotics of the beta-lactam family but not carbapenems. **Objective:** To determine the prevalence of cultures with development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL)-producing bacteria in patients over 18 years of age at Hospital General Regional No. 1 Querétaro. **Methodology:** A cross-sectional, retrospective and descriptive study was carried out on records and cultures of patients over 18 years of age, in whom some type of culture sample that was positive for ESBL bacteria had been processed; analyzing the sensitivity and resistance to antibiotics through automated reports (standardized in an automated way). The antibiogram reported for these bacteria was used. A sample size of 236 ESBL-positive cultures was calculated. Cultures carried out from January 1, 2020 to December 31, 2020 were reviewed. The statistical analysis included descriptive statistics, with means and absolute and relative frequencies. This research adheres to institutional ethical standards and the General Health Law and the Declaration of Helsinki. **Results:** A total of 2,498 cultures were reported that met the inclusion and exclusion criteria. A total of 585 samples were positive for any bacteria. Positive cultures for ESBL bacteria were 198 (33.8%) cultures, of which 65.1% were women. The age range in which the highest number of positive ESBL cultures was reported was between 59 and 68 years of age. The site where ESBL-positive bacteria grew were 2 in bronchial aspirate, 31 blood cultures, 165 urine cultures. **Conclusions:** A prevalence of cultures positive for ESBL bacteria of 33.8% was found in different cultures reported in HGR1, which is equal to the prevalence reported in other articles.

(**Key words:** ESBL bacteria, urine cultures, prevalence)

DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón mi tesis a mi madre Ma del Carmen Nuño Briones, pues sin ella no lo habría logrado. Tu bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien. Por eso te doy mi trabajo en ofrenda por tu paciencia y amor madre mía, te amo.

*“Cuida tus pensamientos porque se convertirán en tus palabras.
Cuida tus palabras porque se convertirán en tus actos.
Cuida tus actos porque se convertirán en tus hábitos.
Cuida tus hábitos porque se convertirán en tu DESTINO.”*
Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTO

Con agradecimiento especial a mis padres Carmen Nuño y Eutiquio Victorio que fueron mi pilar de apoyo durante toda mi carrera y que, sin ellos, mis logros no hubieran sido posible; a mis hermanos Irma y Luis Victorio que sin su apoyo para no rendirme no lo hubiera logrado.

De igual manera hago llegar mi más sincero agradecimiento al Dr. Raúl Melo por el apoyo en la realización de este protocolo como investigador principal y tutor, así como su apoyo en mi formación como Médico Internista.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social, al Hospital General Regional No. 1 de Querétaro y al laboratorio de microbiología del mismo, por su apoyo en la obtención de material necesario para la realización de este protocolo-tesis y así poder obtener mi título en Medicina Interna.

Sin duda, agradezco al Dr. Ángel Ortiz, Jefe del departamento de Nefrología, por su apoyo en la revisión de la redacción de los resultados y discusión de este protocolo; y a la Dra. Tania Rodríguez Jefa del Servicio de Medicina Interna por su apoyo durante mi formación médica.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	<i>i</i>
<i>SUMMARY</i>	<i>ii</i>
<i>DEDICATORIA</i>	<i>iii</i>
<i>AGRADECIMIENTO</i>	<i>iv</i>
<i>ÍNDICE</i>	<i>v</i>
<i>INDICE DE TABLAS Y FIGURAS</i>	<i>vi</i>
<i>ABREVIATURAS</i>	<i>vii</i>
<i>I. INTRODUCCIÓN</i>	<i>1</i>
<i>II. ANTECEDENTES</i>	<i>3</i>
<i>III. FUNDAMENTACION TEORICA</i>	<i>7</i>
<i>IV. OBJETIVOS</i>	<i>19</i>
<i>Objetivo general</i>	<i>19</i>
<i>Objetivos específicos</i>	<i>19</i>
<i>V. HIPÓTESIS</i>	<i>20</i>
<i>VI. MATERIALES Y MÉTODOS</i>	<i>21</i>
VI.1 Tipo de estudio.	<i>21</i>
VI.2 Población de estudio.	<i>21</i>
VI.3 Criterios de selección	<i>21</i>
VI.4 Tamaño de la muestra	<i>23</i>
VI.5 Técnica muestral	<i>25</i>
VI.6 Variables	<i>25</i>
V.7 Análisis Estadístico	<i>29</i>
V.8 Procedimiento	<i>29</i>
V.9 Consideraciones éticas	<i>30</i>
<i>VI. RESULTADOS</i>	<i>32</i>
<i>VII. DISCUSIÓN</i>	<i>40</i>
<i>VIII. CONCLUSIONES</i>	<i>44</i>
<i>IX. PROPUESTAS</i>	<i>46</i>
<i>X. BIBLIOGRAFÍA</i>	<i>47</i>
<i>XI. ANEXOS</i>	<i>50</i>

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1 <i>Antecedentes científicos</i>	3
Figura 2 <i>Tipos de betalactamasas de espectro extendido, Modificada de Cantón et al.</i>	7
Figura 3 <i>Clasificación de las Betalactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros</i>	9
Figura 4 <i>Diagrama criterios de selección y tamaño de muestra</i>	23
Figura 5 <i>Diagrama de resultado de cultivos recolectados</i>	33
Figura 6 <i>Cultivos positivos a bacterias BLEE y no BLEE</i>	36
Figura 7 <i>Distribución de microorganismos BLEE según espécimen</i>	37
Figura 8 <i>Distribución de microorganismos BLEE según edad en años</i>	39
Tabla 1 <i>Características demográficas de las personas con cultivos positivos a bacterias BLEE y no BLEE.</i>	34
Tabla 2 <i>Perfil epidemiológico de las bacterias BLEE positivo</i>	38
Tabla 3 <i>Bacterias reportadas en cultivos</i>	50

ABREVIATURAS

- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- BLEE – Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido
- CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
- CMI – concentración mínima inhibitoria
- DM2 – Diabetes Tipo 2
- ECE – Expediente Clínico Electrónico
- ERC – Enfermedad Renal Crónica
- HAS – Hipertensión Arterial Sistémica
- HPA – United Kingdom Health Protection Agency
- I2 – Heterogeneidad
- IC – índice de confianza
- IMSS – Instituto Mexicano del Seguro Social
- ITU – Infección del tracto urinario
- IVU – Infección de Vías Urinarias
- OMS – Organización Mundial de la Salud
- PCR – Reacción en cadena de la polimerasa
- RL GSM – Ley general de Salud en Materia de Investigación
- SIOC – Sistema de Información de Gestión y Desempeño de las Organizaciones de Cadenas
- TFG – Tasa de Filtrado Glomerular
- UCI – Unidad de Cuidados Intensivos
- X^2 – Chi cuadrada

I. INTRODUCCIÓN

Las enterobacterias son una de las causas más importante de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad¹; entre las cuales algunas enterobacterias producen betalactamasas que son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos)² pero no los carbapenémicos, es por eso que estos últimos se consideran el pilar en el tratamiento de infecciones por estas bacterias³. Las primeras descripciones de estas enzimas se realizaron poco tiempo después de comenzado el uso de las penicilinas².

Debido a que no se encuentra una prevalencia documentada en nuestro medio hospitalario, en este estudio se pretende conocer dicha prevalencia para poder así pautar resistencias y así comenzar tratamiento dirigido de acuerdo a las prevalencias y susceptibilidades de acuerdo a nuestra población.

El desarrollo y/o crecimiento de bacterias productoras de BLEE en cultivos de diferentes muestras, es relativamente frecuente en el ámbito hospitalario, sin embargo, no se cuenta con estadística ni prevalencia registrada hasta el momento en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, por lo que en este protocolo se pretendió identificar la prevalencia de los cultivos positivos a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en este hospital, así como el tipo de muestras en las que resulta positivo, comorbilidades asociadas, así como el perfil bacteriológico de las mismas.

Debido a que la magnitud de las infecciones por bacterias BLEE ha aumentado, lo ha convertido en un problema de salud, ya que se han encontrado múltiples formas de transmisión, se diseminan de forma epidémica en el nosocomio, muy relacionadas con la comorbilidad de los pacientes, las manipulaciones diagnósticas y terapéuticas y el uso previo de antibióticos sobre todo de oximiinocefalosporinas, las E. coli aparecen en casos esporádicos, con

presencia de catéter urinario, uso previo de fluorquinolonas y muy frecuentemente de origen comunitario². Se ha encontrado un incremento en las infecciones por bacterias productoras de BLEE en los últimos años, además de un incremento en las tasas de mortalidad, morbilidad y costos de atención médica, teniendo en América latina las tasas más altas. Además, se sugiere que cada hospital tenga la descripción y prevalencia de estas bacterias para programar la terapia empírica, debido a la variabilidad entre hospitales, ciudades y países. En algunos hospitales la prevalencia de bacterias productoras de BLEE se ha encontrado en 29.5% y 35.3%, 34.6% en América latina⁷. Un estudio multicéntrico en los EE. UU. informó que en 2012 la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE alcanzó el 16% y casi el 12% para *Escherichia coli* productora de BLEE y que las tasas fueron mucho más altas entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹¹.

Se han reportado múltiples casos en donde se evidencia el crecimiento de bacterias BLEE en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro en diferentes tipos de muestras que se realizaron cultivos, sin embargo, no se cuenta con una prevalencia de la presencia de cultivos con estas bacterias ni en qué tipo de muestra se ha aislado en este hospital, por lo que se recabo la información de los cultivos positivos a bacterias BLEE en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro.

Con base en lo expuesto anteriormente, se pretende resolver la siguiente interrogante:

¿Cuál es la prevalencia y el perfil bacteriológico de los cultivos positivos con las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro?

II. ANTECEDENTES

Figura 1

Antecedentes científicos

Autor/Año/País	Objetivo	Tipo de estudio	Cómo se midió	Resultados (datos duros)	Comentario
Aminzadeh-Zohreh. 2013, Irán.	Determinar la prevalencia y la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias entéricas Gram negativas BLEE y no-BLEE.	Descriptivo	Mediante incubación de muestra sanguínea en agar sangre y agar MacConkey. Fueron incubadas a 37°C por 24 hrs y reconociendo islotes como BLEE por técnicas bacteriológicas comunes. La susceptibilidad fue determinada mediante métodos de difusión por discos (método Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton).	En esta investigación, 122 (41.8%) de Gram negativos aislados producían BLEE, la mayoría de los cuales eran <i>E. coli</i> [n = 112 (91.8%)], seguidos de <i>K. pneumoniae</i> [n = 10 (8.2%)]. Las bacterias BLEE fueron sensibles al imipenem, piperacilina-tazobactam y colistina, y las tasas de susceptibilidad a estos antibióticos en el grupo sin BLEE fueron del 65,9%, 74,1% y 98,8%, respectivamente.	La nitrofurantoína se recomienda como un agente terapéutico alternativo para las infecciones del tracto urinario inferior debido a estos organismos.
Kaur-Amandeep. 2018, India.	Determinar la prevalencia de BLEE y MBL en islotes de <i>P. Aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> en varias muestras clínicas.	Prospectivo	Mediante incubación cajas de agar sangre y agar MacConkey a 37°C por 24-48 hrs bajo condiciones aeróbicas, identificando a las cepas de <i>P. Aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> por morfología y características de las colonias. Se realizó una batería de prueba bioquímica para la confirmación de los islotes.	Se aislaron 192 <i>P. Aeruginosa</i> y 116 <i>A. baumannii</i> . De 192 aislamientos de <i>P. Aeruginosa</i> , se observó producción de BLEE en 34 aislamientos (17,7%) y se observó producción de MBL en 42 aislamientos (21,8%). De 116 aislamientos de <i>A. baumannii</i> , se observó producción de	La presentación de estas bacterias ha ido incrementando alrededor del mundo. Una pronta detección reduciría la mortalidad y las resistencias antimicrobianas.

