

# Clonalidad de cepas de *Escherichia coli* productoras de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes con infección urinaria de la comunidad y portadores asintomáticos de un hospital nivel III de Chiclayo, Perú

Olivia Santamaría-Veliz <sup>1,a</sup>, Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa <sup>2,b</sup>, Luis Miguel Serquén-López <sup>3,a</sup>  
Heber Silva-Díaz <sup>4,5,c</sup>, Kevin Colbert Díaz-Maldonado <sup>1,b</sup>, Kelly Lelia López-Ramírez <sup>1,b</sup>, Martha  
Arminda Vergara-Espinoza <sup>1,c</sup>

## RESUMEN

**Objetivo.** Establecer la relación clonal de cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de pacientes con ITU de la comunidad (ITUC) y portadores asintomáticos, Hospital Regional Lambayeque. **Material y métodos.** Se aislaron las cepas de *E. coli* productora de BLEE en orina y heces de pacientes con ITUC y de portadores de la ciudad de Chiclayo, respectivamente. La caracterización molecular se realizó dos variantes de la técnica rep-PCR, los datos fueron validados y se empleó el análisis molecular de varianza (AMOVA). **Resultados.** Se obtuvieron un 20,7 % (18/87) y un 87,8 % (36/41) de cepas de los pacientes con ITUC y de portadores, respectivamente. De los 48 aislamientos seleccionados, 23 derivaron de siete clones (bootstrap de 83 a 100 %, ID 0.95 and CCCr = 0.89) que incluyeron aislamientos de la misma o distinta familia y distrito. Según el AMOVA, se obtuvo mayor variabilidad genética en los grupos de familiares ( $p=0,001$ ). Además, se determinó que seis familias tenían al menos dos miembros con la misma cepa. **Conclusión.** En el estudio se estableció la relación clonal de *E. coli* productora de BLEE aisladas de pacientes con ITUC y portadores asintomáticos, así como la diseminación clonal a nivel comunitario

**Palabras clave:** *Escherichia coli*, Betalactamasas, Resistencia betalactámica, infección del tracto urinario, Portador Sano (Fuente: DeCS-BIREME).

<sup>1</sup> Laboratorio de Microbiología, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú.

<sup>2</sup> Laboratorio de Inmuno-Virología, Hospital Regional Lambayeque. Lambayeque, Perú.

<sup>3</sup> Laboratorio de Biología Molecular de la Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque. Lambayeque, Perú.

<sup>4</sup> Dirección de Investigación, Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú.

<sup>5</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.

<sup>a</sup> Biólogo.

<sup>b</sup> Biólogo Microbiólogo.

<sup>c</sup> Biólogo Microbiólogo, Doctor en Ciencias.

**Correspondencia:** Olivia Santamaría Veliz

**Correo:** oliviaveliz80@gmail.com

<https://doi.org/10.37065/rem.v5i3.368>

**Nota:** la presente investigación se realizó como tesis para obtener el título de Licenciado en Biología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

# Clonality of strains of *Escherichia coli* producing extended-spectrum $\beta$ -lactamases isolated from patients with community urinary infection and asymptomatic carriers of a third level hospital in Chiclayo, Peru

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to establish the clonal relationship among extended spectrum beta-lactamases (ESBL) producing *Escherichia coli* strains from a northwestern Peru city. **Material and Methods.** ESBL producing *E. coli* strains were isolated from cUTI patients and carriers' urine and fecal samples. Molecular characterization was carried out by two variants of the rep-PCR technique, the data was validated and the analysis of molecular variance (AMOVA) was employed. **Results.** 20.7% (18/87) and 87.8% (36/41) of ESBL producing *E. coli* strains were obtained, respectively, from patients with cUTI and from carrier patients. Out of the 48 selected isolates, 23 derived from seven clones that included isolates that belonged to the same or different family and district. There was greater genetic variability within the family groups ( $p = 0.001$ ). In addition, it was determined that six families had at least two members with the same strain. **Conclusion.** In this study, the clonal spread of ESBL-producing *E. coli* strains was established at at-home and community levels.

