

# ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN MUESTRAS FECALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, PERÚ

Fabiola Colquechagua Aliaga<sup>1,a</sup>, Carlos Sevilla Andrade<sup>1,a</sup>, Edgar Gonzales Escalante<sup>1,2,a,b</sup>

## RESUMEN

**Objetivos.** Describir la frecuencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú. **Materiales y métodos.** Se analizaron muestras de heces recibidas entre julio de 2012 y marzo de 2013, se trabajó con colonias sospechosas de ser enterobacterias productoras de BLEE que se desarrollaron en el agar Karmali; se realizó la identificación bioquímica por métodos convencionales y la confirmación del fenotipo BLEE. El análisis genotípico para detectar el gen de betalactamasa de la familia CTX-M se realizó por PCR. **Resultados.** De 235 muestras fecales se aisló un 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE siendo *Escherichia coli* 86,1%, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, *Salmonella sp.* 2,6%, *Enterobacter cloacae* 2,0% y *Proteus mirabilis* 1,3%. El 89,1% de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron el gen *bla*<sub>CTX-M</sub>. Se encontró una alta resistencia al ácido nalidixico 84,8%, ciprofloxacina 74,2% y trimetoprim-sulfametoxazol 81,5%. La resistencia a la amikacina fue de 1,3% y todos los aislados fueron sensibles al imipenem y meropenem. **Conclusiones.** Se encontró una alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras fecales de pacientes ambulatorios atendidos en los consultorios externos y emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño en Perú.

*Palabras clave:* beta-Lactamasa I; Heces; Enterobacterias (fuente: DeCS BIREME).

## EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL)-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN FECAL SAMPLES AT THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, PERU

### ABSTRACT

**Objectives.** To describe the frequency of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae in fecal samples at the National Institute of Child Health, Lima, Peru. **Materials and methods.** Stool samples received between July 2012 and March 2013 with colonies suspected to be ESBL-producing enterobacteriaceae that developed in Karmali agar were analyzed. Conventional methods were performed for biochemical identification and the confirmation of the ESBL phenotype. Genotypic analysis to detect the beta-lactamase gene CTX-M family was performed by PCR. **Results.** Of the 235 fecal samples analyzed, 64.2% of ESBL-producing enterobacteria was isolated being 86.1% *Escherichia coli*, 7.9% *Klebsiella pneumoniae*, 2.6% *Salmonella sp.*, 2.0% *Enterobacter cloacae*, and 1.3% *Proteus mirabilis*. 89.1% of the ESBL-producing enterobacteria presented the CTX-M gene. We found high resistance to nalidixic acid 84.8%, 74.2% ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole 81.5%. The resistance to amikacin was 1.3% and all isolates were susceptible to imipenem and meropenem. **Conclusions.** A high frequency of ESBL-producing enterobacteria was found in fecal samples of outpatients seen in the outpatient and emergency departments of the National Institute of Child Health of Peru.

*Key words:* beta-Lactamasa I; Feces; Enterobacteria (source: MeSH NLM).

<sup>1</sup> Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Tecnólogo médico; <sup>b</sup> magister en Microbiología

Recibido: 30-06-14 Aprobado: 10-12-14

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos constituye un problema serio de salud pública en el mundo, el cual se ha agudizado durante los últimos años, ya que a pesar de disponer nuevos antibióticos, el ritmo del desarrollo de la resistencia bacteriana en los diferentes patógenos, representa un constante desafío terapéutico <sup>(1)</sup>.

La resistencia a antibióticos pueden atribuirse a diferentes mecanismos, sin embargo, el mecanismo más frecuente e importante, desde el punto de vista terapéutico, en bacilos Gram negativos es la producción de enzimas tipo betalactamasas <sup>(2,3)</sup>. Las infecciones causadas por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son difíciles de manejar y la terapia empírica a menudo fracasa; además, estos organismos tienden a ser resistentes a otros antimicrobianos incluyendo las fluoroquinolonas y aminoglucósidos <sup>(4,5)</sup>.