				BLEE en 32 aislamientos (27.5%) y se observó producción de MBL en 52 aislamientos (44.8%).	
Abrar-Samyia 2018, Pakistán.	Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE con diferentes variables genéticas en Pakistán.	Metaanálisis descriptivo.	Estudios que reportaban prevalencia de bacterias BLEE en cualquier provincia de Pakistán; estudios con cultivos e islotes de muestras en humanos; estudios que confirmaran BLEE por métodos que detectan la morfología; estudios que usarán técnicas moleculares para determinar la variante genética de BLEE.	La proporción general de productores de BLEE de Pakistán fue de 0,40 (IC 95%: 0,34 0,47). La heterogeneidad general fue significativa (I ² = 99.75%, p <0.001), y se encontró ES significativo = 0 (Z = 18.41, p <0.001). OXA, SHV, TEM y CTX-M fueron las variantes genéticas más comúnmente encontradas para BLEE en estos estudios.	Hay pocos documentos disponibles que abordan la frecuencia anual de BLEE. No hay documentos disponibles sobre la frecuencia de BLEE. No hay suficientes estudios con evidencia de variables genéticas más frecuentes.
Esquivel-Morones. 2016, México.	Analizar el desarrollo de enterobacterias BLEE durante los años 2012, 2013 y 2014 en hemocultivo y urocultivo para determinar si hay un incremento estadísticamente significativo.	Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo	Se recabaron los cultivos por ficha, codificación, empresa, nombre, fecha de toma, clave de estudio, desarrollo (enterobacteria reportada) y la existencia de betalactamasa de espectro extendido o su ausencia codificada con 1 o 2, respectivamente y, según corresponda, en hojas por separado para hemocultivo y urocultivo.	Se revisaron 1,019 cultivos, 120 correspondieron a hemocultivos y 899 a urocultivos. se encontró un porcentaje de enterobacterias productoras BLEE en hemocultivos de 49, 71 y 59% en los años 2012, 2013 y 2014, respectivamente. En urocultivos se reportó incremento sin significación estadística (p=0.2366).	No hay evidencia de realización de detección de variables genéticas de las bacterias BLEE.

<p>Blanco-Victor. 2016, Colombia.</p>	<p>Determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con ITU de inicio en la comunidad (ITU-IC) causadas por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Colombia.</p>	<p>-Estudio de prevalencia. -Estudio de casos y controles.</p>	<p>-Se incluyeron todos los aislamientos de E. coli obtenidos a partir de muestras donde se realizó el diagnóstico de ITU-IC. -Casos a todos los pacientes con ITU-IC causada por E. coli productor de BLEE, y como controles a los pacientes con ITU-IC causada por E. coli no productor de BLEE. Se definió el diagnóstico de ITU cuando un paciente presentaba un urocultivo positivo, y al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional (referida por el paciente), dolor suprapúbico, dolor en flanco, sensación de vaciamiento incompleto y fiebre o escalofríos. Un cultivo de orina se consideró positivo cuando el recuento bacteriano era superior a 100.000 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml de una muestra de orina limpia,</p>	<p>De los 2.124 pacientes seleccionados, 629 tuvieron un urocultivo positivo, en 431 de estos se aisló E. coli, 54 fueron positivos para BLEE y 29 correspondieron a CTX-M-15. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por E. coli productor de BLEE (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89; p = 0,03). E. coli productor de BLEE causante de ITU-IC presentó una prevalencia del 12,5%.</p>	<p>No se alcanzó el tamaño de muestra calculado.</p>
---------------------------------------	--	--	--	--	--

			por encima de 100 UFC/ml cuando la muestra era obtenida por catéter, o por encima de 1 UFC/ml cuando se obtenía a través de punción suprapúbica. El término ITU-IC incluyó todas las infecciones diagnosticadas durante las primeras 48 hrs después del ingreso al hospital.		
--	--	--	--	--	--

III. FUNDAMENTACION TEORICA

Las primeras betalactamasas mediadas por plásmidos en bacterias gramnegativas (grupo 2b TEM-1, SHV-1) se describieron en los años sesenta^{4,5}. 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 (BLEE) capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima) y el aztreonam². Actualmente se conocen más de trescientos tipos de BLEE, que se clasifican en base a su secuencia aminoacida⁶.

Figura 2

Tipos de betalactamasas de espectro extendido, Modificada de Cantón et al.

BLEE	B-lactamasa relacionada	País de origen	Especies en las que se detectaron inicialmente
TEM	TEM-1, TEM-2	Francia (1985)	<i>Enterobacteriaceae</i>
SHV	SHV-1/LEN	Alemania(1983)	<i>Enterobacteriaceae</i>
CTX-M	KLUVA <i>Kluyvera</i>	Varios	<i>E. coli, Salmonella spp.</i>
OXA	OXA-10	Turquia / Francia	<i>P. aeruginosa</i>
PER		Francia(1991)	<i>P. aeruginosa</i>
VEB	PER	Vietnam/Tailandia	<i>E. coli</i>
TLA	CME-1	Méjico (1991)	<i>E. coli</i>
GES-1	<i>Y. enterocolitica</i>	Guayana/Sudáfrica	<i>K. pneumoniae P.aeruginosa</i>
BES	Amp A	Brasil(1996)	<i>S. marcescens</i>
SFO	<i>S. fonticola</i>	Japón(1988)	<i>E. cloacae</i>
IBC	<i>Y. enterocolitica</i>	Grecia (1999)	<i>E. cloacae</i>
BEL	GES-1	Bélgica(2004)	<i>P. aeruginosa</i>

Nota. Tipos de betalactamasas. Tomado de Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales, por Garcia,A. Garica,E. et al., Rev Esp Quimioter. 2011 (24): 57-66

Estas bacterias BLEE fueron consideradas una de las principales causas de infecciones nosocomiales y más tarde también de las adquiridas en la comunidad³. Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia Coli* (*E. Coli*), las betalactamasas de espectro extendido pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluyendo: *Citrobacter freundii* multirresistente (*Citrobacter spp.*), *Proteus Mirabilis*

(*Proteus* spp.), y *Enterobacter* spp., *Salmonellas* spp, *Morganellas* spp, *Serratia* spp. incluso por los bacilos no fermentadores *Pseudomona Aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) y *A. baumannii*². Los microorganismos productores de BLEE más frecuentes son los bacilos Gram negativos. De acuerdo al genero se ha encontrado infecciones por *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Salmonella* sp. en el sexo femenino, en comparación con *P. Aeruginosa* y el grupo de otras bacterias, donde no se encontró diferencias entre géneros⁷.

En un estudio español (SMART) se encontró que *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuente (54,5% y 57,5%, respectivamente), seguido de *Klebsiella* spp. (18,4% y 25,4%) en infecciones intraabdominales (All) y en Infección de tracto urinario (ITU). En *Pseudomonas Aeruginosa* estas cifras fueron 9% y 6%, siendo más frecuente en la infección nosocomial. El 9,9% (IIA) y el 14% (ITU) del total de los aislados de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus Mirabilis* producían BLEE, obteniéndose la tasa más alta en *Klebsiella pneumoniae* (34.5%) en ITU nosocomial³.

La clasificación más utilizada en la actualidad es la desarrollada por Bush, Medeiros y Jacoby, en 1995, basada en los sustratos que las enzimas hidrolizan y en la inhibición de su actividad por el ácido clavulánico, aztreonam u oxacillina. En esta clasificación se definen 4 grupos (Los tipos A, C, D poseen serina (serinoenzimas) en su zona activa, las del grupo B poseen una o más moléculas de zinc (metaloenzimas)²:

- Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2bery 2de de la clasificación de Bush y Jacoby): enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA⁴.
- Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br): enzimas tipo TEM y SHV⁴.
- Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1): enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX⁴.
- Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3): enzimas tipo VIM, IMP, IMI, KPC, NDM y OXA⁴.

En México varios estudios han reportado prevalencia alta de SHV-5⁸.

Figura 3

Clasificación de las Betalactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)*	Características
1	C	Cefalosporinas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los β-lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	A, D	Penicilinasas, cefalosporinas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2a	A	Penicilinasas. Incluye las de <i>Enterococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> . Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	A	β-lactamasas de amplio espectro (penicilinasas y cefalosporinasas), incluyendo TEM-1 y SHV-1.
2be	A	β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	A	β-lactamasas tipo IRT (<i>Inhibitor Resistant TEM</i>). Resistentes a los inhibidores de β-lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensibles a tazobactam.
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinasas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	A	Serina-β-lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	B	Metallo (Zn)-β-lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los β-lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

Nota. Cuadro donde se muestra la clasificación de las betalactamasas propuesta por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995. Tomado de *Betalactamasas de espectro extendido* por Morejon, M. de la Revista Cubana de Medicina. 2013 (52): 272-280.

La resistencia a los antimicrobianos se ha declarado una amenaza global para la salud pública, ya que se ha observado un aumento masivo de este problema en diferentes partes del mundo. Los estudios epidemiológicos en todo el mundo han investigado la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE y han visto múltiples mecanismos de resistencia a los fármacos, principalmente a penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y al aztreonam. Varios estudios sobre la infección por BLEE en la región de Asia y el Pacífico informaron que entre el 60 y el 80% de estos casos fueron adquiridos nosocomialmente, mientras que el resto fueron infecciones adquiridas en la comunidad⁹.

Las BLEE predominantes en Europa fueron inicialmente las de tipo SHV, pero a partir del año 2000 el tipo CTX-M se ha convertido en el más prevalente en la mayor parte del mundo, especialmente en determinados países de Europa y América del Sur. En España los tipos más frecuentes son CTX-M9 y CTX-M14⁴. En humanos, el principal reservorio de E. coli con BLEE es el tracto digestivo, y su transmisión se facilita por el contacto a través de las manos, habiéndose descrito transmisión plasmídica y bacteriana de estas enzimas entre personas en contacto estrecho. También se ha considerado que ciertos alimentos de origen animal, principalmente en relación con las aves de corral, podrían ser fuente de transmisión de enzimas BLEE al hombre⁶.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son frecuentes en la comunidad. Sin embargo, la información de aislamientos resistentes en este contexto es limitada en Latinoamérica¹⁰. Su magnitud lo ha convertido en un problema de salud, su codificación plasmídica favorece su diseminación entre cepas de la misma especie e incluso de especies diferentes. Existe un comportamiento epidemiológico bien diferente, mientras las K. pneumoniae productoras de BLEE se diseminan de forma epidémica en el nosocomio, muy relacionadas con la comorbilidad de los pacientes, las manipulaciones diagnósticas y terapéuticas y el uso previo de antibióticos sobre todo de oximiinocefalosporinas, las E. coli aparecen en casos

esporádicos, con presencia de catéter urinario, uso previo de fluorquinolonas y muy frecuentemente de origen comunitario².

