

**COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE Vs. E. COLI
NO BLEE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA
GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA, EN EL PERÍODO 2021**



AUTORES

JULIO CESAR CONTRERAS PASIMINIO

LUIS FRANCISCO SARAY RICARDO

DINNO FERNANDEZ CHICA, MD, INTERNISTA INFECTÓTOLO
Asesor científico

GINA NAVARRO BAENE, FT, DOCTORA CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
Asesor metodológico

**UNIVERSIDAD LIBRE DE BARRANQUILLA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BARRANQUILLA, JUNIO, 2022**

NOTA DE ACEPTACIÓN

JURADO

JURADO

PRESIDENTE DEL JURADO

Junio, 2022

DEDICATORIA

A nuestras familias por ser el apoyo durante el desarrollo de la especialización, a los docentes por su dedicación y paciencia. A nuestros pacientes por permitirnos aprender personal y profesionalmente cada día.

Julio Contreras Pasiminio

Luis Francisco Saray Ricardo

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Libre que nos abrió las puertas para tan excelente crecimiento personal y profesional.

A los docentes de cada rotación que día a día hicieron parte de nuestro crecimiento.

A nuestra tutora, por sus importantes enseñanzas y ser guía durante el proceso y desarrollo de este trabajo de grado.

A los pacientes que nos hacen amar la Medicina Interna y permiten la realización de investigación en salud para un mayor conocimiento de la población colombiana.

Julio Contreras Pasiminio

Luis Francisco Saray Ricardo

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	8
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	12
1. PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	14
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	14
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. PROPÓSITO.....	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
5. HIPÓTESIS.....	22
6. MARCO DE REFERENCIA.....	23
6.1 ESTADO DEL ARTE	23
6.1.1. Estudios nacionales.....	23
6.1.2. Estudios internacionales.....	24
6.2 MARCO TEÓRICO	27
6.2.1 Generalidades.....	27
6.2.2 Epidemiología.....	28
6.2.3 Características microbianas del <i>E. coli</i>	29
6.2.4 Factores de riesgo para adquisición de E. coli Blee.....	29
6.2.5 Betalactámicos.....	29
6.2.6 Mecanismos de resistencia adquirida a betalactámicos.....	32
6.2.7 Betalactamasas de espectro extendido.....	36
6.2.8 Detección y caracterización de las enterobacterias productoras de BLEE	39
6.3. MARCO LEGAL.....	43
6.3.1 Contexto internacional	43
6.3.2 Contexto nacional – Colombia	44
6.4 MARCO CONCEPTUAL.....	45
7. DEFINICIÓN DE VARIABLES	48
7.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LA VARIABLE EN ESTUDIO:.....	48

7.2 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	49
8. ASPECTOS METODOLÓGICOS	52
8.1 ENFOQUE Y TIPO DE ESTUDIO	52
8.2 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA.....	53
8.2.1 Criterios de inclusión.....	53
8.2.2 Criterios de exclusión.....	53
8.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN.....	55
8.3.1 Variables específicas de estudio	55
8.3.2 Variables sociodemográficas y clínicas	55
8.3.3 Instrumentos.....	56
8.5 PROCEDIMIENTO, PLAN DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	57
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y AMBIENTALES	59
10. MECANISMOS DE DIFUSIÓN Y SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS.....	61
11. RESULTADOS	62
12. DISCUSIÓN	63
13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	68
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
15. ANEXOS	79
TABLAS	80
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES, n=271	80
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, n=271.....	81

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES, n=271	80
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, n=271.....	81

RESUMEN

Introducción: Uno de los mecanismos de resistencia bacteriana comúnmente identificado es la producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y las infecciones causadas por este microorganismo se asocian con una mayor tasa de mortalidad.

Objetivo: Determinar el comportamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE Vs. *E. coli* no BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica General del Norte en el periodo 2021 en la ciudad de Barranquilla

Metodología: Estudio descriptivo en pacientes con infecciones por *E. coli* BLEE Vs. *E. coli* no BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica General del Norte en el periodo 2021 en la ciudad de Barranquilla. Inclusión: Hospitalizados en cualquier servicio, con aislamiento de *E. coli* en orina o en sangre. Exclusión: Hospitalizados por infecciones diferentes a la *E. coli*, menores de 18 años. Fuente de la información: Historias clínicas. Para la tabulación de los datos se utilizó Microsoft Excel® versión 2019 y para el análisis estadístico SPSS® versión 21.0. Los resultados son expresados en medidas de tendencia central y dispersión, según la normalidad de los datos, para las variables cuantitativas, mientras que se utilizó frecuencia de casos y porcentajes para las variables cualitativas. Para prueba de hipótesis se utilizó chi² o t de student. Se contó con aprobación de Comité científico y Comité de ética institucional.

Resultados: 271 aislamientos fueron identificados. De ellos, 93 (34.3%) fueron BLEE. En este grupo, se obtuvo mediana de edad de 66 (50-78) años siendo masculino en 50.6% y aquellos no BLEE, tuvieron mediana de edad de 40 (25.72) años, con predominio de sexo femenino (82.6%), $p < 0.05$. En todos los pacientes predominó infección de foco urinario. Se identificó mortalidad en un 7.5% de

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE VS. E. COLI NO BLEE, EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA

los aislamientos BLEE y 7.3% de aquellos no BLEE, $p > 0.05$. Mayor mediana de días de antibiótico de 10 (6-19) y mayor mediana de días de estancia hospitalaria de 11 (6-19) fueron encontradas en el grupo BLEE con respecto a aquellos no BLEE, con diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: Existe similar prevalencia de aislamientos de *E.coli* BLEE con respecto a los datos descritos a nivel nacional. Una alta prevalencia de infecciones ocurre en la sexta década de la vida. Un alto número de aislamientos de E coli BLEE son descritas en orina, se debe considerar las bacteriurias asintomáticas para evitar el uso indiscriminado de antimicrobiano.

Palabras claves: Infección, bacteriemia, Escherichia coli, resistencia betalactámica

ABSTRACT

Introduction: One of the commonly identified mechanisms of bacterial resistance is the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and infections caused by this microorganism are associated with a higher mortality rate.

Objective: To determine the behavior of ESBL *E. coli* Vs. non-ESBL *E. coli* infections in patients hospitalized in the Clínica General del Norte in the period 2021 in the city of Barranquilla.

Methodology: Descriptive study in patients with ESBL *E. coli* infections vs. non-ESBL *E. coli* in patients hospitalized in the Clínica General del Norte in the period 2021 in the city of Barranquilla.

Inclusion: Hospitalized in any service, with isolation of *E. coli* in urine or blood. **Exclusion:** Hospitalized for infections other than *E. coli*, under 18 years. **Source of information:** Medical records.

For the tabulation of the data Microsoft Excel version 2019 was used and for the statistical analysis SPSS version 21.0. The results are expressed in measures of central tendency and dispersion, according to the normality of the data, for the quantitative variables; while the frequency of cases and percentages were used for the qualitative variables. For hypothesis testing, chi2 or t of student was used. It was approved by the Scientific Committee and Institutional Ethics Committee.

Results: 271 isolates were identified. Of these, 93 (34.3%) were ESBL. In this group, median age of 66 (50-78) years was obtained, being male in 50.6% and those without ESBL had a median age of 40 (25.72) years, with a predominance of female sex (82.6%), $p < 0.05$. Urinary focus infection was prevalent in all patients. Mortality was identified in 7.5% of the ESBL isolates and 7.3% of those non-ESBL, $p > 0.05$. Greater median antibiotic days of 10 (6-19) and greater median days of hospital stay of 11 (6-19) were found in the ESBL group with respect to those non-ESBL, with a statistically significant difference.

Conclusions: There is a similar prevalence of ESBL *E.coli* isolates with respect to the data described at the national level. A high prevalence of infections occurs in the sixth decade of life. A high number of isolates of ESBL *E. coli* are described in urine, asymptomatic bacteriuria should be considered to avoid indiscriminate use of antimicrobial.

Key words: Infection, bacteriemia, Escherichia coli, beta-lactam resistance

INTRODUCCIÓN

Uno de los mecanismos de resistencia bacteriana que más comúnmente se presenta con mucha frecuencia en nuestra práctica clínica cotidiana y de importancia en salud pública es mediante la producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (1). A comienzos de la década de los ochenta fue el principio del uso clínico de las cefalosporinas de tercera generación, también conocidas como oximino-cefalosporinas, las cuales eran resistentes a la acción de las betalactamasas circulantes en la época (SHV, TEM). No obstante, en 1982 se encontró en Alemania la primera betalactamasa (SHV-2) producida por *Klebsiella pneumoniae* capaz de hidrolizar estos antibióticos (2).

Posteriormente el mecanismo de resistencia se diseminó por todo el planeta; en 1989 se documentó la diseminación de una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) de tipo CTX-M en Suramérica (3), fue de tal crecimiento que hoy en día en Asia y América Latina ha llegado en algunos países de esta última región una frecuencia de 48 % para *E. coli* (4).

En Colombia se ha visto una prevalencia alta de gérmenes bacterianos productores de (BLEE) durante los últimos 10 años, documentando resultados diferentes según la zona geográfica estudiada. Es así como se conocen valores de prevalencia de BLEE en *Escherichia coli* del 40% en Caldas (5), 43% en Montería (6), 12,3% en Valledupar (7) y 57% en Bogotá (8).

Las infecciones causadas por este microorganismo se asocian con una mayor tasa de mortalidad (4), y aunque se dispone en los laboratorios de microbiología equipos automatizados y manuales que permiten detectar de manera temprana este fenómeno de resistencia, la caracterización epidemiológica de las infecciones por microorganismos productores de (BLEE); particularmente por *Escherichia coli*. Permite un mejor manejo empírico de la población expuesta a estos, lo que lleva a la disminución del fracaso terapéutico, la estancia hospitalaria, los costos de salud y mortalidad, los cuales son importantes factores relacionados con las infecciones por este tipo de microorganismos, y sobre los que constantemente se están desarrollando investigaciones para lograr el mejor impacto sobre los pacientes y el sistema de salud.

1. PLANTEAMIENTO Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En los últimos años, el advenimiento de mayor frecuencia de resistencia antimicrobiana por parte de los gérmenes Gram negativos principalmente las enterobacterias, representan un importante problema de salud pública (9,10). Se ha señalado que cerca de dos millones de infecciones graves ocurren por bacterias resistentes, con alta mortalidad asociada (11). En Latinoamérica y en Colombia, el panorama de resistencia es alarmante (12).

La resistencia de gérmenes como la *Escherichia coli* (*E. coli*) y la *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) es cada vez más frecuente (11,13). Su mecanismo fisiopatológico puede explicarse por una combinación de mecanismos, a partir de modificación en la permeabilidad de la membrana externa y otras de tipo enzimático, con producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y comúnmente asocian su resistencia hacia los aminoglucósidos y fluoroquinolonas (10,11,13,14). Dentro de las causas del aumento de esta resistencia, el uso indiscriminado de antibióticos y la automedicación son importantes factores (9).

