



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO - PUNO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RESISTENCIA DE
Escherichia coli PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES CON INFECCIÓN DEL
TRACTO URINARIO EN EL “HOSPITAL REGIONAL MANUEL
NÚÑEZ BUTRÓN”**

TESIS

PRESENTADO POR:

Bach. EDGAR RONALDO FERNÁNDEZ QUISPE

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PUNO – PERÚ

2020



DEDICATORIA

A Dios por haberme guiado en el camino, y ser un hombre de bien, al servicio de la sociedad.

A mi padre, por todo el esfuerzo y sacrificio, por darme el ejemplo, que con trabajo, honestidad y responsabilidad podemos lograr nuestros objetivos.

A mi madre quien, con su amor y compañía desde siempre, me supo dar la fuerza y el coraje para poder alcanzar todos mis sueños.

A mi hermanita Mili, quien siempre estuvo a mi lado, y con cada una de sus palabras, consejos, me dio fuerzas para continuar luchando por mis sueños.

A mi hermano Rubén, que desde el cielo me protege y guía, sus consejos siempre quedaran en mi para afrontar los retos que se me presentaran en la vida.

A la memoria de mis abuelos Gervacio, Josefa, Francisco, Josefina.

Edgar Ronaldo Fernández Quispe



AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional del Altiplano, por ser mi casa de estudios, y permitir cumplir un gran paso en mi vida profesional, en especial a la carrera profesional de Biología, a los docentes y todos los profesionales que lo componen, a la Dra. Vicky por su tiempo, y dirección en este trabajo de investigación.

Expresar mi gratitud y reconocimiento a los miembros del jurado calificador: Dra. Roxana del Carmen Medina Rojas, Mg. Ciria Ivonne Trigós Rondón y al Mg. Dante Mamani Sairitupac, por su apoyo, sugerencias y orientación.

Al servicio de Anatomía patológica del “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” por las facilidades y todo el apoyo brindado, mis más sinceros agradecimientos a la Blga. Nira Huanca Yapó, por su apoyo intelectual en la investigación.

A mis amigos que me alentaron y siempre están conmigo.

Edgar Ronaldo Fernández Quispe.



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 10

ABSTRACT..... 11

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVO GENERAL: 13

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 13

CAPITULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES 14

2.2. MARCO TEÓRICO 18

2.2.1. Enterobacterias 18

2.2.2. Estructura antigénica 19

2.2.3. Factores de patogenicidad..... 19

2.2.4. Clasificación taxonómica de *Escherichia coli*. 21

2.2.5. Infección del tracto urinario (ITU) 21

2.2.6. Clasificación de las infecciones del tracto urinario..... 22

2.2.7. Factores de riesgo..... 23

2.2.8. Resistencia bacteriana 25

2.2.9. Antibióticos betalactámicos 25

2.2.10. Inhibidores de beta-lactamasas 28

2.2.11. Mecanismos de resistencia 29



2.2.12. Beta-lactamasas de espectro extendido.....	30
2.2.13. Clasificación de beta-lactamasas	31

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO	34
3.2. UNIDAD DE ANÁLISIS	34
3.3. TIPO DE ESTUDIO.....	34
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	34
3.4.1. Criterios de inclusión.....	35
3.4.2 Criterios de exclusión	35
3.5. PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	36
3.5.1. Identificación de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE y evaluación de la resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem.	36
3.5.2. Identificación de los factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario.	36

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE y resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem.	45
4.2. Factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario.....	49
V. CONCLUSIONES	57



VI. RECOMENDACIONES	58
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	66

Área: Ciencias Biomédicas.

Línea: Diagnóstico y Epidemiología

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 17 de enero del 2020



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: A: tinción de Gram de <i>Escherichia coli</i> aumento original x 1000. B: Estructura antigénica de las Enterobacteriaceae.....	19
Figura 2. Estructura de las enterobacterias	20
Figura 3. Vías de acceso de la infección al riñón.	22
Figura 4. Mecanismo de acción de los betalactámicos.....	26
Figura 5. Clasificación molecular de Ambler.....	32
Figura 6. Clasificación de las β -lactamasas	33
Figura 7. Ficha de recolección de datos.....	37
Figura 8. Sinergia positiva, indicativo de presencia de BLEE	43
Figura 9. Ficha de recolección de datos.....	69
Figura 10. Flujograma de aislamiento, identificación, detección y confirmación de <i>Escherichia coli</i> productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE).	70
Figura 11. Materiales que se usaron para la preparación de medios de cultivo.	71
Figura 12. Medios de cultivo listos para ingresar a la autoclave.....	72
Figura 13. Realización del Urocultivo.....	73
Figura 14. Identificación de <i>Escherichia coli</i> mediante medios diferenciales.	74
Figura 15. Realización de antibiograma.	75
Figura 16. Prueba de confirmación de <i>Escherichia coli</i> BLEE.....	76



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Identificación de <i>Escherichia coli</i> BLEE	45
Tabla 2. Resistencia de <i>Escherichia coli</i> BLEE a Cefotaxima, Amikacina, Ac. Nalidixico, Ceftazidima, Ceftriaxona, Aztreonam e Imipenem, en pacientes que asisten al Laboratorio del “Hospital Regional Manuel Núñez Butrón enero - marzo 2019”	46
Tabla 3. Factor de riesgo sexo, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	49
Tabla 4. Factor de riesgo edad, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	50
Tabla 5. Factor de riesgo uso de anticonceptivos, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	51
Tabla 6. Factor de riesgo menopausia, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	52
Tabla 7. Factor de riesgo anormalidades de la vía urinaria, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en del “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	53
Tabla 8. Factor de riesgo uso de catéter, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	54
Tabla 9. Factor de riesgo inadecuada higiene, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	55
Tabla 10. Factor de riesgo automedicación, asociado a la resistencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.....	56
Tabla 11. Puntos de corte estándares (CLSI) para tamizaje de cepas BLEE.....	66
Tabla 12. Tabla comparativa de medición de halos de inhibición de antibióticos y diámetros críticos para enterobacterias.....	67
Tabla 13. Reacciones bioquímicas de enterobacterias.....	68



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

CMI: concentración mínima inhibitoria.

°C: grados centígrados.

n: tamaño de muestra.

µg: microgramos.

%: porcentaje.

mm: milímetros.

et al.: y colaboradores.

spp: especies.

g: gramos.

ml: mililitro.

BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido.

CLSI: Clinical Laboratory and Standards Institute

ITU: Infección del tracto urinario

LIA: Lysine Iron Agar

MINSA: Ministerio de Salud

SIM: Sulfuro-Indol-Motilidad

TSI: Triple Sugar Iron Agar

HRMNB: Hospital Regional Manuel Núñez Butrón

PBP: Proteínas fijadoras de penicilina



RESUMEN

Desde el descubrimiento de las enterobacterias resistentes a los antibióticos de espectro extendido se ha convertido en un problema de salud pública que se asocia a una mayor mortalidad. El trabajo de investigación tiene como objetivos específicos; 1) Identificar *Escherichia coli* productoras de BLEE y evaluar la resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem. 2) Identificar los factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia por *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario. Se aplicó: el método de la encuesta a través de un cuestionario, la técnica del urocultivo y la detección fenotípica mediante medios bioquímicos diferenciales, la susceptibilidad mediante la técnica de Kirby Bauer (antibiograma), y la identificación de *Escherichia coli* productoras de BLEE mediante la prueba de sinergia con doble disco. La investigación fue de tipo descriptivo, observacional de corte transversal, se aplicó la prueba no paramétrica de ji-cuadrado. Se identificaron 29 cepas de *Escherichia coli* BLEE que representa el 56.9%, respecto a la susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* BLEE se determinó que cefotaxima 75.9%, ceftazidima 100%, ceftriaxona 100% y ácido nalidíxico 89.7% mostraron resistencia, en tanto amikacina 79,3%, aztreonam 75.9%, e imipenem 93.1% mostraron sensibilidad, resaltando la efectividad del imipenem, en tanto los factores de riesgo asociados son: sexo ($p = 0.0403$), edad ($p = 0.0092$), menopausia ($p = 0.0074$), anormalidades en las vías urinarias ($p = 0.0002$), usos de catéteres ($p = 0.0001$), inadecuada higiene ($p = 0.0001$), automedicación ($p = 0.0001$) los cuales son significativos estadísticamente a un $p < 0.05$.

Palabras claves (Keywords)

Escherichia coli BLEE, Factores de Riesgo, Resistencia, Urocultivo.



ABSTRACT

Since the discovery of enterobacteria resistant to extended spectrum antibiotics, it has become a public health problem that is associated with increased mortality. The research work has as specific objectives; 1) Identify *Escherichia coli* BLEE producing and evaluate the antibiotic resistance to cefotaxime, amikacin, nalidixic acid, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam and imipenem. 2) Identify the risk factors (sex, age, contraceptive use, menopause, urinary tract abnormalities, catheter use, inadequate hygiene self medication) associated with resistance to *Escherichia coli* BLEE producing in patients with urinary tract infection. It was applied: the survey method through a questionnaire, the uroculture technique and phenotypic detection by means of differential biochemical means, the susceptibility through the Kirby Bauer technique (antibiogram), and the identification of *Escherichia coli* producing BLEE through synergy test with double disc. The investigation was descriptive, observational, cross-sectional, the non-parametric chi-square test was applied. 29 strains of *Escherichia coli* BLEE were identified, representing 56.9%. Regarding the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* BLEE, it was determined that cefotaxime 75.9%, ceftazidime 100%, ceftriaxone 100% and nalidixic acid 89.7% showed resistance, while amikacin 79, 3%, aztreonam 75.9%, and imipenem 93.1% showed sensitivity, highlighting the effectiveness of imipenem, while the associated risk factors are: sex ($p = 0.0403$), age ($p = 0.0092$), menopause ($p = 0.0074$), abnormalities in the urinary tract ($p = 0.0002$), catheter uses ($p = 0.0001$), inadequate hygiene ($p = 0.0001$), self medication ($p = 0.0001$), which are statistically significant at $p < 0.05$.

Keywords

Escherichia coli BLEE, Risk Factors, Resistance, Urine culture.



CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria es una enfermedad que representa un problema común de salud, a nivel mundial, se estima una incidencia de alrededor 2 a 3 casos por cada 100 habitantes al año, generando altos costos al sistema de salud de muchos países, además responsables de 8 millones de visitas a los departamentos de clínica y de emergencia de Estados Unidos, produciendo aproximadamente 100 000 admisiones hospitalarias cada año, en el Perú un estudio local mostró que hasta 20% de los urocultivos tomados resultó positivo. En Puno se tuvo como resultado que la prevalencia general de infecciones urinarias causadas por *Escherichia coli* es de 70.45%, en el sexo masculino un 16.13% y en el femenino un 83.87%, otro estudio también demostró *Escherichia coli* como uropatógeno más frecuentemente aislado en un 66,7% seguido de otras especies.

Las infecciones por bacterias productoras de BLEE son un serio problema en nuestro país, porque se asocia a una mayor mortalidad, representando un importante reto a la hora de establecer su diagnóstico y tratamiento, al evidenciarse una alta tasa de resistencia de *Escherichia coli* en pacientes con infecciones del tracto urinario, así como una clara tendencia en el incremento de esta resistencia antibiótica a nivel mundial y local por las razones expuestas es necesario realizar estudios respecto a factores asociados a esta resistencia, que sirven como predictores para la elección adecuada de una terapia empírica en la práctica clínica.

En el Hospital Regional Manuel Núñez Butron no existe información sobre factores de riesgo que están asociados a la resistencia de la *Escherichia coli* productora de Betalactamasa de Espectro Extendido en muestras de pacientes con infección del tracto urinario en el laboratorio, lo cual es una necesidad urgente para el buen tratamiento y prevención de las ITUS.

El presente trabajo de investigación demuestra que existe resistencia de *Escherichia coli* BLEE a los antibióticos tradicionales demostrándose que el imipenem es eficaz, así mismo aporta datos estadísticos faltantes para crear conciencia en el personal clínico laboratorista, médico y pacientes que dejan sus muestras del tracto urinario, también da a conocer el manejo de técnicas como el urocultivo, detección mediante medios bioquímicos diferenciales, el antibiograma y la identificación de *Escherichia coli*



productoras de BLEE mediante puntos de corte determinados por el CLSI, y la prueba de sinergia con doble disco.

El desconocimiento de la alta tasa de resistencia de *Escherichia coli* BLEE en pacientes con infecciones del tracto urinario, terminan recibiendo tratamientos no adecuados, y el desconocimiento negativo de la automedicación por parte de los pacientes y la falta de diagnósticos para este agente hace que la tendencia sea clara en el incremento de esta resistencia antibiótica lo cual ha motivado el presente estudio.