El alarmante aumento en la prevalencia de Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) tiene graves consecuencias para los resultados del tratamiento⁹, lo que ha incrementado las tasas de mortalidad, morbilidad y costos de atención médica, teniendo en América latina las tasas más altas. Además, se sugiere que cada hospital tenga la descripción de estas bacterias para programar la terapia empírica, debido a la variabilidad entre hospitales, ciudades y países⁷.

Su prevalencia en todo el mundo es variable de acuerdo con las diferentes series reportadas, desde 5-8% en Corea, Japón, Malasia y Singapur hasta 30-60% en Brasil, Colombia y Venezuela. En el Hospital Civil de Guadalajara, entre octubre de 2010 y 2011, se aislaron 75 cepas de *Escherichia coli* y 21 de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo que representó una prevalencia de 16 y 27%, respectivamente⁸. En otros hospitales la prevalencia de bacterias productoras de BLEE se ha encontrado en 29.5% y 35.3%, 34.6% en América latina⁷.

Un estudio multicéntrico en los EE. UU. informó que en 2012 la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE alcanzó el 16% y casi el 12% para *Escherichia coli* productora de BLEE y que las tasas fueron mucho más altas entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹¹. Por el aumento en las infecciones por estas bacterias ha llevado a la elección de una terapia inapropiada y como resultado la tasa de resistencias ha aumentado. La terapia antibiótica de las infecciones debidas a agentes patógenos productores de BLEE sigue siendo un desafío clínico, para la mayoría de ellos, se han utilizado carbapenémicos y fluoroquinolonas.¹²

En un estudio de prevalencia de infección por bacterias BLEE en Irán se encontró que, de las bacterias gramnegativas, *E. coli* (91.8%) es el patógeno más

común en los hospitales, seguido de *K. pneumoniae* (8.2%), *Enterobacter*, *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Proteus Mirabilis* y *Citrobacter*¹². En otro estudio de prevalencia de bacterias BLEE en específico *P. Aeruginosa* y *A. baumannii* en Bathinda, India, se encontró se aisló en 17.7% a *P. Aeruginosa* y 27.5% de *A. baumannii*.¹³

En un meta-análisis realizado en Pakistán se reportó que la proporción general de productores de BLEE en Pakistán fue de 0,40 (IC del 95%: 0,34 a 0,47); la heterogeneidad general fue significativa ($I^2 = 99.75\%$, $p < 0.001$), y se encontró ES significativo = 0 ($Z = 18.41$, $p < 0.001$); OXA, SHV, TEM y CTX-M fueron las variantes genéticas más comúnmente encontradas para BLEE en estos estudios, al igual se evidencio al realizar tal estudio que hay escasez de estudios relacionados a la prevalencia de infecciones por bacterias BLEE. La proporción global combinada de BLEE en este metaanálisis para Pakistán fue del 40%, en China, una encuesta a nivel nacional compuesta por 30 hospitales diferentes informó una proporción de 46% de BLEE. Una encuesta realizada en los hospitales de África Oriental informó una proporción global de BLEE del 42% (IC del 95%: 0,34 a 0,50).⁹

Investigaciones anteriores mostraron una frecuencia considerablemente mayor de BLEE en países asiáticos y africanos en comparación con los países desarrollados. Por ejemplo, la población alemana mostró la proporción estimada de BLEE en el rango de 10 a 15%, sin embargo, entre el continente asiático, se observó un aumento en la resistencia mediada por BLEE entre la comunidad japonesa, donde la proporción de BLEE combinada aumentó del 6,3% al 20% en 9 años. La mayoría de los estudios utilizaron enfoques puramente fenotípicos, mientras que algunos estudios utilizaron también métodos moleculares y entre 2004 y 2008 indicaron una prevalencia de BLEE entre 10 y 61% en diferentes entornos hospitalarios y comunitarios⁹.

En un meta-análisis en África oriental se encontró que la proporción general de Enterobacterias productoras de BLEE entre las encuestas incluidas realizadas en

hospitales de África Oriental era de 0,42 (IC del 95%: 0,34 a 0,50). La heterogeneidad (I²) entre las proporciones de los países en BLEE fue significativamente alta (96.95% y $p < 0.001$). Los genes que codifican ESBL frecuentemente detectados fueron CTX-M, TEM, SHV y OXA¹⁴.

En un estudio realizado en Colombia se evidenció que la *E. coli* productor de BLEE causante de ITU-IC presentó una prevalencia del 12,5%, siendo superior a lo mencionado anteriormente en otras regiones. Varios estudios han descrito que CTX-M-15 es la enzima predominante (66–100%) en *E. coli* uropatógeno BLEE positivo, la cual ha sido descrita como la más común en aislamientos provenientes de la comunidad. De manera similar, este estudio confirma que la enzima CTX-M-15 sigue siendo en Colombia el tipo más común de BLEE en *E. coli* (53,4%), correspondiendo a 6,7% de todas las ITU-IC. Este porcentaje es mayor a lo publicado previamente en Estados Unidos, donde se encontró una prevalencia del 1,66%, y a lo descrito previamente en Colombia en el año 2013, con una prevalencia del 2,4%. Sin embargo, en otro estudio nacional basado en reportes de laboratorio se encontró una prevalencia semejante a la nuestra, con el 6,8% de los aislamientos correspondientes al grupo CTX-M-1. Una de las limitaciones de este estudio fue que no alcanzaron el tamaño de muestra calculado, por lo cual la prevalencia de *E. coli* productor de BLEE encontrada fue menor a la esperada (8,6% [54/629] frente al 10%), sin embargo, la prevalencia publicada es comparable con resultados de otros estudios publicados en el país, que muestran prevalencias de *E. coli* productor de BLEE más bajas que la utilizada inicialmente para el cálculo del tamaño de muestra de este estudio¹⁰.

En Latinoamérica, la presencia de *E. coli* productor de BLEE causando ITU-IC ha sido descrita en diferentes estudios, con prevalencias variables que van desde el 1,7% para países como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela, según datos del SENTRY 2003, hasta el 16% según estudios locales realizados en Guatemala. Por su parte, en Estados Unidos y Taiwán se han publicado prevalencias entre el 3 y el 8%.¹⁰

En un estudio realizado en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos se encontró un porcentaje de enterobacterias productoras BLEE en hemocultivos de 49, 71 y 59% en los años 2012, 2013 y 2014, respectivamente, y aunque no hubo un incremento estadísticamente significativo en el comportamiento a través de los años ($p=0.1273$), el porcentaje contrasta radicalmente con el 5-8% encontrado en Corea, Japón, Malasia y Singapur, e incluso es superior al de las series reportadas en países de América Latina de 30 a 60% en Brasil, Colombia y Venezuela. En cuanto a los urocultivos, se reportó incremento sin significación estadística ($p=0.2366$). En la bibliografía el porcentaje de desarrollo de enterobacterias BLEE tomadas de urocultivo varía de 8 a 30%⁸.

Existe alto riesgo de infección o colonización por patógenos productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos durante largo periodo de tiempo (catéter urinario, tubo endotraqueal, vía central). Otros indicadores de riesgo para esta infección es la presencia de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, vías arteriales, administración de nutrición parenteral, cirugía reciente (especialmente si se trata de cirugía abdominal urgente), hemodiálisis, úlceras por decúbito o mal estado nutricional, la gravedad del paciente, hospitalización reciente, género masculino, compartir cama cuando está hospitalizado y tratamiento antibiótico durante periodos prolongados^{4,5,6,14}. La edad avanzada y el diagnóstico de diabetes mellitus también se han perfilado como potenciales factores⁴. Tomar imipenem se ha identificado como un factor de riesgo para *P. Aeruginosa* resistente a imipenem en algunos estudios¹².

La presentación clínica de estas infecciones se evidencia por una pielonefritis, sepsis o choque séptico¹.

El cultivo es el principal método de diagnóstico para demostrar la presencia de cepas con BLEE y poder dar un tratamiento dirigido y con ello disminuir el fracaso terapéutico⁵. Los métodos de detección de BLEE se dividen en 2 grupos:

- a) Métodos fenotípicos que usan técnicas no moleculares y detectan la capacidad de las enzimas BLEE de hidrolizar diferentes cefalosporinas y
- b) Métodos genotípicos que utilizan técnicas moleculares para detectar los genes responsables de la producción de dichas BLEE (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 encadena de la ligasa y secuenciación de nucleotidos⁶).

Los métodos fenotípicos son más ampliamente utilizados porque son más sencillos y posiblemente también más costo-efectivos, mientras que los genotípicos habitualmente se llevan a cabo en laboratorios especializados o de referencia. Los primeros son cruciales para un adecuado tratamiento de los pacientes, pero los segundos aportan información esencial de cara a la prevención y control de las enfermedades infecciosas. El United States Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y la United Kingdom Health Protection Agency (HPA) han publicado guías para la detección de producción de BLEE en enterobacterias, específicamente *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp. Ambas recomiendan realizar una prueba de cribado para la potencial producción de BLEE y una segunda prueba de confirmación si la primera resulta ser positiva⁴.

Las pruebas utilizadas son las siguientes: la técnica de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-clavulánico, las tiras de E-test de BLEE que utilizan cefepima/cefepima-clavulánico, Cefotaxima/Cefotaxima-clavulánico y especialmente cefepima/cefepima-clavulánico y, por último, la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza Ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico⁶.

Cuando se utiliza la técnica de microdilución, el cribado se realiza con 8 mg/l (CLSI) o 1 mg/l (HPA) de cefpodoxima o 1 mg/l de cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o aztreonam. Se sospecha la presencia de BLEE cuando se incrementa la concentración mínima inhibitoria (CMI) respecto a lo esperado.

Cuando se emplea la técnica de difusión con disco se sospecha cuando disminuyen los halos de inhibición.⁴

La prueba de confirmación se hace con cefotaxima y ceftazidima en combinación con clavulánico en concentraciones de 4 mg/l. En las muestras con BLEE la CMI de ceftazidima o cefotaxima debería reducirse en presencia de clavulánico. Una disminución mayor o igual a 8 veces la CMI de uno o los 2 antimicrobianos en presencia del inhibidor indica la presencia de BLEE. Con una correcta aplicación de las recomendaciones de estas guías la sensibilidad y especificidad para detectar BLEE en *E. coli*, *Klebsiella sp.* y *Proteus sp.* son muy altas, por encima del 94 y 98% respectivamente⁴.