**Keywords:** *Escherichia coli*, beta-Lactam Resistance, Urinary Tract Infection, Carrier State (Fuente: MeSH-NLM).

## INTRODUCCIÓN

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de  $\beta$ -lactámicos, mas no a cefamicinas y carbapenemes; y son inactivadas por inhibidores de betalactamasas <sup>(1)</sup>. Estas suelen estar genéticamente ligadas a mecanismos de resistencia frente a quinolonas, aminoglucósidos y otros; de modo que generan bacterias multirresistentes <sup>(2)</sup>. Esto limita el arsenal terapéutico e incrementa la morbimortalidad de los pacientes <sup>(3)</sup>.

En los últimos años se evidencia un notable aumento de las infecciones del tracto urinario de la comunidad (ITUc) causadas por *Escherichia coli* productora de BLEE y de portadores asintomáticos cuyas cepas están asociadas a clones de alto riesgo que tienen una gran capacidad de diseminación, supervivencia durante largos períodos de tiempo y un significativo número de factores de virulencia y patrón de multirresistencia, representando uno de los principales problemas de salud pública <sup>(4,5)</sup>.

En el Hospital Regional Lambayeque (HRL), según los registros del Laboratorio de Bacteriología (datos sin publicar), se ha observado en los años recientes, un considerable incremento de ITUc producidas por cepas *E. coli* productoras de BLEE. Simultáneamente, en la ciudad de Chiclayo se reporta la presencia de un elevado número de portadores asintomáticos de este mismo tipo de bacterias <sup>(6)</sup>. Según esto se plantea establecer la relación clonal de cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de pacientes con ITUc y de portadores asintomáticos del Hospital Regional Lambayeque, que constituye el primer reporte en la región y a nivel nacional, así como uno de los pocos en Latinoamérica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo y diseño de investigación

Estudio descriptivo transversal, de temporalidad prospectiva.

### Población y muestra

La población estuvo constituida por las cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de los pacientes con ITUc y de portadores asintomáticos (pacientes y sus familiares) del Hospital Regional Lambayeque, de noviembre de 2015 a noviembre de 2016. En la muestra se incluyeron las cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de los pacientes con ITUc de consultorio externo, de ambos sexos, mayores de 18 años, con orden de urocultivo y que tuvieron reacción inflamatoria en orina con un crecimiento mayor a 100 000 UFC/ml en placa, sin registro de hospitalización y tratamiento antimicrobiano durante los últimos tres meses y 15 días, respectivamente <sup>(7)</sup>, con residencia estable en la ciudad de Chiclayo y que no reporten viajes en los tres últimos meses fuera del departamento de Lambayeque. Por otro lado, se consideraron las cepas de *E. coli* productoras de BLEE de los portadores asintomáticos, los cuales fueron los pacientes con ITUc y sus familiares mayores de 18 años, que residieron en la misma vivienda y compartieron los mismos ambientes.

### Identificación de *E. coli* productora de BLEE

Las muestras de orina de los pacientes ambulatorios con diagnóstico de ITU procedentes de la ciudad de Chiclayo

se sembraron en medio de Mac Conkey suplementado con cefotaxima (4 ug/ml) <sup>(8)</sup>. A las cepas obtenidas, se confirmó su producción de BLEE mediante el método de Jarlier <sup>(9)</sup>. A los pacientes con cultivos positivos, se les aplicó un cuestionario, que permitió determinar si las cepas de *E. coli* productora de BLEE provenían de pacientes que cumplían con los criterios establecidos para considerarlos en el estudio. Posteriormente, a estos pacientes y a sus familiares se les solicitó muestras de heces, las cuales se procesaron de la misma manera que las de orina. También, se les aplicó un cuestionario. Se emplearon las cepas de *E. coli* ATCC 25922 y de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE ATCC 700603 como controles.

#### Tipificación molecular mediante ERIC-PCR y REP-PCR.

La relación clonal se obtuvo mediante el uso de primers basados en los elementos palindrómicos extragénicos repetitivos (REP) (REP-PCR) y en las secuencias de consenso intergénicas repetitivas enterobacterianas (ERIC) (ERIC-PCR). Empleando para el primero primers forward ERIC 1 (5'- ATGTAAGCTCCTGGGGATTCA-3') y reverse ERIC 2 (5'- AAGTAAGTGAAGTGGGGTGAGAGCG-3'), mientras que, para el segundo, primers forward REP 1R-I (5'-IIICGICGICATCIGGC-3') y reverse REP2-I (5'-ICGICTTATCIGGCCTAC-3').