Hasta hace unos años se consideraba que los microorganismos productores de BLEE eran un problema que se daba mayoritariamente en las instituciones hospitalarias. Sin embargo, en la actualidad muchas investigaciones describen que estos microorganismos resistentes han salido del perímetro hospitalario, presentándose casos comunitarios <sup>(6)</sup>.

El tracto digestivo humano ofrece el ambiente adecuado a ser colonizado por enterobacterias productoras de BLEE. Cuando las bacterias del contenido fecal, por diversas situaciones clínicas, invaden tejidos o cavidades estériles pueden diseminarse por todo el organismo provocando septicemia, *shock*, infección del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio <sup>(6)</sup>. En Perú son pocos los estudios dirigidos a la búsqueda de resistencia a los antimicrobianos en bacterias propias del tracto intestinal <sup>(7)</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras fecales con solicitud de coprocultivo en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de corte transversal y descriptivo. La población de estudio fueron muestras fecales consecutivas no repetidas de pacientes con solicitud de coprocultivos provenientes de consultorio externo y emergencia, que presentaban gastroenteritis y llegaron al laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima, Perú entre julio de 2012 y enero de 2013.

## COPROCULTIVOS

El aislamiento primario se realizó sembrando las muestras de heces en los siguientes medios de cultivo selectivos: agar Salmonella-Shigella (SS), agar xilosa lisina desoxicolato (XLD), agar tiosulfato citrato bilis sacarosa (TCBS), agar MacConkey, agar Karmali (medio selectivo para el aislamiento del género *Campylobacter*), según métodos convencionales estandarizados en el Laboratorio de Microbiología del INSN.

## BÚSQUEDA PRESUNTIVA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

Las colonias que desarrollaron en el agar Karmali (medio que contiene 32 µg/mL de cefoperazona, 20 µg/mL de vancomicina y 10 µg/mL de anfotericina B), diferentes al género *Campylobacter*, se consideraron probables productoras de BLEE al ser resistentes a cefoperazona, una cefalosporina de tercera generación.

Se realizó la coloración Gram y la prueba de oxidasa de las colonias, los bacilos Gram negativos y oxidasa negativos fueron conservados en caldo tripticasa de soya (TSB) con glicerol al 20% y almacenadas a -20 °C hasta su procesamiento.

## IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

Para la reactivación de los aislados conservados en el medio TSB, se sembraron por dispersión y agotamiento en el medio MacConkey, incubándolos a 35 °C por 18 a 24 h, luego se procedió a la identificación con las pruebas bioquímicas convencionales triple sugar iron (TSI), lisina hierro agar (LIA), sulfuro indol movilidad (SIM) y citrato de Simmon's.

## DETECCIÓN DE FENOTIPO BLEE

La determinación de la producción de BLEE se realizó mediante el método de Jarlier <sup>(8)</sup> (método de sinergia del doble disco), se utilizó una placa de agar Mueller Hinton (MH) y se inoculó con una suspensión bacteriana de 0,5 McFarland, sobre ella se colocaron discos de susceptibilidad antimicrobiana (Oxoid): ceftazidima (30 µg), cefotaxima (30 µg) y cefepime (30 µg) a 20 mm de centro a centro de un disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 µg), esta placa se incubó a 35 °C por 18 – 24 h; posteriormente se realizó la lectura. La presencia de BLEE se manifestó por el efecto sinérgico entre el inhibidor y los discos de antimicrobianos <sup>(9)</sup>.

Adicionalmente, se realizó pruebas de susceptibilidad mediante el método de Kirby Bauer, siguiendo los

lineamientos del CLSI 2013, para ello se utilizaron discos de ciprofloxacina (5 µg), ácido nalidixico (30 µg), gentamicina (10 µg), amikacina (30 µg), cefoxitina (30 µg), sulfametoxazol/trimetoprim (23,75/1,25 µg), cloranfenicol (30 µg), imipenem (10 µg) y meropenem (10 µg) <sup>(10)</sup>.