El trabajo reporta datos para que el clínico tome una mejor decisión en cuanto a la terapia antimicrobiana y una menor estancia hospitalaria del paciente y también servirá de base para realizar otros proyectos de resistencia antimicrobiana; por las razones expuestas, se plantearon los siguientes objetivos:

1.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar los factores de riesgo asociados a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Núñez Butrón” enero – marzo 2019

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar *Escherichia coli* productoras de BLEE y evaluar la resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem.
- Identificar los factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario



CAPITULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

Internacional

Sucapuca (2016), encontró que en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de Ventanilla de los 155 pacientes con ITU probable, sólo 57 resultaron positivo a urocultivo en un (63,2%). El antibiótico Ampicilina tuvo una sensibilidad frente a *E. coli* de 12,3%; amoxicilina/ácido clavulánico 22,8%; ciprofloxacino 57,9%; norfloxacino 47,4%; nitrofurantoina 78,9%; ceftriaxona 100%; amikacina 73,7%; gentamicina 80,7%; imipenem 57,9%; cefuroxima 42,1% y cefotaxima 10,5%, Guamán *et al.* (2015), mencionan que encontraron el predominio de bacterias BLEE positivos en un del 27,47%; y 53,2% la bacteria más hallada fue *E. coli*, este germen se encontró más en el área de Cirugía con el 60% y en urocultivos con el 69,7%; se encontró un 45% de resistencia al antibiótico inicial usado en el Hospital Vicente Corral Moscoso (HVCM) para este tipo de bacterias, el medicamento con mayor índice de resistencia fue Ceftriaxona con el 49%, seguida de Trimetopim sulfametoxazol (TMSX) con el 19,9%.

Lara *et al.* (2015), reportaron 140 aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de pacientes alojados en la UCI-A de las cuales el 20% (28) fueron productoras de BLEE, hallándose una proporción del 64,2% (18) y 35,7% (10) de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, Dávila (2015), logró encontrar una prevalencia de 9.65%. El promedio de edad fue de 59.3 años. Las damas fueron las más afectadas con 61.8% del total. El 88.5% de pacientes consumieron antibióticos previamente. Respecto a los pacientes con hospitalizaciones anteriormente, el 89.3% había sido hospitalizado por lo menos una vez. En tanto a los pacientes hospitalizados el 54.8% poseía estancia prolongada.

Pinto *et al.* (2011) encontraron que la resistencia al Trimetoprim/Sulfametoxazol fue del 80%, seguida por Ampicilina (71.4%) y Ciprofloxacina (61.5%). Los antibióticos con mejor respuesta fueron la Amikacina (94.4%) y la nitrofurantoina (93.3%). Se estableció que existe una relación significativa ($p=0.003$; $OR= 2.53$) entre urocultivo positivo para *E. coli* y pacientes con fiebre; el 6.11% de la población presentó malformación del tracto genitourinario, García *et al.* (2014), encontraron que 623 urocultivos pertenecían a



Escherichia coli, 159 de *Klebsiella pneumoniae*, 155 urocultivos de *P. aeruginosa* y 95 cepas de *Enterobacter spp.* En cuanto a la ubicación de BLEE se vio en el 22,2 % de las bacterias aisladas, principalmente en *E. coli* (51,7 %). La resistencia a los carbapenémicos se halló en 3,9% de los cultivos con tendencia de *P. aeruginosa* (87,9 %).

Amado *et al.* (2013), reportaron que de los cultivos BLEE positivo en su mayoría fueron de *E. coli* y *K. pneumoniae*; la mayor presencia de aislamientos BLEE fueron en pacientes mayores de 60 años la cual procedía del servicio de hospitalización, Pavón (2013), manifiesta que el 55.6% representaba a todas aquellas pacientes que tenían menos de 20 semanas de gestación y el 33.5% se encontraban entre 15 a 25 años. El 84.9% de pacientes tuvo una infección urinaria con síntomas leves. La enterobacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli* en el 76.6% de los casos; el 7.1% de las infecciones fueron ocasionadas por *Proteus* y 6.6% por *Klebsiella sp.* El efecto positivo de nitrofurantoína fue de 94.3%, la de ampicilina de 73% y la de gentamicina 78%; los antibióticos más sensibles fueron ceftazidima e imipenem.

Ferreira, *et al* (2005), manifiestan que 45 cultivos salieron positivos donde la bacteria más aislada fue *Escherichia coli* en un 64%, seguido de *Klebsiella pneumoniae*; resistencia de *E. coli* respecto a la ampicilina con 82% y a la gentamicina del 3%, Yagüe *et al.* (2003), encontraron que, 3 y 2,25% de las muestras positivas de *E. coli* cultivadas en los distintos nosocomios los cuales son productores de BLEE (3,83 y 2,85% de las muestras de pacientes hospitalizados y 2,74 y 2,1% de las de pacientes que vienen por consultorio externo).

Nacional

Bustamante (2017), logró aislar 123 cepas bacterianas de pacientes con ITU intrahospitalario, 68 *E. coli* (55,3%), 10 *K. pneumoniae* (8,1%) y 45 cepas de otras especies (36,6%). La producción de BLEE se pudo observar en 56 muestras (45,5%); de las cuales 48 (85,7%) fueron *E. coli* y solo 8 (14,3%) *K. pneumoniae*. El porcentaje de muestras BLEE del total de cepas de cada especie fue 70,6% para *E. coli* y 80% para *K. pneumoniae*. La mayor prevalencia de *E.coli* BLEE estuvo relacionada con pacientes Adultos jóvenes y Adultos mayores, 41.7% y 47.9% respectivamente; para *K. pneumoniae* BLEE, el 50% se presentó en los pacientes: adulto joven como en adulto



mayor. La mayor presencia de aislamiento de *E. coli* BLEE y *K. pneumoniae* BLEE se pudo ver con mayor proporción en las damas con, 75% y 62,5% los hombres, Yupanqui (2017), reporta que de 1175 urocultivos que salieron positivos, el 26.5% resultaron positivos a *E. coli* BLEE (+). El 80 % cultivos *E. coli* BLEE (+) perteneció al sexo femenino y el 20% al masculino. En las damas, la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE (+), fue en mayor número en los pacientes cuyas edades oscilaban entre 35 a 64 años (34,7%), Encontramos un mayor beneficio de sensibilidad antimicrobiana de los aislados de *Escherichia coli* BLEE (+) con amikacina (91,7%), e imipenem (91,5%); y en la que presentó mayor resistencia fue contra el ácido Nalidíxico con un (94%), y Cefalotina (89,8%), en tanto a la prevalencia se mostró que *Escherichia coli* BLEE fue hallado un total de 26.5%.

Gutiérrez (2016), encontró que los pacientes más propensos son personas con edad mayor de 60 años los cuales tuvieron 3,26 veces más riesgo de ITU por *E. coli* BLEE a diferencia de quienes no tuvieron dicha exposición. El uso previo de antibióticos de tres meses tuvo 2,62 más peligro de generación de BLEE. En tanto a las cualidades el 82.9% tenían más de 60 años, 68,4% eran de sexo femenino, 31,6% eran de sexo masculino, 13% tuvieron un previo uso de sonda urinaria y la enfermedad que iba de la mano fue la hipertensión arterial, 59,2%. Piperazilina/Tazobactam e Imipenem fueron los antibióticos al que con fueron más sensibles los cultivos de *E. coli* BLEE, Montoya & Sime (2013) recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; 86,44% fueron urocultivos y 13,56% hemocultivos. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,45%), seguida de la inmunosupresión (28,81%). El 69,5% de pacientes tuvo de 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,68%).

Montañez *et al.* (2015), lograron evaluar a 81 pacientes, con una edad media de 65 años ($\pm 17,4$); 57 (70,4%) los pacientes presentaron *E. coli* con resistencia al antibiótico ciprofloxacino, que estuvo asociada ($p < 0,05$) a resistencia a cotrimoxazol, cefalosporinas, aminoglicósidos y a la producción de blee. Cano (2014), afirma que quienes tuvieron un consumo previo de antibióticos se presentaron 2,1 más propensos a la producción de BLEE a diferencia de quienes no y quienes usaron el antibiótico ceftriaxona previamente tuvieron 3,7 veces mayor riesgo de poder originar a Beta-lactamasas de espectro



extendido. El previo uso ceftriaxona como antibiótico representó 10 veces más riesgo para producir BLEE esto por la bacteria *Klebsiella*. La estadía alargada de los pacientes mayor o igual a 15 días tuvo 2.6 veces mayor riesgo de producción de beta-lactamasas de espectro extendido.

Campos *et al.* (2013), reportan que se plantearon 312 casos y 326 controles. De los 312 casos presentados, 213 (59%) salieron positivos a urocultivos de *E. coli*, 66 (21%) a *Proteus*, 16 (4%) positivos a *Klebsiella* y solo 16 (4%) a otros gérmenes. Se presenció que la edad media era significativamente menor (23,5) que en el caso de los controles (32,6). En ambos grupos, El mayor número de pacientes en este caso representó a las gestantes que procedían del Callao, tenían un nivel de estudio secundario, ama de casa, conviviente o casada y multípara, Bueno (2010), afirma que quienes consumieron previamente antibióticos tuvieron 3,0 veces más riesgo de producción de BLEE en comparación de quienes no tuvieron dicha exposición; y los que usaron ceftriaxona tuvieron 3,4 veces propensos a generación de BLEE. El antibiograma demostró una alta sensibilidad a imipenem y meropenem seguidos por cefoxitina, amikacina y cefoperazona sulbactam; y resistencia en muy alto porcentaje a cefalosporinas de 1ra a 4ta generación (con excepción de cefoxitina) y a fluoroquinolonas, seguidas por amoxicilina - ac. clavulánico, sulfametoxazol y ampicilina-sulbactam

Local

Apaza (2017), reporta que la prevalencia general de ITUS causadas por *Escherichia coli* fue de 70.45%, en los varones un 16.13% y en las mujeres un 83.87% siendo ellas las más afectadas; la producción de Beta-lactamasas de Espectro Extendido de *Escherichia coli* fue de 32.26% (10 muestras), respecto a la edad de niños y adolescentes resultó un 10%, adultos y adultos mayores fue del 90 %, la sensibilidad antimicrobiana para el antibiótico Fosfomicina fue del 60%, Ciprofloxacino un 70%, Amikacina el 80%, Imipenem el 100% y Gentamicina el 80%; el antibiótico Imipenem fue el más efectivo, León (2012), manifiesta que la *E. coli* es la enterobacteria más frecuentemente aislada en un 66,7% seguido de otras especies. En tanto la producción de BLEE en un 61,9%; más del 50% de las muestras originan esta enzima. Se mostró que lograron superar más del 50% de resistencia de antimicrobianos betalactámicos tales como cefalotina con un 92,31%, con excepción del imipenem que resultó con 0% de resistencia.



2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Enterobacterias

Familia *Enterobacteriaceae*, las enterobacterias son una familia grande y variada de bacilos gramnegativos que se encuentran de forma de vida libre y de flora normal de humanos y animales (Kenneth & Ray, 2010), se identificaron 40 géneros con más de 150 especies, y se clasificaron según sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica, hibridación y secuenciación de los ácidos nucleicos (Murray *et al.*, 2010), siendo su hábitat el intestino tanto del ser humano como de los animales (Brooks *et al.*, 2011), son la razón más común de infecciones de vías urinarias (Kenneth & Ray, 2010).

Las enterobacterias tienen como características ser bacilos gramnegativos, ya sea móviles con flagelos, peritricosos o no móviles, y miden alrededor de (1 a 6 μm) (Brooks *et al.*, 2011; Murray *et al.*, 2010), y además de poseer lipopolisacáridos de la membrana externa (LPS) a los que se les conoce como antígeno O, los polisacáridos de la superficie celular son capaces de formar una cápsula bien definida o adherente amorfa que se conoce como antígeno K, y las cepas móviles contienen proteínas en los flagelos peritricosos, y se les llama antígeno H (Kenneth & Ray, 2010), como otra característica que tienen es la de fermentar en vez de oxidar glucosa, y a menudo produciendo gas; catalasa positiva, oxidasa negativa y reducen nitrato a nitrito (Brooks *et al.*, 2011), su crecimiento es muy rápida de forma aerobia o anaerobia (anaerobios facultativos) en diversos medios no selectivos (p. ej., agar sangre) y selectivos (p. ej., agar Mac-Conkey) (Murray *et al.*, 2010).

Escherichia coli se encuentra en cantidad muy elevada en el contenido intestinal y tiene la propiedad de inhibir el crecimiento de microorganismos proteolíticos gracias a la liberación de bacteriocinas (colicinas), sustancias con acción bactericida (Merino & Lösch, 2015) y también puede originar diversos tipos de endotoxinas proteínicas que se hallan entre las enterobacterias, lo que incluye las citotoxinas formadoras de poros, inhibidores de la síntesis de proteínas y otras que generan alteraciones de las vías de mensajes en las células hospedadoras (Kenneth & George, 2010).

