



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ESTUDIO DE BACTERIAS RESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS EN TRACTO INTESTINAL DE  
INDIVIDUOS SANOS

STUDY OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA IN THE  
INTESTINAL TRACT OF HEALTHY INDIVIDUALS

Autor/a:

CELIA FERNÁNDEZ PÉREZ

Director/es:

FÉLIX JAVIER SANGARI GARCÍA

SERGIO GARCÍA FERNÁNDEZ

Santander, mayo 2025



## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>II. MÉTODO</b> .....	<b>9</b>
1. RECOGIDA DE DATOS.....	9
2. MICROBIOLOGÍA .....	9
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
4. ÉTICA .....	11
<b>III. RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
1. INFECCIONES POR E-BLEE .....	16
2. PREVALENCIA E-BLEE .....	16
3. RESULTADO DEL ESTUDIO.....	17
4. FACTORES DE RIESGO .....	17
5. ORGANISMOS CON RESISTENCIAS INTRÍNSECAS .....	18
6. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.....	19
7. RECOMENDACIONES PARA PORTADORES .....	19
<b>V. CONCLUSIONES</b> .....	<b>21</b>
<b>VI. REFERENCIAS</b> .....	<b>22</b>
<b>VII. AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>25</b>
ÍNDICE DE ANEXOS .....	25

## Índice de tablas

<b>TABLA 1:</b> Crecimientos obtenidos en la siembra de placas agar Brilliance™ ESBL .....	<b>12</b>
<b>TABLA 2:</b> Antibiograma de los Enterobacteriales identificados .....	<b>13</b>
<b>TABLA 3:</b> Características de los voluntarios con relación a su estado de portador de E-BLEE .....	<b>14</b>

# RESUMEN

**Objetivos:** Calcular la prevalencia de portadores rectales de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en voluntarios sanos, así como investigar factores de riesgo que puedan estar asociados.

**Método:** Se realizó un estudio transversal y descriptivo en el que se recogieron frotis rectales de estudiantes de medicina y biomedicina de la Universidad de Cantabria, acompañado de un formulario epidemiológico sobre las características personales de los voluntarios. Las muestras se sembraron en placas cromogénicas para la detección de microorganismos productores de BLEE. Las colonias halladas se analizaron mediante MALDI-TOF, antibiograma de discos y caracterización fenotípica de BLEE.

**Resultado:** Se incluyeron 89 estudiantes en el estudio. Se identificaron como portadores rectales de BLEE 3 participantes, lo que supone una prevalencia del 3,4%. En el formulario asociado al estudio 24 voluntarios (27%) indicaron haber tomado antibióticos en los tres meses previos al estudio.

**Conclusión:** La colonización por enterobacterias BLEE en personas con contacto con el medio sanitario puede contribuir a la diseminación de microorganismos resistentes. La inclusión de estos grupos en estrategias de vigilancia podría ser clave para frenar la expansión de dichos microorganismos.

**PALABRAS CLAVE:** Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enterobacterias, prevalencia, estudiantes universitarios.

# ABSTRACT

**Objectives:** To estimate the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL) faecal carriage in healthy volunteers, as well as to investigate risk factors that may be associated with it.

**Methods:** A cross-sectional and descriptive study was carried out in which rectal swabs were collected from medical and biomedical students of the University of Cantabria, along with an epidemiological form on the personal characteristics of the volunteers. The material provided was studied on chromogenic plates for the detection of ESBL microorganisms. The colonies found were analyzed by MALDI-TOF, disk antibiogram and phenotypic characterization of ESBL.

**Results:** 89 students were included in the study. 3 participants were identified as rectal carriers of BLEE, a prevalence of 3.4%. In the form associated with the study 24 volunteers (27%) indicated having taken antibiotics in the three months previous to the study.

**Conclusions:** Colonization by ESBL-E in people in contact with the healthcare environment may contribute to the dissemination of resistant microorganisms. The inclusion of these groups in surveillance strategies could be key to slow the spread of these microorganisms.

**KEYWORDS:** extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), enterobacteriaceae, prevalence, university students.

# LISTADO DE ABREVIATURAS

AmpC: Betalactamasa de tipo AmpC

BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido

DHD: Dosis por habitante y día

E-BLEE: Enterobacteriales productores de Betalactamasa de Espectro Extendido

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Betalactamasa de Espectro Extendido, en inglés)

ESBL-E: Extended-Spectrum Beta-Lactamase enterobacteriaceae (Enterobacteriales productores de Betalactamasa de Espectro Extendido, en inglés)

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana)

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ITU: infección del tracto urinario

KESC: Grupo bacteriano formado por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter*

MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time Of Flight (ionización-desorción asistida por matriz con tiempo de vuelo)

MMR: Microorganismos multirresistentes

S: Sensible

SEI: Sensible a exposición incrementada

SNS: Sistema Nacional de Salud

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Recomendaciones para mejorar la calidad de los informes de estudios observacionales en epidemiología)

# I. INTRODUCCIÓN

El intestino de los mamíferos está colonizado por miles de especies microbianas, que conforman la microbiota intestinal. En este estado de simbiosis, el conjunto de especies ha coevolucionado hasta formar una comunidad compleja y muy estrechamente relacionada con el huésped. De esta forma, la microbiota intestinal aporta numerosas funciones fundamentales como son la protección contra patógenos, la asimilación de alimentos no digeribles, la producción de vitaminas esenciales, el mantenimiento de la homeostasis o el desarrollo del sistema inmunológico (1).