La susceptibilidad de las bacterias BLEE en un antibiograma evidencia que son resistente a las penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y al aztreonam (monobactámicos)¹; sensibles al ácido clavulánico o tazobactam^{4,12}. La resistencia al carbapenémico en *P. Aeruginosa* y *A. baumannii* se atribuye a varias causas, como la reducción de la expresión de proteínas de membrana externa y carbapenamasas¹³.

En la mayoría de los casos el tratamiento debe iniciarse de manera empírica y suelen pasar unas 48 horas hasta que se reciben los resultados de los cultivos y el antibiograma. El retraso o fallo en el inicio de una terapia adecuada repercute seriamente en un aumento de morbilidad e incluso mortalidad en casos de infección grave. Resulta por ello fundamental individualizar el tratamiento de elección para cada caso concreto basándose en un conocimiento de los patrones de sensibilidad de cada país, de cada ciudad y de cada hospital.⁴

La aparición de bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido complica la terapia al limitar en gran medida las opciones de tratamiento⁴. Representado un problema terapéutico debido al perfil de multirresistencia a antibióticos que expresan estas cepas productoras de BLEE².

Existe otra peculiaridad que dificulta el tratamiento de estas infecciones: la eficacia clínica de un determinado antibiótico no siempre corresponde a lo esperado por su actividad in vitro. Este hecho se conoce como efecto inóculo, que implica que las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces simplemente porque la carga bacteriana sea grande, y se ha descrito para cefalosporinas, piperacilina-tazobactam y algo menos en quinolonas⁴.

A pesar de la definición de BLEE la cual menciona que inactivan las cefalosporinas de 3era generación y aztreonam, se mantiene sensible a las cefamicinas (cefexitina, cefotetan, cefamandol) así como a los inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, piperacilina/tazobactam) y las cefalosporinas de 4ta generación (cefepime), en caso de sepsis moderada o severa se recomiendan los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)² ya que estas bacterias BLEE no hidrolizan a los carbapenémicos considerándose el tratamiento ideas (Gold standard), sin embargo, la producción de BLEE combinada con mutaciones que afectan la permeabilidad también puede contribuir a la resistencia a los carbapenémicos³, otras consideraciones para su uso son la presencia de sus efectos secundarios, especialmente en lo que respecta a su efecto epileptogénico¹¹. La colistina constituye una opción frente a cepas multirresistentes. La fosfomicina se ha utilizado con éxito en las infecciones de tracto urinario no complicadas por bacterias productoras de BLEE². Si el paciente es intolerante o resistente a carbapenémicos, en la infección de tracto urinario bajo no complicada fosfomicina y nitrofurantoína parecen las mejores alternativas terapéuticas, porque ambas tienen buena actividad frente a BLEE⁴. Se ha evidenciado que Piperacilina/tazobactam no se aconseja como tratamiento empírico en las infecciones graves ya que puede ser menos eficaz debido al efecto inóculo, variable en infecciones sistémicas, y es necesario el estudio de sensibilidad. Amoxicilina/clavulánico no se ve afectada por el efecto inóculo; algunos autores opinan que puede ser una opción para el tratamiento de

infecciones urinarias siempre que sean sensibles, pero hay escasa experiencia en infecciones sistémicas⁵.

La presencia de una infección por bacterias BLEE representa un aumento en la mortalidad y prolonga la estancia intrahospitalaria con un aumento en los costos del tratamiento¹.

Debe desinfectarse el ambiente y los posibles vectores para la infección, ya que se ha encontrado contaminación en geles para la realización de ecografía, broncoscopios, manguitos de presión, termómetros de cristal e incluso en jabones, cunas y bañeras para bebés. Diversos estudios revelan que las manos del personal sanitario son un importante factor de transferencia en la contaminación horizontal, de modo que una adecuada higiene de manos (lavado con clorhexidina o con soluciones de alcohol) es una medida sencilla pero muy eficaz a la hora de disminuir la transmisión. Muchos pacientes pueden actuar como reservorio, sobre todo aquellos que presentan colonización por organismos productores de BLEE sin manifestación clínica de infección y para su detección se utiliza la muestra con torunda de orofaringe y el recto⁴.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la prevalencia de cultivos con desarrollo de bacterias productoras de BLEE en pacientes mayores de 18 años de edad en el Hospital General Regional No. 1 Querétaro.

Objetivos específicos

- Describir el perfil epidemiológico (edad, sexo, comorbilidades, intervenciones urológicas) de los cultivos positivos por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.
- Describir el perfil bacteriológico (tipo de bacteria) de los cultivos positivos por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

V. HIPÓTESIS

- *Hipótesis de trabajo*

La prevalencia de los cultivos positivos a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido es mayor la reportada en la literatura en pacientes mayores de 18 años de edad en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro.

- *Hipótesis nula:*

H0: El 30% o menos de las bacterias potencialmente productoras de betalactamasas son productoras de BLEE en los cultivos.

- *Hipótesis alterna:*

H1: Más del 30% de las bacterias potencialmente productoras de betalactamasas son productoras de BLEE en los cultivos.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1 Tipo de estudio.

Dicha investigación fue un estudio transversal retrospectivo descriptivo.

VI.2 Población de estudio.

Pacientes adultos mayores de 18 años de edad que fueron atendidos en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro del 1ero de Enero al 31 de diciembre del 2020, hospitalizados y no hospitalizados que cuenten con expediente y cultivo positivo a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en donde se analizó la sensibilidad y la resistencia a los antibióticos mediante reportes automatizados (estandarizados de forma automatizada) utilizando el antibiograma reportado para estas bacterias.

Para detectar los cultivos positivos a bacterias BLEE se recurrió a la base de datos del laboratorio de Microbiología y una vez detectadas se procedió a revisar el expediente clínico para recabar información complementaria para el perfil epidemiológico de los pacientes (sexo, edad, comorbilidades).

VI.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Todos los cultivos positivos a bacterias productoras de BLEE de Enero a Diciembre del año 2020 con las siguientes características:

1. Se definió el crecimiento en cultivos por bacterias productoras de BLEE como aquellos cultivos positivos que mostraron resistencia a los betalactámicos usados en el antibiograma
2. Antibiogramas reportados en pacientes mayores de 18 años
3. Cualquier sexo

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron todos los cultivos que presenten aislamiento para bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido más la presencia de otro patógeno, ya que se considerara muestra contaminada
2. Cultivo positivo a bacterias BLEE que no cuenten con antibiograma
3. Cultivos positivos a bacterias BLEE en pacientes menores de 18 años

Criterios de eliminación

1. Cultivo positivo a bacterias BLEE con antibiograma, que, al realizar la búsqueda de información en expediente, este no se encuentre o no se encuentren datos completos en expediente físico ni en electrónico (Sistema de Información de Gestión y Desempeño de las Organizaciones de Cadenas (SIOC), Expediente Clínico Electrónico (ECE))

VI.4 Tamaño de la muestra

Con respecto a la información de la muestra, se consideró la fecha de obtención, el tipo de muestra según procedencia (secreción, secreción respiratoria, sangre, catéter, orina, otro o indeterminado en caso de que no se hubiera registrado el origen de la muestra), el microorganismo que se haya reportado (E. coli, Klebsiella sp., Pseudomona sp. u otros), el antibiograma detallado por resistencia (resistente, intermedio y sensible), y su calificación como bacteria productora de BLEE positivas.

Para estimar la prevalencia de los cultivos positivos a bacterias BLEE en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, se calculó el tamaño de la muestra con un intervalo de confianza (IC) del 95%, con datos previos de América latina y México con media de 28.48%, con un valor supuesto de la proporción que se desea estimar de 0.30 ($p=0.30$) y una medida de precisión de la estimación de 0.05 ($i=0.05$) se calculó mediante la fórmula para una población infinita resultando un tamaño de la muestra de 226 cultivos positivos a bacterias BLEE (ver fórmula 1). Se realizó una corrección para población finita resultando una muestra a evaluar en 236 cultivos positivos a bacterias productoras de BLEE (ver fórmula 2).

$$N = \frac{Z\alpha^2 P(1-P)}{i^2}$$

$$N = \frac{(1.645)^2 \times 0.30(1-0.30)}{(0.05)^2} = 226$$

Fórmula 1. Fórmula para población infinita

En donde $Z\alpha$ es para prueba unilateral de 1.645 ya que se trata de un estudio unilateral. P es el valor de la proporción que se supone existe en la población en este estudio se tomó una media de 30% con $P=0.30$. La i se refiere a la precisión con la que se desea estimar el parámetro en este caso de 0.05.

$$n_a = n [1 + (n/N)]$$

$$N_a = 226 [1 + (226/4952)] = 236$$

Fórmula 2. Corrección para población finita

Donde:

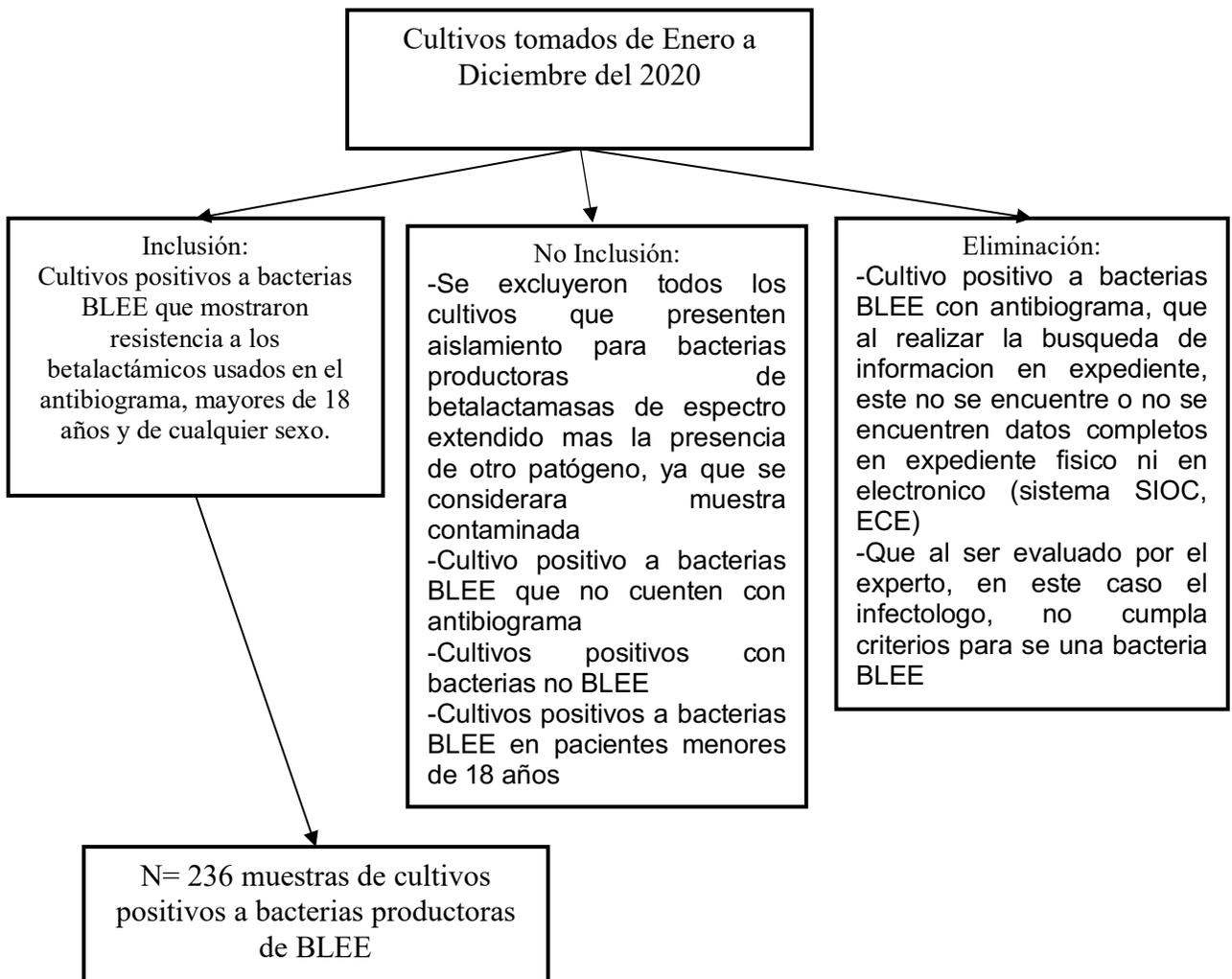
n_a : número de sujetos necesarios

n : número de sujetos calculados para población

N : tamaño de la población

Figura 4

Diagrama de criterios de selección y tamaño de muestra



VI.5 Técnica muestral

Se utilizó un muestreo no probabilístico mediante la técnica de muestreo consecutivo, empleando como marco muestral el listado de cultivos positivos a bacterias productoras de BLEE y que al revisar su expediente electrónico o físico cumplan con los criterios de inclusión.

VI.6 Variables

Variables que permitieron medir el factor o los factores de estudio, y la variable o variables de respuesta:

- Su prevalencia en todo el mundo es variable de acuerdo con las diferentes series reportadas, desde 5-8% en Corea, Japón, Malasia y Singapur hasta 30-60% en Brasil, Colombia y Venezuela. En el Hospital Civil de Guadalajara se mostró una prevalencia de 16 y 27%, en América latina del 34.6%, África Oriental informó una proporción global de BLEE del 42%, en Estados Unidos y Taiwán se han publicado prevalencias entre el 3 y el 8%, en Colombia se evidenció que la E. coli productor de BLEE causante de ITU-IC presentó una prevalencia del 12,5%. La prevalencia de los cultivos positivos a bacterias BLEE se calculó por porcentajes.

Variables que pudieron actuar como:

- Posibles factores de confusión y/o posibles variables modificadoras del efecto:
 1. Pruebas fenotípicas. En los artículos de referencia de otros países y estados en donde se reporta la prevalencia de los cultivos positivos a bacterias BLEE usan pruebas fenotípicas para la identificación y confirmación de las bacterias BLEE, sin embargo, en el HGR No. 1

de Querétaro no se cuenta con dichas pruebas, lo cual podría modificar el resultado en cuanto a la prevalencia en este hospital, de igual manera los artículos de referencia de otros países y estados usaron el antibiograma dictado por una máquina automatizada, con la cual si se cuenta en nuestro hospital, por lo tanto no hubo problema en estimar la prevalencia mediante este último.

Variables universales descriptoras de los sujetos estudiados:

1. Se tomo en cuenta todos los cultivos de cualquier origen que sean positivos a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido analizando la sensibilidad y la resistencia a los antibióticos mediante reportes automatizados (estandarizados de forma automatizada) utilizando el antibiograma reportado para estas bacterias con los siguientes criterios que serían resistentes a las penicilinas (betalactámicos) y cefalosporinas; con sensibilidad a piperacilina/tazobactam, carbapenémicos y quinolonas.
2. Edad
3. Sexo
4. Comorbilidades (DM, HAS, ERC)
5. Cirugías urológicas

Definición operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Bacterias productoras de BLEE	Aquellas bacterias capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima) y el aztreonam.	Se revisó el resultado del cultivo con un antibiograma en donde se valoro las sensibilidad y resistencias, reportando resistentes a las penicilinas (betalactámicos) y cefalosporinas; con sensibilidad a piperacilina/tazobactam, carbapenémicos y quinolonas. Para confirmar el diagnóstico fue evaluado por el experto.	Cualitativa dicotómica nominal	Unidad formadora de colonias (UFC), sensibilidad y resistencias en el antibiograma. 1.BLEE 2.No BLEE
Características socio-demográficas				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se evaluó de acuerdo al número de años que se encuentre reportado en su expediente electrónico.	Cuantitativa continua	Intervalos 1.- 18-28 años 2.- 29-38 años 3.- 39-48 años 4.- 49-58 años 5.- 59-68 años 6.- 69-78 años 7.- 79-88 años 8.- 89-98 años
Sexo	Grupo de personas que comparten características fenotípicas similares.	Se reporto de acuerdo al sexo referido en el expediente electrónico.	Cualitativa dicotómica binominal	1.Hombre 2.Mujer
Condiciones de salud				
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Se evaluó de acuerdo a lo referido en el expediente electrónico.	Cualitativa dicotómica nominal	1.Si 2.No
Diabetes	La diabetes es	Se evaluó de acuerdo a	Cualitativa	1.Si

	una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia	lo reportado en el expediente clínico electrónico (SIOC o ECE).	dicotómica nominal	2.No
Hipertensión Arterial Sistémica	También conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos.	Se evaluó de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico electrónico (SIOC o ECE).	Cualitativa dicotómica nominal	1.Si 2.No
ERC (TFG <60 ml/min)	Pérdida progresiva de la función renal en meses o en años.	Se evaluó de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico electrónico (SIOC o ECE).	Cualitativa dicotómica nominal	1.Si 2.No
Cirugía urológica	Todo aquel evento quirúrgico donde se manipula y/o instrumenta uretra, vejiga, uréteres y riñones.	Se evaluó de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico electrónico (SIOC o ECE).	Cualitativa dicotómica nominal	1.Si 2.No

V.7 Análisis Estadístico

Se utilizó el software SPSS para 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Inicialmente se investigó la presencia de bacterias productoras de BLEE en cualquier cultivo (hemocultivo, urocultivo, exudado faríngeo, aspirado bronquial) para en este caso conocer la prevalencia de cultivos con bacterias BLEE en el Hospital General Regional No. 1 Querétaro y saber si es igual, menor o mayor que en otros hospitales en diferentes estados, por la razón de que se contaron todos los casos presentes positivos a estas bacterias productoras de BLEE, los cultivos positivos no BLEE y los cultivos negativos, el plan de análisis estadístico incluyó estadística descriptiva con promedios y frecuencias absolutas y relativas.

V.8 Procedimiento

- Una vez identificados los cultivos (sangre, orina, exudado faríngeo y aspirado bronquial) que se tomaron durante el año 2020, se procedió a evaluar cultivos positivos y negativos.
- Una vez identificados los cultivos positivos se evaluó si cumplía con los criterios de inclusión y exclusión y se clasificaron en bacterias BLEE o en bacterias no BLEE de acuerdo el antibiograma reportado por el sistema automatizado.
- Una vez identificadas las bacterias BLEE se procedió a revisar el expediente electrónico para valorar criterios de inclusión y exclusión que correspondan, así como recabar información sobre comorbilidades (Diabetes Tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica o eventos quirúrgicos urológicos).

V.9 Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos básicos establecidos por la Declaración en el Informe Belmont (Helsinki) y Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En este estudio no se realizaron pruebas invasivas ni procedimientos que pongan en riesgo la salud del paciente. De acuerdo al reglamento de la Ley general de Salud en materia de Investigación para la Salud, Título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos Capítulo I. Artículo 17, este protocolo se clasificó como investigación sin riesgo, debido a que se emplean métodos de investigación documental retrospectiva y no se realizan intervenciones de los individuos que participan en el estudio. Basándonos en la misma ley, título segundo, capítulo I. Artículo 23 no fue necesario realizar consentimiento informado, ya que los datos se recolectaron de la base de datos del Laboratorio de Microbiología.

En el presente protocolo la reglamentación ética está vigente al someterse a un comité de investigación local (Hospital General Regional No. 1 Querétaro) y en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro donde fue presentado, revisado, evaluado y aceptado.

Se garantizo la confidencialidad de los datos de los participantes asegurando la protección de los datos, no publicando los datos de los pacientes, solo se reportan los casos positivos con bacterias productoras de BLEE. La información será resguardada en la computadora personal del investigador y se mantendrá encriptada.

RECURSOS HUMANOS E INFRAESTRUCTURA

Investigador principal:

Dra. Carmen Elizabeth Victorio Nuño

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional N° 1 Querétaro, IMSS

Matricula: 99238192

Teléfono: 3311738170

Correo electrónico: carmen.victorio@outlook.com

Asesor y tutor de tesis:

Dr. Raúl Melo Acevedo

Médico de Base de Medicina Interna

Adscripción: Medicina Interna Hospital General Regional N° 1 Querétaro, IMSS

Matricula: 99234355

Teléfono: 442 819 1824- 442 211 2300

Correo electrónico: rma24@hotmail.com

En el hospital se cuenta con área de microbiología, así como equipo especializado en el reporte de antibiogramas, así como con papelería y computadoras para trabajar en la recolección de datos, costos de ejecución cubiertos por el alumno.

Presupuesto planteado. Para el desarrollo del protocolo y el trabajo operativo del mismo se emplearon recursos propios de investigadores y en el caso de los reactivos de laboratorio se utilizaron recursos disponibles en laboratorio del HGR1.

VI. RESULTADOS

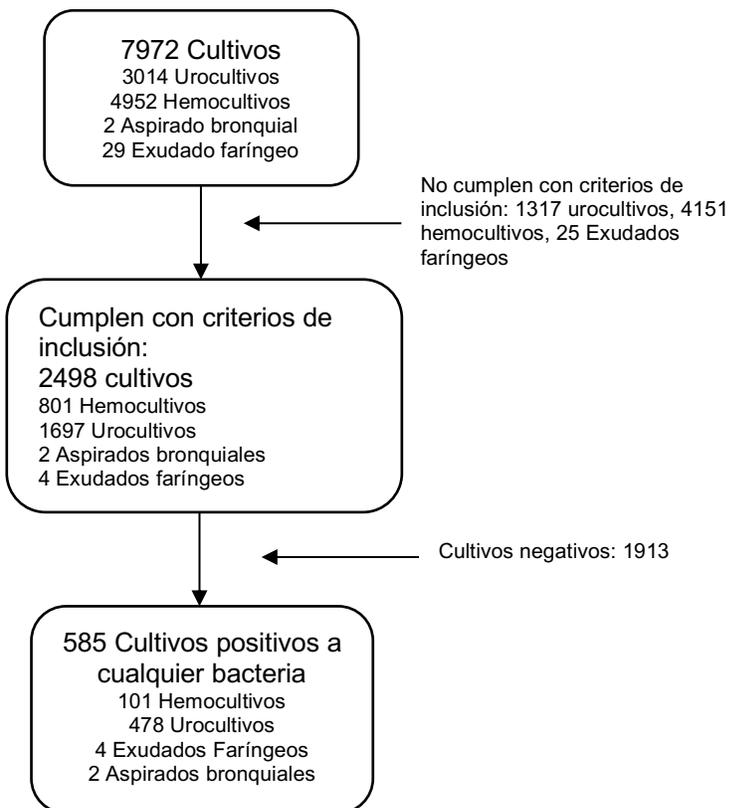
Para detectar los cultivos positivos a bacterias BLEE se recurrió a la base de datos del departamento de Microbiología y una vez detectadas las bacterias BLEE se procedió a revisar el expediente clínico para recabar información complementaria para el perfil epidemiológico de los pacientes (sexo, edad, comorbilidades).