Las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas pueden causar bacteriemias, infección de accesos venosos centrales, del tracto urinario, sitio operatorio, tracto respiratorio e inclusive, infecciones intraabdominales; siendo las bacteriemias y neumonía altamente comunes (10,15). Suelen tener limitada opción de tratamiento por lo que en oportunidades se necesita manejo farmacológico

antimicrobiano combinado (15). Suelen prolongar la estancia hospitalaria, implican mayores costos al sistema de salud, mayores tasas de falla terapéutica, muchos de los pacientes requieren ingreso a unidades de cuidados intensivos e inclusive aumenta la mortalidad asociada con su presentación (9,11,13,15). Se han descrito tasas de fatalidad crudas del 18-72% en pacientes que cursan con bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas (10), siendo la mortalidad más elevada en este tipo de infecciones (15).

Es por ello por lo que, organizaciones en diferentes países del mundo han ideado estrategias de vigilancia epidemiológica y protocolos de inicio de antibióticos con el fin de restringir un poco su uso y orientar su racionalización por los profesionales de la salud (9,11), así como al estudio constante de resistencia microbiológica, con el fin de intervenir sobre los factores de riesgo relacionados con su presentación e impactar sobre ellos para garantizar los mayores beneficios de los pacientes (11).

En Colombia, el estudio de la resistencia antimicrobiana inició hace algunos años considerando su alto impacto negativo en la salud de la población; sin embargo, aún continúan bajo estudio algunos factores asociados con su ocurrencia y el comportamiento de la población en cuanto a los desenlaces producidos, incluyendo la mortalidad. En el caribe colombiano y en Barranquilla, el alto número de casos de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas, principalmente la *E coli* BLEE, insta a su constante caracterización, por lo que surge la motivación de la realización del presente trabajo de investigación.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Por lo expuesto anteriormente, se plantean la siguiente pregunta problema:

¿Cuál es el comportamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE Vs *E. coli* no BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica General del Norte de Barranquilla, en el período 2021?

2. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por *E. coli* BLEE han aumentado drásticamente en todo el mundo, lo que constituye una gran preocupación a nivel de salud pública. En este sentido las enterobacterias productoras de BLEE fueron consideradas una prioridad crítica debido a su alta mortalidad por todas las causas y su alta prevalencia a nivel mundial en infecciones asociadas a la atención de la salud y adquiridas en la comunidad. En 2015, *Escherichia coli* productora de BLEE fue responsable de casi 300.000 infecciones en Europa y 9.000 muertes atribuibles (16).

El retraso en la instauración de una terapia eficaz puede influir en la mortalidad. De hecho, se ha demostrado que la demora en la terapia adecuada es un factor de riesgo de mortalidad en infecciones graves causadas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (17), además la fuente de la infección y las comorbilidades subyacentes del paciente también son factores asociados a mortalidad (18). Se ha demostrado que las infecciones causadas por gérmenes productores de BLEE tienen mayor impacto en la morbimortalidad del paciente, mayor resistencia a los antibióticos y aumento en los costos hospitalarios.

De acuerdo con lo anteriormente planteado, este proyecto de investigación pretende lograr una caracterización de las infecciones por *E. coli* BLEE en pacientes que ingresan en una institución privada, con el fin de conocer la frecuencia de su resistencia en la entidad, y con esto adquirir instrumentos que nos permitan tomar medidas que nos permitan prevenir y controlar la morbilidad y mortalidad.

Además, hay que considerar que esta investigación permitirá aportar los primeros datos estadísticos en la institución que permitan crear un pensamiento crítico y uso racional de antimicrobianos, además del manejo basado en evidencia de este tipo de microorganismo resistente con el fin de minimizar fallas terapéuticas, reducir estancia hospitalaria y minimizar costos intrahospitalarios.

3. PROPÓSITO

Las enterobacterias productoras de BLEE tienen una importante repercusión clínica y terapéutica a nivel mundial. Se hace necesario establecer el comportamiento a nivel local de este tipo de germen con el fin de reducir las complicaciones asociadas. En Barranquilla son escasos los estudios específicos que hagan una caracterización de la *E. coli* BLEE, en relación con las variables epidemiológicas de importancia clínica.

Las infecciones intrahospitalarias por *E. coli* BLEE han generado un gran impacto no solo desde el punto de vista patológico, sino también en cuanto al sistema de salud propiamente dicho, es por esto que la siguiente investigación en la clínica general del norte seccional Barranquilla, se realiza con el propósito de identificar distintas variables epidemiológicas que nos permitan conocer desde un punto de vista integral todos los matices concernientes a este tipo de proceso infeccioso, especialmente relacionados con las variables de mortalidad, comorbilidades asociadas, sitio de aislamiento microbiológico, días de estancia en unidad de cuidados especiales y hospitalización en sala general, entre otros.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE Vs. *E. coli* no BLEE, en pacientes hospitalizados en la Clínica General del Norte en el periodo 2021 en la ciudad de Barranquilla.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar los pacientes hospitalizados en la Clínica General del Norte en el periodo 2021 en la ciudad de Barranquilla, con infección por *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE, según las variables sociodemográficas (edad y género).
- Establecer las comorbilidades (Hta, diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, VIH, historia de cáncer), en los pacientes con infección por *E. coli* BLEE y no *E. coli* BLEE hospitalizados en la Clínica General del Norte de Barranquilla, en el período de 2021.
- Determinar los servicios hospitalarios utilizados (Lugar de Ingreso, estancia en UCI o UCE, ventilación mecánica, vaso activo, días de estancia hospitalaria), por los pacientes con infección por *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE hospitalizados en la Clínica General del Norte de Barranquilla, en el período de 2021.

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE VS. E. COLI NO BLEE, EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA

- Establecer la evolución y pronóstico de los pacientes con infección *por E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE hospitalizados en la Clinica General del Norte de Barranquilla, en el período de 2021.

5. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (H0):

El comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE demuestran un menor impacto en la evolución y pronóstico que las infecciones por E. coli no BLEE, en pacientes hospitalizados en la Clinica General del Norte de Barranquilla en el período de 2021.

Hipótesis Alterna (H1):

El comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE demuestran un mayor impacto en la evolución y pronóstico que las infecciones por E. coli no BLEE, en pacientes hospitalizados en la Clinica General del Norte de Barranquilla en el período de 2021.

6. MARCO DE REFERENCIA

6.1 ESTADO DEL ARTE

El análisis del estado del arte que aquí se realiza abarca diferentes tipos de estudios tanto nacionales como internacionales en los cuales el tema principal está relacionado con las infecciones por *E. coli* BLEE (19).

6.1.1. Estudios nacionales.

A través de la modalidad de estudio casos y controles se buscó determinar los factores de riesgo asociados a la infección o colonización por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes mayores de 18 años. Se estudiaron 110 casos y 110 controles; 62,7 % correspondió a *E. coli* y 37,3 %, a *K. pneumoniae*. Como factores de riesgo independiente en el análisis multivariado se encontraron la insuficiencia renal crónica, la cirugía urológica, el antecedente de uso de antibióticos en los tres meses anteriores, el origen hospitalario de la infección y la hospitalización previa, se concluyó que anticiparse al patrón de resistencia del microorganismo que infecta a un paciente con base en los factores de riesgo asociados permitiría la elección de un tratamiento antibiótico empírico apropiado, con el fin de lograr la disminución de la morbimortalidad de los pacientes (19).

Aunque el objetivo del estudio difiere del nuestro, al medir características como edad, sexo, hospitalizaciones previas, antecedente de uso antibiótico, entre otros,

nos puede permitir hacer una correlación entre las variables y comparar resultados entre ambos estudios (19).

El estudio descrito (19) tuvo como objetivo determinar la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y su prevalencia en aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección hospitalaria en una clínica de Villavicencio, para ello analizaron 50 aislamientos, 29 de *E. coli* y 21 de *K. pneumoniae* provenientes de pacientes hospitalizados en una clínica de segundo nivel de la ciudad de Villavicencio; utilizaron los métodos de difusión de disco de CLSI y el método confirmatorio para la detección de las BLEE, como resultados se concluyó que, de 50 aislamientos, 3 (6%) presentaban BLEE, 2 *K. pneumoniae* y 1 *E. coli*. Estos aislamientos también mostraron resistencia con las fluoroquinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol.

Esta investigación si bien no evalúa comportamiento o factores asociados al desarrollo de las infecciones por *E. coli* BLEE lo cual hace que difiera a la nuestra, deja en evidencia la gran resistencia que están adquiriendo estas bacterias en cuanto a las cefalosporinas de tercera generación y la importancia del uso restringido de dichos medicamentos para fortalecer los mecanismos de control de la infección (20).

6.1.2. Estudios internacionales.

En este estudio se determinó la producción de BLEE en aislados clínicos de la familia Enterobacteriaceae procedentes de una institución de salud de la ciudad de

Maracaibo, durante el periodo septiembre de 2014 a febrero de 2015. Para la detección de BLEE se utilizó como método preliminar el de Kirby-Baüer, siguiendo los lineamientos del CLSI; adicionalmente se utilizó como prueba confirmatoria fenotípica el método de sinergia del doble disco y como prueba confirmatoria genotípica la detección de los genes blaCTX-M, blaTEM y blaSHV mediante PCR.

Se analizaron 55 enterobacterias productoras de BLEE, distribuidas de la siguiente manera: *Escherichia coli* 56,36%, *Klebsiella pneumoniae* 21,82%, *Enterobacter cloacae* 7,27%, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens* 5,45% para cada especie, por último, *Salmonella spp.* y *Morganella morganii* 1,82% respectivamente. En cuanto al tipo de BLEE detectado mediante PCR, se observó que el 83,63% de los aislados presentó el tipo TEM, seguido de CTX-M (23,63%) y SHV (21,81%), mientras que el 27,27% de los aislados produjo dos o tres BLEE de manera simultánea. Los resultados de este estudio confirman la alta diseminación de este mecanismo de resistencia entre las enterobacterias productoras de infecciones no solo a nivel nacional sino también en países vecinos por lo cual deben aplicarse medidas de control que permitan controlar y disminuir su incidencia (21).

Este es un estudio retrospectivo realizado con muestras de laboratorio del Hospital Básico de la Defensa San Carlos con el fin de conocer la frecuencia y el patrón de sensibilidad en esa población de gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido por *Escherichia coli*, utilizaron los resultados obtenidos en las muestras procesadas desde enero 2009 a diciembre 2011 en las que se hubieran identificado cepas de *Escherichia coli* y de éstas las productoras de betalactamasas

de espectro extendido, al final se aislaron 34 cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que suponía una tasa del 5,10 y se concluyó que la frecuencia de cepas *Escherichia coli* con betalactamasas de espectro extendido encontrada es similar a la de otros estudios realizados en España, pero la tasa de resistencia de algunos antimicrobianos como Amoxicilina/clavulánico, Cotrimoxazol y Fluoroquinolonas es elevada (22).

En este estudio realizado en Chile, el objetivo fue determinar las características microbiológicas y moleculares asociadas a las infecciones causadas por *Klebsiella Pneumoniae*, para lograr ello caracterizaron la susceptibilidad in vitro por difusión en agar y CIM, la presencia de β -lactamasas y la presencia de genes bla_{TEM} bla_{SHV} y bla_{CTX-M} y la genotipificación en 17 cepas de *K. pneumoniae* aisladas de neonatos con infección nosocomial, así como 11 aisladas de pacientes hospitalizados en la UCI entre junio y noviembre de 2009. Como resultados se encontró un alto porcentaje de resistencia a beta-lactámicos y la presencia de los diferentes tipos de genes, de esta manera se evidencio que en las unidades críticas que fueron estudiadas circulan cepas de *K. pneumoniae* productoras de β -lactamasas constituyendo un problema terapéutico importante y necesario de combatir (23).