El mix PCR fue preparado con un volumen final de 12,5 µL, que incluyó 6,5 µL del mix Promega (2X), 1 µL de cada uno de los oligonucleótidos opuestos (10 µM), 0,75 µL de MgCl<sub>2</sub> (12,5 µM), 1 µL de la polimerasa Gentaq (5U / mL) y 2 µL de ADN. Las amplificaciones se llevaron a cabo en el termociclador Eppendorf Mastercycler, las condiciones termodinámicas de ambos marcadores se constituyeron de una desnaturalización previa a 94 °C por siete minutos, seguidos de 45 ciclos de desnaturalización a 94° por un minuto, hibridación por 41,2 °C para ERIC y 40,3 °C para REP por un minuto y extensión a 72 °C por 5 minutos, además con una extensión final a 72° por cinco minutos. Para asegurar la reproducibilidad de ambas técnicas, los ensayos se realizaron de dos a tres veces para cada una.

Las amplificaciones fueron visualizadas en geles de agarose al 2 %; se empleó el sistema de electroforesis Sub CELL de BIORAD. La tinción de los geles fue en solución de BrEt (0.5 mg/ml) por cinco minutos y fotodocumentadas mediante el escáner molecular PHAROS FX Plus, posteriormente se registró y guardó con el software Quantity One.

#### Consideraciones éticas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital

Regional Lambayeque, registrado con el código: 0214-056-15. La participación en el estudio fue voluntaria y aceptada a través de la firma de un consentimiento informado por parte de los pacientes y sus familiares.

#### Análisis de datos.

Se realizó la prueba de Fisher exacta con el fin de buscar asociación entre ser portador asintomático de *E. coli* productora de BLEE con las características de sexo, edad, procedencia, ocupación, antecedente de ITU, consumo de antibióticos en el último trimestre, familiar hospitalizado, hospitalización en el último trimestre, número de integrantes en casa, material de vivienda, hacinamiento y saneamiento. Se consideró como valor significativo de  $p < 0,05$ . Para los cálculos se usaron el programa estadístico XLSTAT.

El análisis de los patrones de bandas se hizo mediante el software GelCompar II v 6,6 (*Applied Maths Company, Kortrijk, Belgium*). Los patrones producidos por ERIC-PCR y REP-PCR fueron comparados y fusionados en base al tamaño de los pares de base (pb) de cada banda obtenido por patrón del aislamiento. El cálculo de la similitud entre los aislamientos se hizo mediante el coeficiente de Dice, que permitió obtener una matriz de similitud; luego mediante el agrupamiento de UPGMA (*Unweighted Pair Group Method using Arithmetic Averages*), que permitió obtener el dendrograma. Se consideraron las categorías genéticas sugeridas por Tenover et al <sup>(10)</sup>. Se determinó el poder de discriminación (ID) <sup>(11)</sup>, el coeficiente de correlación cofenética (CCCr) mediante la prueba aleatorizada no paramétrica de Mantel y el test de 1000 *bootstraps*. Además, mediante el programa GenAlex versión 6,5, se realizó un análisis de coordenadas principales (PCoA) y un análisis molecular de varianza (AMOVA).