El aumento desenfadado del uso de antibióticos, tanto a nivel comunitario como hospitalario, ha contribuido a la transformación de la microbiota intestinal en un reservorio de microorganismos resistentes, también denominado “resistoma intestinal”. En determinadas situaciones, estos organismos actúan como patógenos oportunistas causando infecciones de difícil tratamiento (2).

La resistencia a los antimicrobianos supone un grave problema de salud pública. Este problema viene derivado del uso indebido y excesivo de antibióticos de forma que ha supuesto la aparición de patógenos resistentes. Por ello, infecciones que no suponían una gran amenaza para la salud, están causando problemas de morbilidad y mortalidad, así como un aumento en los costes derivados de estancias hospitalarias de mayor duración y el uso de fármacos de mayor precio, afectando todo ello a la economía (3). Esta resistencia está determinada por varios factores, como el uso ampliado de antibióticos, tanto en el medio hospitalario, comunitario, como en la ganadería. Además, la evolución de los microorganismos y la transmisión de genes de resistencia hace que estas bacterias patógenas se extiendan (4).

Entre las bacterias resistentes se encuentran algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, que suponen una preocupación creciente porque puede llevar a la reducción de las opciones terapéuticas (4). En particular, los Enterobacterales productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (E-BLEE) suponen una grave amenaza, ya que son resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (incluidas las cefalosporinas), una de las familias de antibióticos de uso más frecuente. Además, en numerosas ocasiones, las E-BLEE portan genes de resistencia a otros grupos de antibióticos, como los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas o el trimetoprim-sulfametoxazol, lo que reduce en mayor medida las opciones restantes de tratamiento (5).

Se estima que, incluyendo los casos hospitalarios, así como los comunitarios, en 2019 hubo al menos 197.400 infecciones y 9.100 muertes causadas por este grupo de bacterias resistentes solo en Estados Unidos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (5). En España entre 2010 y 2019 se registraron

un total de 13.723 infecciones por enterobacterias, de las cuales 1.607 (11,7%) fueron causadas por E-BLEE. Entre ellas, el 66,7% fueron debidas a *Escherichia coli* BLEE y el 30,1% a *Klebsiella pneumoniae* BLEE. De todas ellas, el 60,5% fueron adquiridas en la comunidad (6).

En un meta-análisis realizado en 2021, en el que se comparan subgrupos en intervalos de 3 años, se puede ver que en el periodo entre 2003 – 2005 la prevalencia global de *E. coli* BLEE era del 2,6%; mientras que en 2006 – 2008 fue del 7,8% y en 2015 – 2018 llegó al 21,1%. Esto supone un aumento de prevalencia de 8 veces en las dos últimas décadas (7). En cohortes españolas, se estableció una prevalencia de E-BLEE en adultos de entre el 3,7% y el 7,4% en la última década (5).

Estos hallazgos sugieren que la presencia de *E. coli* productora de BLEE está aumentando de manera preocupante en el entorno comunitario. Y precisamente por el riesgo de colonización intestinal persistente y la posible transferencia horizontal de genes de BLEE a otras bacterias dentro de la microbiota intestinal humana, asociada a su resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles, hace pensar que el mundo puede estar acercándose a la peor fase de una “era post-antibiótica”, en la que infecciones comunes que se podían tratar fácilmente, no responderán a los medicamentos existentes (7). Con todos estos datos, y en las peores proyecciones, se estima una prevalencia global de E-BLEE del 43% en 2030, lo que supondría un aumento anual del 1,5%. En este caso, se plantearía un escenario futuro en el que los carbapenémicos tendrían que ser utilizados con frecuencia como tratamiento empírico para infecciones bacterianas, y no solo en pacientes con factores de riesgo reconocidos para ser portadores, como es la situación actual (8).

Por todo esto, vigilar la presencia de estos microorganismos en centros sanitarios es fundamental para la prevención y el control de las infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR). De forma rutinaria, en los hospitales se llevan a cabo cribados de portadores de MMR en pacientes ingresados en unidades de mayor riesgo, como son Unidades de Cuidados Intensivos, Hematología u Oncología. Sin embargo, no se realizan cribados en los estudiantes, pese a que también están en contacto con los pacientes y expuestos al ambiente hospitalario (9).

Nuestro estudio consiste en un cribado anónimo y voluntario de estudiantes de medicina y biomedicina de la Universidad de Cantabria, realizado entre marzo y abril de 2025. Se recogieron frotis rectales de los estudiantes, que fueron posteriormente sembrados en medios de cultivos selectivos para la detección de bacterias productoras de BLEE. Además, la toma de muestras se acompañó de un breve formulario en el que se recogieron datos demográficos y posibles factores de riesgo.

# I. MÉTODO

Estudio trasversal y descriptivo sobre la prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE en población universitaria. Para la elaboración del estudio se siguió la lista de verificación para estudios transversales Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (10).