Este estudio de investigación brinda datos epidemiológicos acerca del comportamiento de los genes de resistencia como el bla_{TEM}, bla_{SHV} y bla_{CTX-M}, así como la incidencia de infecciones por *K. pneumoniae* BLEE que, si bien no es

el objetivo de nuestro estudio, orienta acerca del comportamiento bacteriano y mecanismos de resistencia lo cual es necesario conocer (23).

6.2 MARCO TEÓRICO

6.2.1 Generalidades.

Las enterobacterias constituyen un grupo grande de bacterias gramnegativas. Se denominan así debido a que son saprofitos del sistema digestivo, aunque se pueden encontrar en el suelo, vegetación y formando parte del microbiota bacteriano normal de casi todos los animales. El género *Escherichia* puede afectar sistema nervioso central, tracto respiratorio, torrente sanguíneo, tracto gastrointestinal y tracto urinario; mientras que el género *Klebsiella* puede infectar tracto respiratorio bajo, torrente sanguíneo y tracto urinario (22). La colonización de estos microorganismos en las áreas antes descritas puede conducir a infecciones endógenas en pacientes críticos, sobre todo cuando éste es sometido a métodos invasivos; sin embargo, puede transmitirse también a través de las manos del personal de salud y superficies húmedas. Es importante considerar este último mecanismo, pues las bacterias que se encuentran en ambientes hospitalarios apropian más genes de resistencias. Uno de los principales mecanismos de resistencia es la producción de beta-lactamasas, que actúan frente a los antibióticos de mayor uso intrahospitalario como lo son los beta-lactámicos (19).

Escherichia coli (*E. coli*) es uno de los agentes causales más frecuentes de procesos infecciosos nosocomiales y hoy en día adquiridos en la comunidad. Es

reconocida como una de las principales enterobacterias no sólo por su alta prevalencia, sino por la capacidad de generar resistencia a los diferentes antimicrobianos (19). Las infecciones por enterobacterias, un problema reconocido a nivel mundial, aumentan las tasas de morbilidad y mortalidad debido a los diferentes patrones que les confieren resistencia a los antimicrobianos (24). Este patógeno este asociado con hospitalización, especialmente con infecciones nosocomiales en infantes prematuros y pacientes de las unidades de cuidado intensivo, son causantes de neumonías, bacteriemias, infecciones del tracto urinario e infecciones de herida quirúrgica.

6.2.2 Epidemiología

El aumento del uso de las quinolonas en la terapéutica ambulatoria ha aumentado la resistencia de *E. coli*, por ejemplo, en Austria aumentó de 7%, registrado en el 2001, hasta 25.5% en el 2010.4 En el Reino Unido *E. coli* representa 30% de todos los casos de bacteriemia cuando entre 4-8% de los casos corresponden a otras enterobacterias como *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y las especies de *Proteus*. De acuerdo con el estudio para el monitoreo de la resistencia antimicrobiana (SMART), las tasas de *E. coli* productoras de BLEE en la región Asia/Pacífico fueron entre 34.9 y 42.2%. India y China representaron los países más afectados con tasas de 79 y 54%, respectivamente. Ambos países tienen una población mayor a los 2.5 billones de habitantes y una alta tasa de portadores fecales tanto en animales como humanos, éstos representan los reservorios más grandes para bacterias BLEE en todo el mundo (24).

6.2.3 Características microbianas del *E. coli*

El género *Escherichia* es nombrado en honor a Theodor *Escherichia*, quien aisló este tipo de especie del género. La *Escherichia* son bacilos Gram negativos que existen solos o en pares. *E. coli* es un anaerobio facultativo con un tipo de metabolismo fermentador. Son bacilos tanto móviles como no móviles por flagelos peritricosos (flagelos distribuidos uniformemente en la superficie bacteriana) y es el mayor colonizador del intestino grueso (24).

6.2.4 Factores de riesgo para adquisición de *E. coli* Blee.

Dentro de los factores de riesgo para la adquisición de *E. coli* productores de BLEE encontramos estancia hospitalaria prolongada, terapia antimicrobiana previa con cefalosporinas y estancia en unidades de cuidado intensivo (25).

6.2.5 Betalactámicos.

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. El primer antibiótico descubierto de esta clase fue la penicilina, lo cual ocurrió en el año 1928 por Alexander Fleming mientras estudiaba cultivos del género *Staphylococcus* spp. y era producida por una especie no caracterizada hasta el momento de *Penicillium* (26).

Clasificación:

De acuerdo con su estructura química, los betalactámicos se pueden clasificar en cuatro clases: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos

(Figura 1). Las penicilinas y las cefalosporinas, además, tienen una subclasificación por grupos que será descrita más adelante. Acerca de la clasificación por clases de acuerdo a estructura química, las penicilinas tienen como núcleo base al ácido 6-aminopenicilánico o grupo penam, el cual está compuesto por la fusión del anillo beta-lactámico (común a toda la familia) y un anillo tiazolidínico (Figura 1). Las sustituciones en la cadena lateral del C6 permite modificar el espectro de acción y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos compuestos (27).

En cuanto a las cefalosporinas, su núcleo base es el ácido 7alfa-cefalosporánico o grupo cefem, el cual queda constituido por la fusión del anillo beta-lactámico a un anillo dihidrotiacínico. Se generan así compuestos de 8 miembros pudiéndose introducir cadenas laterales en las posiciones 3 y 7. Éstas cambian las características de las moléculas en lo que tiene que ver con sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas (fundamentalmente en C3), espectro de acción y estabilidad ante determinadas enzimas inactivantes de betalactámicos denominadas betalactamasas (principalmente relacionado a C7). Por su parte los carbapenémicos fusionan el anillo betalactámico a un anillo pirimidínico, que se diferencia del anillo tiazolidínico de las penicilinas fundamentalmente en tres características:

1. Posee un anillo insaturado que permite el agregado de cadenas laterales en C1 y C2.
2. Presenta un grupo metileno en lugar del grupo sulfuro en la posición 1.
3. Contiene un doble enlace entre los carbonos 2 y 3.

Cabe mencionar que los carbapenémicos son los betalactámicos más estables ante la presencia de betalactamasas y con mayor espectro antimicrobiano dentro de la familia (28).

Subclasificación por grupos

Las penicilinas y cefalosporinas son las dos clases de betalactámicos que presentan subgrupos y estos son descritos a continuación:

Penicilinas: Las penicilinas pueden subclasificarse en cinco grupos en base a características estructurales que modifican su espectro de acción:

- **Penicilinas naturales:** penicilina G y penicilina V;
- **Penicilinas resistentes a penicilinasas:** metilicina, nafcilina, y penicilinas isoxazolil;
- **Aminopenicilinas:** ampicilina y amoxicilina;
- **Carboxipenicilinas:** carbenicilina y ticarcilina;
- **Acil ureidopenicilinas:** azlocilina, mezlocilina, y piperacilina .

Cefalosporinas: este grupo de antibióticos se clasifican por generaciones según características generales de su actividad antibacteriana.

- **Primera generación:** dentro de este grupo encontramos la cefalotina y la cefazolina, presentan buena actividad contra bacterias Gram positivas y una actividad relativa contra bacterias Gram negativas (28,29).

- **Segunda generación:** en este grupo el agregado en la cadena lateral del C7 de un grupo oximino les confiere estabilidad a ciertas beta-lactamasas encontradas en bacterias Gram negativas como TEM-1 y SHV-1, presentan una actividad aumentada contra bacilos Gram negativos y mantienen un variado grado de actividad sobre cocos Gram positivos (28,29).
- **Tercera generación:** como ceftriaxona, cefotaxime y ceftazidime, tienen como sustituyente un grupo oximino, lo que les da el nombre de oximinocefalosporinas y presentan un marcado aumento de la potencia frente a bacilos Gram negativos. Se encuentran dos subgrupos entre estos agentes, aquellos con potente actividad contra P. aeruginosa (ceftazidime y cefoperazona) y aquellos que no presentan dicha actividad (cefotaxime, ceftriaxona) (28,29).
- **Cuarta generación:** son aquellas que presentan el espectro de actividad más amplio, ya que son oximinocefalosporinas resistentes a las beta-lactamasas de clase C. estas drogas tienen actividad contra la mayoría de los bacilos Gram negativos inclusive P. aeruginosa y mantienen su actividad contra cocos Gram positivos, ejemplo de ellas: cefepime y ceftiprome (28,29)

6.2.6 Mecanismos de resistencia adquirida a betalactámicos.

Los mecanismos de resistencia a betalactámicos clásicamente pueden dividirse en tres tipos: alteración del sitio blanco de acción, trastornos de permeabilidad y eflujo activo e hidrólisis enzimática mediada por betalactamasas.

- **Alteración del sitio blanco de acción:** los sitios objetivo de los betalactámicos son las de proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) en la membrana citoplasmática. Las alteraciones en las PBP pueden influir en su afinidad de unión por los antibióticos betalactámicos y, por lo tanto, en la sensibilidad de la célula bacteriana alterada a la inhibición por estos antibióticos (30). Se reconocen fundamentalmente dos maneras de que ello pueda ocurrir:

La producción de proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) adicionales de baja afinidad por el antibiótico: en este caso, las enzimas inexistentes en las cepas sensibles son expresadas en las cepas resistentes. Estas nuevas PBPs son funcionalmente activas y reemplaza la acción de las PBP originales, como ocurre con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (31).

La producción de modificaciones en las PBP originales que generan la formación de una enzima con baja afinidad por los beta-lactámicos. En este caso se pueden describir dos posibilidades: 1. La producción de eventos de recombinación interespecie, en los que se reemplazaron partes del gen normal que codifica la PBP, por fracciones de genes homólogos de especies altamente relacionadas como sucede con *Streptococcus pneumoniae* 2. la ocurrencia de mutaciones puntuales en los genes que codifican para las PBP, que también generan disminución de la afinidad de dichas enzimas. Este tipo de resistencia puede observarse en especies como *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y recientemente se ha

asociado a resistencia a meticilina y cefalosporinas de quinta generación (32).

