



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA

TÍTULO:

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS DE CEPAS COMENSALES DE *E. COLI*
AISLADAS EN HECES DE NIÑOS SANOS DE COMUNIDADES RURALES
DEL PERÚ.

ALUMNO(S):

MARIA CLAUDIA ALZAMORA - SCHMATZ
ANDREA CECILIA ECHEVARRÍA - ROSAS MORÁN
VALERIA MARIA FERRARO - VIDAL

ASESOR(ES):

THERESA J. OCHOA
MARIBEL DENISE RIVEROS - RAMIREZ

2018

TABLA DE CONTENIDO:

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
3. RESULTADOS.....	8
4. DISCUSIÓN.....	10
5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS.....	13
6. DECLARACIÓN DE RECONOCIMIENTO.....	13
7. BIBLIOGRAFÍA.....	13
8. TABLAS Y GRÁFICOS.....	16

RESUMEN

Antecedente: La resistencia a antibióticos es un problema mundial importante, siendo los niños los más afectados. El objetivo de este estudio fue determinar la resistencia a los antibióticos en cepas comensales aisladas de muestras de heces de niños sanos que viven en comunidades rurales de la Selva y los Andes peruanos.

Métodos: Estudio de cohortes de 93 niños sanos menores de 14 meses de Moyobamba (52 niños) y Urubamba (41 niños) seguidos durante 6 meses. Se obtuvo un subgrupo de cepas de *E. coli* comensales a partir de muestras de heces recogidas al inicio y cada 3 meses. La resistencia a los antibióticos se determinó usando el método de difusión de disco para antibióticos comunes.

Resultados: Ambas comunidades mostraron patrones similares de resistencia a los antibióticos. Se analizaron un total de 179 cepas de *E. coli*; los mayores índices de resistencia fueron para cotrimoxazol (49.1%), ampicilina (48%), ácido nalidíxico (31.8%) y azitromicina (15.6%). Durante los 6 meses de observación, se encontró un aumento en la resistencia del 11.6% para el ácido nalidíxico y del 6.4% para el cotrimoxazol. En general, el 34% de las muestras fueron resistentes a múltiples fármacos; ninguna cepa tenía betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Conclusiones: Este estudio respalda hallazgos previos de resistencia a múltiples fármacos en cepas comensales en comunidades rurales, y destaca el aumento en las tasas de resistencia en un corto periodo de tiempo en los lactantes. Recomendamos más estudios de cohortes en poblaciones más grandes, con un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos importantes.

Palabras clave: *Escherichia coli*, bacterias comensales, resistencia a antibióticos, Perú

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic resistance is an increasingly significant worldwide problem and children are the most affected age group. The aim of this study was to determine antibiotic resistance in commensal strains isolated from stool samples of healthy children living in rural communities of the jungle and Andes of Peru.

Methods: Cohort study of 93 healthy children under 14 months of age from Moyobamba (52 children) and Urubamba (41 children) followed for 6 months. A subgroup of commensal *E. coli* strains were obtained from stool samples collected at baseline and every 3 months. Antibiotic resistance was determined using the disc diffusion method for commonly used antibiotics.

Results: Both communities showed similar patterns of antibiotic resistance. A total of 179 *E. coli* strains were analyzed; the highest resistance rates were for cotrimoxazole (49.1%), ampicillin (48%), nalidixic acid (31.8%) and azithromycin (15.6%). Over the 6-month observation period we observed an increase in resistance of 11.6% for nalidixic acid and 6.4% for cotrimoxazole. Overall, 34% of the samples were multidrug-resistant; none had an extended spectrum betalactamase (ESBL) strain.

Conclusions: This study supports previous findings of multi-drug resistance in commensal strains in rural communities in Peru, and highlights the increase in resistance rates over time in infants in the same community. We recommend further cohort studies in larger populations and with a longer follow up to confirm these important findings.