## 1. Recogida de datos

El estudio se planteó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, incluyendo como participantes a estudiantes voluntarios de los Grados de Medicina y Ciencias Biomédicas, así como profesores, personal de la de la facultad y familiares de los estudiantes. En total, el estudio se realizó sobre muestras de 93 participantes recogidas entre marzo y abril de 2025. Para la participación, los voluntarios leyeron una hoja informativa sobre el proyecto (ver Anexo1) y firmaron un consentimiento informado (ver Anexo 2), rellenaron un formulario y recibieron material e instrucciones para la auto-toma de un frotis rectal, de forma que se introdujese una torunda unos 3 a 5 centímetros en el recto y se girase de 5 a 10 segundos. En cuanto al cuestionario, se recogieron datos sobre sexo y grupo al que pertenecen (medicina, biomedicina u otro), lugar de residencia, viajes al extranjero, datos de salud (hospitalización, toma de antibiótico u otros), contacto con animales, tipo de agua que beben, lavado de manos y tipo de dieta (ver Anexo 3).

Además, y de forma no relacionada con los datos recogidos, se pidió una dirección de correo electrónico a la que poder enviar los resultados una vez finalizado el estudio, con intención de informar del estado de portador y concienciar sobre la importancia del tema a tratar.

## 2. Microbiología

La toma de muestras se realizó empleando hisopos de transporte con medio AMIES (Citoswab) (11) y se sembraron en placas agar Brilliance™ ESBL (Oxoid) (12). Se trata de una placa cromogénica diseñada para la detección de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido. De este modo se detectan *E. coli* productora de BLEE, que expresa tanto galactosidasa como glucuronidasa y por tanto se obtienen colonias azules; así como el grupo bacteriano *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter* (KESC), que expresa solo galactosidasa, obteniéndose colonias verdes. En el caso de *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*, no se usa ningún cromógeno, pero pueden desaminar el triptófano de forma que se

obtienen colonias de tono tostado con halo marrón. El medio contiene cefpodoxima combinada con antibióticos adicionales, de forma que se inhibe el crecimiento de la mayoría de las *Enterobacteriaceae* no productoras de BLEE. Las torundas también se sembraron en placas de MacConkey a modo de control de correcta toma de muestra. Todas las placas se incubaron a 37 °C y se hizo una primera lectura a las 24h. En caso de no hallarse crecimiento, se volvieron a incubar durante 24h más, realizándose la lectura final a las 48h desde la siembra. Los participantes con muestras sin crecimiento en las placas de MacConkey y BLEE fueron excluidos del análisis final.

Posteriormente, las colonias halladas en las placas BLEE se aislaron en placas de MacConkey, y a partir de estas se realizó la identificación mediante Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time Of Flight (MALDI-TOF).

Las colonias identificadas como Enterobacteriales fueron caracterizadas mediante un antibiograma de discos para gram negativos siguiendo la metodología y control de calidad del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), que se interpretó siguiendo sus puntos de corte (versión 15.0) (13). La detección presuntiva de BLEE se realizó mediante la prueba de sinergia de doble disco. Para esta, los discos de cefotaxima, ceftazidima y cefepima se situaron a una distancia de 20-25 mm (centro a centro) del disco de amoxicilina-ácido clavulánico. La ampliación del halo de inhibición de cefotaxima, ceftazidima o cefepima en la zona próxima al disco con amoxicilina-ácido clavulánico (sinergia) se considera presuntiva de BLEE. Además, para la confirmación fenotípica de BLEE se realizó, un test de inmunoensayo para la detección rápida de los grupos 1, 2, 8, 9 y 25 CTX-M de  $\beta$ -lactamasas (NG-Test® CTX-M Multi) (14).

Las colonias identificadas como *Pseudomonas* spp, fueron caracterizadas mediante un antibiograma de discos para gram negativos no fermentadores, también siguiendo la metodología de EUCAST (versión 15.0) (13).

Por último, y una vez finalizado el estudio, se envió una comunicación a los participantes sobre el resultado de su estado de portador o no, así como una breve explicación del significado de los resultados.

### 3. Análisis estadístico

Dado el número limitado de casos positivos identificados en nuestro estudio, el análisis estadístico formal presenta limitaciones. Con una prevalencia tan baja, la potencia estadística para detectar asociaciones significativas con los factores de riesgo evaluados se ve comprometida. Por lo tanto, se ha optado por presentar los

resultados de forma descriptiva, enfatizando la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral para confirmar o refutar posibles asociaciones.

## 4. Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Proyectos de Investigación de la Universidad de Cantabria, con referencia 000230 (ver Anexo 4). Los participantes recibieron una hoja de información con los datos del estudio, y firmaron un consentimiento informado, que se puede revocar en cualquier momento del estudio. Además, las muestras obtenidas se trataron de forma anónima manteniendo la privacidad de los participantes, de forma que solo cada voluntario pudo conocer la numeración de su propio hisopo.

## II. RESULTADOS

En el estudio transversal realizado participaron 93 voluntarios, de los cuales se excluyeron 4 por no presentar crecimiento en el cultivo control con placa de MacConkey, obteniendo finalmente muestras de 89 voluntarios sobre las que realizar el estudio.

Se obtuvo crecimiento bacteriano en placas agar Brilliance™ ESBL en 15 muestras (16,9%). En 5 de ellas (5,6%) crecieron colonias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* (*Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae complex* y *Morganella morganii*), en 9 (10,1%) crecieron colonias pertenecientes a la familia *Pseudomonadaceae*, y en una (1,1%) crecieron ambos tipos de colonias (*Enterobacter cloacae complex* y *Pseudomonas fragi*). Los resultados se muestran en la Tabla 1, junto con la identificación realizada mediante MALDI-TOF.

