

Presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido en centros de salud de Trujillo

Presence of *E. coli* and *K. pneumoniae* producers of extended spectrum betalactamases in health centers of Trujillo

Mayra Cuba-Mendoza¹; Karen Faccio-Paredes¹; Estefanía Romero-Sánchez¹; Dalesca Plasencia-Vargas¹; David Zavaleta-Verde²; Percy Asmat Marrufo³; Pedro Mercado-Martínez^{2,4,*}

¹ Escuela de Microbiología y Parasitología, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú.

² Laboratorio Fisiología Genética Bacteriana, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú.

³ Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Av. América Sur 3145, Trujillo, Perú.

⁴ Laboratorio Genética, Reproducción Asistida y Biología-Molecular, Universidad Privada Antenor Orrego, Av. América Sur 3145, Trujillo, Perú.

* Autor correspondiente: peemercado_1@hotmail.com (P. Mercado)

DOI: [10.17268/rev.cyt.2020.03.03](https://doi.org/10.17268/rev.cyt.2020.03.03)

RESUMEN

La presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es uno de los mecanismos de resistencia a antimicrobianos más importantes y en el Perú se han reportado frecuencias altas en microorganismos patógenos. El presente trabajo tuvo como objetivo informar sobre la detección fenotípica de BLEE en cultivos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados de urocultivos, proporcionados por dos centros de salud de nuestra región durante el periodo marzo-mayo del 2018. La metodología de trabajo e interpretación de resultados fue realizada en base a los criterios del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio - CLSI, para ello se utilizó discos de ceftazidime (CAZ-30 ug) y de ceftazidime/ácido clavulánico (30/10 ug), separados a 25 mm sobre placas de Petri conteniendo agar Müeller-Hinton. Los resultados mostraron que la frecuencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivo fue 43,2% y 47,4% respectivamente en el Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública. Mientras que en el Hospital Distrital Jerusalén-La Esperanza, la frecuencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue 15,4% y 29,2% respectivamente. Por lo que se concluye que, en los centros de salud de Trujillo, durante el tiempo estudiado, es frecuente la presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivo.

Palabras clave: BLEE; *E. coli*; *K. pneumoniae*; Centro de salud.

ABSTRACT

The presence of extended spectrum betalactamase (BLEE) is one of the most important antimicrobial resistance mechanisms and in Peru high frequencies have been reported in pathogenic microorganisms. The present investigation aimed to inform about the phenotypic detection of BLEE in uroculture-isolated *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* crops, provided by two health centers in our region during the March-May 2018 period. The methodology of work and interpretation of results was carried out according to the criteria of the Institute of Clinical and Laboratory Standards - CLSI, for this purpose ceftazidime discs (CAZ-30 ug) and ceftazidime/clavulanic acid (30/10 ug), separated to 25 mm on Petri dish containing Agar M.C.V. Results showed that the frequency of *E. coli* and *K. pneumoniae* BLEE positive was 43.2% and 47.4% respectively in the Regional Reference Laboratory in Public Health. While in the Jerusalem - La Esperanza District Hospital, the frequency of *E. coli* and *K. pneumoniae* was 15.4% and 29.2% respectively. It is therefore concluded that, in the health centers of Trujillo, during the time studied, the presence of *E. coli* and *K. pneumoniae* BLEE positive is frequent.

Keywords: ESBL; *E. coli*; *K. pneumoniae*; health centers.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio, manejo y control de las infecciones es un problema común y grave en todo el mundo asociado con una significativa morbilidad, así como un rápido incremento de la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos considerados BLEE positivo. La alta incidencia de microorganismos fármaco-resistentes

es atribuible a múltiples factores, como el antecedente de prescripción innecesaria de antibióticos de amplio espectro por indicaciones incorrectas o pautas inadecuadas; mayor número de procedimientos invasivos, como ventilación mecánica y catéteres, estancia hospitalaria prolongada y mayor riesgo de transmisión cruzada entre los microorganismos. La prevalencia mundial de infecciones intrahospitalarias oscila entre el 3,8 y el 18,6%. Según estudios del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), al menos dos millones de personas se infectan anualmente por microorganismos multi-resistentes, de los cuales al menos 23 000 mueren, se estima que para el 2050 la resistencia a los antimicrobianos matará 10 millones de habitantes cada año. Por ello es importante e imprescindible monitorear los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos del que hoy aún se aplica en tratamiento uno betalactámico y uno no betalactámico y se inicia con el uso de fármacos de mediano espectro (Maguiña, 2016; Gómez y Sánchez, 2018).