Keywords: *Escherichia coli*, commensal bacteria, antibiotic resistance, Perú

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un problema mundial cada vez más importante. El uso de nuevos antibióticos en el campo clínico conlleva a la generación de cepas resistentes, lo que a su vez limita las opciones terapéuticas disponibles para las distintas patologías infecciosas. (1) Las infecciones entéricas bacterianas tienen un impacto muy significativo en la población humana, afectando principalmente a los niños de países en desarrollo donde hay una alta prevalencia de malnutrición y hacinamiento. (2) Siendo ellos los principales propagadores de la infección dentro de las poblaciones, juegan un papel esencial en el desarrollo de la resistencia endémica general. (3) Además, debido a la aparición y propagación de organismos resistentes, las infecciones bacterianas se han vuelto más costosas y difíciles de tratar. (4)

Escherichia coli, una bacteria comensal del tracto intestinal, es uno de los agentes patógenos más frecuentemente involucrados en las infecciones humanas. Los patógenos entéricos con frecuencia adquieren resistencia cuando están expuestos a la flora normal resistente. (5,6) Es útil analizar los patrones de resistencia en las cepas comensales de *E. coli* encontrada en el tracto intestinal pues es donde se da la mayor parte de transmisión de genes entre diferentes bacterias. Es por esto, que esta bacteria constituye un reservorio de genes de resistencia y es una herramienta válida para evaluar el impacto del uso general de antibióticos en una población. (3,7,8,9) En relación a los antibióticos más utilizados, un estudio en una zona periurbana de Lima refiere que las penicilinas, los macrólidos y las cefalosporinas fueron los más usados en la consulta médica. (10)

Este estudio se centra en medir la resistencia a los antibióticos en cepas comensales de *E. coli* aisladas de niños sanos que viven en comunidades rurales de dos regiones del Perú (Moyobamba ubicado en la Selva y Urubamba en la Sierra). (11) Existen estudios previos que mostraron altas tasas de resistencia a los antibióticos en las cepas comensales de *E. coli* en niños de Moyobamba. (12) Sin embargo, es importante tener datos actualizados, ya que permitirán demostrar cómo las tasas de resistencia cambian en el tiempo. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de resistencia a los antimicrobianos en las cepas comensales de *E. coli* de niños en dos comunidades rurales en el Perú y determinar si hay un aumento en las tasas de resistencia en el tiempo en los mismos niños.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio es una cohorte prospectiva en el que se analizó a un subgrupo de muestras de un proyecto más extenso sobre Enteropatías y Nutrición llevado a cabo en el 2015 en la Sierra y Selva del Perú. El muestreo fue realizado por conveniencia. La población estudiada es una cohorte de 93 niños sanos entre las edades de 6 y 13 meses, de las comunidades rurales de Yucay, Huayllabamba

y Ccotohuincho en Urubamba, y Yantalo y Calzada, en Moyobamba. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ser niño o niña con edad entre los 6 a 13 meses, provenientes de Urubamba y Moyobamba y que los padres hayan aceptado y firmado el consentimiento informado. Se excluyeron a los niños que presentaran desnutrición en el momento del enrolamiento, que tuviesen una enfermedad crónica que interfiriera con el crecimiento, incluyendo alergias, que los padres se rehúsen a participar o no accedieran a firmar el consentimiento informado y que existieran limitaciones previsibles sobre la adherencia al seguimiento planificado del niño. Los niños fueron seguidos durante un total de 6 meses, desde diciembre de 2014 hasta junio de 2015. (11)

E.coli comensal se definió como una cepa de *E. coli* aislada de una muestra de materia fecal de un niño sano sin diarrea o ningún otro síntoma gastrointestinal, que se haya sometido previamente a un estudio de PCR en tiempo real para genes de virulencia y se haya encontrado negativo para todos los genes de *E.coli* diarrogénicas (DEC). Esta es una técnica validada utilizada desde 2005 por el Laboratorio de Enfermedades Entéricas y Nutrición del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Cayetano Heredia en Lima, Perú. (13)

Colección de muestras

Las muestras de heces fueron recolectadas cada 2 semanas y además dentro de las 48 horas de cada episodio diarreico. Este estudio utilizó solo las muestras no diarreicas (control asintomático) que se recolectaron cuando el niño no presentara diarrea durante al menos 1 semana. Las muestras incluidas en este estudio fueron las muestras iniciales, obtenidas en la primera semana de recolección del primer mes, muestras obtenidas 3 meses después del inicio del estudio \pm 15 días y muestras obtenidas 6 meses después del inicio del estudio \pm 15 días, siendo esta la última recolección de muestras. En total, se analizaron 179 cepas de *E.coli* comensal aisladas.