Finalmente, 3 de las muestras resultaron positivas en test NG-Test® CTX-M Multi, confirmando la presencia de BLEEs de la familia CTX-M de los 5 grupos más relevantes (1, 2, 8, 9 y 25), siendo este tipo de BLEE las más frecuentes. Esto supone una prevalencia del 3,4%. Ver Tabla 1.

Tabla 1: Crecimientos obtenidos en la siembra de placas agar Brilliance™ ESBL

Nº placa ESBL	MALDI-TOF	CTX-M M
012	<i>Proteus vulgaris</i>	NEGATIVO
015	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
016	<i>Escherichia coli</i>	<b>POSITIVO</b>
034 (azul)	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	NEGATIVO
034 (blanca)	<i>Pseudomonas fragi</i>	NA
035	<i>Proteus vulgaris</i>	NEGATIVO
054	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
060	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
065	<i>Escherichia coli</i>	<b>POSITIVO</b>
078	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
079	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
084	<i>Pseudomonas putida</i>	NA
108	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
117	<i>Pseudomonas putida</i>	NA
121	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
125	<i>Morganella morganii</i>	<b>POSITIVO</b>

NA: no aplicado

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en el antibiograma de los crecimientos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. Destaca la resistencia a ampicilina y cefuroxima compartida por todos los microorganismos; así como la sensibilidad a los carbapenémicos. En los crecimientos de la familia *Pseudomonadaceae*, la totalidad de los aislados resultaron ser sensibles a todos los antibióticos estudiados, por lo que no se adjunta el antibiograma.

Tabla 2: Antibiograma de los Enterobacterales identificados

ATB	012: <i>Proteus vulgaris</i>		016: <i>E. coli</i> BLEE		034 (azul): <i>Enterobacter cloacae</i> complex		035: <i>Proteus vulgaris</i>		065: <i>E. coli</i> BLEE		125: <i>Morganella morganii</i> BLEE	
	RDO	INT	RDO	INT	RDO	INT	RDO	INT	RDO	INT	RDO	INT
AMP	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R
AMC	22	S	22	S	8	R	25	S	17	R	6	R
TZP	0,5	S	1	S	>256	R	0,38	S	32	R	1,5	S
CXM	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R	6	R
FOX	26	S	32	S	6	R	27	S	25	S	12	R
CTX	28	S	6	R	6	R	34	S	6	R	20	S
CAZ	32	S	20	SEI	6	R	34	S	22	S	20	SEI
FEP	36	S	20	R	30	S	34	S	10	R	30	S
IPM	26	S	32	S	24	S	28	S	30	S	20	SEI
MPM	0,064	S	0,032	S	0,19	S	0,064	S	0,023	S	0,25	S
AK	22	S	24	S	22	S	20	S	20	S	20	S
CN	18	S	22	S	18	S	18	S	17	S	17	S
TOB	16	S	20	S	18	S	18	S	15	R	18	S
NA	24	NA	36	NA	25	NA	23	NA	30	NA	20	NA
CIP	28	S	44	S	32	S	35	S	34	S	34	S
COL	>32	R	1	S	>32	R	>32	R	1,5	S	>32	R

ATB: antibiótico. RDO: resultado. INT: interpretación. AMC: amoxicilina/ácido clavulánico. AMP: ampicilina. CXM: cefuroxima. CTX: cefotaxima. FOX: cefoxitina. CAZ: ceftazidima. CN: gentamicina. TOB: tobramicina. AK: amikacina. IPM: imipenem. NA: ácido nalidíxico. CIP: ciprofloxacino. MPM: meropenem. TZP: piperacilina / tazobactam. COL: colistina. R: resistente. S: sensible. SEI: sensible a exposición incrementada. Los resultados para los antibióticos AMC, AMP, CXM, CTX, FOX, CAZ, FEP, CN, TOB, AK, IPM, NA y CIP se expresan como el tamaño en mm del halo obtenido. En los antibióticos MPM, TZP y COL se expresa como la CMI obtenida mediante tiras de gradiente.

Las características de los voluntarios en relación con el estado de portador de microorganismos multirresistentes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Características de los voluntarios con relación a su estado de portador de E- BLEE

	Total (%)	Portador MR (%)	No portador MR (%)
<b>n</b>	89	3 (3,4)	86 (96,7)
<b>Sexo</b>			
Femenino	66 (74,2)	2 (66,7)	64 (74,4)
Masculino	23 (25,8)	1 (33,3)	22 (25,6)
Otro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Grupo</b>			
Medicina	49 (55,1)	2 (66,7)	47 (54,7)
Biomedicina	25 (28,1)	1 (33,3)	24 (27,9)
Otro	11 (12,4)	0 (0,0)	11 (12,8)
<b>Viajes (*)</b>			
Fuera de Europa	32 (36,0)	2 (66,7)	30 (34,9)
En Europa	60 (67,4)	2 (66,7)	58 (67,4)
No	10 (11,2)	0 (0,0)	10 (11,6)
<b>Salud (*)</b>			
Hospitalización (último año)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
Antibiótico (últimos 3 meses) (**)	24 (27,0)	0 (0,0)	24 (27,9)
<i>Amoxicilina</i>	4 (4,5)	0 (0,0)	4 (4,7)
<i>Amoxicilina/clavulánico</i>	5 (5,6)	0 (0,0)	5 (5,8)
<i>Azitromicina</i>	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (2,3)
<i>Fosfomicina</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
<i>Ciprofloxacino</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
<i>Levofloxacino</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Claritromicina</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
Ninguna de las anteriores	62 (69,7)	3 (100)	59 (68,6)