Los medicamentos han salvado millones de vidas en infecciones que anteriormente habrían sido fatales, y más tarde, permitieron la introducción de intervenciones quirúrgicas, trasplantes de órganos, cuidado de bebés prematuros, etc. Sin embargo, la terapia de infecciones bacterianas se está volviendo cada vez menos eficaz debido a la aparición de BLEE positivos de resistencia a múltiples fármacos y muchos en fármacos eficaces a tratamiento actual. En base a sus niveles de resistencia y significación clínica, los denominados patógenos "ES-KAPE" reciben la máxima atención del estudio de nuevos antimicrobianos, siendo así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara un estado de emergencia a estos microorganismos como patógenos prioritarios para las compañías farmacéuticas (Gajdác y Ibericio, 2019).

Factores de riesgo asociados a la estancia en unidades de cuidados intensivos, tratamientos prolongados con antibioticoterapia de amplio espectro, inmunosupresión y cirugías, son razones para la aparición de microorganismos multiresistentes (Salgado, 2015; Zilberberg, 2017; Maseda, 2017). Esto propició que, en la Asamblea de la OMS realizada en 2015, se llegó a consensuar la necesidad de un plan de acción global para combatir la resistencia a antimicrobianos y cuyos objetivos principales sean optimizar el uso de los antimicrobianos, iniciando en el tratamiento antibióticos de mediano espectro, reducir la incidencia de la infección hospitalaria y evitar la diseminación de los microorganismos resistentes aplicando normas de bioseguridad y en el tratamiento de residuos sólidos contaminados por microorganismos dentro de centros de salud (World Health Organization, 2015).

Actualmente existen numerosos tipos de β -lactamasas. Las que tienen resistencia a bencilpenilina, aminopenicilina, carboxipenicilina y ureidopenicilina, pero no hidrolizan de forma significativa las cefalosporinas son β -lactamasas clásicas (penicilinasas); y las que tienen un espectro amplio de actividad son β -lactamasas de espectro ampliado (BLEAs), dentro de las cuales encontramos los tipos TEM-1, TEM-2 y SHV-1, cuyo perfil hidrolítico se basa en la actividad contra la bencilpenicilina y la cefaloridina (Livermore; 2008). Actualmente, el uso frecuente de las cefalosporinas de tercera generación ha propiciado la determinación y selección positiva de microorganismos a antibióticos que producen nuevas variedades de betalactamasas de los tipos TEM y SHV, las cuales son denominadas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Ruiz-Roldán et al., 2018).

La propagación de las enzimas TEM y SHV, mediadas por plásmidos, proporcionó un impulso importante para el desarrollo de ' β -lactamasas estables' contra oximino-cefalosporinas, cefamicinas, temocilina, aztreonam y algunos carbapenems. Pronto, la palabra "amplio" se perdió para surgir el término de "betalactamasas de espectro extendido" (BLEE). El término BLEE, se aplica entonces, a las variedades de enzimas TEM y SHV que hidrolizan oximino-cefalosporinas (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima), algunos monobactámicos como el aztreonam, pero sensibles al imipenem y clavulanato. Recientemente, el término BLEE se ha ampliado para incluir: (i) enzimas con espectros similares a los mutantes TEM y SHV, pero derivados de los tipos CTX-M y VEB; (ii) mutantes TEM, por ejemplo, TEM-12; (iii) varias β -lactamasas que confieren resistencia más amplia que sus tipos parentales, por ejemplo, derivados de OXA y (iv) tipos de AmpC mutantes con mayor actividad contra la cefepima. (Livermore, 2008).