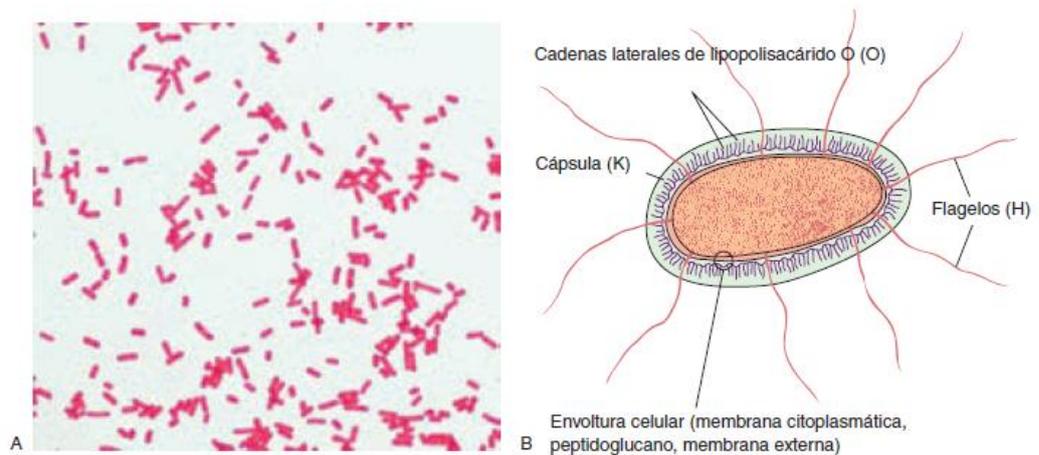


Figura 1: A: tinción de Gram de *Escherichia coli* aumento original x 1000. B: Estructura antigénica de las Enterobacteriaceae (Brooks *et al.*, 2011).

2.2.2. Estructura antigénica

- ANTIGENO K: Comprenden a las cápsulas, estas protegen el patógeno de la acción de los fagocitos y de los anticuerpos (Alterthum & Trabulsi, 2015).
- ANTIGENO O: Los lipopolisacáridos (LPS) de la pared de las enterobacterias presentan 3 regiones: en la región I se encuentra el antígeno O, la región II unida al antígeno O, está formada por un polisacárido central constante, que caracteriza particularmente a los diversos géneros de enterobacterias y la región III o región del lípido A (Canese & Canese, 2012)
- ANTIGENO H: están situados en los flagelos, estos antígenos H se aglutinan con anticuerpos anti-H, principalmente IgG. (Brooks *et al.*, 2011).

2.2.3. Factores de patogenicidad

- Capsula

Tiene la actividad antigénica, está conformada por polisacáridos, que al parecer permite evitar la fagocitosis que imposibilita la acción bactericida del suero humano (Pérez, 2015).

- Factores de adherencia

Las fimbrias o pili se han descrito dos clases: las fimbrias comunes codificadas por el cromosoma, y los pili sexuales que son codificados por 23 plásmidos conjugativos, participan en la adhesión a células del hospedador, la autoagregación además del intercambio genético mediante conjugación (Pérez, 2015)

- Endotoxinas

Entre ellos tenemos al lípido A, estos son macromoléculas complejas que tienen en su interior fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS). Son componentes de la pared bacteriana y son liberadas en caso de que la célula muere y se lisa. Su toxicidad se encuentra en la fracción del lípido A, el LPS, esta se encuentra en la fracción polisacárido. En las enterobacterias el lípido A no cambia y el polisacárido sí, y da lugar a antígenos O que se presentan en las diferentes cepas (Apaza, 2017)

- Plasmidos

Son unidades de ADN extracromosómicos, intracitoplasmáticos, con capacidad de autorreplicación y que son fundamentales en la codificación de información para la actividad patógena también la resistencia antibiótica (Hernández, 2010)

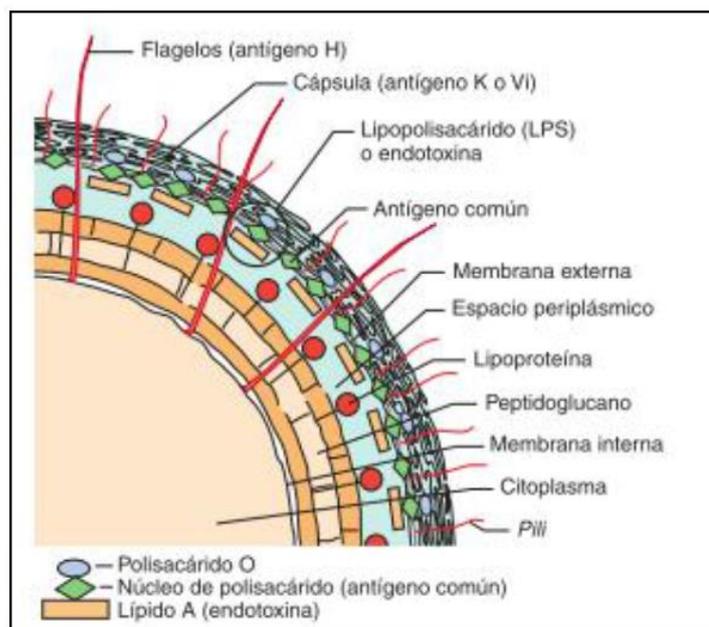


Figura 2. Estructura de las enterobacterias.(Murray *et al.*, 2010)



2.2.4. Clasificación taxonómica de *Escherichia coli*.

Dominio	: Bacteria
Filo	: Proteobacteria
Clase	: Gamma Proteobacteria
Orden	: Eubacteriales
Familia	: Enterobacteriaceae
Género	: <i>Escherichia</i>
Especie: <i>Escherichia coli</i>	

FUENTE: (Koneman *et al.*, 2006)

2.2.5. Infección del tracto urinario (ITU)

Es un grupo de procesos patológicos relacionados a una reacción inflamatoria de las células que revisten el tracto urinario, como consecuencia de la disposición de microorganismos, en su mayoría bacterias (Pemberthy *et al.*, 2011) y siendo la principal causante la *E. coli* de cerca del 90% de cerca de 7 millones de casos de cistitis además de 250 000 casos de pielonefritis que se pronostica cada año en Estados Unidos de América (Kenneth & Ray, 2010), generando en ellos infecciones del tracto urinario bajas, en algunos casos bacteriemia o focales (Aquili, 2007).

La infección aparece porque se presentan microorganismos en el tracto renal (uretra, vejiga, próstata, uréteres, pelvis renal o riñones), para lo cual se requiere una relación entre el diagnóstico clínico y los resultados de laboratorio (Hernández, 2010) *E. coli* ingresa al sistema urinario a través del periné, principalmente en las mujeres ya que cuentan con una uretra más corta, la vía del tracto urinario es el origen de una gran cantidad de bacteriemias y su posterior paso a otros tejidos (Hernández, 2010).

La patogenicidad de las ITU se ve alterada por factores como por ejemplo la edad, diabetes, obstrucción del tracto urinario, lesiones de médula espinal o la cateterización urinaria (Ibarra, 2017), y es un problema muy grave en salud pública ya que presenta una alta incidencia y morbilidad, por lo que se deben realizar esfuerzos para detectar

tempranamente y dar un tratamiento oportuno y eficaz (Cardona *et al.*, 2009), y ya que es muy importante, es preciso conocer e informar de manera sistematizada y actualizada para que así contribuya en brindar unos mejores resultados (Pemberthy *et al.*, 2011)

El incremento de la resistencia a los antibióticos entre los patógenos, es un problema de grandes proporciones y aún más con la poca cantidad de antibióticos en desarrollo (Dávila, 2015).

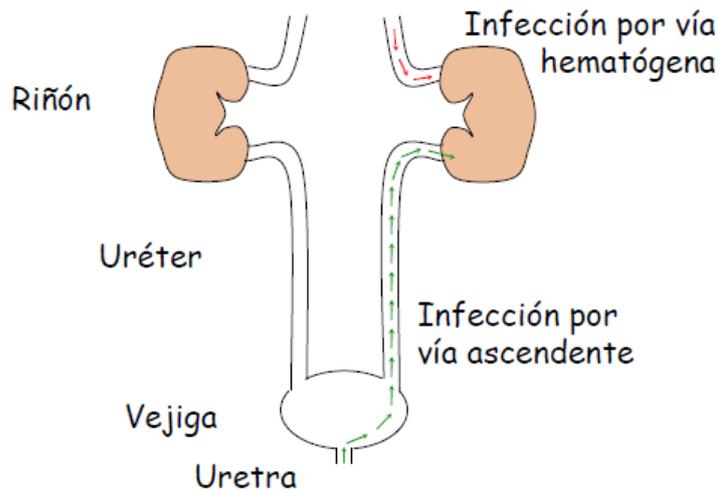


Figura 3. Vías de acceso de la infección al riñón (Hernández, 2010).

2.2.6. Clasificación de las infecciones del tracto urinario.

Pueden ser infecciones de vías altas y bajas. Conociéndose 4 síndromes principalmente: uretritis, cistitis, prostatitis y pielonefritis (Hernández, 2010).

- ITU baja. Disposición bacteriana a nivel de uretra y vejiga que y se suelen presentar los siguientes síntomas, urgencia miccional, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Además de cistitis y uretritis (Heoower, 2016).
- ITU de vías altas, aparecen los síndromes debidos a inflamación del parénquima renal (pielonefritis aguda o crónica) y el desarrollo de supurativos locales (absceso renal). Conjuntamente de fiebre, dolor lumbar (Hernández, 2010).
- Bacteriuria asintomática. Es la infección que tiene una bacteriuria significativa (≥ 105 UFC/ml de orina) sin presencia de síntomas (síntomas de ITU baja o alta). Tanto en embarazadas o en niños, se da por la presencia de >100000 UFC/ml de la



misma especie bacteriana en dos cultivos, y sin presencia de síntomas (Heoower, 2016).

- Las ITU complejas se dan en pacientes con patología metabólica previa, anomalía estructural o funcional del tracto urinario, la diabetes, embarazo, la edad avanzada, el trasplante renal, la hospitalización, la hipertrofia prostática y diversas enfermedades metabólicas e inmunológicas son también factores para hacer complicada una ITU (Heoower, 2016; Hernández, 2010).
- ITU no complicada. Se genera en pacientes que presentan un tracto urinario sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia de que fue atendido (sondaje, uretroscopia) y que sus síntomas están relacionados a la uretra y vejiga. (Heoower, 2016).
- Las recidivas se presentan en un 20% de las recurrencias, la bacteriuria es causada por el mismo germen que genero la primera infección, y suele originarse entre una o dos semanas después de culminar el tratamiento realizado (Hernández, 2010).
- ITU recurrente. Se da por más de tres episodios de ITU detectados mediante cultivo en un periodo de un año (Heoower, 2016).

2.2.7. Factores de riesgo

- Menopausia: la deficiencia de estrógenos conduce a cambios atróficos en los recubrimientos mucosos vaginales, los músculos de la vejiga también se tornan menos elásticos (o no pueden extenderse como lo hacían antes) y la vejiga no se vacía completamente, desaparecen los lactobacilos, se incrementa el pH vaginal y subsecuente van a colonizar por bacterias uropatógenas generando infecciones urinarias (Cadena, 2014).
- La falta de una higiene adecuada de los genitales: es un factor importante en el desarrollo de infecciones, cuando una mujer se limpia arrastrando el papel con excremento de atrás hacia delante, lo lleva hacia el meato urinario, por lo que las bacterias, generalmente de *Escherichia coli*, penetran a la uretra y provocan la infección (Tumbaco, & Martinez 2013).
- Uso de catéteres: Hablamos de ITU asociada al catéter cuando existe invasión de los tejidos del huésped y, por lo tanto, una respuesta inflamatoria que se traduce en leucocituria significativa (Jimenez & Rocca, 2016), “el drenaje permanente, externo, del aparato urinario, mediante sondas y tubos, causa bacteriuria, los potenciales efectos nocivos de la bacteriuria de la sonda permanente están



relacionados con; tiempo de permanencia; localización del; material que compone el catéter (látex, silicona, etc.); tipo de bacteria infectante y sus mecanismos patogénicos específicos; y otros, la formación de biopelículas dificulta enormemente la erradicación con antibióticos de los microbios implicados, favorece posiblemente el desarrollo de resistencia. (Fernández, 2016).

- Malformaciones anatómicas: la presencia de anomalías estructurales la cual condiciona la presencia de estasis en la orina, favorece el crecimiento bacteriano y con ello la infección urinaria y daño renal, al igual que el volumen residual aumentado y la distensión vesical debido a una obstrucción anatómica (Torres, 2018).
- Anticonceptivos: generan alteración de la flora vaginal y uretral, se puede originar también, por el uso de diafragma y espermicidas y antibióticos, los cuales son factores que favorecen la aparición de infección urinaria (Fernández, 2003).
- Edad: ha sido relacionada con la aparición de varias enfermedades, más de tipo no transmisible, sin embargo las enfermedades infecciosas también juegan un rol importante y podrían aumentar conforme lo hace la edad pues el debilitamiento del sistema inmunológico, asociado también a la comorbilidad con otras patologías; hacen de este factor, importante (Fernández, 2016).
- Sexo: las mujeres son más proclives a las ITUs, debido a que su uretra es muy corta, y su abertura se localiza más cerca de la región anal, facilitando que las bacterias asciendan rápidamente a la vejiga (Cadena, 2014).
- Uso de antibiótico previo sin prescripción médica (automedicación): iniciar de forma voluntaria antibióticos, cuando no existe indicación clínica formal puede impactar biológicamente en selección de BLEE o AmpC, principalmente cuando el antibiótico elegido tiene un cubrimiento inapropiado para el microorganismo causal (Flores *et al.*, 2013).
- Hospitalización previa: el paciente está expuesto a un ambiente en donde es conocida la mayor presencia de cepas *E. coli* resistentes y siendo los pacientes de mayor edad los que más frecuentan nuestros centros hospitalarios (Calle *et al.*, 2017).
- Número de días uso antibiótico previo: valorar si el tratamiento incompleto de acuerdo a la indicación de prescripción, ejerce efecto en la selección de resistencia bacteriana, dada la presión antibiótica reducida (Flores *et al.*, 2013).