	Total (%)	Portador MR (%)	No portador MR (%)
<b>Animales (*)</b>			
Mascota	44 (49,4)	2 (66,7)	42 (48,8)
Contacto habitual	11 (12,4)	0 (0,0)	11 (12,8)
Entorno rural	13 (14,6)	0 (0,0)	13 (15,1)
No contacto con animales	32 (36,0)	1 (33,3)	31 (36,0)
<b>Agua (*)</b>			
Del grifo	66 (74,2)	2 (66,7)	64 (74,4)
Del grifo purificada	5 (5,6)	0 (0,0)	5 (5,8)
Embotellada	27 (30,3)	1 (33,3)	26 (30,2)
Manantial o fuente	4 (4,5)	0 (0,0)	4 (4,7)
<b>Lavado de manos (*)</b>			
Agua	7 (7,9)	1 (33,3)	6 (7,0)
Agua y jabón	73 (82,0)	2 (66,7)	71 (82,6)
Alcohol	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
No siempre	10 (11,2)	0 (0,0)	10 (11,6)
<b>Dieta</b>			
Carne normalmente	67 (75,3)	1 (33,3)	66 (76,7)
Carne a veces	20 (22,5)	2 (66,7)	18 (20,9)
Vegetariana	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (2,3)
Vegana	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

(\*): pregunta de respuesta múltiple

(\*\*): 7 de los voluntarios que tomaron antibiótico no indicaron cuál.

### III. DISCUSIÓN

#### 1. Infecciones por E-BLEE

Los portadores de E-BLEE normalmente son asintomáticos. Sin embargo, hay una asociación entre el estado de portador y las infecciones por E-BLEE (15), y estas tienen peor pronóstico que las producidas por las cepas sensibles a betalactámicos. Algunas de estas infecciones pueden ser infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones intra-abdominales o sepsis. En el caso de esta última, la mortalidad es tres veces mayor en los casos producidos por *E. coli* BLEE que en las infecciones por cepas no productoras de BLEEs (16). Por tanto, es de gran importancia prevenir este tipo de infecciones, así como la transmisión de estas bacterias y detectar los factores de riesgo para poder tratar de entrada con fármacos adecuados, como pueden ser los carbapenémicos.

#### 2. Prevalencia E-BLEE

A nivel global, en el meta-análisis realizado en 2021 (7) en el que se incluyeron estudios entre 2000 y 2020, se muestra una prevalencia global de E-BLEE del 16,5% en la comunidad, lo que supone que una sexta parte de la población mundial es portadora de estos microorganismos. La zona con mayor prevalencia identificada en el estudio fue el sudeste asiático (27%) y la de menor prevalencia fue Europa (6,0%). Si se observa por países, encontramos con mayor prevalencia Tanzania (76,3%), Vietnam (75,1%), Laos (70,2%), China (58,5%), Tailandia (56,1%), Egipto (45,1% y Líbano (38,5%).

En España, los resultados observados en el meta-análisis realizado en 2024 (8) en el que se incluyeron estudios de diferentes regiones de España entre 2001 y 2020, mostraron una prevalencia de portadores de Enterobacteriales productores de BLEE en la comunidad del 5,8%.

En el caso del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander, donde realizan las prácticas los estudiantes de medicina voluntarios en el estudio, se objetiva que la presencia de *E. coli* BLEE ha ido aumentando a lo largo de los años. La prevalencia global entre los pacientes, tanto ingresados, como los vistos en consultas externas, en urgencias y en centros de atención primaria ha aumentado progresivamente desde 2017 donde se encontraba en un 7,8%, hasta 2024 alcanzando un 10,1%. En la Figura 1 reproducida desde el Informe de Sensibilidad Antimicrobiana de 2024 del Servicio de Microbiología del HUMV, se representa la evolución de *E.coli* BLEE sobre el total de pacientes con *E. coli* a lo largo de los años.



Figura 1: Evolución incidencia de *E. coli* productor de BLEE, reproducido del Informe de Sensibilidad Antimicrobiana 2024 del Servicio de microbiología HUMV

### 3. Resultado del estudio

En nuestro estudio se ha encontrado una prevalencia de portadores de Enterobacteriales productores de BLEE del 3,4%, ligeramente por debajo de la media nacional española (5,8%) observada en el meta-análisis de 2024 (8). La diferencia objetivada puede deberse al limitado tamaño muestral, a los métodos seguidos, y a los criterios de inclusión y exclusión del estudio en comparación con otros realizados con anterioridad.

### 4. Factores de riesgo

Por el limitado número de positivos, no se ha podido realizar un análisis estadístico para comprobar la asociación o no de las determinadas características de los voluntarios con la presencia de E-BLEE. Por tanto, no podemos establecer claros factores de riesgo. Sin embargo, en otros trabajos (8), se ha visto que haber viajado a zonas de alta prevalencia de E-BLEE, el consumo de antibióticos y vivir en centros urbanos se asocian con el estado de portador. En nuestro caso, de forma anecdótica y sin poder ser generalizado debida a la limitación del tamaño muestral, es destacable que uno de los voluntarios portadores de *E. coli* BLEE, había realizado un viaje al Líbano, tratándose este de uno de los países con mayor prevalencia de E-BLEE (38,5%), como previamente se comentó; remarcando en el cuestionario haber sufrido clínica digestiva de dos meses de evolución tras el viaje.