#### RESULTADOS

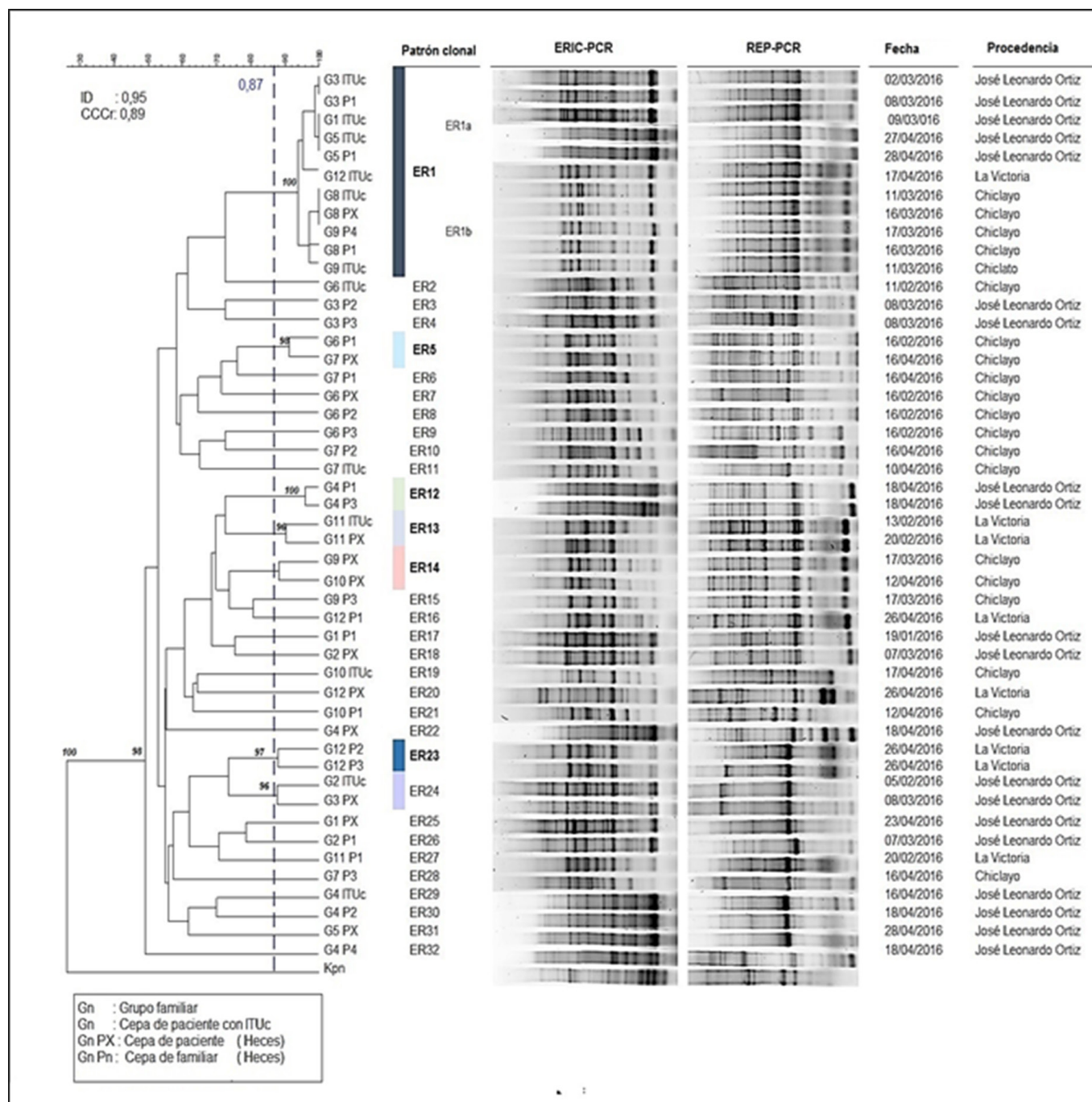
Durante el estudio se obtuvieron 18 cepas de *E. coli* productoras de BLEE aislados de 87 pacientes con ITUc, que representó el 20,7 % (IC 95 %: 12,20 a 29,20 %). Al mismo tiempo, de las 41 muestras de heces (12 correspondieron a los pacientes con ITUc y el resto a sus familiares), se aislaron 36 (87,80 %) cepas de interés (IC 95 %: 77,80 a 97,80). La distribución (%) de las cepas según las variables consideradas en los cuestionarios se detalla en la tabla 1. Adicionalmente, no se encontró asociación estadística de las características consideradas con ser portador asintomático de cepas *E. coli* productora de BLEE (tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes y sus familiares portadores de *E. coli* productoras de BLEE, Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú.