#### DETECCIÓN GENOTÍPICA DE LAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Todas las muestras con fenotipo BLEE positivo, fueron confirmadas mediante la detección genotípica por PCR en el Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética del Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión" de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. La obtención del ADN se realizó a partir de cultivos de 24 h de los microorganismos en estudio, se resuspendió de 3 a 4 colonias en 200 µL de agua Milli-Q estéril. Se sometieron a ebullición durante 15 minutos y se centrifugó durante 2 min a una velocidad de 12 000 rpm para descartar los restos celulares. Se conservó el sobrenadante a -20 °C.

Los *primers* usados para la obtención del gen *bla*<sub>CTX-M</sub> fueron: (5'- TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3') y (5'-CGATATCGTTGGTGGTGCCAT-3') correspondiente a 544 pares de bases.

Los reactivos empleados fueron de Invitrogen (EE. UU.). Se empleó un termociclador VERITI *Applied Biosystem* (EE. UU.) La amplificación se realizó en las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 94 °C por 5 min; desnaturalización a 94 °C por 30 s; hibridación a 58 °C por 30 s; Extensión a 72 °C por 30 s y extensión final a 72 °C durante 1 min, en total 35 ciclos.

#### ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis univariado de cada una de las muestras clasificándolas en productoras o no productoras de betalactamasas. Para la determinación de los porcentajes de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de las distintas especies de enterobacterias en estudio, los datos obtenidos fueron introducidos en Microsoft Excel 2010 y en el programa WHONET (Word Health Organization Net Versión 5.6), programa estadístico utilizado por la Organización Panamericana de la Salud para la vigilancia de la resistencia bacteriana, que permitió analizar datos epidemiológicos del portador y las características del germen en estudio.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad

Nacional Mayor de San Marcos y del Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño. Se siguió los criterios y normas éticas establecidas en la "Declaración de Helsinki", de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la privacidad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación.

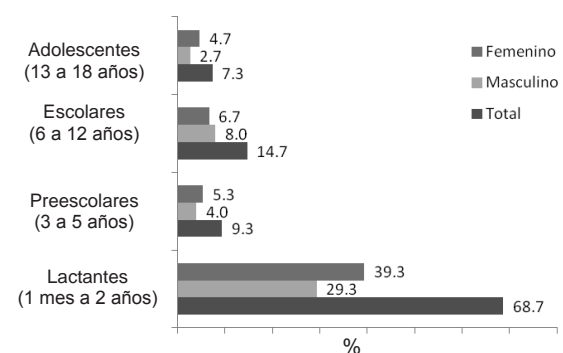
## RESULTADOS

Se analizaron un total de 235 muestras de heces con solicitud de coprocultivos. El 58,7% (138/235) de las muestras provenían de pacientes ambulatorios y el 41,3% (97/235) acudieron al servicio de emergencia. De ellos el 55,3% (130/235) eran de sexo masculino. La edad promedio de la población estudiada fue de tres años, rango de 0 a 18 años.

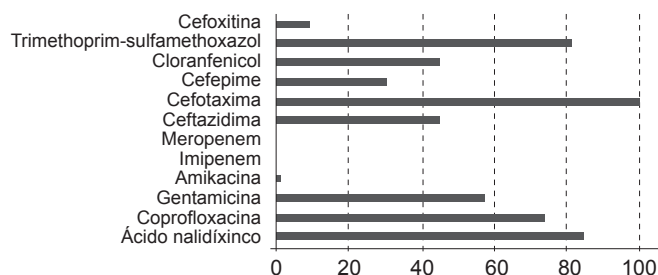
#### ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE AISLADAS EN MUESTRAS FECALES

Se aislaron 151 enterobacterias productoras de BLEE, representando un 64,2% (151/235) del total. La distribución según género y especie fueron *Escherichia coli* 86,1%, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, *Salmonella sp.* 2,6%, *Enterobacter cloacae* 2,0% y *Proteus mirabilis* 1,3%.