- **Impermeabilidad y reflujo:** la membrana externa de los bacilos gramnegativos proporciona una barrera eficaz para la penetración de antibióticos betalactámicos en sus proteínas de unión a penicilina (PBP) diana en la membrana plasmática bacteriana. Los betalactámicos por lo general deben pasar a través de los canales de las proteínas porinas hidrófilas en la membrana externa de los bacilos gramnegativos para alcanzar el espacio periplásmico y la membrana plasmática. Frecuentemente ocurre secundario a la aparición de mutantes deficientes en una o más porinas de la membrana externa, como ejemplo se encuentra la resistencia a Imipenem en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* donde la deficiencia en una porina denominada D2, por donde ingresa el antibiótico, juega un rol preponderante. En enterobacterias incluyendo *E. coli* se ha reportado resistencia a carbapenémico mediado por la interacción de alteraciones de porinas y presencia de betalactamasas de espectro extendido, que per se sólo hidrolizan *carbapenemes* de forma marginal. La resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como los betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol entre otros (32).
- **Producción de betalactamasas:** consiste en la producción de enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, e incluso alcanzar hidrolisis

de carbapenémicos en algunos casos. Su producción puede estar codificada dentro del cromosoma bacteriano (y por tanto ser característico de una especie entera) o los genes pueden adquirirse en un plásmido o transposón (y por tanto ser característico de una cepa individual más que de la especie). Ambler and Scott (Ambler RP and Scott GK 1980) propusieron una clasificación estructural de acuerdo a los datos de la secuencia parcial del DNA de las betalactamasas, definiendo 4 clases: A, B, C y D (33). Las pertenecientes a las clases A, C y D son serin-enzimas (peniciloil-serin-transferasas) caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo, que media la reacción de hidrólisis. Por su parte, las enzimas de clase B tienen una o dos moléculas de zinc asociados al sitio activo, por lo que se las considera metalo-betalactamasas. Estas enzimas actúan a través de un mecanismo diferente, ya que no se forman uniones covalentes entre la enzima y el antibiótico, sino que son las moléculas de Zinc las que atacan directamente a los grupos carbonilo y amida de todos los betalactámicos en general, salvo los monobactámicos. En las cuatro clases de enzimas, se encuentran variantes capaces de hidrolizar oxiiiminocefalosporinas, mientras que sólo las de clase B (todas) y algunas pocas variantes de las de clase A y D alcanzan a hidrolizar carbapenemes. Las betalactamasas de mayor relevancia sobre la salud humana son las de clase A. Esto es debido al aumento de su perfil de sustratos que llegan a hidrolizar oxiiiminocefalosporinas y carbapenemes y a su gran diseminación mundial entre diferentes géneros bacterianos. Dentro de las carbapenemasas de

clase A se destacan KPC-2 y sus derivados y en menor medida algunas variantes de GES, como ser GES-2, GES-4, GES-5. Las enzimas de clase A, capaces de inactivar oximiinocefalosporinas, y son a su vez inhibibles por moléculas de tipo ácido clavulánico, reciben el nombre de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (34).

6.2.7 Betalactamasas de espectro extendido.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y el monobactam aztreonam (35). Las infecciones por organismos productores de BLEE se han asociado con malos resultados. Las BLEE se han encontrado exclusivamente en organismos gramnegativos, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*, pero también en *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* y *Shigella spp* (36).

Variedades de BLEE.

Las betalactamasas de espectro extendido presentan diferentes variantes de las cuales algunas son descritas a continuación:

- **Beta-lactamasas TEM y SHV:** Las betalactamasas de espectro extendido de tipo temoniera (TEM) y la variable de sulfhidrilo (SHV), se derivaron de la sustitución de aminoácidos del grupo de penicilinasas 2b. Las BLEE de tipo TEM se derivaron de los grupos TEM-1 y TEM-2, y las de tipo SHV se derivaron del SHV-1. Son capaces de hidrolizar antibióticos betalactámicos

de espectro extendido y son fuertemente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. Estas enzimas se han encontrado más frecuentemente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, y son codificadas en diferentes plásmidos asociados con otros genes de resistencia a los antibióticos. Las sustituciones de aminoácidos responsables del fenotipo BLEE se agrupan alrededor del sitio activo de la enzima y cambian su configuración, lo que permite el acceso a sustratos de oximino-beta-lactámicos. Las sustituciones de un solo aminoácido en las posiciones 104, 164, 238 y 240 producen el fenotipo BLEE, pero las BLEE con el espectro más amplio suelen tener más de una sustitución de un solo aminoácido. En base a diferentes combinaciones de cambios, actualmente se han descrito más de 220 enzimas de tipo TEM y más de 200 de tipo TEM (13).

- **Beta-lactamasas CTX-M:** Las enzimas cefotaximasas (CTX-M) son un tipo de BLEE que no está relacionado con el grupo de las TEM o las SHV.

Estas enzimas se nombraron por su mayor actividad contra la cefotaxima que otros sustratos de oximino-beta-lactámicos (p. Ej., Ceftazidima, ceftriaxona o cefepima).

A pesar de su nombre, algunos son más activos con ceftazidima que con cefotaxima. En lugar de surgir por mutación, representan ejemplos de adquisición de plásmidos de genes de beta-lactamasa que normalmente se encuentran en el cromosoma de la especie *Kluyvera*, un grupo de organismos comensales raramente patógenos. Se inhiben mejor con el tazobactam que con el ácido. Se han descrito más de 160 enzimas CTX-

M. Se han encontrado en muchas Enterobacteriaceae diferentes, incluida *Salmonella*, son el tipo de BLEE más común en todo el mundo y son cada vez más frecuentes en los Estados Unidos. La proliferación de las enzimas CTX-M no se debe a que sean mejores betalactamasas que las variedades TEM o SHV, sino a la captura y diseminación de genes CTX-M por elementos genéticos móviles que median la diseminación rápida y eficiente entre replicones y de célula a célula. especialmente a linajes de gran éxito como *E. coli* ST131 y ST405 y *K. pneumoniae* CC11 y ST147 (35).

- **Beta-lactamasas OXA:** Las metalo-betalactamasas de clase D se denominaron enzimas de tipo oxacilinasas (OXA), por su capacidad de hidrolizar la oxacilina y la cloxacilina. Sus genes están integrados en el cromosoma, los plásmidos o los integrones. Además, poseen una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos y se han identificado 498 variantes, las cuales se caracterizan porque son poco inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas y EDTA (13).
- **Betalactamasas de tipo AmpC:** Las betalactamasas de espectro extendido de tipo AmpC y de clase molecular C, son activas frente a las penicilinas, pero aún más activas frente a las cefalosporinas: pueden hidrolizar oximino-cefalosporinas (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona), cefamicinas (cefoxitin y cefotetan) y monobactámicos (aztreonam), a excepción de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime, cefpirome) y los carbapenémicos. Además, son resistentes a la combinación de

betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, pero son inhibidas por el ácido borónico y la cloxacilina. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia (22). Comúnmente, son codificadas en el cromosoma de ciertas enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentadoras y, por lo general, se expresan de manera inducible por la exposición a ciertos betalactámicos. Asimismo, hay especies bacterianas con betalactamasas de tipo AmpC de codificación plasmídica, que pueden ser inducibles o no; sin embargo, E. coli presenta un gen ampC cromosómico que se expresa de manera constitutiva, además de los genes ampC transferidos mediante plásmidos desde otros microorganismos. No todas las enzimas OXA son BLEE y algunas solo hidrolizan los betalactámicos, como las penicilinas, las penicilinas antiestafilocócicas y las cefalosporinas de espectro estrecho (13).

6.2.8 Detección y caracterización de las enterobacterias productoras de BLEE

Actualmente existen diferentes métodos de detección de microorganismos productores de BLEE, la aplicación de cualquiera de estos métodos debe ir precedida de un riguroso análisis del perfil de sensibilidad a los antimicrobianos, con los criterios habituales de lectura interpretada del antibiograma, que permita detectar fenotipos compatibles con su presencia (37). Entre ellos se encuentran métodos fenotípicos, de bioensayo, bioquímicos y genotípicos lo cuales se describen a continuación:

Métodos fenotípicos:

- Métodos basados en la utilización de inhibidores de beta-lactamasas: Técnica de la doble difusión con discos: se basa en la sinergia de doble disco. Se utiliza una placa de agar Mueller-Hinton inoculada con una suspensión bacteriana sobre la que se colocan los discos de cefalosporina y el disco con el inhibidor de betalactamasa a determinada distancia (30 mm o 20 mm si se desea aumentar la sensibilidad) de los discos de ácido clavulánico. Si aparece una ampliación entre los halos de inhibición en alguno de los antimicrobianos y el disco con el inhibidor de betalactamasa se considera que existe BLEE (37).
- Prueba de combinación de discos: Utilización de discos con cefalosporinas de 3º generación, sola y con ácido clavulánico. Actualmente, se cuenta con discos de ceftazidima/ac. Clavulánico (30/10mg), cefotaxima/ac. clavulánico (30/10mg) y cefpodoxima/ac. clavulánico (10/10 mg). Se confirma la presencia de BLEE cuando el halo de inhibición de la combinación es = 5 mm respecto de la cefalosporina sola (37).
- Técnica de E-test: Se emplean tiras de papel impregnadas con antibióticos. Una mitad contiene cefalosporina en concentración decreciente y la otra mitad cefalosporina también en concentración decreciente con ácido clavulánico con una concentración fija (2 µg) por cada concentración. Se considera positiva la sinergia con el ácido clavulánico cuando la CMI disminuye en dos o más diluciones. Se recomienda utilizar tiras de

ceftazidima y cefotaxima ya que todas las enzimas no hidrolizan por igual estos antibióticos. En caso de sospecha de AmpC, colocar tira con cefepime (37).

Métodos de bioensayo.

La utilización de bioensayos, como la prueba de Masuda o el método tridimensional, pueden ser adecuados para demostrar la presencia de estas enzimas en cepas en las que existan dudas acerca de su producción. La prueba de Masuda consiste en la disposición de un microorganismo indicador sensible (generalmente *E. coli* ATCC 25922) a los substratos hidrolizados (en este caso cefotaxima, ceftazidima o aztreonam) por la β -lactamasas que se pretende detectar. Estos substratos se colocan en un disco (sirven los discos comerciales) y en las zonas marginales del halo de inhibición, discos de papel impregnados con el extracto, generalmente obtenido por sonicación, del microorganismo a estudiar. La distorsión de halo de inhibición en el microorganismo sensor nos indica la presencia de la BLEE. El método tridimensional consiste en la disposición de un microorganismo sensor sensible a los antibióticos β -lactámicos (generalmente *E. coli* ATCC 25922), realizar un surco (puede ser circular) en el que se dispone el extracto sonificado del microorganismo a estudiar y colocar discos con antibióticos a una distancia de unos 3 mm del surco. La distorsión de los halos de inhibición nos indicará el perfil de substrato del enzima (37).

Métodos de bioquímica

Los métodos bioquímicos incluyen el isoelectroenfoque, el análisis del perfil de sustrato, la cinética enzimática y la determinación de los IC50 para diferentes inhibidores de beta-lactamasas. En la actualidad, se utiliza poco debido a la descripción de diferentes BLEE que comparten idéntico puntos isoeléctricos. Sin embargo, es muy útil si se combina con el análisis del fenotipo de sensibilidad ya que puede orientar el tipo de BLEE para un análisis posterior del perfil de sustrato o estudio molecular (37).

Métodos genotípicos

Los métodos más utilizados son los perfiles plasmídicos, electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE), ribotipificación y otros métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El análisis de restricción de fragmento amplificado del ADN ribosómico (PCR-RFLP) y la amplificación polimorfa del ADN (AFLP, Amplified Fragment Length Polymorphism) (37).

Interpretación de los resultados

- Cuando no se confirma la presencia de BLEE, utilizar los puntos de corte generales para enterobacterias, independientemente del género aislado (37).
- Cuando se confirme fenotípicamente la presencia de BLEE, deberán informarse resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam (37).

- Las combinaciones de beta-lactámicos con IBL pueden ser activas in vitro, pero su eficacia clínica es discutida y depende de la localización de la infección, particularmente cuando el microorganismo se encuentra en altas concentraciones (37).

6.3. MARCO LEGAL

6.3.1 Contexto internacional

Código de Núremberg (1945): Publicado el 20 de agosto de 1947, después de los juicios a los criminales nazis en la ciudad de Núremberg, Alemania. Este documento recogió los principios mínimos que debían tenerse en cuenta al momento de hacer investigación - experimentación con seres humanos-, como una respuesta al testimonio que dieron algunos de los investigados en el juicio por el tratamiento.