2.2.8. Resistencia bacteriana

Es el mecanismo por el que la bacteria puede reducir el impacto de los antibióticos en la cual una bacteria es sensible a un antibacteriano, en el caso de que la concentración de este en el sitio de la infección es de al menos 4 veces más que la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración que se encuentra por debajo de la CIM caracteriza a la bacteria como resistente y aquellos intermedios moderadamente sensibles (Ibarra, 2017), para conseguir eficacia se requiere de una buena utilización que tenga criterios clínico-epidemiológicos, microbiológicos (sensibilidad *in vitro*), farmacocinéticos y farmacodinámicos, y que se sepa la duración apropiada según tipo de infección, gravedad y enfermedad del paciente (Gómez *et al.*, 2015).

Este problema grave que se incrementa, y está beneficiado por una mala prescripción de los antibióticos y excesiva de los medicamentos, alargamiento innecesario del tratamiento, uso de dosis no favorables y falta de consistencia con el tratamiento (Pemberthy *et al.*, 2011), es aún más grave debido a la poca generación de nuevos medicamentos (Dávila, 2015), las beta-lactamasas son el primordial mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos que son enzimas catalíticas proteicas donde su producción está guiada por un gen, cromosómico, por plásmidos o transposones (Ibarra, 2017).

2.2.9. Antibióticos betalactámicos

A partir de él descubrimiento de la Penicilina en 1920 y la creación de nuevos medicamentos de uso clínico (Quintana, 2010), los cuales son sustancias químicas que eliminan el crecimiento de microorganismos sensibles (Gómez *et al.* 2015).

Los antibióticos betalactámicos son un grupo de antibióticos que son de origen natural o semisintético que se singulariza porque llevan en su estructura un anillo betalactámico (Seija & Vignoli, 2011), comprendido por la condensación de alanina y beta-dimetilcisteína (Chaguamate, 2015), el cual le posibilita de ser agentes bactericidas que evita la síntesis de la pared celular bacteriana y promueven un efecto autolítico (Marín & Gudiol, 2017), y le confiere a estos antibióticos una mínima toxicidad, con un elevado índice terapéutico (Quintana, 2010).

Mecanismo de acción

La acción bactericida se da en la fase final de la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (Pérez, 2015), el anillo betalactámico es pieza dentro de la estructura de distintas familias de antibióticos; se basa en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas (Gómez *et al.*, 2015), presenta una semejanza estructural con la región del pentapéptido I que unifican estas enzimas, por lo que es capaz de juntarse a ellas de forma covalente y evitar así la formación de la pared celular. Y es gracias a ello que a estas enzimas se les denomina como PBP (proteína ligada a la penicilina). Sin pared, la bacteria queda comprometida al medio y perece por los cambios que se dan por la presión osmótica (Ibarra, 2017), además intervienen en la activación de la autolisina bacteriana endógena que se encarga de destruir el peptidoglicano (Gómez *et al.*, 2015), las cepas que no tienen autolisina, impiden el crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente (Ibarra, 2017).

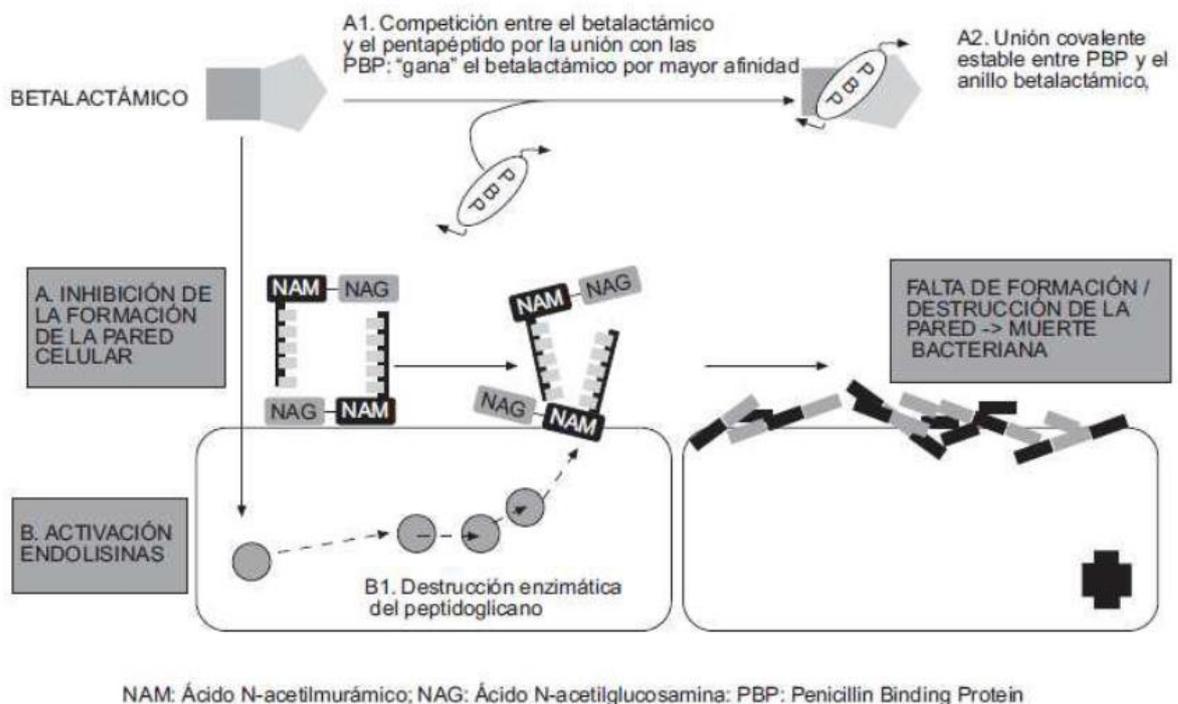


Figura 4. Mecanismo de acción de los betalactámicos (Chaguamate, 2015).

Dentro de los cuales se distinguen 4 grupos diferentes: las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenem (Quintana, 2010).



a) Penicilinas

Son un grupo de antibióticos de procedencia natural y semisintético que tienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, se basa en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico (Seija & Vignoli, 2011), los compuestos de raíz natural que son generados por distintas especies de *Penicillium spp.* Las penicilinas se diferencian unas de otras por reemplazo en la posición 6 del anillo donde modificaciones en la cadena lateral pueden incitar cambios en la acción antibacteriana y en las características farmacocinéticas (Quintana, 2010).

b) Cefalosporinas

Proviene de un antibiótico semisintético conseguido del microorganismo *Cephalosporium acremonium* (Colcha, 2016), las cefalosporinas se generan de la unión de un anillo dihidrotiacínico y uno betalactámico (Hernández, 2010), el núcleo de las cefalosporinas es peculiarmente resistente a muchas penicilinasas (Chaguamate, 2015). Se clasifican de acuerdo a su orden cronológico de origen en cuatro generaciones:

- Primera generación: Son benéficas principalmente frente a cocos Gram positivos, así mismo con *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* (Colcha, 2016).
- Segunda generación: Incrementan su espectro contra bacterias gramnegativas de origen comunitario (Chaguamate, 2015).
- Tercera Generación: Se singulariza por su resistencia a las beta-lactamasas de amplio espectro, la gran capacidad de acción contra los Gram negativos se ve disminuida con la pérdida de actividad sobre Gram positivos (Quintana, 2010).
- La cuarta generación de cefalosporinas: representada por Cefepime, tiene un mayor espectro y mucho mayor actividad que la tercera generación contra bacilos aerobios Gram-negativos (Camacho, 2012)

c) Monobactámicos

Son betalactámicos monocíclicos cuyo más importante representante es el aztreonam. Son firmes frente a la gran cantidad de beta-lactamasas de Gram negativos a excepción de las de espectro extendido (Colcha, 2016).



d) Carbapenemasas

Su estructura básica consiste en la unión de un anillo betalactámico con un anillo pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Los carbapenemes son muy estables frente a beta-lactamasas, representan el espectro más amplio, los nombres de los medicamentos de este grupo son imipenem, meropenem y ertapenem (Hernández, 2010).

2.2.10. Inhibidores de beta-lactamasas

Son moléculas que contienen en su estructura un anillo betalactámico. No tienen casi ninguna acción antibiótica, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*, pero presentan una gran afinidad por las beta-lactamasas (Seija & Vignoli, 2011), para conseguir eficacia están obligados a atravesar los canales porínicos y llegar al espacio periplásmico, inicialmente actúan por inhibición competitiva por analogía al sustrato de la enzima, a la que le sigue una reacción química más lenta tras la unión al centro catalítico, y permite una inactivación transitoria o permanente de la enzima (inhibición no competitiva) (Ibarra, P., 2017)

Usualmente las mezclas son: ampicilina más sulbactam, Amoxicilina más Ácido Clavulánico, Piperacilina más Tazobactam (Quizhpe *et al.*, 2014), se asocian a antibióticos betalactámicos con el objeto de obstaculizar la inactivación enzimática del anillo betalactámico por varios gérmenes (Valsecia, 2011), la función fundamental le permite recuperar su actividad sobre microorganismos los que se hicieron resistentes por producción de beta-lactamasas (Chaguamate, 2015).

a) Ácido clavulánico

Producido por *Streptomyces clavuligerus*, posee escasa actividad antimicrobiana, pero se asocia irreversiblemente, a las beta-lactamasas generadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas (Camacho, 2012), posee un núcleo semejante al ácido penicilánico de las penicilinas pero se reemplaza el átomo de azufre por uno de oxígeno y no dispone de la cadena lateral acilamino en posición 6 (Dávila, 2015), reprime una gran variedad de beta-lactamasas generadas tanto por bacterias gram positivas como gram negativas (Apaza, 2017), junto con amoxicilina, ampicilina, ticarcilina y piperacilina aumenta la actividad de estos contra infecciones producidas por cepas de *Stafilococos*, gonococos, *E. coli* y otros (Valsecia, 2011).

b) Sulbactam

Tiene efecto contra ciertos grupos de β -lactamasas, es dos a cinco veces menos potente que el ac. clavulánico, la actividad de las sulfonas del ácido penicilánico frente a bacterias gramnegativas se reduce cuando disminuye la concentración en el espacio periplásmico (Ibarra, 2017), actúa como un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas (Valsecia, 2011).

c) Tazobactam

Tiene una actividad parecido al ácido clavulánico y ligeramente inferior al sulbactam frente a especies de *Acinetobacter* (Ibarra, 2017).

2.2.11. Mecanismos de resistencia

Es la capacidad de un microorganismo para desarrollarse junto con un antimicrobiano a dosis terapéuticas (García *et al.*, 2011), es natural o adquirida de parte de una cepa de permanecer refractaria a los consecuencias bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico (Hernández, 2010), lo que es un problema de salud que se da en países de bajos y medianos ingresos, también en países de altos ingresos (Quizhpe *et al.*, 2014), y se da gracias al mal manejo de las prescripciones y abusivo consumo de los medicamentos, extensión del tratamiento, uso de dosis no óptimas (Pemberthy *et al.*, 2011).

Las bacterias al paso del tiempo generaron una gran diversidad de mecanismos de resistencia, con el fin de evitar el resultado de los antibióticos (Hernández, 2010), la efectividad de los antibióticos betalactámicos está en constante desafío debido a la aparición de nuevas cepas resistentes (Dávila, 2015), en los mecanismos de resistencia se distingue el de las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (García *et al.*, 2011).

La resistencia bacteriana se da de forma de resistencia intrínseca o inherente y resistencia adquirida (Colcha, 2016), la resistencia natural o inherente es particular de cada familia, especie o grupo bacteriano, adquirida es cambiante y es conseguida por una cepa de una especie bacteriana (Quintana, 2010), la resistencia que adquieren los bacilos gram-negativos contra los antibióticos betalactámicos se debe a varios mecanismos: (Hernández, 2010).

Mecanismos de resistencia bacteriana:



1. Alteraciones de la permeabilidad: La membrana externa en las bacterias gram-negativas complica el paso a las sustancias hidrofílicas (Dávila, 2015), en este caso a los antibióticos β -lactámicos, estos a su vez necesitan de poros proteicos (porinas) para tal fin (Marín & Gudiol, 2017).
2. Modificación de la diana en las PBP: Distintas alteraciones en las PBP (mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad) complican la unión del betalactámico a la proteína (Suárez & Gudiol, 2009), comprenden la pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas (Marín & Gudiol, 2017).
3. Expresión de bombas de eliminación activa: Son bombas de flujo que bombean al antimicrobiano al exterior dependientes de energía (Dávila 2015; Marín & Gudiol, 2017), se puede ver las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), también del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) que son fundamentales para la generación de la pared celular (resistencia a betalactámicos) (Ibarra, 2017).
4. Producción de enzimas: Es el principal medio de resistencia contra los betalactámicos, fundamentalmente gramnegativos (Suárez & Gudiol, 2009), entre las más importantes están las beta-lactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas (Ibarra, 2017).