Variables	N (%)		Portadores de <i>E.coli</i> productoras de BLEE (%)		p-valor
Total: (N= 41)					
Sexo					
Femenino	25	(61,0)	24	(96,0)	0,067
Masculino	16	(39,0)	12	(75,0)	
Edad (años)					
18 a 32	10	(24,4)	8	(80,0)	0,766
33 a 64	27	(65,9)	24	(88,9)	
>65	4	(9,7)	4	(100,0)	
Provincia					
Chiclayo	19	(46,3)	15	(79,0)	0,343
José Leonardo Ortiz	16	(39,1)	15	(93,6)	
La Victoria	6	(14,6)	6	(100,0)	
Ocupación					
Ama de casa	13	(31,7)	12	(92,3)	0,228
Chofer-comerciante	9	(22,0)	6	(66,7)	
Ninguna	3	(7,3)	3	(100,0)	
Personal de salud-estudiante	10	(24,4)	10	(100,0)	
Otros	6	-14,6	5	(83,3)	
Antecedente de ITU					
Sí	24	(58,5)	23	(95,8)	0,141
No	17	(41,5)	13	(76,5)	
Antibióticos durante el último trimestre					
Sí	14	(31,7)	14	(100,0)	0,645
No	27	(56,1)	22	(81,5)	
Hospitalización en el último trimestre					
Sí	0	(0,0)	0	(0,0)	1
No	41	(100,0)	36	(100,0)	
Miembro de la familia hospitalizado					
Sí	4	(9,8)	3	(75,0)	0,418
No	37	(90,2)	33	(89,2)	
Viajes					
Sí	7	(17,1)	7	(100,0)	0,567
No	34	(82,9)	29	(85,3)	
Números de miembros en la casa					
2	2	(4,9)	2	(100,0)	1
≥3	39	(95,1)	34	(87,2)	
Material de vivienda					
Adobe	9	(21,9)	9	(100,0)	0,439
Material noble	28	(68,3)	23	(82,1)	
Rustica	4	(9,8)	4	(100,0)	
Hacinamiento					
1	15	(36,6)	14	(93,3)	0,636
2 a 5	26	(63,4)	22	(84,6)	
Saneamiento					
Desagüe	39	(95,1)	34	(87,2)	1
Pozo ciego o letrina	2	(4,9)	2	(100,0)	
Abastecimiento de agua					
Potable	41	(100,0)	36	(100,0)	-

Casi la mitad de las 48 cepas se integraron en siete patrones clonales con similitudes genéticas del 87,7 al 93,8 % y agruparon cepas tanto indistinguibles como estrechamente relacionadas; además sus valores de Bootstrap fueron de 83 a 100 %. El patrón clonal ER1 presentó 11 aislados, seis correspondieron a pacientes con ITUc y el resto a portadores, estos aislamientos pertenecieron a seis grupos familiares de tres distritos y la mayoría coincidieron con la misma fecha de

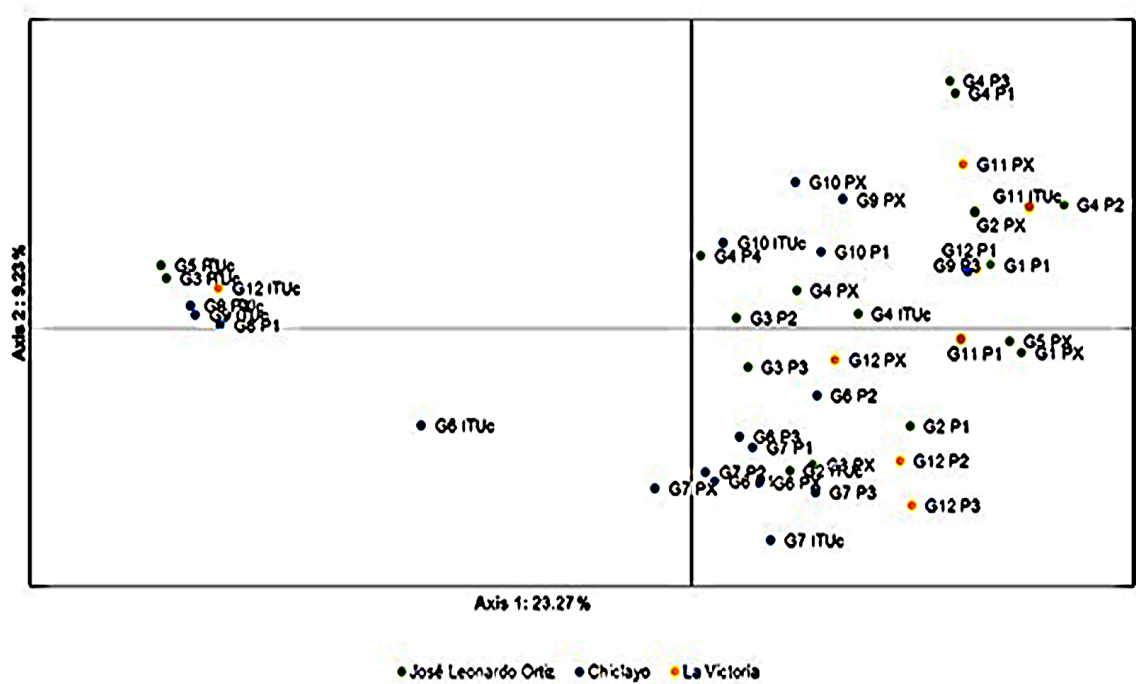
aislamiento; los cinco patrones restantes se conformaron de dos aislamientos. En los patrones clonales ER24, ER14 y ER5, integraron cepas de pacientes que coincidieron con distrito de procedencia. Por otro lado, para los patrones clonales ER12, ER13 y ER23, sus aislados coincidieron con el grupo familiar, lugar de procedencia y fecha de aislamiento (Figura 1).