Storberg (2014) hizo una revisión de las investigaciones en el mundo acerca de las BLEE y otras bacterias multiresistentes, en Europa, América del Norte y Asia para comprender su alcance. En Europa, en la primera década del siglo XXI, se registró un aumento en las infecciones invasivas causadas por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, debido a la diseminación de BLEE en hospitales y comunidades. También se ha observado un aumento en la producción de carbapenemasas entre los aislados que plantea problemas con respecto al tratamiento antimicrobiano futuro. En esta época, en Europa, los aislamientos del tracto digestivo concluyeron que la prevalencia de BLEE para el caso de *E. coli* fue 17.6%, mientras que para *K. pneumoniae* 38.9%, respectivamente. En América del Norte, de 8,5 y 8,8%, respectivamente, en Asia, varía entre 5 y 0%, respectivamente y en Nueva Zelanda, entre 67 y 61%, respectivamente.

Las Enterobacteriaceae productoras de BLEE han aumentado en prevalencia y se han convertido en importantes patógenos resistentes a los antimicrobianos en el mundo desarrollado. La amplia gama de este grupo de

microbios y la variabilidad en el aumento de BLEE positivos conduce a un creciente y de diferentes tipos de BLEE (de TEM y SHV al grupo CTX-M) y la propagación de cepas de *E. coli* productora de BLEE a la comunidad. Y de preocupación epidemiológica la diseminación de cultivos de *E. coli*, productoras de BLEE que adquieren resistencia múltiple como el BLEEST131, que se caracteriza por la resistencia conjunta a las fluoroquinolonas y otras clases de agentes. La rápida diseminación de organismos productores de BLEE es probablemente ser multifactorial, pero las posibles fuentes contribuyentes incluyen animales (tanto de alimentos como de compañía), el medio ambiente, importación a través de viajes y transmisión directa dentro de los hogares y la comunidad. La respuesta de resistencia microbiana en aumento y constante y continuo de infecciones por Enterobacteriaceae productoras de BLEE y el uso de antimicrobianos asociados tiene el potencial de seleccionar patógenos aún más resistentes, como Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem (Doi et al., 2017).

En Perú, la resistencia a antibióticos reporta datos extremadamente altos (Palma et al., 2017), sin embargo, las investigaciones específicas en BLEE son escasas y es halagador que algunos de ellos, reportados en tesis y revistas sean de la experiencia recibida en nuestro Laboratorio que está preparando un artículo de revisión de todas sus tesis asesoradas sobre betalactamasas. El presente trabajo forma parte del Programa de Estudio Fenotípico y Genotípico sobre BLEE y Carbapenemasas, implementado por el Laboratorio de Fisiología y Genética Bacteriana de la Universidad Nacional de Trujillo, junto con el Laboratorio de Genética, Reproducción Asistida y Biología Molecular (GENERBIM), de la Universidad Privada Antenor Orrego. Este como primer objetivo cumplido del proyecto es el de informar sobre la detección fenotípica de Betalactamasas de espectro Extendido (BLEE), en cultivos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, proporcionados por dos instituciones de salud de nuestra región: Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública- La Libertad y Hospital Distrital Jerusalén. La Esperanza - Trujillo, durante el periodo marzo - mayo del 2018.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material biológico:

Se utilizó 81 cultivos de *Escherichia coli* y 19 cultivos de *Klebsiella pneumoniae*, proporcionados por el Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública - La Libertad; y 117 cultivos de *E. coli* y 24 de *K. pneumoniae* proporcionados por el Hospital Distrital Jerusalén. La Esperanza, Trujillo, Perú; aislados de urocultivos comprendidos entre marzo-mayo del 2018. Como cepas controles se utilizaron, *K. pneumoniae* ATCC® 700603 positivo para BLEE y *E. coli* ATCC® 25922 negativo para BLEE.

2.2 Reactivación y preparación de los inóculos bacterianos

Los cultivos bacterianos fueron reactivados en Agar MacConkey, e incubando a 37 °C por 18 a 24 horas. En el caso de las cepas usadas como controles se restituyó con 1 mL de Caldo Soya Trypticasa. Para obtener cultivos puros requeridos para el estudio se tomó 0,1 mL de las suspensiones bacterianas y se inoculó en una placa conteniendo Agar Mac Conkey, la cual fue incubada a 37 °C por 24 horas. De los cultivos bacterianos se prepararon inóculos mediante suspensiones hasta obtener la turbidez equivalente al tubo N° 0,5 de McFarland.