Declaración de Helsinki (1964). Producto de la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki (Finlandia), recoge disposiciones para guiar a los médicos y a otras personas en la investigación biomédica que involucre seres humanos. Se incluye la investigación de material humano o de información identificables. Entendiéndose que la medicina se basa en la investigación, es claro también que ésta en muchas ocasiones tiene que recurrir a la experimentación en seres humanos.

Reporte Belmont (1976-79). Luego de los abusos cometidos en la investigación sobre el origen de la sífilis en población negra en Tuskegee, Alabama, Estados Unidos (1932-1972) y basados en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de

Comportamiento (Ley Pública 93348 del 12 de julio de 1974), el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos publicó en 1978 el documento "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación", que fue llamado el Informe Belmont (Centro de Conferencias Belmont del Instituto Smithsonian), como respuesta a la revisión y evaluación que hicieran de la reglamentación existente para la protección de seres humanos que participaban en investigación biomédica.

Declaración Universal de los Derechos Humanos Proclamada por la Asamblea General de la Naciones Unidas en su Resolución 217 A (III), de 10 de diciembre de 1948.

6.3.2 Contexto nacional – Colombia

La Constitución Política (CP) de 1991 resalta, que el pueblo de Colombia, en ejercicio de su poder soberano, promulga la Constitución con el fin de fortalecer la unidad de la nación y asegurar a sus integrantes, la vida, el trabajo, la convivencia, la justicia, la igualdad, el conocimiento, la paz y la libertad. Se establece, asimismo, el libre desarrollo de la personalidad, como un derecho fundamental, (Art. 16) en donde se podría concebir a la investigación como una forma de materializarla.

Resolución 008430 del Ministerio de Salud (octubre 4 de 1993). Enmarcada en la Ley 10 de 1990, por la cual se organiza el Sistema Nacional de Salud y en el Decreto 2164 de 1992 que reorganizó el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de Protección Social. Esta disposición legal, de carácter administrativo, es de obligatorio

conocimiento y cumplimiento por parte de los investigadores que pretendan realizar investigación en salud en Colombia. Tiene por objeto establecer los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa.

6.4 MARCO CONCEPTUAL

Antimicrobianos: Son sustancias que eliminan o inhiben el crecimiento de agentes infecciosos como hongos, virus, bacterias o parásitos.

Bactericida: Sustancia que es capaz de destruir las bacterias.

Bacteriemia: Es la presencia de bacterias en el flujo sanguíneo.

BLEE: (β -lactamasas de espectro extendido) son enzimas de configuración plasmática, producida por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos β -lactámicos, las que contienen el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aztreonam.

Catéter: Es un dispositivo médico que puede ser utilizado para drena algún espacio corporal con fines diagnósticos o terapéuticos y en otros casos puede ayudar a transportar nutrientes y medicamentos hacia su cuerpo.

Flora bacteriana: Grupo de microorganismos que se encuentran de forma habitual sobre la piel, intestino, boca y vagina.

Hemocultivo: Es una técnica diagnóstica que se realiza con el fin de detectar microorganismos presentes en sangre.

Infección: Es la invasión de microorganismos patógenos a tejidos, fluidos o cavidades.

Microorganismo multirresistente: Son aquellas bacterias que son resistentes a varios antibióticos. Entre las que se encuentran: Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR), Staphylococcus aureus con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA) y las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Morbilidad: El término morbilidad es un término de uso médico y científico y sirve para señalar la cantidad de personas o individuos considerados enfermos o víctimas de una enfermedad en un espacio y tiempo determinados.

Mortalidad: Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.

Resistencia (R): Se refiere a la condición natural o adquirida por parte de una cepa capaz de evitar los efectos antimicrobianos.

Resistencia bacteriana: Es la capacidad que tiene un microorganismo de soportar los efectos de los antimicrobianos

Sensible (S): Indica que es probable que un microorganismo responda a un tratamiento con un fármaco a la dosis recomendada.

Susceptibilidad: Organismo que tiene las condiciones para alojar o ser infectado por un agente causante de enfermedad.

Vigilancia: Consiste en recoger, procesar, analizar, interpretar, presentar y difundir de manera sistemática y continua los datos la vigilancia consiste en recoger, procesar, analizar, interpretar, presentar y difundir de manera sistemática y continua los datos sanitarios, incluidos los estudios epidemiológicos relativos a las categorías de enfermedades transmisibles.

Virulencia: grado de patogenicidad que posee un microorganismo.

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES

7.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LA VARIABLE EN ESTUDIO:

INFECCION POR E. COLI BLEE: Germen de E. coli que como mecanismos de resistencia producen beta-lactamasas, que actúan frente a los antibióticos de mayor uso intrahospitalario.

Variables sociodemográficas

- Edad.
- Sexo.

Variables clínicas:

- Comorbilidades (Hta, diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, VIH, historia de cáncer. -cirugía en los últimos 3 meses).
- Servicios hospitalarios utilizados (Lugar de Ingreso, Requirió estancia en UCI o UCE, requirió ventilación mecánica, requirió vaso activo, días de estancia hospitalaria).

Variables específicas

- Tipo de germen aislado
- Tipo de cultivo en que se aisló el germen
- Hospitalización en los últimos 3 meses
- Tratamiento de antibiótico en los últimos 3 meses
- Número de antibióticos utilizados antes de la terapia definitiva

- Estado clínico al egreso

7.2 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Dimensión	Definición	Tipo de variable	Escala de Medición	Valores posibles
Variables sociodemográficas					
Género	Femenino	Atributos socialmente contruidos, roles, actividades, responsabilidades y necesidades predominantemente relacionados con la pertenencia al sexo masculino o femenino en determinadas sociedades o comunidades en un momento dado.	Cualitativa	Nominal	Si
	Masculino				No
Edad	<18 años	Número de años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa	Ordinal	Si, No
	20-29 años				Si, No
	30-39 años				Si, No
	40-49 años				Si, No
	50-59 años				Si, No
	60-69 años				Si, No
	70-79 años				Si, No
	>80 años				Si, No
Variables Clínicas					

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE VS. E. COLI NO BLEE, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA

Comorbilidades	Hta	Enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial	Cualitativa	Nominal	Si, No		
	diabetes mellitus				Si, No		
	Enfermedad renal crónica				Si, No		
	VIH				Si, No		
	Historia de cáncer				Si, No		
Servicios hospitalarios utilizados	Lugar de Ingreso urgencias	Servicios o recursos hospitalarios requeridos para la atención del paciente	Cualitativa	Nominal	Si, No		
	Requirió estancia en UCI o UCE				Si, No		
	requirió ventilación mecánica				Si, No		
	requirió vaso activo,				Si, No		
	Cirugía en los últimos 3 meses				Cuantitativa	Ordinal	Si, No
	Días de estancia hospitalaria						1,2,3,4,5 o más
Variables específicas							
	Hospitalización en los últimos 3 meses		Cualitativa	Nominal	Si, No		
	Tratamiento de antibiótico		Cualitativa	Nominal	Si, No		

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE VS. E. COLI NO BLEE, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA

Comportamiento de la infección	en los últimos 3 meses	Condiciones del paciente que otorgan al profesional médico los primeros indicios acerca del tipo de padecimiento.			
	Tipo de cultivo en que se aisló el germen		Cualitativa	Nominal	Urocultivo Hemocultivo, Aspirado Traqueal Otro
	Número de antibióticos utilizados antes de la terapia definitiva		Cuantitativa	Nominal	1,2,3,4,5 o más
	Estado clínico al egreso		Cualitativa	Nominal	Vivo Fallecido
	Tipo de germen aislado	Germen E. coli BLEE o E. coli no BLEE aislado y diagnosticado	Cualitativa	Nominal	E. coli BLEE E- coli no BLEE

Fuente: Elaboración de los investigadores, 2021

8. ASPECTOS METODOLÓGICOS

8.1 ENFOQUE Y TIPO DE ESTUDIO

El paradigma o enfoque para la elaboración del presente proyecto de investigación es el empírico-analítico (también conocido como positivista, racionalista o cuantitativo) porque se basa en la evidencia científica, haciendo uso de los fundamentos de la racionalidad instrumental.

Desde el paradigma empírico analítico se puede determinar el comportamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE vs. *E. coli* no BLEE, en pacientes hospitalizados en la Clínica General del norte de Barranquilla, en el período 2021.

La investigación tuvo 4 fases durante las cuales se diseñó el anteproyecto, se hizo recolección de la información, para tabularla, analizarla y al final se obtuvieron conclusiones y recomendaciones. Fase I: Preparación del equipo, Fase II: Recolección de datos, Fase III: Análisis e interpretación de datos y Fase IV: Elaboración informe de investigación.

TIPO DE ESTUDIO.

Este es un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo; descriptivo porque estuvo orientado a la identificación de las características de un fenómeno en lo que respecta a su aparición, frecuencia y desarrollo, realizar un estudio descriptivo implica elegir una serie de aspectos de un fenómeno que se miden para describirlos, en este caso fue el comportamiento de las infecciones por *E. coli* BLEE Vs. *E. coli* No BLEE.

Es retrospectivo porque se investigó sobre hechos ya acontecidos, y longitudinal porque se describió la frecuencia de las variables en estudio en un período determinado.

8.2 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo correspondió a los pacientes que ingresaron a la Clínica General del Norte de Barranquilla, en el período 2021; y la población corresponde a los pacientes hospitalizados por infecciones en cualquier servicio en esta institución en el periodo 2021, para un total de 271 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En el presente estudio se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión a la población:

8.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados por infección en cualquier servicio que se les aisló una *E. coli* en orina o en sangre.
- Pacientes mayores de 18 años.

8.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes hospitalizados por infecciones diferentes a la *E. coli*.
- Pacientes menores de 18 años.

Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, en pacientes con infecciones por *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE, hospitalizados en la Clínica General del norte de Barranquilla, en el período de 2021, nos arrojó un número de 271 pacientes que cumplían con los criterios.

Para precisar la selección de la muestra se utilizó un sistema de muestreo aleatorio, estratificado.

Para ello se utilizó la fórmula de Mariela Borda, Rafael Tuesca y Edgar Navarro.

$$n = \frac{\left(\frac{Z\alpha}{2}\right)^2 * P * Q * N}{N * e^2 + \left(\frac{Z\alpha}{2}\right)^2 * P * Q}$$

Donde:

N: Tamaño de la población a investigar

e²: Error de muestreo (5% - 0,05)

Z α : Nivel de confianza (Constante al 95% = 1,96)

P: Probabilidad de ocurrencia – prevalencia

Q: Probabilidad de Fracaso o no ocurrencia (1-P)

n: Tamaño de la muestra

La muestra estuvo conformada por individuos de distintas edades, el cual se estima con base en la población resultante de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se determinó una población de 139 individuos, se realizó un muestreo con un margen de error del 5%, con un porcentaje estimado del 50%, y un nivel deseado

de confianza del 95%. Este procedimiento arroja una muestra 102 sujetos. (se adjunta formula de extracción).