## 5. Organismos con resistencias intrínsecas

En nuestro estudio, además de la identificación de 2 *E. coli* BLEE y 1 *Morganella morganii* BLEE, se obtuvieron crecimientos pertenecientes a la familia *Pseudomonadaceae* (*P. aeruginosa*, *P. fragi* y *P. putida*), *Proteus vulgaris* y *Enterobacter cloacae complex*. Estas apariciones no suponen un estado de portador de MMR, sino que son especies intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos.

El grupo *Pseudomonas* spp. posee mecanismos intrínsecos de resistencia a betalactámicos como aminopenicilinas, incluyendo las penicilinas combinadas con ácido clavulánico; y también a las cefalosporinas. Los mecanismos de resistencia incluyen la producción de betalactamasas inducibles, como la AmpC o bombas de eflujo, entre otros (17). Las placas utilizadas para el estudio contienen cefpodoxima, una cefalosporina de tercera generación, por lo que su crecimiento *per se* no implica que las cepas observadas sean multirresistentes, ya que es habitual estar colonizado por pseudomonas. Por otro lado, en los últimos años ha habido un aumento de resistencia en las pseudomonas, por nuevos mecanismos adquiridos, como enzimas de transmisión horizontal como OXA-2 u OXA-10, por mutaciones en los centros catalíticos de la AmpC, sobreexpresión de las bombas de eflujo, o mutaciones de las dianas de los  $\beta$ -lactámicos (18). Sin embargo, tras realizar el antibiograma de las colonias obtenidas en nuestro estudio y obtener resultados de S (sensible) o SEI (sensible a exposición incrementada) a todos los antibióticos testados, podemos decir que dichos crecimientos de *Pseudomonas* spp. no se corresponden con colonias multirresistentes.

El género *Proteus*, a diferencia de las pseudomonas, no produce betalactamasas de tipo AmpC, sino que el mecanismo de resistencia intrínseco se basa en las betalactamasas cromosómicas que les confiere resistencia a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. Estas bacterias también pueden adquirir betalactamasas plasmídicas, adquiriendo así otras resistencias antibióticas (19). En las cepas obtenidas en nuestro estudio, en ambos crecimientos de *P. vulgaris*, podemos suponer que se trata de los mecanismos intrínsecos de resistencia, ya que en el antibiograma solo presentan resistencia a ampicilina y a cefuroxima, y son sensibles al resto de cefalosporinas, por lo que no sugieren ningún otro tipo de resistencia adquirida. Además, se confirma la ausencia de BLEE de tipo CTX-M mediante la negatividad de la prueba rápida CTX-M Multi.

El crecimiento de *Enterobacter cloacae complex* se explica por la presencia de una AmpC cromosómica, que en ocasiones se puede desreprimir o hiperexpresar. Se descarta la presencia de BLEE por la no aparición de sinergia de doble disco, junto con la sensibilidad a cefepime. Además, se confirmaría la no presencia de BLEE por la negatividad en la prueba rápida CTX-M Multi. En cualquier caso, este tipo microorganismo desreprimido o hiperexpresado no se consideraría MMR desde el punto de vista de control de infección.

Por tanto, pese a que hubo crecimiento en 15 de las placas cromogénicas selectivas, podemos excluir estos casos comentados de forma que no cuentan para la prevalencia observada.

## 6. Consumo de antibióticos

Como dato a destacar en los resultados del formulario, se observa que el 27% de los voluntarios habían tomado antibiótico en los últimos tres meses, lo que supone casi un tercio de la población. Según la Caracterización del Consumo de Antibióticos del Sistema de Información del Sistema Nacional de Salud (SNS) en 2021, el consumo de antibióticos ha ido disminuyendo a lo largo de los años desde 2018, siendo la dosis por habitante y día (DHD) de 13,1 en 2018, descendiendo hasta 11,6 en 2021. Sin embargo, el consumo sigue siendo muy alto, ya que el 20,5% de la población recibió al menos un envase de antibiótico en 2021. Por franjas de edad, y en la que incluimos principalmente en este estudio (entre 15 y 64 años) el porcentaje se sitúa en un 19,2%. Si acotamos la edad entre 20 y 24 años, el porcentaje asciende a algo más del 20%. Por tanto, en nuestro estudio encontramos una prevalencia superior a la observada en la población española en 2021. Los grupos antibióticos más usados en la franja de edad entre 15 y 34 años fueron las penicilinas (un 58% en varones y 51% en mujeres del total de antibióticos usados), representadas en nuestro estudio por amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico. También es reseñable el uso de tetraciclinas en dicho grupo de edad, suponiendo alrededor del 20%, frente al resto de grupos que se sitúa entre el 3-7%. En cambio, las tetraciclinas no se ven representadas en nuestro estudio, ya que ningún voluntario indicó haber tomado antibióticos pertenecientes a este grupo. Estos datos proceden de BDCAP-Base de Datos Clínicos de Atención Primaria a partir de una muestra aleatoria de 5 millones de historias clínicas de atención primaria, registrados en el año 2021 en 17 Comunidades Autónomas (20).