Procedimientos y técnicas

Las peptonas que se utilizaron en este estudio se recibieron como colonias aisladas de cepas de *E. coli* comensal. Se aislaron inicialmente 5 colonias de las muestras de cada niño y se les realizó un

PCR a tiempo real para genes de virulencia de *E. coli* diarrogénica. Se utilizó solo una colonia de *E. coli* identificada como comensal por muestra de cada niño. Cada colonia se usó para determinar la resistencia a los antibióticos a través del método de difusión de disco, con previa confirmación de las mismas mediante métodos bioquímicos. Se usaron los siguientes antibióticos: amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), ampicilina (AMP), azitromicina (AZM), cefotaxima (CTX), cefoxitina (FOX), ceftriaxona (CRO), cefuroxima (CXM), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (CN), imipenem (IPM), ácido nalidíxico (NAL), nitrofurantoína (NIT) y cotrimoxazol (SXT).

Los microorganismos se reportaron como sensibles, intermedios o resistentes a cada antibiótico utilizado, de acuerdo a las medidas establecidas en el manual M100-S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. (14)

En los casos en los que se encontró resistencia a cefalosporinas de tercera generación, se realizó el método de doble disco para la identificación de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fenotípicamente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las características de la población, en el caso de las variables continuas se utilizó la media y desviación estándar y en el caso de las variables categóricas se describió con porcentajes.

Se determinó el porcentaje de resistencia para cada tipo de antibiótico en la zona de Moyobamba y Urubamba. Además, se comparó la resistencia antibiótica entre Urubamba y Moyobamba para cada antibiótico, utilizando Chi cuadrado. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El estudio inicial contó con consentimiento informado por parte de los padres y fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston y de la

Universidad Peruana Cayetano Heredia. El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

De los 93 niños que participaron en el estudio, 52 eran de Moyobamba y 41 eran de Urubamba. En cuanto a la educación, Moyobamba tuvo una tasa más baja de madres graduadas de secundaria (21,2% frente a 47,1%) y una mayor tasa de madres que no habían recibido ninguna educación formal (15,4% frente a 2,9%). Además, los niños en Moyobamba tenían menos acceso a sistemas de alcantarillado doméstico. La única diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre las dos comunidades fueron el número de familias que tenían animales dentro de la casa (Moyobamba: 45.8%, Urubamba: 5.9%). (Tabla 1)

De las 179 muestras analizadas, se recogieron 86 de ellas al inicio del estudio, 59 a los 3 meses y 34 a los 6 meses. Se encontraron altos niveles de resistencia a cotrimoxazol (49%), ampicilina (48%), ácido nalidíxico (32%) y azitromicina (15%). Los niveles de resistencia para el resto de los antibióticos fueron inferiores al 10%. Además, se encontró que el 11% de las muestras mostraron niveles intermedios de resistencia al ácido nalidíxico, lo que resulta hasta en un 43% de muestras con algún grado de resistencia al mismo. No se encontraron diferencias significativas entre los patrones de resistencia en cada comunidad. (Tabla 2)

Excepto por la ampicilina, todos los demás antibióticos mostraron una mayor tasa de resistencia a lo largo del tiempo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La principal diferencia fue para el ácido nalidíxico (38,4% versus 50%) y amoxicilina-ácido clavulánico (8,2% versus 26,5%). (Figura 1)

Asimismo, hubo un número importante de niños cuya resistencia a diferentes antibióticos cambió en el tiempo. En total, 22 de 59 muestras con datos pareados disponibles que se reportaron al inicio como sensibles, se reportan más tarde como resistentes al cotrimoxazol, 19 resistentes al ácido

nalidíxico, 17 a la ampicilina y 15 a la azitromicina. Hubo un número menor de muestras que cambiaron de sensible a intermedio, e intermedio a resistente.