8.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

8.3.1 Variables específicas de estudio

Los datos fueron recopilados de las historias clínicas de la Clínica General del Norte de la ciudad de Barranquilla. Debido a la contingencia actual por la pandemia de COVID-19, no se realizó contacto directo con la población; así mismo tampoco se contempló la opción de completar los datos faltantes mediante vía telefónica puesto que no existía garantía de confirmar que el individuo que responde por medio telefónico es el sujeto de investigación.

8.3.2 Variables sociodemográficas y clínicas

Dentro del proceso de recolección de la información en las historias clínicas, además de las variables específicas, también se tomaron los datos de las variables sociodemográficas (edad y género), y clínicas: Comorbilidades (Hta, diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, VIH, historia de cáncer. -cirugía en los últimos 3 meses) y servicios hospitalarios utilizados (Lugar de Ingreso, Requirió estancia en UCI o UCE, requirió ventilación mecánica, requirió vaso activo, días de estancia hospitalaria).

8.3.3 Instrumentos

Para la recolección de la información se diseñó un instrumento - formato de recolección de la información por parte de los investigadores, el cual contenía las variables en estudio. (ver anexos).

Se procedió con la recolección de los datos, mediante la revisión de historias clínicas suministradas por la clínica, una vez aprobado el anteproyecto por parte del Comité científico y Comité de ética institucional.

Con la información obtenida, se diseñó la base de datos en el software de Excel, los datos se ordenaron de tal manera que permitieran su análisis y elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.

8.4 LIMITACIONES DEL DISEÑO METODOLOGICO - SESGOS.

Para disminuir la probabilidad de sesgos de selección en el estudio se incluyeron los datos de las historias clínicas de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Los sesgos de información se controlaron mediante el diseño de un instrumento de recolección de la información con las variables en estudio. Así mismo se reforzó en los miembros del equipo de investigación que el diligenciamiento de dicho formato debía ser completo. Al ser tomada la información directamente de las historias clínicas se verificó que los datos fuesen correctos. Se disminuyó la probabilidad de sesgos de memoria evitando cuestionarios dirigidos a los sujetos, sino que fue tomada de fuentes secundarias (historias clínicas). El sesgo de cálculo fue minimizado al aplicar modelos estadísticos y programas

predeterminados que disminuyen la probabilidad de que un error de cálculo matemático por parte de los investigadores afecte los resultados.

8.5 PROCEDIMIENTO, PLAN DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

En el desarrollo de la investigación se realizaron varias fases fundamentales en cada una de las cuales se ejecutaron actividades específicas tendientes a cumplir con el objetivo planteado, y teniendo en cuenta el cronograma trazado:

Fase I: Preparación del equipo

Esta etapa involucró el elemento que inició esta investigación: la propuesta o anteproyecto, se gestó en junio de 2020, cuando se presentó la oportunidad de definir el tema del proyecto y se decidió juntamente con los asesores, realizar la investigación sobre el comportamiento de las infecciones E. coli BLEE Vs E. coli no BLEE. Se procedió a realizar un amplia y completa revisión bibliográfica que proporcionó la información necesaria para realizar la investigación. Las actividades mencionadas anteriormente se llevaron a cabo sin contratiempos y el Anteproyecto se entrega en el mes de octubre de 2021.

Fase II: Recolección de los datos.

Se proyectó recoger la información obtenida de la base de datos del proyecto de comportamiento de las infecciones E. coli BLEE Vs E. coli no BLEE, durante los meses de noviembre y diciembre de 2021, la información se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el período de 2019 - 2021.

Fase III: Tabulación y análisis de los datos.

Para el tratamiento estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel® versión 2019 y SPSS® versión 21.0. Se realizó análisis descriptivo donde se calcularon los estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, mientras que se revisó la frecuencia de casos y presentación de porcentajes para las variables de tipo cualitativas.

El análisis estadístico se realizó mediante el uso del programa estadístico SPSS en su versión 15, en donde inicialmente se estableció el proceso teniendo en cuenta los siguientes pasos: Distribución general de las variables, mediante el análisis descriptivo de las frecuencias, lo cual proporcionó datos estadísticos y representaciones gráficas que resultaron útiles para describir la distribución de las variables.

Fase IV: Presentación de los resultados.

Inicialmente, se mostró un análisis de la distribución de las variables sociodemográficas, antecedentes y luego las características clínicas según presencia o no de germen BLEE.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y AMBIENTALES

Esta investigación se acoge a las consideraciones éticas de la declaración de Helsinki y declaración de Singapur en investigaciones en seres humanos. Trabajo de investigación que se realizó con el consentimiento del ente institucional encargado de velar por los derechos y respeto de la condición humana y social de los participantes, el comité de ética de la Universidad Libre de Barranquilla (información recolectada en las historias clínicas).

Basado en lo anteriormente mencionado, se solicitó la autorización de la realización de la investigación, cimentado en la *Resolución 8430 de 1993*, de la República de Colombia, del Ministerio De Salud y en concordancia con lo expuesto en el artículo 11, los cuales clasifican este proyecto como Investigación sin riesgo teniendo en cuenta que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Se preservó igualmente el cumplimiento de los principios éticos de Belmont de la bioética, los cuales se reúnen en los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Según el código de Núremberg para el desarrollo de la investigación se realizó un compromiso de confidencialidad del manejo de los datos, que fue presentado al representante legal de la IPS, custodios de la información y responsables de la intervención a dicha documentación.

Después de la aceptación de este, se procedió a la recolección de la información, teniendo en cuenta que se asegurara la privacidad absoluta de los datos, que solo fueron manejados por el investigador principal, cuya información se tomó directamente de la bases de datos (diligenciados en la base de datos realizada para tal fin) y reposaron en el archivo del disco duro del computador asignado para tal fin, sin copias, con duración de la información consignada durante 5 años, además no se identificó al paciente con nombre ni documento, fueron tomados únicamente los datos necesarios para la base, respetándose con lo anterior la total privacidad de las historias clínicas tomadas en participación. Finalmente se aclara que para la realización de este trabajo no hay conflictos de intereses ni beneficio económico alguno.

Se anexan el formato de confidencialidad de manejo de la información por parte de los investigadores, Cartas de solicitud de revisión ante Comité Científico, Comité de ética, y carta de solicitud de la realización de la investigación en la institución. (Ver anexos). La realización de la fase empírica se encuentra sujeta a la aprobación del Comité científico de la Facultad Ciencias de la Salud y del Comité de ética Institucional.

10.MECANISMOS DE DIFUSIÓN Y SOCIALIZACIÓN DE RESULTADOS

Una vez culminada la investigación, el grupo de investigadores hará presentación y entrega de los resultados los representantes de la Clínica General del norte y a la comunidad académica de la Universidad Libre. Dentro de los planes futuros se encuentra también la presentación pública y entrega de los resultados del estudio mediante redacción de articulo para publicación en revista Indexada

De igual manera se proyecta preparar una ponencia para ser presentada en encuentros de semilleros de investigación, seminarios o Congresos de Medicina Interna.

11.RESULTADOS

Un total de 271 aislamientos fueron identificados. De ellos, 93 (34.3%) casos fueron BLEE y 178 (64.7%) no BLEE. Los pacientes con aislamiento BLEE tuvieron mediana de edad de 66 (50-78) años siendo masculino en 50.6% y aquellos no BLEE, tuvieron mediana de edad de 40 (25.72) años con predominio de sexo femenino (82.6%), $p < 0.05$. Tabla 1.

En la tabla 1 se describen los antecedentes de los participantes. Se observó diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hipertensión arterial (53.8% vs 34.3%), enfermedad renal crónica en hemodiálisis (17.2% vs 6.7%) y cáncer (16.1% vs 5.1%), en el grupo BLEE con respecto al grupo no BLEE.

Al evaluar las características clínicas de los pacientes estudiados se identificó predominio de diagnóstico infeccioso de foco urinario, solo pocos pacientes tuvieron inicio de bacteriemia durante la hospitalización en UCI y solo se identificó mortalidad en un 7.5% de los aislamientos BLEE y 7.3% de aquellos no BLEE, $p > 0.05$. Así mismo, se encontró mayor mediana de días total de antibiótico de 10 (6-19) y mayor mediana de días de estancia hospitalaria de 11 (6-19) en el grupo BLEE con respecto a aquellos no BLEE, con diferencia estadísticamente significativa. Tabla 2.

12. DISCUSIÓN

Durante nuestro periodo de estudio realizado en la Clínica General del Norte, la prevalencia de *E. coli* BLEE aislados en el año 2021 fue de 34.3%, cifra aproximada encontrada en un hospital de referencia de la ciudad de Lima, Perú; donde se estudió la prevalencia de BLEE y no BLEE incluyendo todos los bacilos gram negativos capaces de producir este mecanismo de resistencia, la cual fue de un 29.5% de las cepas estudiadas. Además, se obtuvo una prevalencia similar cuando se estudia solo *E. coli* BLEE (32.8%). En este mismo estudio la prevalencia de las *E. coli* no BLEE fue de 67,2% comparado con nuestro estudio que fue de 64.7% (38). Los valores de prevalencia de *E. coli* BLEE no difiere en lo encontrado en Latinoamérica (34,6%) (39), siendo los valores de este continente los más altos a nivel mundial (40). Si comparamos nuestro estudio con la prevalencia de *E. coli* BLEE a nivel nacional vemos que es la más baja hasta ahora encontrada comparada con otros estudios, 3% en Montería (6) y 57% en Bogotá (8).

Al agrupar las muestras por edad, encontramos resultados similares en un estudio publicado en Reino Unido en el año 2007 donde se caracterizó dicho aislamiento pero en pacientes con bacteriemia, evidenciándose mayor aislamiento de *Escherichia coli* en mayores de 40 años ($P < 0.05$), además fue mayor el aislamiento de *E. coli* no BLEE en ambos estudios a pesar de la diferencia de tiempos entre ambos (15 años), aun cuando la problemática existente a nivel mundial ha propiciado un mayor crecimiento de cepas multirresistentes (41). De manera similar, se encontró esta misma distribución etaria en un estudio realizado en Dinamarca

para el año 2017 donde se caracterizaron pacientes con infección urinaria ocasionada por *E. coli* (42).

En cuanto a la variabilidad por sexo, tanto en Reino Unido como en un estudio colombiano (43), se mantuvo la equivalencia por sexo, teniendo en cuenta que el mayor porcentaje se aisló en mujeres y de estos, hubo mayor aislamiento de cepas no BLEE (41).

Por otro lado, los pacientes con enfermedad neoplásica maligna, a pesar de que fue mayor el aislamiento de estos gérmenes en pacientes sin esta comorbilidad, aquellos pacientes que sí la presentaban tenían mayor prevalencia de aislamiento BLEE de aquellos que no tenían la enfermedad (P 0,002). Cuyos hallazgos concuerdan con los encontrados por Sogaard y colaboradores, de igual forma con los encontrados por Melzer y colaboradores (41), pero contrasta con el estudio realizado por Blanco et al en otra población colombiana.

Además, si se compara con la epidemiología de Reino Unido, en relación al tipo de muestra, el primer foco de aislamiento fue la orina (41), lo cual se podría predecir ya que en la epidemiología mundial y nacional es el principal patógeno responsable de las infecciones urinarias (42).

Tener falla cardíaca coexistente no parece tener asociación (p 0.368) con el aislamiento de estas cepas, de hecho, el porcentaje de pacientes con esta enfermedad coexistente fue bajo y comparado con el aislamiento en pacientes con infección urinaria en la población de Dinamarca se obtuvieron resultados similares,

incluyendo mayor porcentaje de aislamiento de cepa no BLEE en los pacientes que tenían esta comorbilidad (58,8% y 88,5% respectivamente) (42).