## 7. Recomendaciones para portadores

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se hace cribado de portadores de BLEE y/o carbapenemasas en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Dicho cribado se hace con dos objetivos: primero evitar que se extiendan las resistencias mediante el aislamiento de los pacientes; y segundo, poder hacer un tratamiento dirigido en caso de una posible infección por dichos microorganismos. Este cribado, en cambio, no se realiza en el personal sanitario ni en los estudiantes, independientemente del servicio en el que realicen su labor, pudiendo suponer una vía de diseminación de microorganismos resistentes. Sin embargo, y dado que la descolonización hoy en día no se realiza, los voluntarios portadores no deben tomar acción, más que ser conocedores y prevenir la

transmisión mediante el lavado correcto de manos y seguir las medidas higiénico-sanitarias establecidas en los centros sanitarios.

## IV. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio transversal muestran una prevalencia del 3,4% de portadores de Enterobacteriales productores de BLEE en una cohorte de estudiantes del área de la salud. Este hallazgo se sitúa ligeramente por debajo de la media nacional. Las principales limitaciones del estudio fueron el moderado tamaño muestral, y el bajo número de casos positivos, que no permitieron establecer relación entre los datos epidemiológicos y el estado de portador, dificultando la identificación de factores de riesgo. El crecimiento de otras bacterias no BLEE (*Pseudomonas* spp. y *Proteus vulgaris*) se interpretó como resultado de mecanismos de resistencia intrínsecos y no se consideró indicativo de multirresistencia adquirida. No obstante, cabe destacar el elevado porcentaje de participantes (27%) que refirieron haber tomado antibióticos en los meses previos. Estos datos refuerzan la necesidad de vigilancia activa y de estrategias educativas sobre el uso racional de antibióticos en población joven, así como de estudios más representativos de la población para establecer los factores de riesgo asociados.

## V. REFERENCIAS

1. Vaga S, Lee S, Ji B, Andreasson A, Talley NJ, Agréus L, et al. Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
2. Gupta M, Didwal G, Bansal S, Kaushal K, Batra N, Gautam V, et al. Antibiotic-resistant Enterobacteriaceae in healthy gut flora: A report from north Indian semiurban community. *Indian Journal of Medical Research*. 2019 Feb 1;149(2):276–80.
3. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. Ango TS, Gelaw NB, Zegene GM, Teshome T, Getahun T. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of bacteria isolated from the hands of housemaids in Jimma City, Ethiopia. *Front Public Health*. 2023;11.
5. López-Siles M, Moure Z, Muadica AS, Sánchez S, Cruces R, Ávila A, et al. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales in healthy Spanish schoolchildren. *Front Microbiol*. 2023;14.
6. Payo Martínez A, Marín García B, Cardona Arias A, Martínez Cifre B, Aranda Rife E, Martín Rubio I, et al. I-027 - RIESGO DE INFECCIÓN POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN INGRESOS HOSPITALARIOS [Internet]. Vol. 221, *Rev Clin Esp. Espec Congr*; 2021. Available from: <https://www.revclinesp.es>.
7. Bezabih YM, Sabiiti W, Alamneh E, Bezabih A, Peterson GM, Bezabhe WM, et al. The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. Vol. 76, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2021. p. 22–9.
8. Munté Muñoz G, Lopez Montesinos I, Padilla León E, Ramírez Marinero AE, Montero M, Sorli L, et al. Prevalence, risk factors for and trends in faecal colonisation by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-PE) in the community in Spain: A cross-sectional study and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2024.
9. Smelikova E, Drevinek P, Nyc O, Brajerova M, Tkadlec J, Krutova M. To screen or not to screen medical students for carriage of multidrug-resistant pathogens? *Journal of Hospital Infection*. 2023 Oct 1;140:15–23.
10. STROBE-checklist-v4-cross-sectional.
11. Citotest. (2023). Citoswab® – Transport Swab with Amies Medium. <https://www.citotest.com/>.

12. Oxoid. (2023). Brilliance™ ESBL Agar Product Information. Thermo Fisher Scientific. <https://www.thermofisher.com>.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. 2025 [cited 2025 May 21]; Available from: <https://www.eucast.org>.
14. NG Biotech. (2023). NG-Test® CTX-M MULTI Instructions for Use. <https://www.ngbiotech.com>.
15. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, Büke Ç, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4512–7.
16. Melzer M PI. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *Journal of Infection*. 2007 Sep;55(3):254–9.
17. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Bešli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. Vol. 30, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2024. p. 469–80.
18. Oliver A, Arca-Suárez J, Gomis-Font MA, González-Pinto L, López-Causapé C. Emerging resistance mechanisms to newer  $\beta$ -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2025.
19. Cynthia Rodríguez MRBPSCJJPSCVAF y GG. Resistencia enzimática a betalactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. 2005.
20. Sistema de Información del SNS. Caracterización del consumo de antibióticos (J01). 2023.

## VI. AGRADECIMIENTOS

A todos los voluntarios, que han vencido sus miedos para ayudarme en este trabajo.

A mis tutores: Félix, por estar, y soñar que todo es posible, y a Sergio, por hacer que todo sea posible.

A Laura y a Samuel, que me han enseñado y hecho un hueco en su laboratorio.

A mi familia: mis padres, mi abuela, mi hermano y Samuel. Por darme la mano en cada vertiginoso paso de esta escalera. Por vuestra paciencia, cariño y dedicación incondicionales. Por hacer todo lo que estaba a vuestro alcance y también lo que no, si eso podía ayudarme.