Adicionalmente, el 34% de las muestras se clasificaron como multidrogo-resistentes, definidas como resistentes a tres o más familias de antibióticos. Aunque se encontró 3.9% de resistencia a ceftriaxona, ninguna de ellas cumplió los criterios para clasificarse como portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fenotípicamente. Sin embargo, hubo 1 muestra en la que sí se identificó 1 cepa productora de betalactamasas tipo AmpC mediante métodos fenotípicos. Se encontraron varios patrones de resistencia a los antibióticos, dentro de los cuales el más común fue ampicilina-cotrimoxazol-ácido nalidíxico, presente en el 23% de todas las cepas, y ampicilina-cotrimoxazol-azitromicina, presente en el 11% de todas las cepas. (Tabla 3) Se encontró además 1 cepa resistente a imipenem, proveniente de Urubamba.

De los 52 niños incluidos en el estudio que vivían en Moyobamba, solo 6 recibieron antibióticos durante el estudio y 2 recibieron antiparasitarios. Hubo solo 1 caso en el que la exposición a un antibiótico específico estuvo asociado con el desarrollo de resistencia, el resto de los datos es insuficiente para el análisis.

DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró altas tasas de resistencia a varios antibióticos comúnmente prescritos en el nivel de atención primaria. Las tasas más altas se encontraron para cotrimoxazol (49.1%), ampicilina (48%), ácido nalidíxico (31.8%) y azitromicina (15.6%). Estos resultados fueron consistentes con los patrones de resistencia encontrados en otros estudios realizados en comunidades rurales de Perú y Bolivia por Bartoloni et al. hace 10 años, en los que se encontró la mayor resistencia para cotrimoxazol (94%) y ampicilina (95%). Aunque estas tasas son significativamente más altas, se observó un valor similar para el ácido nalidíxico (35%). (12) La diferencia entre estos resultados probablemente pueda explicarse por el método utilizado para el

análisis de muestras; Bartoloni et al. (2006) utilizaron un método rápido de placa directa en el que se aplicaron los discos de antibiótico directamente en la placa sembrada sin aislamiento previo de la bacteria. Por otro lado, el presente estudio analiza una sola cepa aislada de cada muestra obtenida, siendo este el método convencional; sin embargo, estudios como el de Bartoloni et al. al realizar plaqueo directo, obtienen una mejor representación de la flora bacteriana intestinal de cada paciente. Por otro lado, Bryce et al. reportaron en un metanálisis una prevalencia de resistencia de 37.6% a ampicilina y 28.6% a cotrimoxazol obtenida de un conjunto de datos de diversos países, de manera similar a lo encontrado en este estudio. (3) Finalmente Mosquito et al. (2012) en un estudio de cepas comensales de *E. coli* realizado en Perú, encontró la mayor resistencia para ampicilina (85%), ácido nalidíxico (68%) y cotrimoxazol (60%).(15)

Se debe hacer énfasis en la tasa de resistencia significativa encontrada para el ácido nalidíxico, considerando que este es un marcador de resistencia a las quinolonas, para las cuales se han reportado altas tasas de resistencia en el Perú, como en el estudio de Montañez et al. quienes encontraron datos de resistencia a ciprofloxacino entre 31% y 69.8% en *E.coli* causantes de infecciones del tracto urinario a lo largo de los años. (16) Además, en el estudio de Mosquito et al. las cepas comensales mostraron tasas de resistencia significativamente mayores a quinolonas que las cepas con genes de virulencia para DEC. Estos antibióticos se usan comúnmente en infecciones bacterianas gastrointestinales, del tracto urinario e incluso respiratorio; sin embargo, la mayoría de las infecciones que se observan en niños menores de 2 años se deben a etiologías virales. Esta información debería generar dudas sobre la prescripción adecuada de antibióticos, que es un problema común y un elemento clave en la generación de resistencia.