Se encontró en la base de datos del departamento de Microbiología en el Laboratorio del Hospital General Regional No. 1 de Querétaro un total de 3014 urocultivos y 4952 hemocultivos, no fue posible calcular la totalidad de registro de exudados faríngeos y aspirados bronquiales, ya que hubo una pérdida de datos en laboratorio por cambio de programa de ejecución de resultados.

Se reportaron 2498 cultivos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 801 fueron hemocultivos y 1697 urocultivos, incluidos cultivos negativos y positivos.

Figura 5

Diagrama de resultado de cultivos recolectados



Nota. Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020

De los 2498 cultivos, un total de 585 muestras resultaron positivas a bacterias BLEE y bacterias no BLEE. Se encontraron 33.6% hombres y 66.4% mujeres; por intervalo de edad se encontró cultivos positivos con mayor prevalencia entre los 59 y 68 años de edad. Las características demográficas se engloban en la Tabla 1.

Tabla 1

Características demográficas de las personas con cultivos positivos a bacterias BLEE y no BLEE.

Sexo	
Masculino	197 (33.6%)
Femenino	389 (66.4%)
Edad	
18-28 años	67 (11.4%)
29-38 años	81 (13.8%)
39-48 años	87 (14.8%)
49-58 años	103 (17.6%)
59-68 años	126 (21.5%)
69-78 años	82 (14%)
79-88 años	29 (4.9%)
89-98 años	10 (1.7%)
Comorbilidades	
Diabetes tipo 2 (DM2)	183 (31.2%)
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	202 (34.5%)
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	93 (15.8%)

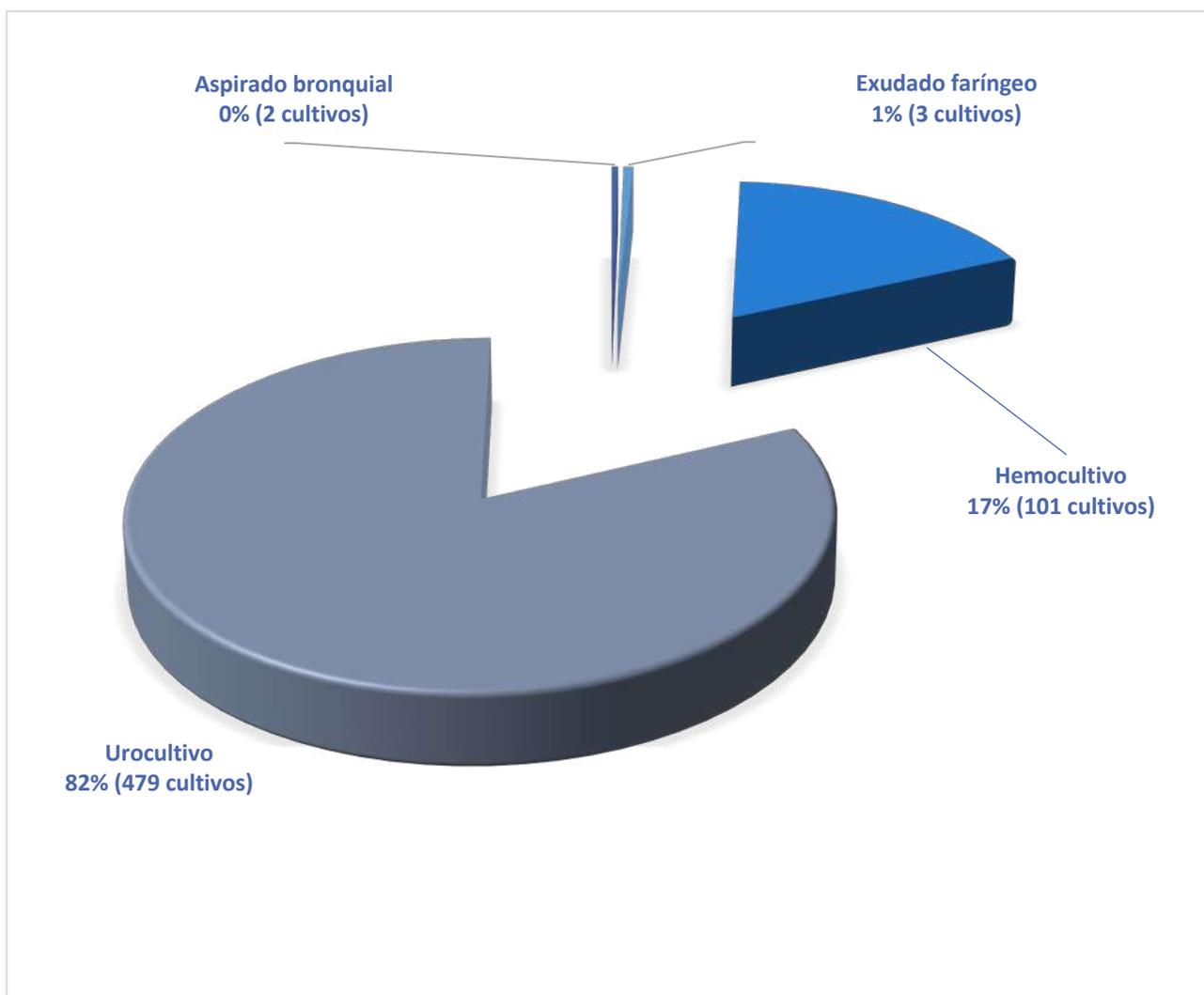
Nota. Se toman en cuenta como características demográficas el sexo, la edad y la presencia de comorbilidad. Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020.

En cuanto a las bacterias más prevalentes se reportaron las siguientes: Escherichia Coli BLEE negativo 29.9% (175 cultivos), Escherichia Coli BLEE positivo 29.7% (174 cultivos), Proteus Mirabilis 6.3% (37 cultivos), Enterococcus Faecalis 5.8% (34 cultivos), Klebsiella Pneumoniae BLEE negativo 4.2% (25 cultivos), Staphylococcus aureus 3.7% (22 cultivos), Pseudomona aeruginosa 3.2% (19 cultivos), Klebsiella Pneumoniae BLEE positivo 3% (18 cultivos). Ver Tabla 3 en la parte de ANEXOS para conocer el resto de bacterias reportadas.

Hablando de las bacterias reportadas BLEE positivo fueron 198 cultivos, de los cuales 65.1% fueron mujeres, el rango de edad en donde se evidenciaron mayor reporte de cultivos BLEE positivos fue entre los 59 y 68 años de edad. El sitio en donde crecieron bacterias BLEE positivas fueron 2 (1%) en aspirado bronquial, 31 (15.6%) hemocultivos, 165 (83.3%) urocultivos.

Figura 6

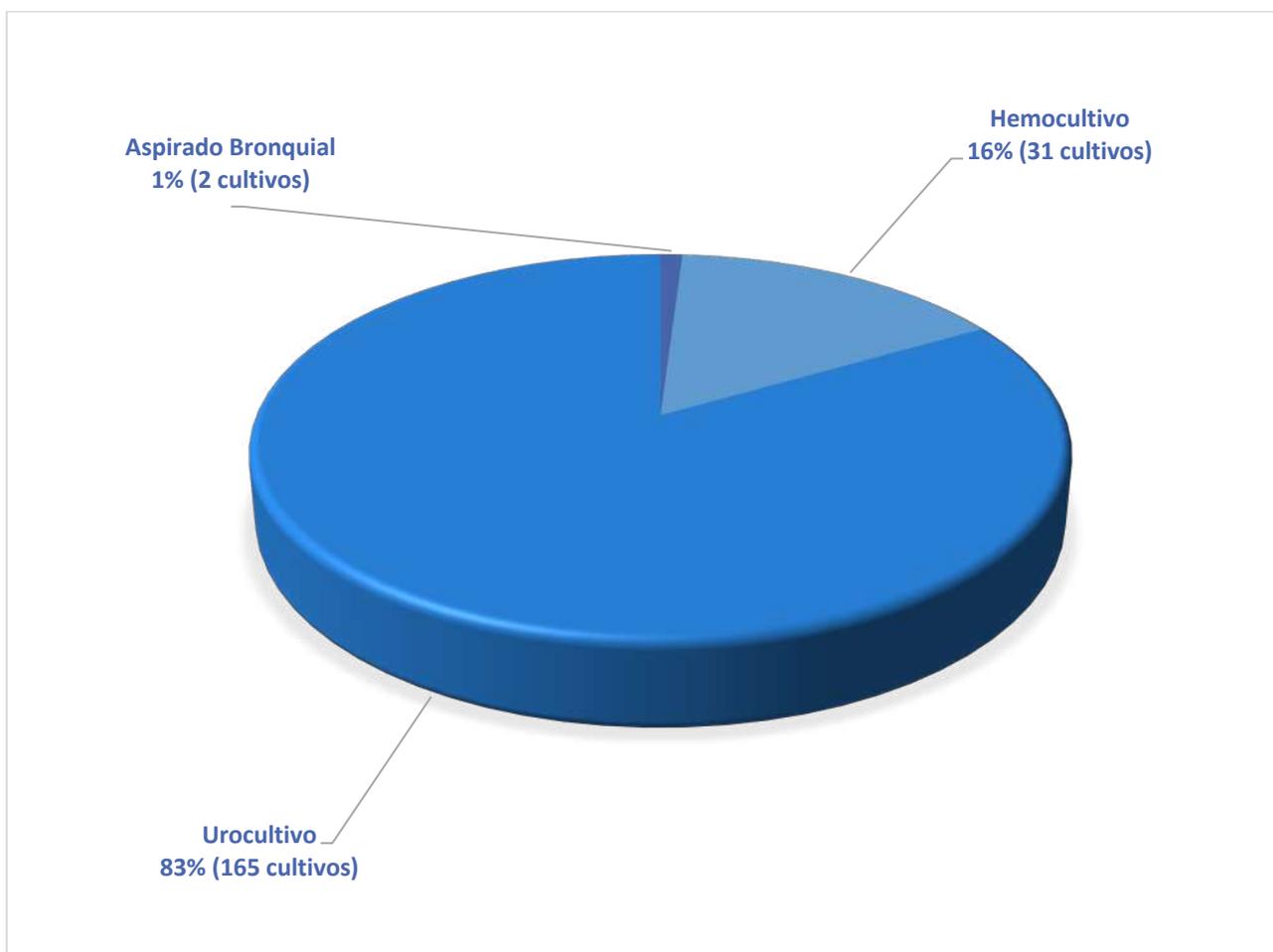
Cultivos positivos a bacterias BLEE y no BLEE



*Nota: En este grafico engloba solo a los cultivos positivos sean a bacterias BLEE y bacterias no BLEE.
Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020.*

Figura 7

Distribución de microorganismos BLEE según espécimen



Nota. En esta figura se representa el lugar y el porcentaje en donde se evidencio mayor prevalencia de bacterias BLEE. Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020.