**Figura 1.** Dendrograma según REP-PCR de las 48 cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de pacientes con ITUc y de portadores, utilizando el coeficiente de similitud de Dice y generado por UPGMA. Los números en los nodos del dendrograma muestran los porcentajes de bootstrap. El punto de corte considerado fue al 87,7 %. ID: Índice de discriminación, CCCr: Coeficiente de Mantel.



El PCoA mostró una distribución independiente al tipo de paciente, grupo familiar y lugar de procedencia (Figura 2) y se observó mayor variabilidad genética dentro de los grupos familiares (82,0 %), que entre los grupos y distritos ( $p= 0,001$ ) (tabla 2).



**Figura 2.** Distribución mediante PCoA en base a la matriz original de ERIC y REP-PCR de las 48 cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de pacientes con ITUc y de portadores. .

**Tabla 2.** Análisis molecular de la varianza obtenida de las 48 cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de pacientes con ITUc y portadores fecales procedentes de la comunidad. Chiclayo, Perú.

Fuente de variación	df	Suma de cuadrados	Variación estimada (%)	Estadístico	p-valor
Entre distritos	2	55,5	3	PhiRT	0,035
Entre grupos	9	176,8	14	PhiPR	0,149
Dentro de grupos	36	419,6	82	PhiPT	0,179
Total	47	651,9	100		

PhiRT, PhiPR y PhiPT = Proporción de variación entre distritos, entre grupos y dentro de grupos, respectivamente.

## Discusión

En el estudio se mostró una elevada frecuencia de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en pacientes con ITUc y en portadores asintomáticos de la ciudad de Chiclayo. Esta alta frecuencia y diseminación exitosa, pudo deberse a la presencia de siete clones durante el periodo de estudio, los cuales integraron cerca de la mitad de las 48 cepas analizadas. Estos patrones clonales conglomeraron cepas de portadores asintomáticos y otros con cepas de pacientes con ITUc, que pertenecieron al mismo o diferente grupo familiar y distrito. Por tanto, reveló su capacidad de diseminación a nivel intra-domiciliario y comunitario.

Las cepas de *E. coli* productoras de BLEE afectan a personas de todo el mundo, pero no en la misma proporción <sup>(12)</sup>. De este modo, la frecuencia en pacientes con ITUc y en portadores (87,8 %) es alarmante, en contraste a lo reportado en Taiwán (6,6 %), España (6,9 %) y Japón (5 %) <sup>(13-15)</sup>. Estas diferencias tan notables, indican que en los países como Perú, las tasas son altas debido a la venta no regulada de antibióticos incluso en la industria alimentaria, servicios no adecuados de agua y saneamiento. Además, actualmente no se cuenta con políticas de control como en Argentina, Estados Unidos y Chile, ni fondos para implementar estrategias de contención adecuadas <sup>(3,16-18)</sup>.

La alta frecuencia de colonización intestinal en los portadores asintomáticos de *E. coli* productora de BLEE en comparación con los casos de ITUc, indica que pueden actuar como uno de los principales reservorios de genes de resistencia <sup>(19)</sup> que orienta a la necesidad de modificar la terapia empírica adecuada a la realidad de nuestro medio; también los portadores asintomáticos pueden ser la principal "población de captación" para los hospitales circundantes que sirven a esta, lo que podría constituir una fuente sustentable de infecciones nosocomiales.

Con respecto al análisis de asociación de ser portador asintomático de *E. coli* productora de BLEE y las características consideradas en la tabla 1, no se halló relación significativa entre cada una de las variables consideradas, lo que sugiere una exposición generalizada en los portadores asintomáticos de cepas de *E. coli* productoras de BLEE <sup>(20)</sup>, además, otros factores no considerados estén relacionados a este caso como alimentos, condiciones de higiene, entre otros.