A mi familia de Santander: a vosotras, por ser y ocurrir en esta bendita conjunción astral.

Y a mí, por llegar.

Gracias.

# ANEXOS

## Índice de anexos

*Anexo 1: Hoja informativa del estudio*

*Anexo 2: Consentimiento informado*

*Anexo 3: Formulario asociado al estudio*

*Anexo 4: Certificado del Comité de Ética de Proyectos de Investigación*

### **HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO:**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** *Estudio de bacterias resistentes en tracto intestinal de individuos sanos*

**INVESTIGADORES:** Celia Fernández Pérez, estudiante de TFG junto con Félix Javier Sangari García y Sergio García Fernández como directores.

**CONTACTO:** [cfp261@alumnos.unican.es](mailto:cfp261@alumnos.unican.es)

**CENTRO DE TRABAJO DEL INVESTIGADOR:** Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina.

#### **1. INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para facilitarle la información correcta y suficiente sobre el estudio de investigación que llevaremos a cabo. Nuestra intención es que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no que sus datos se incluyan en nuestro estudio. Para ello, le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, de forma que podamos aclararle las dudas que le puedan surgir.

#### **2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es totalmente **voluntaria**, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento.

#### **3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Debido al aumento de resistencias bacterianas, y el gran problema de salud a nivel mundial que esto supone, planteamos un estudio consistente en la investigación de las **bacterias propias del tracto intestinal** en individuos sanos, así como sus **patrones de resistencia** a diferentes antibióticos. La información requerida se obtendrá mediante un **formulario** que se le facilitará con intención de recoger datos epidemiológicos. Así mismo, se estudiarán **muestras** proporcionadas por los participantes. Con esta información conoceremos la prevalencia de las bacterias en cada individuo, y los factores asociados a la presencia o no de éstas, y las resistencias antibióticas que puedan tener, de forma que podamos promover una **concienciación** de dicho problema.

Debe conocer además que, aunque se recojan sus datos, en el estudio no figurará ninguna información que pueda identificarle, puesto que los someteremos a un proceso de **anonimización** de manera que nadie externo al proyecto pueda relacionarla con el mismo.



Nº torunda:

**FORMULARIO ASOCIADO AL ESTUDIO**

En este formulario se recogen **datos epidemiológicos** de forma **anónima** para conocer los factores de riesgo asociados a la presencia de bacterias resistentes en el tracto intestinal.

**¡Recuerda el número de tu torunda!** Solo tú sabrás cuál es la tuya. Lo usaremos para correlacionar los datos del cuestionario con la muestra, pero nunca con tu nombre o identidad.

\*En caso de que prefieras rellenarlo online, escanea el siguiente QR:



Formulario online

**1. Sexo:**

- Femenino
- Masculino
- Otro

**2. Grupo al que perteneces:**

- Medicina
- Biomedicina
- Otro: \_\_\_\_\_

**3. Lugar de residencia (localidad, y tipo de vivienda)**

\_\_\_\_\_

**4. ¿Has realizado algún viaje internacional en los últimos 3 años? ¿Dónde?**

- Sí, fuera de Europa
- Sí, en Europa
- No
- Otro: \_\_\_\_\_

**5. En relación con tu salud:**

- He tenido alguna hospitalización en el último año
- He tomado tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses. ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- Ninguna de las anteriores
- Otra: \_\_\_\_\_

**6. En relación con los animales:**

- Tengo mascotas
- Tengo contacto habitual con animales
- Vivo en un entorno rural
- No tengo contacto con animales
- Otro: \_\_\_\_\_

**7. ¿Qué tipo de agua bebes?**

- Agua del grifo
- Agua del grifo purificada
- Agua embotellada
- Agua de manantial o fuente

**1. Lavado de manos después de ir al baño:**

- Con agua
- Con agua y jabón
- Con alcohol
- No siempre me lavo las manos después

**2. Tipo de dieta:**

- Como carne normalmente
- Como carne de vez en cuando
- Dieta vegetariana
- Dieta vegana
- Otra: \_\_\_\_\_

**3. Algún otro dato que consideres de interés:**

---

---

En caso de que quieras recibir los resultados por correo electrónico\* escanea este QR:



\*Siempre de manera anónima, asociados solo al número de torunda.

¡Mil gracias por tu participación!



## COMITÉ DE ÉTICA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Dña. Susana Rojas Pernia, en calidad de Presidenta del citado Comité,

### CERTIFICA

Que una vez analizada por este Comité la solicitud presentada por **Celia Fernández Pérez y Félix Javier Sangari García** referente al **Trabajo Fin de Grado** con código interno **000230** y título:

#### **Estudio de bacterias resistentes en tracto intestinal de individuos sanos**

Se estima que el citado proyecto cumple con los requisitos éticos necesarios de idoneidad en relación con los objetivos del estudio y contempla el cumplimiento de la normativa en vigor en el ámbito de estudio en el que la investigación se enmarca.

Razones por las que este Comité ha decidido por unanimidad **valorar positivamente** el Proyecto, considerando que se ajusta a las normas éticas esenciales requeridas por la legislación en vigor, y quedando constancia de esta decisión en el Acta de la reunión **Ordinaria** del Comité celebrada el **12/2/2025**.