2.2.12. Beta-lactamasas de espectro extendido

Son enzimas de codificación plasmídica que están principalmente en enterobacterias, y les otorgan de resistencia clínicamente característico a las penicilinas y cefalosporinas, con la exclusión de cefamicinas (Ibarra, 2017), encargados de la gran cantidad de fracasos terapéuticos ya que hidrolizan el anillo betalactámico inactivándolo (Hernández, 2010).

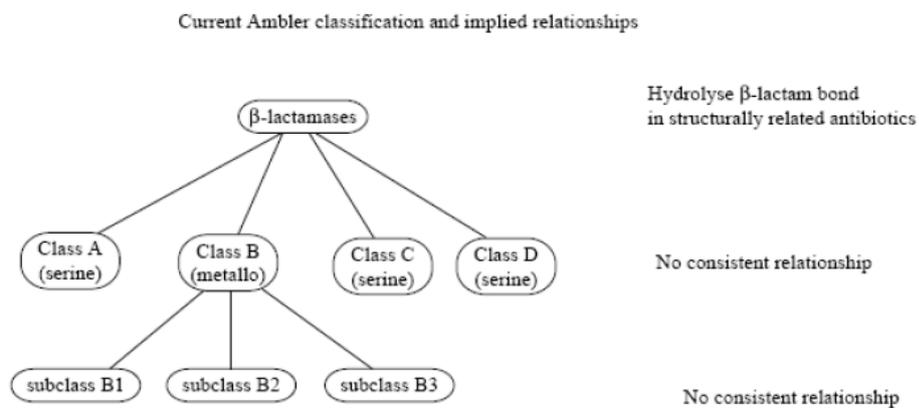
Hidrolizan el anillo β -lactámico, rompiendo el enlace amida, dando como producto un antibiótico inactivo el cual ya no cuenta con la capacidad de unirse a las PBPs (proteínas de unión a penicilina) y por lo que es insuficiente de inhibir la síntesis de la pared celular (Aquili, 2007), puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducibles (sólo en presencia de un β -lactámico). En los gramnegativos las β -lactamasas plasmídicas son constitutivas, en cambio las cromosómicas pueden ser constitutivas o inducibles (Aquili, 2007).

2.2.13. Clasificación de beta-lactamasas

En la actualidad hay cientos de b-lactamasas, incrementado su cantidad día a día, por lo que resulta difícil tener una relación actualizada de estas enzimas. No obstante, cada b-lactamasa descubierta procede de otra ya conocida con algunos cambios (Armijo & Media, 1997), la clasificación de estas β -lactamasas se acostumbran hacer por medio de esquemas propuestos por Ambler y Bush-Jacoby-Medeiros (Aquili, 2007)

La clasificación de Ambler; es basada en la estructura molecular de la betalactamasa (Apaza, 2017) y su secuencia de aminoácidos posee cuatro clases A, B, C, D (Chaguamate, 2015), cuentan con serín- β -lactamasas, que tienen una serina en su sitio activo; en cambio las de clase B son metalo- β -lactamasas, y dependen de la presencia de zinc en su sitio activo, como cofactor metálico para su actividad (Aquili, 2007).

- Clase A.- penicilinasas (encontradas en *Staphylococcus aureus*), TEM-1, SHV-1, β -lactamasas cromosomales de *Proteus*, *Klebsiella* y carbapenemasas (Ibarra, 2017).
- Clase B.- Estas enzimas se distinguen de otras beta-lactamasas en el uso el ión zinc, para juntar el residuo histidina o cisteína con el grupo carboxilo de la unión amida de la superioridad de las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas, se distinguen tres grupos diferentes de metalo- beta-lactamasas, B1, B2 y B3 (Hernández, 2010).
- Clase C.- β -lactamasas usualmente tipo cromosomal AmpC propia de la mayoría de enterobacterias (Ibarra, 2017).
- Clase D.- Clase D.- β -lactamasas plasmidial tipo OXA.



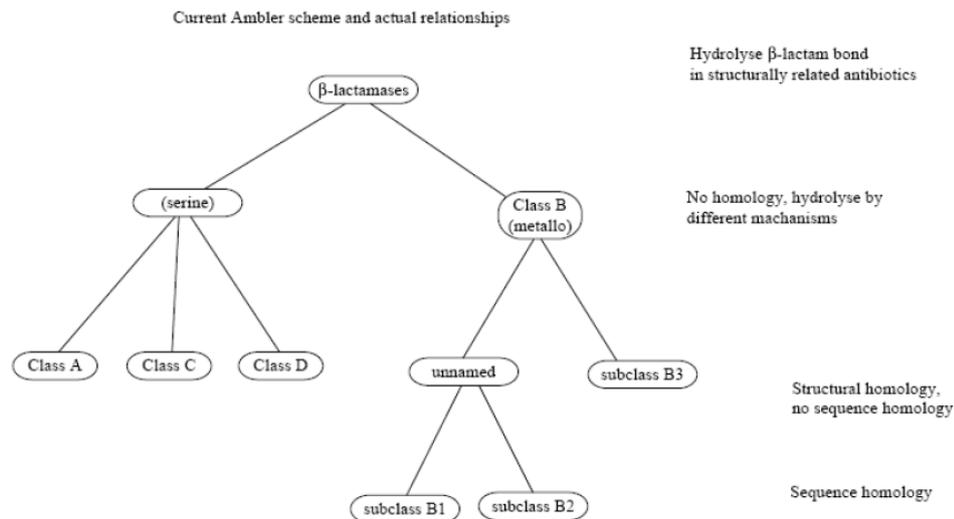


Figura 5. Clasificación molecular de Ambler (Hernández, 2010)

Clasificación de Bush, se fundamenta en características funcionales, tomando en cuenta diferentes criterios como las propiedades bioquímicas (peso molecular, secuenciación de nucleótidos), las propiedades físicas (punto isoeléctrico), el espectro de hidrólisis, el espectro de inhibición, la codificación plasmídica y cromosómica (León, 2012), se basa en los sustratos que la betalactamasa hidroliza y en la inhibición de su actividad por compuestos como el ácido clavulánico y otros (Apaza, 2017).

- Grupo 1.- Enzimas con acción cefalosporinasa, no inhibibles ni por ácido clavulánico, ni por EDTA, y que se correlacionan con las enzimas cromosómicas de bacilos Gram negativos de tipo AmpC (Apaza, 2017).
- Grupo 2.- Penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam (Ibarra, 2017).
- Grupo 3.- Son metalo-beta-lactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas, y carbapenemes. Son pobremente inhibidas por los inhibidores clásicos excepto EDTA y p-cloromercuribenzoato (pCMB) (Hernández, 2010).
- Grupo 4.- Penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico (Ibarra, 2017).

lactamasas de espectro extendido.

Clasificación funcional Bush, Jacoby- Medeiros		Clasificación Molecular Ambler	Atributos de las β -lactamasas
Grupo	Subgrupo		
1		C	AmpC β -lactamasas en bacterias gram-negativas. Los genes a menudo son cromosómicos, pero pueden ser codificados en plásmidos. Confiere resistencia a todos los tipos de β -lactámicos excepto los carbapenemes (a menos que se combinen con cambios en las porinas). No son inhibidas por el ácido clavulánico.
2		A, D	La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (a menos que se indique lo contrario).
	2 ^a	A	Incluyen penicilinas estafilocócicas y enterocócicas. Confiere alta resistencia a las penicilinas.
	2b	A	β -lactamasas de amplio espectro, incluyen TEM-1 y SHV-1 primordialmente de bacterias gram-negativas.
	2be	A	Las BLEEs* confieren resistencia a las penicilinas, oxyminocefalosporinas y monobactámicos.
	2br	A	β -lactamasas tipo TEM (IRT) y una tipo SHV que son resistentes a los inhibidores.
	2c	A	Enzimas que hidrolizan la carbenicilina.
	2d	D	Enzimas que hidrolizan la oxacilina, inhibidas moderadamente por el ácido clavulánico.
	2e	A	Cefalosporinasas.
	2f	A	Enzimas que hidrolizan los carbapenemes con serina en la zona activa.
3	3 ^a , 3b, 3c	B	Metallo- β -lactamasas que confieren resistencia a los carbapenemes y todos los tipos de β -lactámicos excepto los monobactames. No son inhibidas por el ácido clavulánico.
4		?	Penicilinasas misceláneas que no caben en otros grupos. No son inhibidas por el ácido clavulánico.

Figura 6. Clasificación de las β -lactamasas (Aquila, 2007)



CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

La investigación se realizó en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”- Puno, servicio de Laboratorio clínico, área de Microbiología. se encuentra ubicado en la Av. El Sol 1022 barrio Victoria, distrito, provincia, y región de Puno, en la parte sureste del territorio peruano, entre las coordenadas geográficas 15°50‘15” latitud sur y 70°01‘18” longitud oeste de meridiano de Greenwich, altitud aproximada entre los 3820 msnm.

3.2. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de observación estuvo conformada por muestras de orina de pacientes que asisten al Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”- Puno, con diagnóstico de infecciones del tracto urinario, de los cuales se aisló el uropatógeno *Escherichia coli*; en este estudio se incluyeron, muestras procedentes de los pacientes ambulatorios de consultorio externo.

Para los factores de riesgo se usaron fichas de encuesta que se hicieron a través de una entrevista

3.3. TIPO DE ESTUDIO

El trabajo de investigación es de tipo descriptivo, observacional de corte transversal porque el estudio se realizó en un momento y tiempo definido.

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: La población estuvo constituida por 51 muestras de orina de pacientes que asistieron al laboratorio del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”, con diagnóstico de infección urinaria en los meses de enero a marzo.



Muestra: Se estimó un muestreo en base a la siguiente fórmula estadística.

$$n_0 = \frac{Z^2 N \cdot P \cdot Q}{Z^2 P \cdot Q + (N - 1)E^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 82 \times 0,90 \times 0,1}{0,05^2 \times (82 - 1) + 4(0,9)(0,1)}$$

$$n = 51$$

n= Tamaño de muestra buscado

N= Tamaño de la población o universo

Z= Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza

e= Error de estimación máximo aceptado

p= Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q=(1-p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

Muestreo: El tipo de muestreo para seleccionar a las muestras pacientes con infección del tracto urinario mayores de 18 años será el muestreo Aleatorio Simple.

3.4.1. Criterios de inclusión

- Muestras de pacientes mayores de 18 años a más edad, con diagnóstico de infección del tracto urinario.
- Muestras de pacientes con urocultivo positivo a *Escherichia coli*
- Muestras con recuento $\geq 100\ 000$ ufc/ml, de muestra tomada del chorro medio previa asepsia.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Muestras de pacientes menores de 18 años
- Pacientes con tratamiento de ITU.
- Muestras de pacientes con tratamiento de enfermedades irreversibles.
- Muestras de pacientes con urocultivo positivo a otras bacterias.



3.5. PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se presentó una solicitud al señor director el cual coordinó previamente con el jefe del departamento de laboratorio clínico y anatomía patológica del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”, personal que trabaja en el área de microbiología con los cuales previa aceptación y coordinación, accedieron para así realizar el trabajo de investigación.

3.5.1. Identificación de *Escherichia coli* productora de BLEE y evaluación de la resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem.

La investigación se realizó en tres fases:

Fase pre – analítica

Recolección de muestra

A) Las muestras fueron recepcionadas conjuntamente con el personal de laboratorio, se asesoró al paciente para que pueda recolectar la muestra en buenas condiciones para el cultivo, se le recomendó realizarse una previa limpieza de los genitales externos, tomar la orina del chorro medio de la primera micción de la mañana 10 ml aproximadamente, una vez que el paciente cumplía con las condiciones, las muestras fueron recepcionadas, con la verificación de datos, cada una rotuladas y con la autorización de cada paciente, se procedió con el llenado de las fichas, y las muestras procesadas de forma inmediata en el laboratorio.

3.5.2. Identificación de los factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario.

DATOS PERSONALES

NOMBRES Y APELLIDOS:..... EDAD:..... SEXO:.....
 PROCEDENCIA:.....