La relación de la variable de enfermedad cerebrovascular tuvo un comportamiento similar a las variables falla cardíaca y cirrosis, este hallazgo es posible compararlo con poblaciones diferentes como sucede en Dinamarca (42) o Japón (44).

La coexistencia de diabetes mellitus fue de aproximadamente 10% en nuestra población y la prevalencia de gérmenes BLEE fue mayor en los pacientes con esta comorbilidad, pero con un valor de $P > 0.05$, resultado similar a lo hallado en pacientes con infección urinaria por este tipo de germen en Colombia (45).

Los pacientes que tenían el antecedente de uso de esteroides en un 58,3% tuvieron aislamiento de cepa no BLEE, sin embargo, en el análisis por grupo fue mayor la prevalencia de cepas BLEE en pacientes con antecedente de uso de esteroides previos a diferencia de aquellos que no tuvieron el antecedente ($P > 0.05$) pero este resultado contrasta con regiones de Colombia diferente a la nuestra (43).

En cuanto a la presencia de enfermedad renal crónica coexistente la mayor prevalencia de aislamiento estuvo en aquellos que no la padecían y se evidenció diferencia en la distribución de cepas siendo mayor el grupo de gérmenes BLEE ($P < 0.007$), cuyo hallazgo también se demostró en el estudio de Tüzün y colaboradores. (46). Asimismo, la presencia del antecedente de hospitalizaciones previas mostró tener una mayor prevalencia de aislamiento de germen BLEE (46).

El antecedente de cirugías fue una de las variables más frecuente en nuestro estudio, sin embargo, la cepa BLEE fue la más frecuente y no hubo asociación entre estas variables.

En nuestro estudio el mayor número de aislamiento de *E. coli* BLEE se dio en el servicio de urgencias con una prevalencia del 55%, cifra similar con este estudio realizado por Tejada-Llacsá et al, de un 52%. Así mismo el porcentaje de aislamiento de *E. coli* BLEE en la unidad de cuidados intensivos del estudio antes mencionados fue de 11% muy en relación a nuestro estudio de 8%. Los aislamientos en el servicio de hospitalización también fueron muy similares con una prevalencia del 37 % con respecto al 27% en nuestro estudio (38). Es importante enfatizar que hubo una asociación entre los días de hospitalización de acuerdo con la cepa aislada, se evidenció una estancia hospitalaria mayor en pacientes con aislamiento BLEE, resultado también reportado en el estudio de Lee, realizado en Corea (45).

Es importante destacar que los pacientes con aislamiento de cepa no BLEE se asoció a menor exposición de días de antibioticoterapia ($P < 0.005$), en contraste con literatura japonés, en la cual no hubo diferencias (45).

Solo se encontró un estudio similar al nuestro a nivel nacional, multicéntrico, realizado en Cali y Bogotá, en el cual solo demostró asociación con la edad y el aislamiento microbiológico, pero no hubo diferencias en las demás variables como antecedente de cirugía, uso de esteroides, hospitalizaciones previas y coexistencia de enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, cáncer e hipertensión arterial,

resultado diferente en nuestro estudio y se podría explicar dada la alta variabilidad sociodemográfica en la población colombiana (43).

13. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Es importante destacar que existe una prevalencia similar de *E.coli* BLEE y no BLEE de nuestro estudio en comparación a otros estudios a nivel nacional eso nos hace pensar que se están llevando buenas estrategias para reducir esta problemática de salud pública.

A nivel de grupo etario la mayor prevalencia de infecciones causadas por este tipo de microorganismo se da en la sexta década de la vida y esto podría estar relacionado a que este grupo de pacientes presentan múltiples comorbilidades principalmente hipertensión arterial, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y enfermedades neoplásicas concomitantes.

Es importante hacer énfasis en no incurrir al uso indiscriminado de antimicrobiano en bacteriuria asintomáticas sin indicación de tratamiento, dado que las infecciones por *E.coli* su foco más frecuente es el urinario y por ende, el riesgo de resistencia a múltiples fármacos es mayor cuando no se toman este tipo de precauciones, sobre todo en el servicio de urgencias, siendo el lugar donde mayor se aisló este germen; además, el uso racional de antibióticos en bacteriurias asintomáticas reduciría la presión selectiva a *E.coli* y por ende la mayor probabilidad de adquisición de cepas BLEE como mecanismo de resistencia, de esta forma, se disminuiría los días de estancia hospitalaria en infecciones de origen urinario, lo cual también influye en los costos hospitalarios y en el sistema de salud nacional.

Se debe tener en cuenta las variables de este estudio que mostraron asociación ya que podrían ser factores de riesgo en nuestra población, dada la alta heterogeneidad de resultados con otras poblaciones colombianas, se necesitarían más estudios con un número de muestra mayor que logre cobijar a la mayoría de las regiones colombianas, con el fin de evaluar estos factores de riesgo y con esto, crear escalas para predecir la mejor elección de terapia antibiótica empírica, ya que la mortalidad de la mayoría de infecciones se asocia a una inapropiada cobertura y por otro lado, el uso de antibioticoterapia de amplio espectro conlleva a la aparición de gérmenes con mayor resistencia.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum β -lactamases in Escherichia coli infections in Aleppo, Syria. Am J Infect Control [Internet]. 2013;41(7):597–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.09.016>
2. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1985;28(2):302–7.
3. Radice M, Power P, Di Conza J, Gutkind G, Bonnet R, Sirot D, et al. Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(2):602–4.
4. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):913–20.
5. del Río J, Arango R, Buritaca C, Estrada I. Producción bacteriana de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital de Caldas, 2003. Biosalud. 2007;6:69–83.
6. Martínez P, Mercado M, Máttar S. Determinación de b-lactamasas de

espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. Colomb Med [Internet]. 2003;34(4):196–205. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/274>

7. Morales, G., Contreras, C., Larrazábal T. Enterobacterias aisladas en un cnetro hospitalario de la ciudad de Valledupar y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido y betalactamasas inducibles. Biociencias. 2011;6(2):33–40.
8. Valenzuela, E, Aura, L, Carlos H. Resistencia a Cefepime en Aislamientos de Enterobacter cloacae provenientes de hospitales de Bogotá, Colombia. Rev salud publica. 2006;8(2):191–9.
9. Guijarro Castro LM, Sarmiento Villa G, Soto Aroca J. Caracterización de resistencia a antimicrobianos en microorganismos gram-positivos y gram-negativos identificados en una IPS de 4° nivel de complejidad de Barranquilla durante el año 2013. Biociencias. 2016;11(1):29–40.
10. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing enterobacteriaceae in seven Latin American countries. PLoS One. 2016;11(4):1–13.
11. García Toscano Y, Filott Támara M, Campo Urbina M, Gómez Rodriguez L, Bettín Martínez A. Perfiles de los fenotipos de resistencia en Escherichia coli

y *Klebsiella pneumoniae* en Barranquilla, Colombia. *Rev Ciencias Biomédicas*. 2020;9(1):15–24.

12. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramirez CR, De la Cadena E, et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. *Infectio*. 2013;17(2):80–9.
13. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica*. 2019;39:199–220.
14. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramirez CR, De La Cadena E, et al. Strategies for implementation and reporting of current CLSI breakpoints and phenotypic confirmatory tests for ESBLs and carbapenemases in gram-negative bacilli in Colombian clinical laboratories. *Infectio* [Internet]. 2013;17(2):80–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70167-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70167-X)
15. Oliveros Navarro A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio*. 2015;19(2):60–6.
16. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen

- GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66.
17. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115(7):529–35.
 18. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1726–31.
 19. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomedica.* 2014;34(SUPPL.1):16–22.
 20. Sánchez Lerma L, Ríos R, Mattar S. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una clínica de Villavicencio, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2008;12(3):193–200. Available from:
<http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/121/2>

10

21. Armino PM, Milagros M, Maribel C, Eliana LT, Daniela N, Messaria G, et al. Detección de Betalactamasas de espectro extendido en Enterobacteriaceae en un Centro de Salud de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2017;45(2):88–99.
22. Miranda García MC. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanid Mil*. 2013;69(4):244–8.
23. González AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Moreno M. Caracterización de cepas de Klebsiella pneumoniae productora de b-lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. *Rev Chil Infectol [Internet]*. 2013;30(4):374–80. Available from: www.sochinf.cl
24. Zapata DA. E. coli BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2016;22(2):57–63.
25. Martínez-Ramos P, Espinal-Marín P, Bustos G A, Mattar Velilla S. Prevalencia de Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería. *MedUNAB*. 2005;8(1):15–22.
26. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenzae. *Br J Exp*

Pathol. 1929;10(3):226–36.

27. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–29.
28. Arango C, Villamarin N, Gallardo L, De Alviz A, De Ramos M, De Mejía L. Tres Generaciones De Cefalosporinas. *Biomédica* [Internet]. 1985;5(1):29–40. Available from:
https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:j0X0Lx-_IVkJ:https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/download/1899/1925/+&cd=4&hl=es-419&ct=clnk&gl=ec
29. Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D, Cortés JA. Nuevas cefalosporinas. *Rev Chil infectol.* 2018;35(5):465–75.
30. Paterson D, Bonomo R. Extended spectrum beta lactamases: A critical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–86.
31. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic Susceptibility in Relation to Penicillin-Binding Protein Genes and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Strains Responsible for Meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(5):1488–94.
32. Ba X, Harrison EM, Lovering AL, Gleadall N, Zadoks R, Parkhill J, et al. Old drugs to treat resistant bugs: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- isolates with mecC are susceptible to a combination of penicillin and clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7396–404.
33. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969–76.
 34. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Scie.* 2015;16(5):9654–92.
 35. Munoz-price S. Extended-spectrum beta-lactamases. *Uptodate.* 2021. p. 1–13.
 36. Avilés C, Betancour P, Velasco CL, Godoy R, Barthel E, Martínez F. Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Una cohorte prospectiva. *Rev Chil Infectol.* 2016;33(6):628–34.
 37. Almanza DÁ. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Rev haban cienc méd.* 2010;9(4):516–24.
 38. Tejada Llacsá PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, Gonzales LF, Cahuana J, Pari RM, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac med.* 2015;76(2):161.
 39. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de -b

lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú.

Acta Med Per [Internet]. 2012;29(3):163–9. Available from:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

40. Jacoby GA, Munoz-Prince LS. Mechanisms of Disease: The new β -Lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352(4):380–91.
41. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007;55(3):254–9.
42. Søggaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schönheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case–control study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(12):952–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.026>
43. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Mota G, 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.

44. Haruki Y, Hagiya H, Haruki M, Sugiyama T. Clinical characteristics and outcome of critically ill patients with bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing and non-producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018;24(11):944–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.04.016>
45. Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factors of urinary tract infection caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in emergency department. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(9):1608–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.046>
46. Tüzün T, Sayin Kutlu S, Kutlu M, Kaleli I. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1206–11.

15. ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Historia No. _____

Variables sociodemográficas:

Edad: <18 años _____ 20-29 años _____ 30-39 años _____ 40-49 años _____
50-59 años _____ 60-69 años _____ 70-79 años _____ >80 años _____

Sexo: Femenino _____ Masculino _____

Variables clínicas:

Comorbilidades

Hta, diabetes mellitus Si _____ No _____
Enfermedad renal crónica Si _____ No _____
VIH Si _____ No _____
Historia de cáncer Si _____ No _____
Cirugía en los últimos 3 meses Si _____ No _____

Servicios hospitalarios utilizados:

Lugar de Ingreso (urgencias) Si _____ No _____
Requirió estancia en UCI o UCE Si _____ No _____
Requirió ventilación mecánica Si _____ No _____
Requirió vaso activo Si _____ No _____
Días de estancia hospitalaria: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ o más _____

Variables específicas

Tipo de germen aislado: E. coli BLEE _____ E- coli no BLEE _____
Tipo de cultivo en que se aisló el germen:
Urocultivo _____ Hemocultivo _____, Aspirado Traqueal _____ Otro _____
Hospitalización en los últimos 3 meses Si _____ No _____
Tratamiento de antibiótico en los últimos 3 meses Si _____ No _____
Número de antibióticos utilizados antes de la terapia definitiva:
1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ o más _____
Estado clínico al egreso: Vivo _____ Fallecido _____

TABLAS

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES,
n=271**

Variable	BLEE, n=93	No BLEE, n=178	Valor de P
Edad, Me (RIC)	66 (50-78)	40 (25-72)	<0.05*
Sexo, n (%)			
Femenino	46 (49.4)	147 (82.6)	<0.05*
Masculino	47 (50.6)	31 (17.4)	
Hipertensión arterial, n (%)			
Si	50 (53.8)	61 (34.3)	0.001*
No	43 (46.2)	117 (65.7)	
Falla cardíaca, n (%)			
Si	14 (15.0)	20 (11.3)	0.368
No	79 (85.0)	158 (88.7)	
Evento cerebrovascular, n (%)			
Si	8 (8.6)	6 (3.4)	0.065
No	85 (91.6)	172 (96.6)	
Diabetes Mellitus, n (%)			
Si	16 (17.2)	28 (15.7)	0.755
No	77 (82.8)	150 (84.3)	
Enfermedad renal crónica en hemodiálisis, n (%)			
Si	16 (17.2)	12 (6.7)	0.007*
No	77 (82.8)	166 (93.2)	
VIH/SIDA, n (%)			
Si	1 (1.1)	1 (0.5)	0.639
No	92 (98.9)	177 (99.5)	
Cirrosis, n (%)			
Si	1 (1.1)	2 (1.2)	0.91
No	92 (98.9)	176 (98.8)	
Cáncer, n (%)			
Si	15 (16.1)	9 (5.1)	0.002*
No	78 (83.9)	169 (94.9)	
Enfermedad reumatológica, n (%)			
Si	2 (2.1)	4 (2.3)	0.959
No	91 (97.9)	175 (97.7)	
Cirugías previas, n (%)			
Si	33 (35.5)	62 (34.8)	0.915
No	60 (64.5)	116 (65.2)	
Estancia en UCI previa, n (%)			
Si	17 (18.2)	25 (14.0)	0.361
No	76 (81.8)	153 (86.0)	
Uso de esteroides, n (%)			
Si	10 (10.7)	14 (7.8)	0.427
No	83 (89.3)	164 (92.2)	

COMPORTAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR E. COLI BLEE VS. E. COLI NO BLEE, EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA CLINICA GENERAL DEL NORTE DE BARRANQUILLA

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, n=271

Variable	BLEE, n=93	No BLEE, n=178	Valor de P
Diagnóstico, n (%)			
Foco Urinario	85 (91.4)	154 (86.5)	0.238
No Urinario	8 (8.6)	24 (13.5)	
Servicio de ingreso a la institución, n (%)			
Urgencias	55 (59.1)	110 (61.8)	0.041*
Sala general	27 (29.0)	33 (18.6)	
UCI	8 (8.6)	14 (7.9)	
Otros	3 (3.3)	21 (11.8)	
Inicio de bacteriemia durante hospitalización en UCI, n (%)			
Si	9 (9.7)	9 (5.0)	0.147
No	84 (90.3)	169 (95.0)	
Días de antibiótico total, Me (RIC)	10 (6-13)	5 (2-8)	<0.005*
Tipo de muestra de aislamiento, n (%)			
Orina	85 (91.4)	154 (86.5)	0.263
Sangre	8 (8.6)	20 (11.2)	
Líquido pleural	0	4 (2.3)	
Días de estancia en UCI, X ± DE	3.46 ± 9.56	1.86 ± 5.45	0.663
Días de estancia hospitalaria, Me (RIC)	11 (6-19)	5 (3-10)	<0.005*
Mortalidad, n (%)			
Si	7 (7.5)	13 (7.3)	0.946
No	86 (92.5)	165 (92.7)	

CARTA DE COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

**SEÑORES
CLÍNICA GENERAL DEL NORTE
BARRANQUILLA**

REFERENCIA: Compromiso de confidencialidad para manejo de información sobre Comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE vs. E. coli no BLEE, en la Clínica General del Norte.

Los suscritos, Julio Contreras Pasiminio y Luis Francisco Saray Ricardo, estudiantes del Programa de Especialización en Medicina Interna de la UNIVERSIDAD LIBRE, identificados como aparece al pie de nuestras firmas, matriculados actualmente en tercer año del programa de especialización de Medicina Interna, y los Dres. Dinno Fernández Chica y Gina Liceth Navarro Baene en calidad de Docentes y quienes fungen como sus tutores para la realización del proyecto de investigación científica denominado: Comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE Vs E. coli no BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica general del Norte de Barranquilla, en el período 2019 - 2021, aprobado tanto por el Comité Científico, como por el Comité de ÉTICA INSTITUCIONAL de la Universidad Libre, mediante este escrito declaramos que:

1. En el marco de las actividades académicas y científicas, los miembros de la UNIVERSIDAD arriba mencionados ejecutarán en La Universidad Libre de Barranquilla el proyecto TITULADO: Comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE Vs E. coli no BLEE en pacientes hospitalizados en la Clínica general del Norte de Barranquilla, en el período 2019 - 2021.
2. Que para la ejecución del proyecto es absolutamente necesario que la Institución facilite las historias clínicas de dicha población y que servirá de insumo para el presente estudio.
3. Que conocemos las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki y Singapur, y lo contemplado en la Resolución N° 8430 de 1993 Ministerio de salud de la república de Colombia.
4. Que mantendremos bajo reserva y no usaremos en beneficio propio o de terceros la información de las encuestas realizadas. Por lo tanto, la confidencialidad abarca a las bases de datos e informaciones sobre procedimientos, tratamientos, técnicas,

diseños, estrategias, métodos, información demográfica y datos personales, todo lo cual no podrá ser revelado, reproducido, modificado, divulgado a terceros o apropiado, ni en el presente ni en el futuro.

5. Nos comprometemos a adoptar las medidas de seguridad que garanticen la confidencialidad y no divulgación atribuible a robo, pérdida, sustracción o utilización no autorizada.

En constancia de lo anterior, firmamos en Barranquilla en octubre de 2021.



DRA. GINA LICETH NAVARRO BAENE
C.C 37.331.533 DE Ocaña (Norte de Santander)
ASESORA TRABAJO DE GRADO



DR. JULIO CONTRERAS PASIMINIO
C.C 1047418692 de Cartagena
RESIDENTE MEDICINA INTERNA



DR. LUIS FRANCISCO SARAY RICARDO
C.C 9290438
RESIDENTE MEDICINA INTERNA



Barranquilla, septiembre, 2021

**SEÑORES
COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL
UNIVERSIDAD LIBRE DE BARRANQUILLA**

Cordial saludo

A través de la presente respetuosamente solicitamos revisión del trabajo de investigación titulado el comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE Vs no BLE en pacientes hospitalizados en la Clínica general del Norte de Barranquilla, en el período 2019 - 2021, el cual realizamos bajo la asesoría de los Dres. Dinno Fernández Chica y Gina Liceth Navarro Baene, y es una actividad que hace parte del trabajo de investigación que debemos presentar los RESIDENTES como requisito de grado, el cual es requisito de grado. Su aval es indispensable para el desarrollo del presente proyecto. Agradeciendo su colaboración.

Cordialmente,

DR. JULIO CONTRERAS PASIMINIO

C.C 1047418692 de Cartagena
RESIDENTE MEDICINA INTERNA

DR. LUIS FRANCISCO SARAY RICARDO
C.C 9290438
RESIDENTE MEDICINA INTERNA



Barranquilla, septiembre, 2021

**SEÑORES
COMITÉ DE CIENTÍFICO DE LA FACULTAD
UNIVERSIDAD LIBRE DE BARRANQUILLA**

Cordial saludo

A través de la presente respetuosamente solicitamos revisión del trabajo de investigación titulado el comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE Vs no BLE en pacientes hospitalizados en la Clínica general del Norte de Barranquilla, en el período 2019 - 2021, el cual realizamos bajo la asesoría de los Dres. Dinno Fernández Chica y Gina Liceth Navarro Baene, y es una actividad que hace parte del trabajo de investigación que debemos presentar los RESIDENTES como requisito de grado, el cual es requisito de grado. Su aval es indispensable para el desarrollo del presente proyecto. Agradeciendo su colaboración.

Cordialmente,

DR. JULIO CONTRERAS PASIMINIO

C.C 1047418692 de Cartagena
RESIDENTE MEDICINA INTERNA

DR. LUIS FRANCISCO SARAY RICARDO
C.C 9290438

RESIDENTE MEDICINA INTERNA
Barranquilla, septiembre, 2021

**SEÑORES
CLÍNICA GENERAL DEL NORTE
BARRANQUILLA**

Cordial saludo

A través de la presente respetuosamente solicitamos su autorización para adelantar el trabajo de Investigación titulado: Comportamiento de las infecciones por E. coli BLEE Vs no BLE en pacientes hospitalizados en la Clínica general del Norte de Barranquilla, en el período 2019 – 2021, el cual realizamos bajo la asesoría de los Dres. Dinno Fernández Chica y Gina Liceth Navarro Baene, y es una actividad que hace parte del trabajo de investigación que debemos presentar las RESIDENTES, como requisito de grado. Su aval es indispensable para el desarrollo del presente proyecto. Agradecemos su colaboración.

Cordialmente,



DRA. GINA LICETH NAVARRO BAENE
C.C 37.331.533 DE Ocaña (Norte de Santander)
ASESORA TRABAJO DE GRADO



DR. JULIO CONTRERAS PASIMINIO
C.C 1047418692 de Cartagena
RESIDENTE MEDICINA INTERNA



DR. LUIS FRANCISCO SARAY
C.C 9290438
RESIDENTE MEDICINA INTERNA

FORMULA DE EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

Formula 2	$n = (Z\alpha/2)^2 * P * Q * N / N * e^2 + (Z\alpha/2)^2 * P * Q$			
Z α =	1,96	3,8416	n=	102,06866
P=	0,5			
Q=	0,5			
N=	139			
e ² =	0,05	0,0025		

CONVECCIONES	
N=	Tamaño de la población a investigar
e ² =	Error del muestreo (5% - 0,05)
Z α =	Nivel de confianza (constante al 95% = 1,96)
P=	Probabilidad de ocurrencia - Prevalencia
Q=	Probabilidad de Fracaso o no ocurrencia (1-P)
n=	Tamaño de la muestra