El análisis de clonalidad mediante ERIC-PCR y REP-PCR mostró la presencia de siete clones (figura 1), cuyos valores de bootstrap indicaron que cada uno correspondía a pequeñas poblaciones de *E. coli* productoras de BLEE estables en el tiempo (figura 1). Asimismo, estos, incluyeron aislamientos solo de portadores fecales y otros sumados a pacientes con ITUc, lo que indicaría intercambio de estas cepas entre ambos tipos de pacientes.

Las cepas del patrón clonal ER1 no tuvieron relación epidemiológica, lo que indicó la circulación y diseminación de este clon entre tres distritos de la ciudad de Chiclayo. Leal et. al., reportaron lo mismo en dos ciudades de Colombia <sup>(21)</sup>. En los patrones clonales ER1, ER24, ER14 y ER5 (figura 1), han coexistido cepas de pacientes de distintos grupos familiares, el cual también se ha reportado en la Guyana Francesa y en Madagascar <sup>(12,22)</sup>. Esto sugiere que los clones obtenidos de pacientes de diferentes localizaciones pueden reflejar su diseminación a través del ambiente o una contaminación de los pacientes por la misma fuente a través de alimentos y la falta de higiene <sup>(22)</sup>, esto coincide con las condiciones de salubridad, las cuales no son las más adecuadas.

Por otro lado, en los patrones clonales restantes, los aislados coincidieron con el grupo familiar, lugar de procedencia y fecha de aislamiento y probablemente se traten de clones recién emergidos, sin embargo, estos posiblemente hayan estado colonizando a los pacientes. Esto demostró la transmisión intra-domiciliaria de cepas de *E. coli* productoras de BLEE y sugieren que la transmisión de persona a persona puede contribuir a su diseminación en la comunidad.

La alta frecuencia de BLEE se debe a clones de alto riesgo, como el ST 131, que se encuentra mundialmente diseminado <sup>(12)</sup> y se ha reportado durante los últimos años en Latinoamérica, el cual tiene mayor capacidad para colonizar el intestino <sup>(4,23)</sup>, creando una alta prevalencia en las poblaciones humanas. Esto fundamentaría un poco el hecho de haber encontrado altas tasas de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en pacientes con ITUc y en portadores asintomáticos. Además, tiene una rápida habilidad de propagación, virulencia molecular inferida y alta capacidad de adquirir repetidamente e independientemente diferentes genes de resistencia <sup>(4)</sup>. Estas características, probablemente condicionarían su permanencia y diseminación en nuestra ciudad por largos periodos; y sumada a la presión selectiva ejercida por los antibióticos <sup>(4)</sup>, seleccionen más a estos grupos y las poblaciones de *E. coli* productoras de BLEE sean más homogéneas y por ende disminuya su diversidad clonal <sup>(24)</sup>.

Aunque se ha tratado de relacionar los patrones clonales encontrados con el ST131, y dado el impacto que tendría en salud pública, es necesario pruebas de diagnóstico rentables que tengan la capacidad de identificarlo, así como también a otros tipos de clones. Pero debido a los altos costos, estos métodos son difíciles de implementar rutinariamente en un laboratorio de diagnóstico, que podrían proporcionar una terapia antimicrobiana oportuna y apropiada que puede ayudar a mejorar los resultados clínicos.

La falta de clonalidad para el resto de aislamientos, señala que las cepas proceden de distintas fuentes como aguas residuales, alimentos o la diseminación de estos mecanismos de resistencia esté vinculada con la transmisión vehiculizada por plásmidos o genes que portan alelos *bla* CTX-M, *bla* TEM, *bla* SHV<sup>(25)</sup>.

Por otro lado, el PCoA (figura 2) mostró una distribución independiente de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE al tipo de paciente, grupo familiar y lugar de procedencia, indicando que a nivel general no hay un electroferotipo característico. Asimismo, mediante el AMOVA (tabla 2) se ha obtenido una moderada diferenciación genética ( $\Phi_{PT}=0,18$ ), a causa de la presencia de siete clones, los cuales redujeron la variación molecular entre los grupos (14 %,  $p=0,001$ ) y entre distritos (3 %), pues integraron cepas que coincidieron o no con el grupo familiar y lugar de origen. Sin embargo, para este último caso, no fue lo suficientemente significativo ( $p=0,069$ ) por la cantidad de muestra, que no permite extrapolarlo a toda la ciudad de Chiclayo y que además estos no sean los únicos clones presentes. Del mismo modo, dentro de los grupos hubo mayor variación (82 %,  $p=0,001$ ), porque no todas las cepas de cada uno se integraron en un mismo clon y otras que se presentaron como perfiles únicos.