2.3 Prueba confirmatoria de doble disco con ácido clavulánico

Los inóculos puros preparados con turbidez equivalente al tubo N° 0,5 de McFarland fueron extendidos sobre la superficie de placas que contenían agar Müller-Hinton, luego se colocaron discos de ceftazidime (CAZ-30 ug) y de ceftazidime/ácido clavulánico (30/10 ug), separados a 25 mm. También se colocó un disco de cefotaxime (CTX-30 ug) y de cefotaxime/ácido clavulánico (30/10 ug), también separados a 25mm. Se llevó a incubar a 37 °C durante 16-18 horas. El mismo procedimiento se realizó con las cepas usadas como controles positivo y negativo. La interpretación de resultados se realizó después de 16 horas de incubación y evaluados según criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI (2016).

2.4 Análisis estadístico

Los resultados determinados fueron evaluados las frecuencias comparativas con la prueba no paramétrica de Ji-cuadrada, con un nivel de significancia menor a 0,05 y un nivel de confidencialidad de 0,95, para determinar si existe relación directa a la distribución de frecuencias esperadas por hallazgos reportados. Se utilizó el software RStudio-1.2.5033 (Devore, 2016).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La aparición cada vez más frecuente de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un grave problema a nivel de salud pública, y en la Región

La Libertad - Perú también se evidencia esta realidad. Se encontró que en el Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública-La Libertad, la frecuencia de *E. coli* productoras de BLEE fue de 43,2% (35/81) y de *K. pneumoniae* de 47,4 (9/19); en cambio, en el Hospital Distrital Jerusalén-La Esperanza, la frecuencia de BLEE para *E. coli* fue de 15,4% (18/117), mientras que para *K. pneumoniae* fue de 29,2% (7/24) (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Frecuencia *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) procedentes del Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública- La Libertad – Perú, entre marzo y junio del 2018.

Bacterias	Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)				
	Negativos		Positivos		Total
	N	%	N	%	
<i>Escherichia coli</i>	46	56,8	35	43,2	81
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	52,6	9	47,4	19

$p > 0,05$

Tabla 2. Frecuencia *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislados de urocultivos, procedentes del Hospital Distrital Jerusalén. La Esperanza-Trujillo – Perú, entre marzo y junio del 2018.

Bacterias	Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)				
	Negativos		Positivos		Total
	N	%	N	%	
<i>Escherichia coli</i>	99	84,6	18	15,4	81
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	70,8	7	29,2	19

$p > 0,05$

Si bien no hay similitud en las frecuencias entre ambos establecimientos de salud, a pesar de pertenecer a una misma región, estos resultados están dentro de los rangos reportados por otros investigadores, tanto a nivel internacional como del Perú. Hay que considerar también los múltiples factores diferentes que condicionan la contaminación con estas bacterias y las condiciones sanitarias empleadas en ambos centros de salud y sobre todo aún existe diferencia entre ambas poblaciones en estudio y en calidad de determinación en estos resultados de laboratorio. Sobre todo, considerar que al Laboratorio Referencial llegan cultivos sospechosos positivos de distintas zonas de la región para confirmación; mientras que, en el Hospital Distrital Jerusalén las muestras de urocultivos son obtenidas de pacientes que acuden a consulta externa por problemas de infecciones del tracto urinario, es decir, pertenecientes a la comunidad, por tanto, la probabilidad de encontrar BLEE es menor.