Los resultados también mostraron un aumento de las tasas de resistencia en el tiempo para casi todos los antibióticos (Figura 1). Aunque los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativos, existe una clara tendencia ascendente, que podría analizarse en estudios futuros con una población más grande. Esto podría explicarse principalmente por la exposición a antibióticos en otros miembros de la familia, en los alimentos y el agua, y la transmisión de genes entre las

bacterias en el tracto gastrointestinal, debido a que en el presente estudio no pudimos correlacionar el uso de antibióticos directamente en los niños con el desarrollo de cepas resistentes. (3)

Otro hallazgo importante fue el porcentaje de cepas multidrogo-resistentes (34%). El patrón más común encontrado entre las bacterias multidrogo-resistentes fue ácido nalidíxico - ampicilina - cotrimoxazol (NAL-AMP-SXT), antibióticos que todavía se usan empíricamente en el tratamiento de infecciones comunes. Este hallazgo coincide con lo descrito por Ochoa et al. quienes encontraron el patrón de ampicilina-cotrimoxazol en un porcentaje similar en cepas de *E. coli* diarrogénicas en niños menores de un año en Lima. (17) Estos hallazgos reflejan la magnitud del problema encontrado con la resistencia a los antibióticos en las comunidades rurales, así como la necesidad de la vigilancia de las prescripciones de antibióticos por parte de los profesionales de la salud y del comportamiento común de la automedicación. (10) No se encontraron cepas productoras de BLEE mediante métodos fenotípicos, aunque sí se encontró cierta resistencia a ceftriaxona. No obstante, en el estudio realizado por Riveros et al. encontraron 87% de BLEE en estas cepas, usando el método de placa directa en las mismas muestras. (18). Por otro lado, se encontró una cepa resistente a carbapenems en Urubamba, lo cual podría marcar una condición emergente que debería ser estudiada en futuros estudios.

La principal fortaleza de este estudio fue el aislamiento e identificación de cada cepa de *E. coli* previa al análisis de resistencia. Al hacer esto, se identificaron otras bacterias comensales, como *Klebsiella sp.* La heterogeneidad de las bacterias en las muestras de heces podría alterar las tasas de resistencia encontradas en el estudio de placa directa, como en el llevado a cabo por Bartoloni, et al. (9,12) Otra fortaleza fue la recolección de muestras 6 meses después en los mismos niños. Aunque nuestro tamaño de muestra fue relativamente pequeño, es de gran interés encontrar tasas de resistencia crecientes en un periodo de observación tan corto.

Sin embargo, hubo algunas limitaciones importantes. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, lo que probablemente explica la falta de significación estadística de los resultados. Además, el método utilizado para el análisis de muestras fue diferente al empleado en

estudios previos en los que se encontraron mayores tasas de resistencia, así como mayores tasas de BLEE, lo que podría considerarse una limitación para el método convencional, ya que este solo analiza una colonia aislada de cada paciente y por lo tanto podría no representar la flora intestinal de los mismos. Además, se encontró una cepa resistente a imipenem, y no se repitió el análisis de resistencia para confirmar este hallazgo importante.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio respalda hallazgos previos de resistencia en cepas comensales en comunidades rurales en el Perú, especialmente con respecto a patrones de resistencia, aumento en las tasas de resistencia a lo largo del tiempo y el hallazgo de cepas resistentes a múltiples fármacos.

Recomendamos el desarrollo de más estudios que evalúen los cambios en la resistencia a lo largo del tiempo en poblaciones más grandes ya que encontramos una tendencia sorprendentemente ascendente durante un corto periodo de 6 meses en nuestro estudio. Finalmente, recomendamos realizar estudios comparando el uso del método de plaqueo directo con el método convencional de difusión de disco como herramientas para determinar las tasas de resistencia a nivel poblacional.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RECONOCIMIENTO

Apoyo financiero: El estudio inicial (Enteropatía y Nutrición) fue financiado por Thrasher Research Funds (Thrasher Award No. 11955) a Mara Zambruni y Theresa J. Ochoa

REFERENCIAS:

1. De la Salud, O.M. (2001). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Rev Panam Salud Pública, 10, 284-294.

2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014.
3. Bryce A, Costelloe C, Hawcroft C, Wootton M, Hay AD. Faecal carriage of antibiotic resistant *Escherichia coli* in asymptomatic children and associations with primary care antibiotic prescribing: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2016 Jul 25;16(1):359.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National antimicrobial resistance monitoring system for enteric bacteria (NARMS): human isolates final report, 2004. Atlanta: The Centers. 2007.
5. Sosa AD, Amábile-Cuevas CF, Byarugaba DK, Hsueh PR, Kariuki S, Okeke IN, editors. Antimicrobial resistance in developing countries. New York: Springer; 2010.
6. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):206-12.
7. Domínguez E, Zarazaga M, Sáenz Y, Briñas L, Torres C. Mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates obtained from healthy children in Spain. *Microbial Drug Resistance*. 2002 Dec 1;8(4):321-7.
8. Skurnik D, Le Menac'h A, Zurakowski D, Mazel D, Courvalin P, Denamur E, Andremont A, Ruimy R. Integron-associated antibiotic resistance and phylogenetic grouping of *Escherichia coli* isolates from healthy subjects free of recent antibiotic exposure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005 Jul 1;49(7):3062-5.
9. Bailey JK, Pinyon JL, Anantham S, Hall RM. Commensal *Escherichia coli* of healthy humans: a reservoir for antibiotic-resistance determinants. *Journal of medical microbiology*. 2010 Nov 1;59(11):1331-9.
10. Ecker L, Ruiz J, Vargas M, Del Valle LJ, Ochoa TJ. Prevalence of purchase of antibiotics without prescription and antibiotic recommendation practices for children under five years

- of age in private pharmacies in peri-urban areas of Lima, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2016 Jun;33(2):215-23.
11. Acosta GJ, Vigo NI, Durand D, Riveros M, Arango S, Zambruni M, Ochoa TJ. Diarrheogenic *Escherichia coli*: Prevalence and Pathotype Distribution in Children from Peruvian Rural Communities. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016 Sep 7;95(3):574-9.
 12. Bartoloni A, Pallecchi L, Benedetti M, Fernandez C, Vallejos Y, Guzman E, Villagran AL, Mantella A, Lucchetti C, Bartalesi F, Strohmeyer M. Multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* in children, Peru and Bolivia. *Emerging infectious diseases*. 2006 Jun;12(6):907.
 13. Guion CE, Ochoa TJ, Walker CM, Barletta F, Cleary TG. Detection of diarrheogenic *Escherichia coli* by use of melting-curve analysis and real-time multiplex PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2008 May 1;46(5):1752-7.
 14. Wayne PA. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2007;17.
 15. Mosquito S, Ruiz J, Pons MJ, Durand D, Barletta F, Ochoa TJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolated from children. *International journal of antimicrobial agents*. 2012 Jun;40(6):544-48.
 16. Montañez-Valverde RA, Montenegro-Idrogo JJ, Arenas-Significación FR, Vásquez-Alva R. Infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. In *Anales de la Facultad de Medicina* 2015 Oct (Vol. 76, No. 4, pp. 385-391). UNMSM. Facultad de Medicina.
 17. Ochoa TJ, Ruiz J, Molina M, Del Valle LJ, Vargas M, Gil AI, Ecker L, Barletta F, Hall E, Cleary TG, Lanata CF. High frequency of antimicrobial drug resistance of diarrheogenic *Escherichia coli* in infants in Peru. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2009 Aug 1;81(2):296-301.

18. Riveros, M. et al. (2016). Detection of ESBL producing *E. coli* isolates among healthy children in Peru. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, April 2017.

TABLA 1. Características socio demográficas de la población de estudio al momento del enrolamiento

Características	Moyobamba (N=52) n (%)	Urubamba* (N=41) n (%)	Todos los niños (N=93) n (%)
Sexo masculino	30 (57.7)	25 (61.0)	55 (53.4)
Edad (Meses)			
6-9	28 (53.8)	31 (75.6)	59 (57.3)
10-13	24 (46.2)	10 (24.4)	34 (33.0)
Edad media \pm SD (Meses)	9.4 \pm 2.4	8.7 \pm 1.7	9.1 \pm 2.1
Lactancia materna (Cualquier duración)	52 (100.0)	34/34 (100.0)*	86/86 (100.0)*
Lactancia materna exclusiva por 6 meses	30 (57.7)	17 (63.0)	49 (59.5)
Edad media del inicio de alimentos sólidos \pm SD (Meses)	5.8 \pm 1.2	5.8 \pm 0.8	5.8 \pm 1.0
Edad media de las madres \pm SD (Años)	27.2 \pm 6.7	26.8 \pm 6.6	27.0 \pm 6.6
Educación materna			
Ninguna	8 (15.4)	1 (2.9)	9 (10.4)
Primaria	25 (48.0)	11 (32.4)	36 (41.9)
Secundaria	11 (21.2)	16 (47.1)	27 (31.4)
Estudio técnico o universitario	8 (15.4)	6 (17.6)	14 (16.3)
Abastecimiento de agua corriente en casa	52 (100.0)	34/34 (100.0)*	86/86 (100.0)*
Alcantarillado doméstico	26 (54.2)	29 (85.3)	55 (67.1)
Agua hervida previa al consumo	46 (93.9)	27 (100.0)	73 (96.1)
Animales que viven dentro de la casa	22 (45.8)	2 (5.9)	24 (29.3)