La distribución de enterobacterias productoras de BLEE, de acuerdo al sexo y grupo etario de los pacientes fue: 68,7% (103/150) lactantes; 9,3% (14/150) preescolares; 14,7% (22/150) escolares, y 7,3% (11/150) adolescentes. La frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en el sexo masculino se presenta ligeramente superior al sexo femenino (Figura 1). Solo se procesaron dos muestras de heces pertenecientes a neonatos donde no se aisló enterobacterias productoras de BLEE.



**Figura 1.** Distribución de enterobacterias productoras de BLEE de acuerdo al género y grupo etario de los pacientes ambulatorios. Julio 2012 a enero 2013 (n=235)



**Figura 2.** Resistencia de las enterobacterias productoras de BLEE aislados en muestras fecales de pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Salud del Niño. Julio 2012 a enero 2013

### ANÁLISIS DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

La susceptibilidad al ácido nalidixico, ciprofloxacina, gentamicina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol fue variable. En el grupo de las quinolonas y fluoroquinolonas se evaluaron el ácido nalidixico y la ciprofloxacina con una resistencia de 84,8 y 74,2% respectivamente. En el grupo de los aminoglucósidos se encontró una resistencia del 57,6% para la gentamicina y 1,3% a la amikacina. La resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol fue alta en todos los aislamientos con el 81,5%. La resistencia al cloranfenicol fue 45,0% y la sensibilidad 47,0%. Todos los aislados fueron sensibles a los carbapenémicos. Se observa una corresponsabilidad a 5 clases de antibióticos (quinolonas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol) en el 88,7% de los aislamientos (Figura 2).

### ANÁLISIS GENOTÍPICO MEDIANTE PCR

Según el análisis molecular 123 (89,1%) de los 138 aislamientos de las enterobacterias productoras de BLEE presentaron el gen *bla*<sub>CTX-M</sub>. Las enterobacterias productoras de BLEE aisladas fueron: *Escherichia coli* 86,2% (119/138); *Klebsiella pneumoniae* 7,9% (11/138); *Salmonella sp.* 2,9% (4/138); *Enterobacter cloacae* 1,4% (2/138) y *Proteus mirabilis* 1,4% (2/138).

## DISCUSIÓN

Se evidencia una alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras fecales, la presencia de aislamientos resistentes de enterobacterias comensales en la flora intestinal indicaría que los niños pueden servir como un reservorio de genes de resistencia que se encuentran localizados en plásmidos

altamente transmisibles; esta condición se asocia con casi el doble de la mortalidad en comparación con las no productoras de BLEE<sup>(11)</sup>. La colonización intestinal por enterobacterias resistentes es un factor clave en la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE<sup>(12,13)</sup>.

Este estudio indicó una frecuencia de 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE, comparable a un estudio similar realizado en El Cairo en 2011, con 63,3% de bacterias productoras de BLEE, a partir de muestras de heces de 632, donde para la selección de enterobacterias sospechosas de BLEE se utilizó agar MacConkey suplementado con cefotaxima y confirmados por el método del CLSI, mientras que en este estudio se utilizó el agar Karmali que contiene cefoperazona y se confirmó con el método sinergia del doble disco<sup>(14)</sup>. Los resultados encontrados difieren a los trabajos realizados por otros autores: Husickova *et al.* en República Checa, reportaron el 3,2% de portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE en sujetos de la comunidad<sup>(15)</sup>. Adriatahina *et al.* en una unidad pediátrica de Madagascar, realizaron hisopados rectales el primer y el último día de hospitalización, se encontró un 21,2% de productoras de BLEE en las del primer día y al momento del alta se encontró el 57,1%<sup>(16)</sup>. Estudios de Woerther *et al.* en niños hospitalizados en Nigeria, obtuvo una frecuencia de portadores de BLEE del 31,0% al ingreso, todos recibieron antibióticos durante su hospitalización, al momento del alta la tasa de adquisición fue del 94,0%, donde el gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> fue encontrado en más del 90,0% de los portadores<sup>(17)</sup>.