También hay que considerar el hallazgo de BLEE positivo entre dos poblaciones en estudio y la no uniformidad encontrada, en cuanto a frecuencia de aislamientos, pese a ser de la misma región, se contrasta con lo reportado por Storberg (2014), quien hizo una revisión bibliográfica de artículos que informaron resultados de bacterias productoras de BLEE diferentes determinados por la diferencia de distribución geográficas y a muchos factores tal como lo encontrado en África. En Argelia, entre 16,4 - 31,4%. En Egipto, entre 11-42,9%. En Guinea-Bissau y Libia, entre 16-32,6%. En Morocco, entre 1.3-7.5% (estudio en comunidades). En Tunisia, entre 11.7-77.8% en hospitales y de 0,7-7,3% en comunidades. Por otro lado, Kurz et al. (2017) hizo un estudio en Butare – Ruanda, comparando la frecuencia de BLEE en pacientes y sus cuidadores que ingresan a un hospital (comunitarios), con la frecuencia de pacientes y sus cuidadores que salen; encontró que, al ingreso el 50% de los pacientes mostraron BLEE intestinal (*E. coli*, 51%; *K. pneumoniae*, 39%; *E. cloacae*, 19%) y el 37% de sus cuidadores. Al alta, el porcentaje de pacientes, con estas características, aumentó al 65% y en los cuidadores a 47%.

Betrán et al. (2015) reporta que *E. coli* es una de las bacterias más frecuentes causantes de infecciones urinarias, presentándose en un 61,08% en muestras de urocultivos, siguiendo *K. pneumoniae* con un porcentaje menor al 8%. La presencia de la enzima betalactamasas se debe a que es el mecanismo de resistencia más común a los antibióticos; según estos investigadores, es el riesgo de toda bacteria por tener la capacidad de sintetizar esta enzima, la pueden poseer de forma nativa (cromosomal) o de adquirir la capacidad de hacerlo por transferencia del ADN desde otros microorganismos.

En Perú, la frecuencia de estas dos bacterias productoras de BLEE sigue una línea creciente. En 2013 la investigación realizada en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Lima, reportó una frecuencia de 64,2% (42/151) de enterobacterias BLEE, (*E. coli* 86,1%, *K. pneumoniae* 7,9%, *Salmonella sp.* 2,6%, *E. cloacae* 2,0% y *P. mirabilis* 1,3%) (Falconí et al., 2018; Colquechagua et al., 2015), a su vez, Rivera et al. (2015) realizaron en Cajamarca-Perú un estudio de BLEE en ambientes hospitalarios (lavatorios, mesas, camas y otras superficies de distintas áreas); de un total de 43 cultivos identificados BLEE entre *E. coli* y *Klebsiella*, en una frecuencia de 34,9% (15/43). También en el Hospital Cayetano Heredia, se encontró el fenotipo BLEE en el 28,6% (101/353) de la muestra, donde, el 63,3% (64/101) provino de pacientes en el servicio de Emergencias (Yábar et al., 2017).

Las investigaciones de resistencia en microorganismos en la interfaz humano-animal-ambiente, que aportaría al conocimiento de las rutas de transmisión, así como los genes de resistencia circulantes y el impacto de las presiones selectivas en varios reservorios (animales, humanos y el entorno), para ello Ruiz-Roldán et al. (2018) realizaron un estudio de aislamiento de BLEE en muestras de pollo y carne de res, provenientes de mercados de Lima; los resultados mostraron la presencia de *E. coli* productor de BLEE en 59,4% (19/32) de muestras de pollo, y no se detectó la presencia de BLEE en las muestras de carne de vacuno.

Aguilar et al. (2016) realizaron un estudio de muestras fecales humanas y de mascotas, de origen comunitario, en la Región Lambayeque-Perú, y reportaron un 61,0% (36/59) de bacterias productoras de BLEE en humanos, mientras que en mascotas 65,4% (17/26), en dicha investigación se sugirió que la alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE de procedencia comunitaria, revela la circulación de este tipo de mecanismo de resistencia en bacterias extrahospitalarias. Estudios en la República Checa, reportaron el 3,2% de portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE, pero provenientes de la comunidad.

4. CONCLUSIONES

La presencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* que fenotípicamente portan Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) es frecuente en los dos Centros de Salud durante el tiempo estudiado, además, se encuentran dentro de los rangos reportados por otros estudios.