1. ¿CONSUMIO ANTIBIOTICOS? ¿HACE CUANTO TIEMPO?
 a. Si b. No
2. ¿CONSUME ANTICONCEPTIVOS?
 a. Si b. No
3. ¿PADECE DE ANORMALIDADES DE LA VIA URINARIA?
 a. Si b. No
4. ¿CUAL ES SU FORMA DE HACERSE LA LIMPIEZA LUEGO DE DEFECAR?
 a. De atrás hacia delante. b. De delante hacia atrás.
5. ¿SE REALIZA UNA ADECUADA HIGIENE?
 a. Si b. No
6. ¿USA CATETER?
 a. Si b. No

LABORATORIO

SEDIMENTO URINARIO:

- LEUCOCITOS	- ERITROCITOS
- CÉLULAS EPITELIALES	- BACTERIAS
- CRISTALES	- OTROS

RESULTADO
 CULTIVO BACTERIOLÓGICO CUANTITATIVO
 GÉRMINES: RECUENTO DE COLONIAS:

ANTIBIOGRAMA

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
CEFOTAXINA			
AMIKACINA			
ACIDO NALIDIXICO			
CEFTAZIDIMA			
CEFTRIAXONA			
AZTREONAM			

PRUEBA DE DETECCIÓN DE BLEE
 - SE AISLA *Escherichia coli* productora de BLEE

Figura 7. Ficha de recolección de datos.

B) Preparación de materiales, se realizaron los lunes de cada semana, día en el que se prepararon los medios de cultivo.

Fase analítica.

a. Urocultivo

Fundamento.

El urocultivo se basa en el proceso de crecimiento de microorganismos a partir de muestras de orina mediante un medio artificial, con la identificación del número y tipos de bacterias presentes en la orina (Apaza, 2017).



Medios usados para el urocultivo:

– **MacConkey**

Contiene cristal violeta y sales biliares como inhibidores de microorganismos grampositivos. Las colonias aisladas de bacterias que fermentan la lactosa son rosadas la lactosa es el hidrato de carbono fermentable (Brooks, 2011).

– **Agar Cistina - Lactosa deficiente en electrolitos (CLED)**

Contiene hidrolizados de caseína y gelatina de la mano con el extracto de carne y lactosa los que brindan de energía mediante mecanismos fermentativos de bacterias (Andreu *et al.*, 2010)

Procedimiento

Se cogió el frasco con la muestra de orina para abrir la tapa y flamear la boca del frasco en el mechero Bunsen, luego se usó la técnica de siembra en asa calibrada la cual consiste en depositar un volumen determinado de orina, de 0.001 sobre la superficie del Agar MacConkey, y demás medios para un Urocultivo, permitiendo además que se estime el número de microorganismos presentes en la muestra de acuerdo con la UFC en los cultivos (agar CLED) (Apaza, 2017), se llevaron a incubar las placas a una temperatura de 35 – 37°C en condiciones aeróbicas por 24 horas (MINSa, 2010)

Interpretación:

En agar Mc Conkey, *Escherichia coli* lactosa positiva forma colonias de borde entero, de color fucsia, opacas, de 2 mm – 3 mm de diámetro, usualmente rodeadas de una zona opaca alrededor de la colonia (bilis precipitada). Las cepas de *E. coli* que son lactosa negativa dan colonias incoloras de 3 – 4 mm. (MINSa, 2010), (ANEXO H).

b.- Pruebas de identificación bioquímica para *Escherichia coli* uropatógeno

Una vez que se confirmó que el microorganismo es una enterobacteria se procedieron a realizar las pruebas bioquímicas para la identificación de la especie *Escherichia coli* uropatógeno, se realizó la siembra en:



Agar Hierro Triple azúcar (TSI)

Este medio nos permite medir la capacidad de los microorganismos de metabolizar un hidrato de carbono específico (en este caso glucosa, lactosa, sacarosa), además de la producción o no de gases: CO₂ e H₂, y ácido sulfhídrico (SH₂) (Andreu *et al.*, 2010).

Procedimiento

Con un aza de con punta, se seleccionó una colonia del medio agar McConkey, se sembró por punción y estría, se llevó a incubar a 37 °C durante 18 - 24 horas. (MINSAs, 2010)

Lisina Hierro Agar (LIA)

Se puede detectar la producción de la lisina descarboxilasa ya que se produce una reacción coloreada por un cambio en el pH del medio, gracias al indicador púrpura de bromocresol de color original (morado) hacia amarillo (*Pruebas Bioquímicas para la identificación de Enterobacterias*, 2002).

Procedimiento

Se inoculó la superficie del pico de flauta con estría y el fondo por doble punción, se incubó a 37°C durante 18-24 horas (MINSAs, 2010).

Agar Citrato de Simmons

Ciertas bacterias tienen la capacidad de utilizar el citrato como única fuente de carbono, el pH alcalino hace que el azul de bromotimol vire de su color verde original a un azul. (*Pruebas Bioquímicas para la identificación de Enterobacterias*, 2002).

Procedimiento

Se tomó una colonia bien aislada de la superficie de un medio primario y se sembró en forma de estría en el pico de flauta (agar inclinado) luego se incubó por 24 horas a 37°C (MINSAs, 2010)

Sulfuro Indol Motilidad (SIM)

Sirve para observar la movilidad, la producción de indol que se formará si tiene la capacidad de producir la enzima triptofanasa que desdoblará el aminoácido triptófano en



indol, ácido pirúvico y amonio, y la producción del ácido sulfhídrico (*Pruebas Bioquímicas para la identificación de Enterobacterias*, 2002).

Procedimiento

Se sembró por punción única en la región central del tubo, utilizando una aguja recta hasta una profundidad de 2/3 del medio, luego se incubó a 37°C durante 18 - 24 h. después del tiempo se agregó 2 a 3 gotas del reactivo de Kovacs para detección del indol. (MINSa, 2010)

Identificación de uropatógeno

La confirmación se realizó por criterios fenotípicos (morfología macroscópica de la colonia características culturales tamaño forma color) y la identificación mediante medios bioquímicos diferenciales mediante la tabla de reacciones bioquímicas de enterobacterias del CLSI (MINSa, 2010) (ANEXO B, I).

c.- Susceptibilidad a los antimicrobianos

Antibiograma

Técnica prueba de difusión Kirby – Bauer

Fundamento

Este método de susceptibilidad a los antimicrobianos por difusión, se basa en el uso de una cantidad del antimicrobiano, que está impregnado en un reservorio de papel filtro, el cual al ser aplicado sobre la superficie del medio en el que previamente se ha sembrado el microorganismo en cuestión, forma por difusión un gradiente de concentración del antimicrobiano, cuya sensibilidad está indicada por el tamaño del halo de inhibición de crecimiento alrededor del disco (León, 2012).

Procedimiento

- 1.- Se utilizaron las cepas puras del medio TSI de 3 a 5 colonias aisladas y de la misma morfología,
- 2.- Transfiriendo luego las colonias a un frasco de suero fisiológico estéril, donde se estandarizó el inóculo con el patrón de turbidez 0,5 Mc Farland,
- 3.- Luego se introdujo un hisopo estéril en la suspensión haciendo rotar el hisopo presionando en las paredes del tubo para eliminar el excedente.
- 4.- Luego se sembró suavemente sobre la superficie del medio Mueller Hinton en tres



direcciones, haciendo girar la placa Petri en cada siembra en un ángulo de 65° permitiendo una distribución homogénea del inóculo en agar

5.- Finalmente la medición de los halos de inhibición se realizó con una regla sosteniendo la placa Petri en forma invertida (MINSA, 2010)

Antibióticos usados para observar la susceptibilidad:

1) Cefalosporinas (Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona)

Las cefalosporinas son los antibióticos más comúnmente prescritos en los hospitales, aproximadamente el 30-50% de los antibióticos prescritos a pacientes hospitalizados son cefalosporinas, cuyo mecanismo de acción es similar al de las penicilinas, interfiriendo en la tercera etapa de la síntesis y unión de los péptidoglicanos, componentes esenciales de la pared bacteriana. Las cefalosporinas atraviesan las membranas y pared celular en formación, ligándose a las PBPs (proteína fijadoras de penicilinas), inhibiendo la acción de las mismas (Valsecia, 2011)

2) Aminoglucósidos (Amikacina)

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas*), que son con frecuencia resistentes a otros antibióticos (Armijo & Media, 1997).

3) Quinolonas (Ácido Nalidíxico)

Tienen un espectro dirigido hacia bacilos gramnegativos y se han utilizado preferentemente como antisépticos urinarios, intestinales y biliares (Armijo A. & Media A., 1997).

4) Monobactámico (Aztreonam)

Su indicación principal es el tratamiento empírico de las sepsis graves en probable relación con bacilos gramnegativos, en pacientes con antecedentes de alergia tipo II a penicilina o betalactámicos (Gómez *et al.*, 2015).

5) Carbapenémicos (Imipenem)



Está indicado en infecciones graves mixtas de la comunidad, en situaciones de alta gravedad clínica inicial o en infecciones refractarias a tratamientos previos, incluidas las causadas por bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. También en infecciones nosocomiales graves por *A.baumannii* sensible, al tener mayor actividad que meropenem (Gómez *et al.*, 2015) (ANEXO J).

d.-Identificación de *Escherichia coli* productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido.

A continuación del reconocimiento bacteriano, y el antibiograma, se continuó a la selección de cepas sospechosas de posibles productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), se usó los puntos de corte determinados por el CLSI, señala los diámetros para Ceftazidima, Cefotaxima, Ceftriaxona y Aztreonam que serán usados como test de tamizaje y que permiten sospechar la presencia de las BLEE: Si la cepa estudiada presenta halos de inhibición, para al menos uno de estos antibióticos, iguales o inferiores a los diámetros deberá realizarse un test confirmatorio de la presencia de “beta-lactamasas de espectro extendido” (INS, 2002)

e.-Detección de *Escherichia coli* BLEE mediante la prueba de sinergia con doble disco

Fundamento. -

La prueba se basa en el uso de una cantidad constante del antimicrobiano, que está impregnado en el papel filtro el disco amoxicilina / ac. Clavulánico hace que los demás antimicrobianos recuperen su sensibilidad precisamente porque las BLEEs son inhibidas por el ácido clavulánico lo cual se manifiesta por el efecto sinérgico (efecto tapón de corcho) de los antimicrobianos: aztreonam, ceftazidima, ceftoaxima y ceftriaxona que se colocan alrededor del ácido clavulánico 20mm de distancia (Jarlier *et al.*, 1988).

Procedimiento.

Se realizó por difusión en agar utilizando una placa de Mueller - Hinton su contenido en inhibidores de sulfonamidas, trimetropima y tetraciclina es bajo, lo que es beneficioso para que la mayoría de bacterias logren crecer satisfactoriamente, el CLSI recomendó este medio para ser usado en los antibiogramas (*Pruebas Bioquímicas para la identificación de Enterobacterias*, 2002) la cual fue inoculada con una suspensión bacteriana ajustada

al patrón de 0,5 de la escala McFarland; sobre ella se colocaron con mucho cuidado los discos con carga estándar (30 µg) de cefotaxima, ceftazidima, o ceftriaxona y aztreonam dispuestos a una distancia de 25-30 mm separados entre sí, de discos de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 µg) (Casabonne *et al.*, 2012) (ANEXO K).

Fase post analítica

f.- Interpretación de resultados

Corresponde a la lectura de los halos de inhibición, la cual se realizó utilizando tabla del Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013).

Resultados

Se considera sinergia positiva y, por tanto, presencia de una BLEE, cuando se observó una ampliación del halo de inhibición en alguna de las cefalosporinas o del aztreonam (Casabonne *et al.*, 2012).

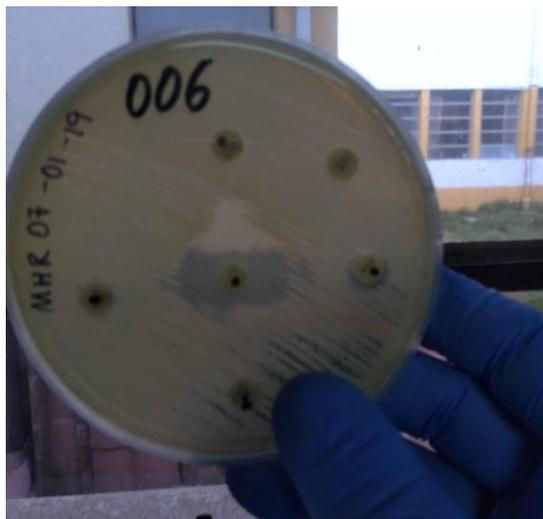


Figura 8. Sinergia positiva, indicativo de presencia de BLEE

Análisis estadístico

La información recogida en la ficha clínica, fueron procesadas en la hoja electrónica del programa estadístico InfoStat, las variables se tabularon en frecuencias absolutas y porcentuales. Se utilizó la prueba no paramétrica de Ji cuadrado para evaluar los factores de riesgo que generan *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y también para evaluar *Escherichia coli* productoras de BLEE y la resistencia a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem respectivamente, mediante la siguiente fórmula:



$$X_c^2 = \sum_{i=1}^f \sum_{j=1}^f \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Dónde:

X_c^2 : Ji-cuadrado calculado.

O_{ij} : Frecuencias observadas de la i-ésima fila y j-ésima columna.