Se observa con el avance del tiempo un incremento de la resistencia según lo reportado por: Pallechi *et al.* en un estudio realizado en la selva de Perú y el chaco Boliviano donde detectaron enterobacterias productoras de BLEE en 0,1% (4/3208) de las muestras fecales de niños sanos con presencia del gen *bla*<sub>CTX-M</sub>. El año 2005 en la misma población de niños sanos de Perú-Bolivia reveló el incremento de portadores fecales, en comparación al 2002 (0,1% el año 2002 y 1,7% en el 2005)<sup>(18,19)</sup>. Así como, Valverde *et al.* en un estudio en España informaron que las tasas de portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE se incrementaron de un 0,3% en 1991 a 5,5% en el 2003 en pacientes ambulatorios y un 3,7% en voluntarios sanos el año 2003<sup>(20)</sup>. Además, se sabe por Muzahed, *et al.* en un estudio realizado en portadores fecales de la India que todos los aislados resultaron ser resistentes al menos a una de las cefalosporinas de tercera generación, revelándose que *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* son productores de betalactamasas tipo CTX-M-15<sup>(2)</sup>.



Los factores de riesgo han sido estudiados por, Abdurrahman *et al.* donde incluyeron tratamiento previo con cefalosporinas, penicilinas y fluoroquinolonas <sup>(21)</sup>. En nuestro estudio, la frecuencia de resistencia a las fluoroquinolonas es alta. Aunque no se pudo obtener la documentación que confirma la reciente exposición a los antibióticos entre los pacientes, es probable que la venta libre de antibióticos en países en desarrollo cree un fondo general de organismos resistentes en la población. Las formulaciones orales de amoxicilina clavulánico y fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) son algunos de los antibióticos que con frecuencia son obtenidos y utilizados sin receta médica. Abdurrahman *et al.* en Turquía evaluaron la prevalencia y los factores de riesgo en portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE en niños hospitalizados y ambulatorios mostraron que el 7,2% de los niños ambulatorios eran portadores fecales de bacterias productoras de BLEE, dentro de los factores de riesgo se mencionan el uso indiscriminado de cefalosporinas de segunda, tercera generación y la ingesta de alimentos contaminados con bacterias resistentes <sup>(22)</sup>.

El resultado de nuestro estudio fue similar a un estudio en Egipto <sup>(14)</sup>, pero superior a la mayoría de otros informes anteriores ya mencionados. La alta resistencia mostrada puede deberse a que los antibióticos betalactámicos son ampliamente utilizados en la terapia antibacteriana a pacientes internados y de consulta externa lo que selecciona bacterias resistentes, además de la automedicación de los individuos de la comunidad.

Para facilitar la búsqueda presuntiva de enterobacterias productoras de BLEE en otros estudios utilizaron agar MacConkey suplementado con ceftazidima y cefotaxima <sup>(19)</sup>, ambas cefalosporinas de tercera generación, agar Chrom ID con cefotaxima, agar Drigalski con ceftriaxona, agar EMB suplementado con cefotaxima <sup>(16)</sup> y en el presente estudio se utilizó el medio selectivo Karmali, que contiene 32 µg/mL de cefoperazona, donde el desarrollo de colonias diferentes al género *Campylobacter* se consideraban probables productoras de BLEE al ser resistentes a cefoperazona (cefalosporina de tercera generación) lo cual fue confirmada fenotípicamente, este último medio a diferencia de los otros se puede utilizar en la rutina de coprocultivos por que permite el aislamiento del género *Campylobacter*.

La multidrogorresistencia (MDR) es muy común en las bacterias productoras de BLEE; en el presente estudio se encontró que el 88,7% de los productores de BLEE aislados se clasificaron como MDR de acuerdo con la definición propuesta por Magiorakos *et al.* <sup>(23)</sup>. En

las enterobacterias productoras de BLEE aisladas se observa alta resistencia acompañante a las quinolonas, fluoroquinolonas, sulfametoxazol/trimetoprim y una resistencia menor a gentamicina, cloranfenicol, siendo sensibles la amikacina y los carbapenémicos. Esto es alarmante, porque no se dispone de muchas alternativas terapéuticas, en caso de infección por alguno de estos microorganismos se puede administrar como tratamiento amikacina y en infecciones complicadas los carbapenémicos.