* Datos no disponibles para todos los niños

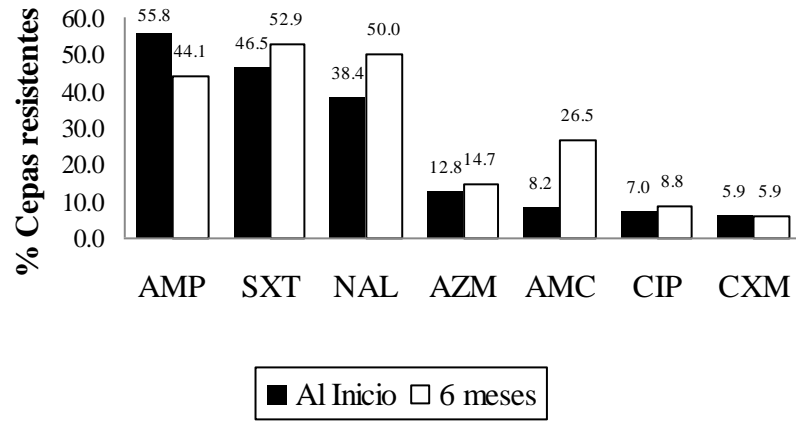
TABLA 2. Tasa de resistencia encontrada en Moyobamba y Urubamba

Antibiótico	Moyobamba (n=99) n (%)	Urubamba (n=80) n (%)	Todos los niños (n=179) n (%)
Cotrimoxazol	44 (44.4)	44 (55.0)	88 (49.1)
Ampicilina	47 (47.5)	39 (48.8)	86 (48.0)
Ácido nalídixico	27 (27.3)	30 (37.5)	57 (31.8)
Azitromicina	17 (17.2)	11 (13.8)	28 (15.6)
Ciprofloxacina	8 (8.1)	5 (6.3)	13 (7.3)
Amoxicilina- Ácido Clavulánico	7 (6.1)	2 (2.5)	9 (5.0)
Cefuroxima	8 (6.1)	1 (1.3)	9 (5.0)
Cefotaxima	6 (6.1)	1 (1.3)	7 (3.9)
Ceftriaxona	6 (6.1)	1 (1.3)	7 (3.9)
Gentamicina	2 (2.0)	4 (5.0)	6 (3.4)
Nitrofurantóina	3 (3.0)	0	3 (1.7)
Imipenem	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Cefoxitina	1 (1.0)	0	1 (0.6)

TABLA 3. Patrones de Resistencia a múltiples fármacos (n=179)

No. de patron	Patrón de resistencia a antibióticos	No. de cepas	Porcentaje (%)
I	AMP-SXT-NAL	41	22.9
II	AMP-SXT-AZM	20	11.2
III	AMP-SXT-AMC	18	10.0
IV	AMP-SXT-CIP	13	7.2
V	AMP-SXT-NAL-CIP	13	7.2
VI	AMP-SXT-NAL-AMC	13	7.2
VII	AMP-SXT-NAL-AZM	12	6.7
	Resistencia a dos antibióticos	39	21.8
	Resistencia a solo un antibiótico	29	16.2
	Pan-susceptible	46	25.7

FIGURA 1. Tasa de resistencia encontrada al inicio y a los 6 meses del estudio



*Número de cepas analizadas al inicio = 86; a los 6 meses = 34