E_{ij} : Frecuencias esperadas de la i-ésima fila y j-ésima columna, aquella frecuencia que se observaría si ambas variables fuesen independientes.

f y c : filas y columnas respectivamente.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. *Escherichia coli* productoras de BLEE y resistencia antibiótica a cefotaxima, amikacina, ácido nalidíxico, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam e imipenem.**Tabla 1.** Identificación de *Escherichia coli* BLEE

<i>Escherichia coli</i> BLEE	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
	29	56.9%	22	43.1%

En la tabla 1 observamos que se identificó 29 cepas de *Escherichia coli* BLEE, representa un 56.9%. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la ciudad de Puno, estas infecciones representan una carga para la salud pública y la sociedad donde tanto las mujeres como los hombres han tenido por lo menos un caso de ITU durante su vida adulta si la infección se asocia con altas tasas de recurrencia y no se instaura un manejo antibiótico adecuado, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte.

Los resultados son similares a los encontrados por (Bustamante, 2017) quien indica que la producción de BLEE observo en 56 muestras (45,5%); de las cuales 48 fueron *E. coli* así mismo León, (2012) reporta la producción de BLEE en un 61,9%, y Guamán *et al.*, (2015) indican que encontraron predominio de bacterias BLEE positivos en un 27,47%,

Los resultados encontrados en la identificación de *E.coli* BLEE en un 56.9% demuestra que las beta-lactamasas son el primordial mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos en pacientes con infecciones del tracto urinario los cuales no solamente son un serio problema en el País, también en la ciudad de Puno.

Tabla 2. Resistencia de *Escherichia coli* BLEE a Cefotaxima, Amikacina, Ac. Nalidixico, Ceftazidima, Ceftriaxona, Aztreonam e Imipenem, en pacientes que asisten al Laboratorio del “Hospital Regional Manuel Núñez Butrón enero - marzo 2019”.

Antibióticos	Sensible		Resistente		Intermedio		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cefotaxima	7	24.1%	22	75.9%	0	0.0%	29	100.0%
Ceftazidima	0	0.0%	29	100.0%	0	0.0%	29	100.0%
Ceftriaxona	0	0.0%	29	100.0%	0	0.0%	29	100.0%
Amikacina	23	79.3%	5	17.2%	1	3.4%	29	100.0%
Ac. Nalidixico	1	3.4%	26	89.7%	2	6.9%	29	100.0%
Aztreonam	22	75.9%	4	13.8%	3	10.3%	29	100.0%
Imipenem	27	93.1%	2	6.9%	0	0.0%	29	100.0%

$$X_c^2 = 142.86 > X_f^2(\alpha: 0.05; gl: 12) = 12.03 \quad p = 0.000$$

En la tabla 8 observamos la evaluación de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productoras de BLEE, donde resulta para Cefotaxima el 75.9%, Ceftazidima 100%, y Ceftriaxona 100%, Acido nalidixico 89.7% mostraron resistencia, en tanto Amikacina 79.3%, Aztreonam 75.9%, e Imipenem 93.1% mostraron sensibilidad. Resalta la efectividad de Imipenem, mientras que, en Ceftriaxona y Ceftazidima se mostraron los mayores casos de resistencia.

La resistencia observada en *Escherichia coli* BLEE a Cefotaxima es de 75.9%, en Ceftazidima y Ceftriaxona es de 100%, similar a los resultados obtenidos por Bueno, (2010) que encontró una resistencia en elevado porcentaje a cefalosporinas de 1º, 2º, 3º y 4º generación (con excepción de cefoxitina) y a fluoroquinolonas, de igual forma García, (2013) indica que la resistencia a las Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación junto con el Aztreonam y Ampicilina fue del 100%, lo contrario fue encontrado por Hernández, (2010) en su estudio obtuvo un 52,9% de los aislados fueron sensibles a Ceftazidima, un 1,6% con sensibilidad intermedia y un 45,5% resistentes, en tanto Pinto, *et al.*, (2011) muestra en su investigación una sensibilidad del 100% para amikacina, ácido nalidíxico, ampicilina/sulbactam, norfloxacin, ceftriaxona, ciprofloxacina y la cefalexina, también como Cardona *et al.*, (2009) reporta una sensibilidad del 91% a ceftriaxona, a su vez Heoover, (2016) señala que apenas (10,5%) mostraron sensibilidad, y el 89.5% no mostraron reacción contra el antibiótico



Puede estar relacionada con la incapacidad natural o desarrollada por las bacterias, para atravesar la pared bacteriana o los canales (porins) por parte de las cefalosporinas. Puede también ocurrir alteraciones en la afinidad de las PBPs por las cefalosporinas aunque el mecanismo más importante de la producción de resistencia bacteriana es la elaboración de beta-lactamasas específicas (Valsecia, 2011), por ejemplo las beta-lactamasas de tipo AmpC son enzimas que se han encontrado codificadas por cromosomas en una amplia variedad de bacterias gram negativas, que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico antes de que genere cualquier efecto, hidrolizan generalmente a las cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de β -lactamasas (Tafur *et al.*, 2008), se ha asociado también al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas, constituyendo con ello la aparición microorganismos productores de BLEE. Pero no siempre el personal médico ha tenido en cuenta este hecho y el papel que tiene la aplicación de un correcto uso de antibióticos (García, 2013),

Escherichia coli BLEE presenta una sensibilidad a Amikacina de 79.3%, similar a lo encontrado por, Apaza, (2017) donde encontró que *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido es sensible en un 80% tanto para amikacina como gentamicina, así mismo Cardona *et al.*, (2009), indica que la relación Germen Amikacina, *E. Coli* tiene una sensibilidad de 92,1%.

La amikacina es la menos vulnerable a la inactivación enzimática, por su especial protección molecular de sus cadenas laterales. Por tal razón es un antibiótico altamente eficaz en las sepsis intrahospitalarias (Camacho, 2012), inhiben la síntesis de proteínas, como mecanismos adicionales, se sugieren las alteraciones en la membrana citoplásmica con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía (Armijo & Media, 1997).

Para Ácido Nalidíxico se obtuvo un porcentaje de resistencia de 89.7% muestran resistencia de *Escherichia coli* frente a Ácido Nalidíxico BLEE similar a la encontrada por Yupanqui, (2017) en el que la frecuencia de mayor resistencia fue encontrada con el ácido nalidíxico (94%), en los últimos años se ha observado un incremento importante en la resistencia de *E. coli* para ampicilina, amoxicilina, trimetroprima - sulfametoxazol y



quinolonas (en las que se incluye el ácido nalidíxico), de similar forma Orrego *et al.*, (2014) la mayor frecuencia de resistencia de *E. coli* fue para ampicilina (61%), seguido de ácido nalidixico (48%), distinto a Rebolledo *et al.*, (2016) indica que los antibióticos que mostraron menor resistencia fueron la nitrofurantoína y el ácido nalidíxico (6%),

Las quinolonas de primera generación presentan resistencias de tipo cromosómico que se deben a impermeabilidad o a mutación de la enzima sobre la que actúan. Existe resistencia cruzada entre los ácidos nalidíxico, oxolínico y piromídico, con la comercialización y el uso probablemente abusivo de las modernas fluoroquinolonas se ha observado un notable incremento de las resistencias, especialmente en bacilos gramnegativo (Armijo & Media, 1997)

Así también para Aztreonam observamos una sensibilidad de 75.9%, similares resultados fueron obtenidos por Cardona *et al.*, (2009) indica que se encontró una sensibilidad del 70%, lo contrario reporta García, (2013) quien menciona que la resistencia a las Cefalosporinas de 2^a y 3^a generación junto con el Aztreonam y Ampicilina fue del 100%, en cambio Hernández, (2010) en su estudio muestra que en relación con Aztreonam, un 50,7% de los aislados fueron sensibles, un 12,8% intermedia y un 36,5% resistentes.

Los monobactámicos poseen en su estructura sólo la mitad del anillo Betalactámico, lo que les confiere algunas particularidades como su gran difusibilidad y su escasa sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos (menor 1%) (Camacho, 2012), también se puede deber a la presencia de las enzimas Cefamicinas Plasmídicas D, este tipo de enzimas suelen tener un pI básico, incluso superior a 10, y confieren resistencia a cefamicinas y cefalosporinas (incluidas las de tercera generación), pero no a carbapenemes. No se inhiben por ácido clavulánico pero sí por aztreonam (Hernández, 2010).

Y para Imipenem se ve que el 93.1% muestran sensibilidad, similar a lo que obtuvo Yupanqui, (2017) en su estudio se evidencia una mayor frecuencia de sensibilidad antimicrobiana de los aislados de *Escherichia Coli* BLEE positivos con amikacina (91,7%) e imipenem (91,5%), de igual manera García, (2013) indicando que respecto a la sensibilidad de las cepas estudiadas: todas fueron sensibles a Imipenem-Meropenem (100%), de igual manera Apaza, (2017), obtuvo un porcentaje de sensibilidad del 100%.

Los carbapenemes son los antimicrobianos betalactámicos de más amplio espectro, actividad y resistencia a las beta-lactamasas, incluidas BLEE Gómez *et al.*, (2015), inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano (Seija & Vignoli, 2011).

4.2. Factores de riesgo (sexo, edad, uso de anticonceptivos, menopausia, anormalidades en las vías urinarias, usos de catéteres, inadecuada higiene, automedicación) asociados a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario.

Tabla 3. Factor de riesgo sexo, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Sexo	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
Mujer	22	43.1%	24	47.1%	46	90.2%
Varón	0	0.0%	5	9.8%	5	9.8%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$$X^2_c = 4.21 \quad p = 0.0403$$

En la tabla 3 observamos que el factor de riesgo sexo: en el sexo femenino se presenta en 24 pacientes que representan el 47.1% resultando estadísticamente significativo, resultado similar al que encontró Pinto *et al.*, (2011) en el que la frecuencia de casos fue más elevada en las mujeres ocupando el 67.8%; mientras que en los hombres se presentó en un 32.2%, lo contrario en caso de Lara *et al.*, (2015) indica que en cuanto a las características sociodemográficas de la población estudiada, el 74,07% de los pacientes fueron hombres y el 25,93% mujeres, caso similar al estudio Yupanqui, (2017) en el que menciona 80 % de la muestra fueron de sexo femenino y el 20% masculino.

Las mujeres son más propensas a las infecciones del tracto urinario, debido a que su uretra es muy corta, y su abertura se encuentra más cerca de la región anal (Solis, 2017),., permitiendo que las bacterias asciendan rápidamente a la vejiga y al tener más predisposición puede presentar infecciones recurrentes (Tumbaco, A. & Martinez, M.,

2013), además del consumo de antibióticos sin prescripción médica (automedicación), por lo que las bacterias generan resistencia a los antibióticos

Tabla 4. Factor de riesgo edad, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Edad	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
Adulto (30 – 59 años)	12	23.5%	19	37.3%	31	60.8%
Adulto mayor (60 a más)	4	7.8%	10	19.6%	14	27.5%
Jóvenes (18 - 29 años)	6	11.8%	0	0.0%	6	11.8%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100%

$$X^2_c = 9.37 \quad p = 0.0092$$

En la tabla 4 observamos que respecto al factor de riesgo edad se ve que 19 pacientes que representa el 37.3% son pacientes adultos de 30 a 59 años, estadísticamente significativo, similar al resultado encontrado por Bustamante, (2017) en relación a la edad se encontraron en mayor relación en pacientes adultos, de igual forma Calle *et al.*, (2017) donde las variables que tuvieron significancia estadística fueron: sexo masculino, edad mayor a 45 años, en tanto Chilón, (2017), indica que la edad mayor de 65 años fue estadísticamente no significativa, distinto a Tirza, (2018) muestra que, el sexo y la edad no tuvieron asociación estadísticamente significativa para ITU por *E. coli* BLEE, similar a lo hallado por Flores *et al.*, (2013) indica que la edad no se comportó como factor de riesgo en ese estudio.

Las enfermedades infecciosas también juegan un rol importante y podrían aumentar conforme lo hace la edad pues el debilitamiento del sistema inmunológico, asociado también a la comorbilidad con otras patologías; hacen de este factor, importante

(Fernández, 2016), además de que puede ser debido a una mayor presión antibiótica recibida a lo largo de la vida de los pacientes, hace que se vea facilitada la diseminación de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido BLEE (Aguinaga, *et al.* 2018).

Tabla 5. Factor de riesgo uso de anticonceptivos, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Uso de anticonceptivos	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
No	17	33.3%	24	47.1%	41	80.4%
Si	5	9.8%	5	9.8%	10	19.6%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$$X^2_c = 0.24 \quad p = 0.625$$

En la tabla 5 se observa que respecto al factor de riesgo consumo de anticonceptivos, en 24 pacientes que representa el 47.1%, no consumen anticonceptivos, por lo que se concluye estadísticamente que no está relacionada como factor de riesgo, pero es necesario describir que el consumo de estas genera alteración de la flora uretral, se puede originar también, una ITU complicada que en este caso si podría ser un factor de riesgo.