Cabe destacar que en seis enterobacterias productoras de BLEE, al interpretar el antibiograma se observó la disminución del halo del disco de cefoxitina ( $\leq 18$  mm) lo que sugirió la presencia de una betalactamasa tipo AmpC, lo que se comprobó mediante el método de Hodge y utilizando el disco de ácido fenil borónico (AFB), inhibidor de las betalactamasas tipo AmpC.

En el presente estudio la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE fue alta en el grupo de los lactantes, este dato indicaría que la colonización con bacterias productoras de BLEE ocurre a temprana edad, puede ser por el uso cada vez mayor de los antibióticos en la comunidad o previas hospitalizaciones, lo que da lugar a una presión selectiva a favor de las bacterias que han adquirido resistencia.

Es importante mencionar que en los últimos años se ha descrito el incremento de enterobacterias productoras de BLEE de la familia CTX-M <sup>(19)</sup>, en este estudio se encontró que la gran mayoría de los aislados productores de BLEE presentaban en gen *bla*<sub>CTX-M</sub>, el grupo de gen dominante en los estudios de portadores fecales de República Checa <sup>(15)</sup>, España <sup>(20)</sup>, India <sup>(2)</sup>, Madagascar <sup>(16)</sup>, Nigeria <sup>(17)</sup>, Francia <sup>(24)</sup>, Guinea-Bissau <sup>(25)</sup> y Japón <sup>(26)</sup> poniendo de relieve la importancia de este gen en la difusión global de BLEE. La BLEE tipo CTX-M tiene principalmente actividad sobre la cefotaxima y no sobre la ceftazidima; aunque en los últimos años la emergencia de variantes de CTX-M (CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-27 y CTX-M-19) están mejorando su actividad frente a ceftazidima.

Según las recomendaciones del CLSI desde el año 2010 no se debería buscar enterobacterias productoras de BLEE, solo se debe informar la interpretación según los puntos de corte, pero con los resultados obtenidos en el presente estudio se demuestra que esto representaría una falla en el tratamiento, debido a que las bacterias productoras de BLEE pueden presentar halos de inhibición sensibles para ceftazidima según el punto de corte del CLSI 2013, pero ser productoras de BLEE. Por lo tanto, se debe continuar con la búsqueda, reporte e

informe de BLEE en las pruebas de rutina, si es BLEE positivo informar resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, independientemente de las zonas de inhibición obtenidas, si es BLEE negativo informar según el punto de corte CLSI 2013.

Una de las limitaciones del estudio fue el prescindir de datos clínicos por la cual se solicitaron los coprocultivos y uso previo de antibióticos u hospitalizaciones. Lo que podría explicar la alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE.

En conclusión, las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE representan un reto para el equipo de salud por la limitada disponibilidad de opciones de tratamiento, esto obliga a la prevención de estas infecciones mediante la restricción del uso de agentes antimicrobianos, junto con la aplicación de medidas inmediatas de control de infecciones. Para controlar o reducir la elevada tasa de portadores de estos

microorganismos se deben tomar medidas efectivas como evitar la venta de antibióticos sin receta médica y concientizar en la población los peligros de tomar antibióticos sin consulta médica.

**Agradecimientos:** al personal del Servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño y del Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por el apoyo brindado para la realización de esta investigación.

**Contribuciones de autoría:** FCA, RSA y EGE han participado en la idea de la investigación, concepción del artículo, la recolección de datos, material de estudio y redacción del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