Finalmente, el empleo de dos técnicas moleculares como ERIC-PCR y REP-PCR, constituyen una importante y necesaria herramienta para dilucidar la diseminación de cepas de *E. coli* productoras de BLEE en la comunidad. Estos, deberán considerarse en programas de vigilancia, junto con la detección de portadores.

**Fuentes de financiamiento:** Autofinanciado una parte. La Dirección de investigación del Hospital Regional Lambayeque financió los gastos de uso de infraestructura y equipamiento de laboratorio.

**Declaración de conflictos de interés:** Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a la Dirección de Investigación del Hospital Regional Lambayeque por dar las facilidades para la realización del presente estudio y a la compañía Applied Maths (Kortrijk, Belgium), por haber brindado licencia libre para el análisis de los electroferotipos

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hunter PA, Dawson S, French GL, Goossens H, Hawkey PM, Kuijper EJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (Sup 1):3–17.
- Wollheim C, Guerra IMF, Conte VD, Hoffman SP, Schreiner FJ, Delamare APL, et al. Nosocomial and community infections due to class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBLA)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in southern Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2011; 15(2): 138–43.
- Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Med Hered.* 2016; 27(1):22–9.
- Mathers AJ, Peirano G, Pitout JDD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3):565–91.
- Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Motoa G, Pallares CJ, 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(9):559–65.
- Aguilar Gamboa FR, Aguilar Martínez SL, Cubas Alarcón DM, Coaguila Cusicanqui LA, Fernández Valverde DA, Moreno Mantilla MM, et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Med.* 2016; 16 (3):50–7.
- Armando G, Machado S, Esther M. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: Epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera.* 2011; 39(2): 87–97.
- Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B, Vielma S. Prevalencia de  $\beta$ -lactamasa CTX-M-15 en grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. *Invest Clin.* 2014; 55(1):32–43.
- Lezameta L, Gonzáles E, Tamariz J. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2010; 27(3):345–51.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering R V, Mickelsen P a, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(9):2233–2239.
- Cercenado E, Cantón R, editors. Procedimientos en Microbiología Clínica [monograph on the Internet]. España: SEIMC; 2005 [cited 2017 Mar 8]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento-microbiologia18.pdf>
- Woether P, Angebault C, Jacquier H, Clermont O, El Mniai A, Moreau B, et al. Characterization of fecal extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in a remote community during a long time period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(10):5060–6.
- Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopena-Sutil R, Benítez-Sala R, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. *Acta Urolog Española.* 2015; 39(2):104–11.
- Wu Y, Chen P, Hung Y, Ko W-C. Risk factors and clinical impact of levofloxacin or cefazolin nonsusceptibility or ESBL production among uropathogens in adults with community-onset urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014; 47(3):197–203.
- Luvsansharav U-O, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Yamamoto Y, et al. Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 2011; 17(5):722–5.
- Colquechagua Aliaga F, Sevilla Andrade C, Gonzales Escalante E. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2015; 32(1):26-32.
- Simons G. La resistencia contraataca: la nueva crisis del siglo XXI – Placard Cultural [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 27]. Available from: <http://placardcultural.com/index.php/2017/04/26/resistencia-antibiotica-evolucion-bacteriana/>
- Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(10):692–9.
- Pallecchi L, Bartoloni 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; 51(8):2720–5.
- Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:562–8.
- Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(5):298–303.



22. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar. *PLoS One*. 2011; 6(7):e22738.
23. Johnson JR, Nicolas-Chanoine M-H, DebRoy C, Castanheira M, Robicsek A, Hansen G, et al. Comparison of *Escherichia coli* ST131 pulsotypes by epidemiologic traits 1967-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(4):598–607.
24. Hertz FB, Nielsen JB, Schønning K, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-olesen A, et al. Population structure of Drug-Susceptible, -Resistant and ESBL-producing *Escherichia coli* from Community-Acquired Urinary Tract Infections. *BMC Microbiol*. 2016; 16(63):1–6.
25. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital intuitions. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(7):2359–66.

**Revisión de pares:** Recibido: 19/09/2019    Aceptado: 18/10/2019