Hay que resaltar que mientras las muestras procedentes del Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública – La Libertad, proceden de los distintos centros de salud de la región para su confirmación y de diferentes zonas geográficas que hacen unas zonas de más riesgo que otras, las muestras del Hospital Distrital Jerusalén solo son de una zona homogénea de origen comunitario y, de acuerdo con algunas referencias revisadas, se observa diferencias con las de origen hospitalario. Sin embargo, es necesario que las investigaciones también tengan en cuenta la diferencia del origen de los microorganismos a investigar, hospitalarias heterogéneas, homogéneas de origen comunitario y de poco riesgo. Además, hay que tener en cuenta las recomendaciones hechas por algunos autores mencionados, el que se tenga en cuenta los factores de riesgo que inciden en el aumento de las BLEEs.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a los responsables del Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública-La Libertad y del Hospital Distrital Jerusalén-La Esperanza, por haber proporcionado los cultivos de estudio. Así mismo, su agradecimiento al Laboratorio de Fisiología y Genética Bacteriana de la Universidad Nacional de Trujillo por brindar sus instalaciones para la realización de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Gamboa, F.; Santamaría-Veliz, O.; Vargas Machuca-Acevedo, N.; Silva-Díaz, H. 2016. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 33(2): 375-7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2016. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100S. 26th Edition. USA. 256pp.
- Colquechagua, F.; Sevilla, C.; Gonzales, E. 2015. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 32(1): 26-32.
- Devore, J. 2016. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. 9na Edición. Cengage Learning Editores. México. 40pp.

- Doi, Y.; Iovleva, A.; Bonomo, RA. 2017. The ecology of spread spectrum β -lactamases (ESBL) in the developed world. *J Travel Med* 24(1): S44-S51.
- Gajdács, M.; Albericio, F. 2019. Antibiotic Resistance: From the Bench to Patients. *Antibiotics* 8: 129-132.
- Gómez-González, JF.; Sánchez-Duque, JA. 2018. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. *MÉD UIS* 31(2): 9-15.
- Kurz, M.; Bayingana, C.; Ndoli, C.; Sendegeya, A.; Durst, A.; Pfüller, R.; Gahutu, J.; Mockenhaupt, F. 2017. Intense pre - admission carriage and further acquisition of ESBL - producing Enterobacteriaceae among patients and their caregivers in a tertiary hospital in Rwanda. *Tropical Medicine & International Health* 22(2): 210-220.
- Livermore, D. 2008. Defining an extended - spectrum β - lactamase. *Clin Microbiol Infect* 14 (1): 3-10.
- Maguiña, C. 2016. Infecciones nosocomiales. *Acta Med Perú* 33(3): 175-177.
- Maseda, E.; Salgado, P.; Anillo, V.; Ruiz-Carrascoso, G.; Gómez-Gil, R.; Martín-Funke, C.; et al. 2017. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: A retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35: 333-337.
- Palma, N.; Pons, MJ.; Gomes, C.; Mateu, J.; Riveros, M.; García, W.; Jacobs, J.; García, C.; Ochoa, T.; Ruiz, J. 2017. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11:28-33.
- Rivera-Jacinto, M.; Rodríguez-Ulloa, C.; Flores-Clavo, R.; Serquén-López, L.; Arce-Gil, Z. 2015. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 32(4): 752-755.
- Ruiz-Roldán, L.; Martínez-Puchol, S.; Gomes, C.; Palma, N.; Riveros, M.; Ocampo, K.; et al. 2018. Presencia de Enterobacteriaceae y *Escherichia coli* multirresistente a antimicrobianos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 35(3): 425-432.
- Salgado, P.; Gilsanz, F.; Maseda, E. 2015. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Rev Esp Quimioter* 28 (1):12-15.
- Storberg, V. 2014. ESBL-producing Enterobacteriaceae in Africa a non-systematic literature review of research published 2008-2012. *Infection Ecology and Epidemiology* 4: 20342.
- World Health Organization. 2015. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Disponible en: <https://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en>
- Yábar, MN.; Curi-Pesantes, B.; Torres, CA.; Calderón-Anyosa, R.; Riveros, M.; Ochoa, TJ. 2017. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 34(4): 660-5.
- Zilberberg, M.; Nathanson, BH.; Sulham, K.; Fan, W.; Shorr, A. 2017. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis* 17: 279.