**Fuentes de financiamiento:** Fondo de Promoción de Trabajos de Tesis financiado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Movilizar la voluntad política para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011;89:168-9.
- Lahey Clinic.  $\beta$ -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. Burlington, MA: Lahey Clinic Foundation; 2013.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
- Muzaheed, Doi Y, Adams-Haduch JM, Shivannavar CT, Paterson DL, Gaddad SM. Faecal carriage of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with acute gastroenteritis. *Indian J Med Res*. 2009 May;129(5):599-602.
- Perozo M, Armindo J, Castellano MJ. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia *Enterobacteriaceae*. *Kasmera*. 2009;37(1):25-37.
- García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Jun;24(2):57-66.
- Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):648-56.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 1988 Jul-Aug;10(4):867-78.
- Lezameta L, González-Escalante E, Tamariz JH.. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2010 Sep;27(3):345-51.
- Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-third Informational Supplement M100-S23. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2013.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Nov;60(5):913-20.
- Rodríguez D, Pérez M, Sarmiento F, Díaz J, Ruiz A. Colonización del tracto digestivo en niños después de infección por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido y tratamiento con carbapenems, estudio prospectivo. *Infect*. 2011;15(3):155-9.
- Luvansharav UO, Hirai I, Nakata A, Imura K, Yamauchi K, Niki M, et al. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in rural Thai communities. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1769-74. doi: 10.1093/jac/dks118.
- Abdul Rahman EM, El-Sherif RH. High rates of intestinal colonization with beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* spread spectrum in healthy individuals. *J Invest Med*. 2011;59:1284-6.
- Husickova V, Cekanova L, Chroma M, Htoutou-Sedlakova M, Hricova

- K, Kolar M. Carriage of ESBL-and AmpC-positive Enterobacteriaceae in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Dec;156(4):348-53. doi: 10.5507/bp.2012.039.
16. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis.* 2010 Jul 12;10:204. doi: 10.1186/1471-2334-10-204.
17. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Huguède HC, Janssens AC, Sayadi S, et al. Massive increase, spread, and exchange of extended B-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):677-85. doi: 10.1093/cid/cir522.
18. Pallecchi L, Malossi M, Mantella A, Gotuzzo E, Trigoso C, Bartolini A, et al. Detection of CTX-M-Type  $\beta$ -lactamase genes in fecal *Escherichia coli* Isolates from Healthy Children in Bolivia and Peru. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2004 Dec;48(12):4556-61.
19. Pallecchi L, Bartolini A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid Dissemination and Diversity of CTX-M Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes in Commensal *Escherichia coli* Isolates from Healthy Children from Low-Resource Settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):2720-5.
20. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Nonoutbreak Situations in Spain. *J Clin Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4769-75.
21. Abdurrahman K, Angamuthu K, Katapadi A. Fecal carriage of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Patients and Asymptomatic Healthy Individuals. *J Pediatr Inf.* 2007; 5:54-8.
22. Abdurrahman K, Ener C, Zeynel A, Gul D, Neslihan T, Askin D, et al. Prevalence and Risk Factors of Fecal Carriage of Extended-Spectrum [Beta]-Lactamase (Eslb)-Producing Enterobacteriaceae in Hospitalized and Ambulatory Children. *J Pediatr Inf.* 2011;5(2):54-8.
23. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
24. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Comoux M, Thollot F, et al. Community fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 21;12:315. doi: 10.1186/1471-2334-12-315.
25. Isendahl J, Turlej-Rogacka A, Manjuba C, Rodrigues A, Giske CG, Naucler P. Fecal Carriage of ESBL-Producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in Children in Guinea-Bissau: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Plos One.* 2012;7(12):e51981. doi: 10.1371/journal.pone.0051981.
26. Minami K, Shoji Y, Kasai M, Ogiso Y, Nakamura T, Kawakami Y, et al. Proportion of rectal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the inpatients of a pediatric tertiary care hospital in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):548-50.

**Correspondencia:** Edgar Gonzales Escalante

Dirección: Av. Brasil 600, Lima 05, Perú.

Teléfono: (511) 330-0066 anexo 3201

Correo electrónico: egones\_5@hotmail.com



Investigar para proteger la salud

REVISTA PERUANA DE MEDICINA  
EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA  
CUMPLIENDO SUS METAS Y  
PROYECTÁNDOSE AL FUTURO

Visite los contenidos de la revista en:  
[www.ins.gob.pe/rpmesp](http://www.ins.gob.pe/rpmesp)