De los cultivos reportados BLEE positivos 33.3% padecían Diabetes tipo 2, 36.3% tenían Hipertensión Arterial Sistémica, 18.6% pacientes con Enfermedad Renal Crónica, 23.7% pacientes se relacionaron a patología urológica, 16.1% pacientes murieron y de las muertes 17 fueron mujeres (Tabla 2).

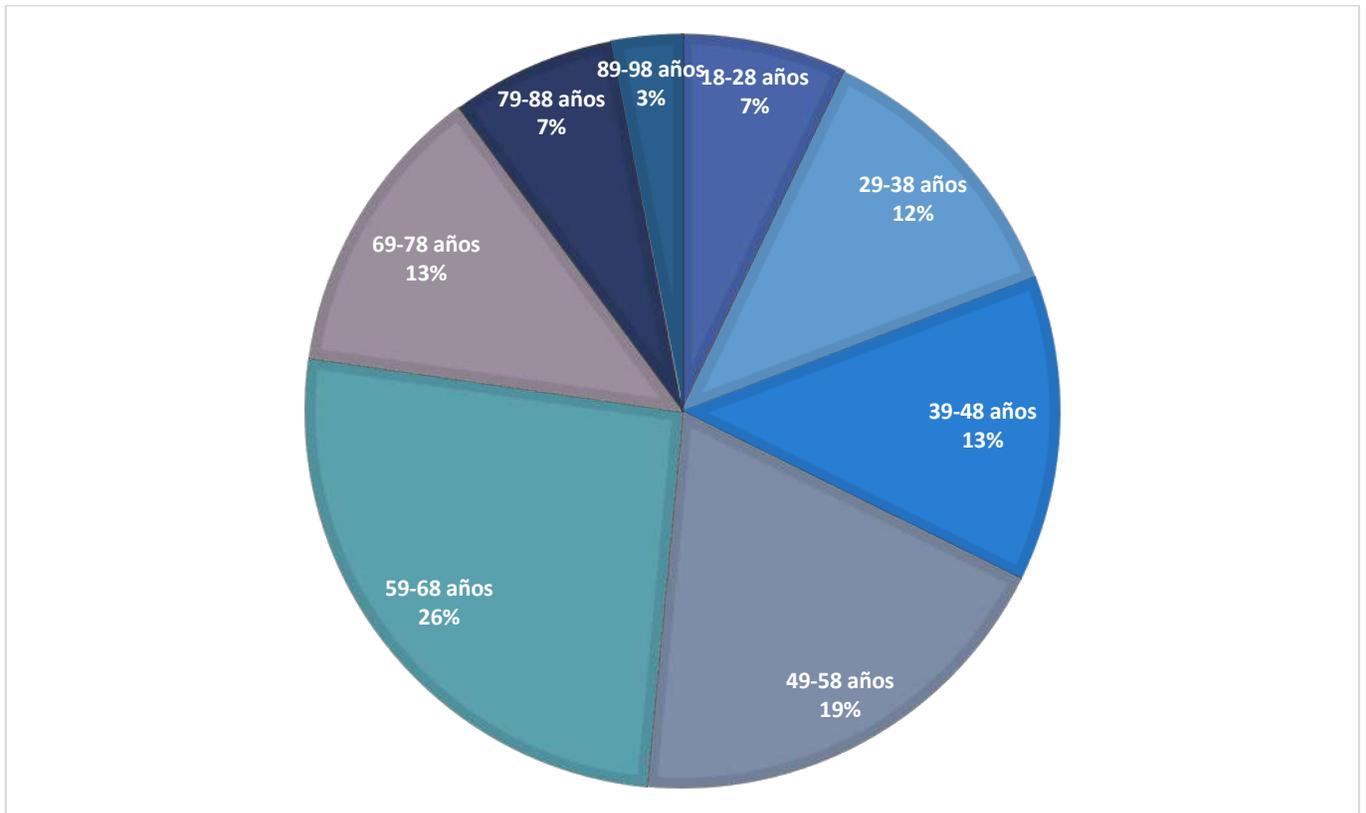
Tabla 2*Perfil epidemiológico de las bacterias BLEE positivo*

Frecuencia	198 (33.8%)
Sexo	
Hombre	69 (34.8%)
Mujer	129 (65.1%)
Edad	
18-28 años	14 (7%)
29-38 años	24 (12%)
39-48 años	26 (13%)
49-58 años	38 (19%)
59-68 años	51 (25.7%)
69-78 años	25 (12.6%)
79-88 años	14 (7%)
89-98 años	6 (3%)
Comorbilidades 177 (88.3%)	
Diabetes Tipo 2 (DM2)	66 (33.3%)
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	72 (36.3%)
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	37 (18.6%)
Mortalidad	
Vivos	166 (83.8%)
Muertos	32 (16.1%)
Patología Urológica	
Si	47 (23.7%)
No	151 (76.2%)
Tipo de patología urológica	
Catéter JJ	7 (3.5%)
Nefrectomía	4 (2%)
Litotripsia	1 (0.5%)
Resección transuretral	1 (0.5%)
Trasplante renal	2 (1%)
Cancer de prostata	4 (2%)
Estenosis uretral	5 (2.5%)
IVU recurrente	1 (0.5%)
Cancer de vejiga o renal	3 (1.5%)
Nefrolitiasis	7 (3.5%)
Pielonefritis enfisematosa	11 (5.5%)
Vejiga neurogenica	1 (0.5%)

Nota. En esta tabla se engloban las características de los pacientes positivos a bacterias BLEE, sexo, edad, comorbilidad, mortalidad y si tenían alguna patología urológica. Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020.

Figura 8

Distribución de microorganismos BLEE según edad en años



Fuente: Expedientes y cultivos de adultos mayores de 18 años de edad, hospitalizado y no hospitalizado que hayan procesado algún tipo de muestra para cultivo en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, en 2020.

VII. DISCUSIÓN

La prevalencia de cultivos positivos por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido es un problema de salud importante en el HGR No. 1 Qro y durante la última década, se ha descrito una prevalencia creciente de microorganismos productores de BLEE, en particular *K. pneumoniae* y *E. coli*, por lo que se decidió realizar este estudio y conocer dicha prevalencia.

Respecto a resultados encontrados en esta investigación, y en relación a la pregunta de investigación para conocer cual es la prevalencia de bacterias BLEE en el Hospital General Regional No. 1 de Querétaro, se encontró una prevalencia de cultivos positivos a bacterias BLEE del 33.8% en diferentes cultivos reportados en este hospital, lo cual es igual a la prevalencia reportada en otros artículos relacionados al tema en nuestro país en donde se reporta una prevalencia entre el 16 y 34.6%. Estos antecedentes dan cuenta del por que se ha calculado una prevalencia del 30%.

Separando las bacterias BLEE en tipo de bacteria, la prevalencia de *E. Coli* BLEE reportada en este estudio es del 87.8%, comparando con el artículo de Otero Morfin, et al¹⁶, realizado en hospitales de México reportaron una prevalencia de *E. coli* BLEE del 16.3% y del 18% en otro estudio mexicano de Muro Sissy et al¹⁸, por lo que se evidencio mayor prevalencia en el HGR No. 1 Qro en el grupo de bacterias *E. coli* BLEE, sin embargo se encontró una prevalencia significativamente menor en bacterias *Kebsiella Pneumoniae* BLEE, ya que en este estudio se reportó una prevalencia del 9% y en el estudio Mexicano de Otero Morfin et al¹⁶ se reportó una prevalencia del 26.9% y del 62% en el estudio de Muro Sissy¹⁸. Lo cual nos orienta a que, en el HGR No. 1 Qro, al reportarnos una bacteria BLEE tenemos el 87.8% de probabilidades de que se trata de una bacteria *E. coli*, lo cual nos ayuda bastante para el manejo de estos pacientes.

Dado que las tasas de infecciones por BLEE están aumentando en varios países, incluido México, los resultados del presente estudio indican que los desafíos terapéuticos actuales y futuros se experimentarán en áreas donde las BLEE son muy prevalentes.

Cabe resaltar que en este estudio se encontró una mayor prevalencia, más del triple, en la prevalencia de bacterias E. coli BLEE que la reportada en la literatura.

Se encontró una prevalencia de hemocultivos del 15.6%, en comparación con el artículo mexicano de Garza Gonzalez et al¹⁷, en donde reportaron una prevalencia de hemocultivos del 22%; en otro artículo mexicano de Morones Ezquivel, et al⁸, se reportó una prevalencia del 49%, con lo cual podemos inferir, de acuerdo a estos estudios, que en el HGR No. Qro se encuentra por debajo de la prevalencia esperada de bacterias BLEE en hemocultivos, de lo cual se puede interpretar en dos cuestiones, o se toman pocos hemocultivos para tener una prevalencia menor a la reportada o en el HGR No. 1 Qro se cuenta con una red de cuidados de catéter muy eficaz que evita su contaminación con estas bacterias.

Respecto a lo urocultivos en este estudio se encontró una prevalencia de bacterias BLEE del 83%, comparándolo con los estudios mexicanos de Garza Gonzalez, et al¹⁷ en donde se reportó una prevalencia del 2.3% y del 28% en el estudio de Monores Ezquivel et al⁸, en donde se encontró que en el HGR No. 1 Qro presenta una prevalencia significativamente mayor en comparación a los artículos previamente citados.

En este estudio se encontró una mayor prevalencia de bacterias BLEE en el sexo femenino con 65.1% en donde concuerda con lo reportado en el estudio mexicano de Muro Sissy¹⁸ ya que en ese artículo se reporta una prevalencia de infecciones BLEE en mujeres del 62%. Además, en este estudio se evidenció una prevalencia mayor de bacterias BLEE entre las edades de 59 y 68 años con prevalencia del 25.7%, obteniendo una prevalencia parecida a la reportada en el estudio mexicano de Muro Sissy¹⁸ en donde no se clasificó por edades, solo se

reporta con mayor prevalencia entre los 1 y 60 años de edad calculada en 31%. Hasta el momento no se han realizado estudio enfocados en características del paciente relacionadas con infecciones por bacterias BLEE; por lo que se puede inferir que estas infecciones son mas prevalentes en el sexo femenino por la anatomía natural del aparato urinario femenino, ya que la uretra es de longitud menor que la del hombre haciéndola mas propensa, como ya se conoce por la literatura, a infecciones de vías urinarias y así de la misma manera a infecciones por estas bacterias, sin embargo aun hacen falta estudios enfocados en estos aspectos para poder resolver dicha incógnita.

Así mismo, en relación a los objetivos de este estudio, para saber el perfil bacteriológico de lo cultivos con bacterias BLEE, se encontró relación importante entre estas bacterias y varias comorbilidades, ya que el 88.3% de los cultivos con bacterias BLEE presentaban alguna enfermedad como Diabetes tipo 2 (33.3%), Hipertensión arterial sistémica (36.3%) o Enfermedad Renal Crónica (18.6%). Nuestros datos son muy cercanos, pero aun mayores, en comparación con los mencionados en el artículo mexicano de Muro Sissy¹⁸ en donde se reporta presencia de Enfermedad renal crónica en el 11%, diabetes tipo 2 11%, la hipertensión arterial sistémica no fue evaluada. Por lo que dichas comorbilidades podrían desempeñar un rol importante y significativo para la adquisición de bacterias BLEE, y si no se realizan las medidas preventivas para evitar la propagación de estas bacterias, también se propicia la diseminación de estas bacterias a otras personas con comorbilidades antes mencionadas y con factores de riesgo para presentar infecciones por bacterias BLEE. Por consiguiente, los cambios en los hábitos de higiene tanto del personal médico, de enfermería, familiares y pacientes, así como toma de cultivos de manera adecuada en pacientes con alto riesgo de presentar infecciones por bacterias BLEE, nos puede orientar a iniciar de manera adecuada antibiototerapia dirigida y evitar la propagación de estas bacterias a otras personas con comorbilidades y factores de riesgo relacionados a estas bacterias.

Por otra parte, el tener antecedentes de algún evento quirúrgico urológico, no tuvo relevancia para el desarrollo de bacterias BLEE en cultivos, ya que sólo el 23.7% de los cultivos con bacterias BLEE presentó antecedentes de cirugías urológicas, lo cual concuerda con lo reportado en el estudio mexicano de Muso Sissy¹⁸ en donde las cirugías se presentaron como factor en el 22% de las infecciones por bacterias BLEE.

Durante la realización de este estudio, se presentaron una serie de limitaciones que dificultaron el análisis e interpretación de los resultados obtenidos. Dentro de estas se destacan:

- Para el diagnóstico:
 1. La falta de pruebas fenotípicas para la identificación de bacterias BLEE
 2. La falta de reporte de MICs en resultado expedido por laboratorio de microbiología
- La toma de muestras:
 1. Mala técnica de toma de la muestra
 2. La falta de toma de cultivos

Sin duda, los hallazgos en este estudio, pueden ser la pauta para dirigir y corregir dichas limitaciones en próximos estudios relacionados a infecciones por bacterias BLEE en el HGR No. 1 Qro.

VIII. CONCLUSIONES

Después de realizar el análisis de los resultados encontrados en este estudio, se logra tener una prevalencia igual a la reportada en la literatura. Los datos reportados en este estudio concuerdan con los expuestos en la literatura de varios artículos realizados en nuestro País.

Se encontró una mayor prevalencia de E. coli BLEE lo cual difiere de la literatura, ya que en los artículos la bacteria más prevalente es la Klebsiella Pneumoniae BLEE; así mismo en este estudio se evidencia mayor prevalencia de bacterias BLEE en los urocultivos, a diferencia de los artículos mexicanos en donde se reportan más bacterias BLEE en hemocultivos.

Sin duda, este estudio y el conocimiento del perfil epidemiológico de la presencia de cultivos positivos a bacterias BLEE, fortalecen y son la base para el desarrollo de programas de control y prevención, y los estudios clinico-epidemiológicos (como el nuestro) son la base para la lucha y erradicación de estas infecciones que afligen a la población del HGR No. 1 Qro.

Por la falta de reporte de bacterias BLEE en pacientes con factores de riesgo y presencia de comorbilidades (HAS, DM2, ERC) para la infección por las mismas, se sugiere realizar toma de cultivos en todo aquel paciente que cuente con factores de riesgo para infección por bacterias BLEE y que cuente con comorbilidades relacionadas a la misma, con una buena técnica de toma de la muestra; de igual importancia capacitar a los médicos y enfermeras para el cuidado de sondas, catéteres y tubos endotraqueales, así como en la adecuada toma de cultivos de cualquier sitio que se necesite.

Se concluye que, la prevalencia de bacterias BLEE en el HGR No. 1 Qro es del 33.8% igual a la reportada en la literatura. La bacteria BLEE más prevalente en este hospital fue la E. Coli y el urocultivo fue la muestra con más bacterias BLEE, lo cual difiere con lo reportado en otra literatura de nuestro país, ya que en esos artículos reportan la bacteria mas frecuente que fue la Klebsiella pneumoniae y el hemocultivo fue la muestra con mas bacterias BLEE. Con la ayuda de este protocolo ahora se conoce la prevalencia de bacterias BLEE, el perfil bacteriológico y las comorbilidades relacionadas a estas bacterias en el HGR No. 1, Qro, con lo cual se logra responder la pregunta de investigación y se cumple con los objetivos de este estudio; como información adicional se logra conocer la mortalidad en los pacientes con infección por baterías BLEE.

IX. PROPUESTAS

Con los resultados de este estudio se logra saber la prevalencia de bacterias BLEE en el HGR No. 1 de Qro, así como información adicional como sexo con mayor prevalencia, comorbilidades con mayor asociación a bacterias BLEE, sin embargo no se cuenta aun con estudios reportados en la literatura en donde se enfoquen en las características clínicas de los pacientes que estén relacionados con estas infecciones, por lo que este estudio es pionero en reportar dichas asociaciones y es evidente que faltan estudio relacionados a esos factores.

Se considera que se requieren mas estudios en el HGR No. 1 de Qro enfocados en otros objetivos diferentes a los reportados en este estudio, como las comorbilidades, la mortalidad y el tipo de bacteria BLEE con fenotipo y así poder realizar un algoritmo dirigido al tratamiento de manera especial para dichas bacterias, por lo que los resultados de este estudio deben y pueden ser tomados en cuenta para futuros estudios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la institución como para el investigador propio, sin patrocinios de laboratorio o cualquier otro equivalente.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Picozzi,S. Casellato,S. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-positive *Escherichia coli* causing complicated upper urinary tract infection: Urologist should act in time. *Urology Annals*. 2014 (6): 107-112.
2. Morejon,M. Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*. 2013 (52): 272-280.
3. Canton,R. Loza,E. et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). *Rev Esp Quimioter* 2019 (32): 145-155.
4. Garcia,A. Gimbernat,.H. et al. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas*. Elsevier. 2014: 1-7.
5. Garcia.M. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. *Resistencia*. Santid. Mil. 2013 (69): 244-248.
6. Garcia,A. Garica,E. et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*. 2011 (24): 57-66.
7. Tejeda,P. Huarcaya,J. et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en hospital de referencia nacional. *An Fac Med*. 2015 (76): 161-166.
8. Esquivel,M. Muñoz,S. et al. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos. *Med Int Mex*. 2016 (32): 381-387.

9. Abrar,S. Hussain,S. et al. Prevalence of extended-spectrum- β - lactamase-producing Enterobacteriaceae: first systematic meta-analysis report from Pakistan. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2018 (26): 1-11.
10. Blanco, V. Maya, J. et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 (34): 559-565.
11. Dorothea, Z. Zaoutis,T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now?. *F1000Research Faculty Rev*. 2018 (7): 1-9.
12. Aminzadeh,Z. Yadegarynia,D. et al. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) and non-ESBL Producing Enteric Gram-Negative Bacteria and Activity of Nitrofurantoin in the era of ESBL. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2013 (7): 1-8.
13. Kaur,A. Singh,S. Prevalence of Extended Spectrum Betalactamase (ESBL) and Metallobetalactamase (MBL) Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Isolated from Various Clinical Samples. *Journal of Pathogens*. 2018: 1-8.
14. Sonda,T. Kumburu,H. et al. Meta-analysis of proportion estimates of Extended-Spectrum-Beta-Lactamaseproducing Enterobacteriaceae in East Africa hospitals. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2016 (18): 1-9.
15. Secretaria de salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Secretaria de salud de los Estados Unidos Mexicanos. 2007.
16. Morfin,O. Mendoza,O. et al. Characterization of Enterobacteriaceae Isolates Obtained from a Tertiary Care Hospital in Mexico, Which Produces Extended-Spectrum β -Lactamase. *MICROBIAL DRUG RESISTANCE*. 2013 (19): 378-383.

17. Garza-González E, Mendoza-Ibarra S, Llaca-Díaz J. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum b-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, Mexico. *J Med Microbiol* 2011 (60):84-90.
18. Muro S, et al. Risk factors associated with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. *Chemotherapy* 2012;58:217-224

XI. ANEXOS

Tabla 3

Bacterias reportadas en cultivos

	Frecuencia	Porcentaje
ACINETOBACTER BAUMANNII	2	0.3%
ACINETOBACTER BAUMANNII COMPLEX	1	0.2%
ACINETOBACTER HAEMOLYTICUS	1	0.2%
AEROCOCCUS VIRIDANS / STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	1	0.2%
AEROMONAS SOBRIA	2	0.3%
CANDIDA ALBICANS	16	2.7%
CANDIDA GLABRATA	1	0.2%
CANDIDA KRUSEI	2	0.3%
CANDIDA NO ALBICANS	2	0.3%
CANDIDA TROPICALIS	10	1.7%
CITROBACTER FREUNDII	1	0.2%
CITROBACTER KOSERI	1	0.2%
CONTAMINADO	1	0.2%
E. COLI BLEE	174	29.7%
E. COLI BLEE / BURKHOLDERIA CEPACIA	1	0.2%
E. COLI BLEE / PSEUDOMONA AERUGINOSA	1	0.2%
E. COLI BLEE NEG	175	29.9%
ENTEROBACTER CLOACAE	3	0.5%
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX	4	0.7%
ENTEROCOCCUS FAECALIS	34	5.8%
ENTEROCOCCUS FAECALIS / STAPHYLOCOCCUS AUREUS	1	0.2%
ENTEROCOCCUS FAECIUM	2	0.3%
HIFAS	1	0.2%
KLEBSIELLA OXYTOCA	1	0.2%
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE	18	3.1%
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE / E. COLI BLEE	2	0.3%
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE / ENTEROBACTER CLOACAE	2	0.3%
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE NEG	25	4.3%
LEUCONOSTOC MESENTEROIDES SSP CREMORIS	1	0.2%
MORGANELLA MORGANII	1	0.2%
OCHROBACTRUM ANTHROPI	1	0.2%
PROTEUS MIRABILIS	37	6.3%
PSEUDOMONA AERUGINOSA	19	3.2%
SALMONELLA	1	0.2%
SERRATIA MARCESCENS	1	0.2%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	22	3.8%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS / ACINETOBACTER BAUMANNII	1	0.2%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS / CANDIDA TROPICALIS	2	0.3%
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	3	0.5%
STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS	1	0.2%
STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	1	0.2%
STAPHYLOCOCCUS LENTUS	1	0.2%
STENO MALTOPHILA	1	0.2%
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	5	0.9%
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	2	0.5%
Total	585	100.0%