Tabla 6. Factor de riesgo menopausia, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Menopausia	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
45-55 años	N	%	N	%		
No	18	35.3%	13	25.5%	31	60.8%
Si	4	7.8%	16	31.4%	20	39.2%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$$X^2_C = 7.18 \quad p = 0.0074$$

En la tabla 6 observamos que para el factor de riesgo menopausia se ve que 16 pacientes que representa el 31.4% están en la etapa de la menopausia, estadísticamente es significativo, similar a lo encontrado por Aguinaga *et al.*, (2018) indica que se asocia a ITU en mujeres, sexualmente activas, con edades comprendidas entre la pubertad y la menopausia, de igual manera Guevara *et al.*, (2011) se vio que la presencia de cálculos renales fue el más importante factor predisponente (39,43%), seguido de la menopausia (23,94%), similar a Cuéllar *et al.*, (2011) para el grupo de mujeres se encontró una alta prevalencia de menopausia (51%)

La deficiencia de estrógenos conduce a cambios atróficos, los músculos de la vejiga también se tornan menos elásticos (o no pueden extenderse como lo hacían antes) (Gonzalez, 2005), generando que la vejiga no se vacíe completamente, y será colonizado por bacterias uropatógenas generando infecciones urinarias (Cadena, 2014).

La alteración de la flora de la vía urinaria, puede originar una ITU complicada el cual podría ser un factor de riesgo en los casos encontrados en la presente investigación por que tienen un perfil de riesgo que refleja una transición entre la mujer joven y sana donde el factor de riesgo para una ITU, es la ausencia de estrógenos, volumen residual, reducción del flujo urinario, incontinencia y cistocele, en la cual estos factores desfavorecen los mecanismos de defensa haciéndola una presa fácil de adquirir una infección urinaria, la cual según las encuestas se automedican por miedo de ir al médico

o simplemente van a la farmacia para solicitar un medicamento que calme su dolor haciendo que estas bacterias sean resistentes.

Tabla 7. Factor de riesgo anormalidades de la vía urinaria, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en del “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Anormalidades de la vía urinaria	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
No	17	33.3%	7	13.7%	24	47.1%
Si	5	9.8%	22	43.1%	27	52.9%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$$X^2_c = 14.18 \quad p = 0.0002$$

En la tabla 7 observamos que el factor de riesgo anormalidades en las vías urinarias, se obtuvo que 22 pacientes que representa el 43.1%, si padecen de anormalidades en las vías urinarias lo que indica que estadísticamente si existe asociación este factor es significativo, similar a lo encontrado por Supliguicha *et al.*, (2017) los pacientes con alteraciones funcionales del aparato genitourinario tuvieron más probabilidades de presentar ITU BLEE, lo contrario sucede en un trabajo realizado por Cano, (2014) en donde menciona que las malformaciones urogenitales no tienen asociación estadística, similar a lo encontrado por Tirza, (2018), no encontró asociación entre malformación urinaria e ITU por *E. coli* BLEE.

Este factor condiciona la presencia de estasis en la orina, favorece el crecimiento bacteriano (Torres, 2018), y con ello la infección urinaria y daño renal, al igual que el volumen residual aumentado y la distensión vesical debido a una obstrucción anatómica (Florez, *et al.* 2013), lo que genera que muchas veces el paciente se automedique, o que el médico le dé un tratamiento que no es el adecuado generando así resistencia bacteriana.

Tabla 8. Factor de riesgo uso de catéter, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Uso Catéter	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
No	21	41.2%	13	25.5%	34	66.7%
Si	1	2.0%	16	31.4%	17	33.3%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$X^2_C = 14.43$ $p = 0.0001$

En la tabla 8 observamos que para el factor de riesgo, uso de catéter se encontró que el 31.4% si usan catéteres, estadísticamente es significativo, similar a lo encontrado por Chilón, (2017) indica que cerca del 20 % de infecciones del tracto urinario asociado a cateterismo, además Calle *et al.*, (2017) en su trabajo indica que las variables que tuvieron significancia estadística fueron uso de dispositivo urológico, leucocituria en la muestra del sedimento urinario, entre otros, así mismo Supliguicha *et al.*, (2017) menciona que la prevalencia de ITU BLEE fue mayor en los sujetos inmunosuprimidos, los pacientes con alteraciones funcionales de las vías urinarias, y en los portadores de catéter urinario.

Ocurren debido a falla en las técnicas de asepsia y antisepsia durante la inserción del catéter (Chilón, 2017), estos microorganismos pueden formar biofilm sobre cualquier material inerte insertado en un paciente, la formación de biofilm dificulta enormemente la erradicación con antibióticos de los microbios implicados, favorece el desarrollo de resistencia (Smithson, 2008).

Tabla 9. Factor de riesgo inadecuada higiene, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Se realiza una adecuada higiene	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
No	0	0.0%	21	41.2%	21	41.2%
Si	22	43.1%	8	15.7%	30	58.8%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.0%

$X^2_C = 27.08$ $p = 0.0001$

En la tabla 9 observamos que para el factor de riesgo, inadecuada higiene, vemos que un 41.2% que no se realizan una adecuada higiene, estadísticamente es significativo, similar a lo reportado por Llanos, (2018) donde las prácticas de autocuidado que realizan las mujeres son inadecuadas con un 79%, de igual forma Tumbaco & Martinez, (2013) donde indica que el 72,54% realizan su higiene íntima de forma incorrecta, también Julca, (2018) menciona que la deficiente higiene, multiplica por cinco el riesgo de bacteriuria asintomática.

Es un factor importante en el desarrollo de infecciones, cuando una mujer se limpia arrastrando el papel con excremento de atrás hacia delante, lo lleva hacia el meato urinario, por lo que las bacterias, generalmente de *Escherichia coli*, penetran a la uretra y provocan la infección (Tumbaco & Martinez, 2013), el factor higiene juega un rol importante en la multiresistencia, en consecuencia, la interpretación de los factores de riesgo para BLEE debe tener en cuenta esta consideración, en muchos casos la automedicación es la principal responsable de generación de resistencia, o la no culminación de la antibioterapia que hace que microorganismo no se elimine del todo originándose así una resistencia.

Tabla 10. Factor de riesgo automedicación, asociado a la resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE en pacientes con infección del tracto urinario en el “Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón” enero – marzo 2019.

Automedicación	<i>Escherichia coli</i> BLEE				Total	
	Negativo		Positivo		N	%
	N	%	N	%		
No	20	39.2%	2	3.9%	22	43.1%
Si	2	3.9%	27	52.9%	29	56.9%
Total	22	43.1%	29	56.9%	51	100.00%

$X^2_c = 36.00$ $p = 0.0001$

En la tabla 10 observamos que para el factor de riesgo automedicación, vemos que 27 (52.9%) pacientes si se automedicaban, por lo que se considera que es un factor que se encuentra asociado a la resistencia, estadísticamente significativo, similar a lo encontrado por (Pérez, 2019) indica que el uso previo de Antibióticos (automedicación) como factor Asociado tiene un resultado de un p o significancia de 0.000, de similar manera (Dávila, 2015), encontró que 88.5% de pacientes consumieron antibióticos previamente (automedicaron)

El uso indiscriminado de antibióticos, hace que se vea facilitada la diseminación de bacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), o por inadecuada prescripción médica, representan un rol importante en la resistencia antibiótica (Valdez, 2017).



V. CONCLUSIONES

1. Se identificaron 29 cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE que representa el 56.9%, los mismos que fueron resistentes a Cefotaxima en 75.9%, Ceftazidima 100%, Ceftriaxona 100%, y Acido Nalidixico 89.7%, en tanto que la Amikacina 79.3%, Aztreonam 75.9%, e Imipenem 93.1% fueron sensibles a estos medicamentos, resaltando la efectividad de Imipenem

2. Los factores de riesgo asociados a la resistencia por *Escherichia coli* productoras de BLEE en muestras de pacientes con infección del tracto urinario: son el sexo ($p = 0.0403$), la edad ($p = 0.0092$), la menopausia ($p = 0.0074$), las anormalidades en las vías urinarias ($p = 0.0002$), los usos de catéteres ($p = 0.0001$), la inadecuada higiene ($p = 0.0001$), y la automedicación ($p = 0.0001$) los cuales son significativos estadísticamente a un $p < 0.05$.



VI. RECOMENDACIONES

1. Los médicos deben identificar y realizar el correcto manejo de pacientes en riesgo como adultos mayores, con antecedentes de ITUs, recurrentes, anormalidades en las vías urinarias y otras condiciones que favorecen el desarrollo de bacilos productores de BLEE.
2. Hacer campañas hacia la población, fomentando el uso no indiscriminado de antibióticos, cumplimiento terapéutico, que permitan combatir adecuadamente los cuadros infecciosos producidos por bacilos productores de BLEE.
3. El personal de salud debe seguir los protocolos de limpieza, desinfección y esterilización de las áreas de cuidados donde se ubican los pacientes y de sus equipos. Prestar especial atención a la limpieza y desinfección en las superficies tocadas con mayor frecuencia (barandillas y mando de la cama, incubadoras, pomo de la puerta, carpeta de historia clínica, teléfono, etc.) y al equipamiento en inmediata vecindad con el paciente (bombas de perfusión, etc).
4. Realizar más estudios de este tipo e incluir el estudio molecular, en cada establecimiento de salud para poder conocer y establecer el verdadero impacto a nivel nacional.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguinaga, A., Gil, A., Mazón, A., Alvaro, A., & Garcia, J. (2018). *Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra.*

Alterthum, F., & Trabulsi, L. (2015). *Microbiología: Vol. sexta (sexta).* Atheneu.

Amado, N., Fajardo, H., & Ramírez, R. (2013). *Prevalencia de beta-lactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013.*

Andreu, A., Cacho, J., Coira, A., & Lepe, J. (2010). *Procedimientos en Microbiología Clínica.*

Apaza, A. (2017). *Escherichia coli Productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con infección del tracto urinario que acuden al hospital regional “Manuel Nuñez Butrón” - Puno.* Universidad Nacional del Altiplano.

Aquili V. (2007). “*Caracterización de cepas de Escherichia coli con fenotipos de multirresistencia inducidos o seleccionados in vitro con antimicrobianos o con fármacos no antimicrobianos*”.

Armijo A., & Media A. (1997). *Farmacología humana.*

Brooks, G., Morse, S., Carroll, K., Mietzner, T., & Butel, J. (2011). *Microbiología médica (Veinticincoava).* MC Graw Hill Interamericana.

Bueno, G. (2010). *Factores asociados a la infección por Escherichia coli y Klebsiella sp productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao: setiembre 2008-diciembre 2009.*

Bustamante, O. (2017). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes con infección intrahospitalaria del tracto urinario, Hospital Regional Lambayeque. Enero – Julio 2015.*

Cadena, C. (2014). *Prevalencia de las infecciones de vías urinarias en mujeres que laboran en la corporación mariscos del Ecuador S.A., de la parroquia el cambio durante octubre a diciembre de 2014.* 123.



Calle, A., Colqui, K., Rivera, D., & Cieza, J. (2017). *Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido.*

Camacho, V. (2012). *Los antimicrobianos en la Práctica Médica.*

Campos T., Canchucaya L., & Gutarra R. (2013). *Factores de riesgo conductuales para bacteriuria asintomática en gestantes.*

Canese A., & Canese A. (2012). *Manual de Microbiología y Parasitología Médica* (septima). Andres Canese General Diaz.

Cano, G. (2014). *Factores de riesgo asociados a infección urinaria intrahospitalaria por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes pediátricos internados en tres hospitales MINSA Lima - Callao.* Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

Cardona M., Castaño J., Coral S., Gallo X., Gañán A., García Y., López V., Pineda P., Serna C., & Villegas O. (2009). *Comportamiento de la sensibilidad y resistencias en urocultivos de pacientes adultos con infección urinaria de Manizales.*

Casabonne, C., Pérez, J., Balagué, C., & Fernández, L. (2012). *Diversidad de Betalactamasas en aislamientos clínicos de enterobacterias.*

Chaguamate, V. (2015). *Frecuencia de Escherichia coli y Klebsiella spp blee en muestras de orina de pacientes geriátricos atendidos en el servicio de emergencia del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas mediante el método de difusión del disco en agar (Kirby-Bauer) 2013 -2014.* Universidad Central del Ecuador.

Chilón, J. (2017). *Factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero – Marzo del 2016.*

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2013). *Performance Standards for Antimicrobial Suceptibility Testing.*



Colcha, J. (2016). *Incidencia de cepas productoras BLEE y su resistencia bacteriana en pacientes de Nefrología, Transplante Renal y Urología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo Julio 2015 – Diciembre 2015*. Universidad Central del Ecuador.

Cuéllar, Á., Riatiga, D., Romero, G., & Aponte, H. (2011). *Patrón sensibilidad/resistencia de bacterias según los urocultivos de pacientes con IVU en el Hospital de San José*. 9.

Dávila, W. (2015). *Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del Hospital dos de mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015*.

Escalante, J., & Sime, A. (2013). *Características clínicas de pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Almanzor Aguinmaga Asenjo de Chiclayo, en el período de Enero – Diciembre 2010*. Universidad Católica Santo Toribio Mogrovejo.

Fernández, K. (2016). *Prevalencia de infección del tracto urinario y factores asociados en pacientes mujeres que acuden al servicio de emergencia de Clínica y Cirugía del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca 2015*.

Fernández, M. (2003). *Infecciones urinarias. Prevención y tratamiento*. 17, 6.

Ferreira, E., Olaya, S., Zúñiga, P., & Angulo, M. (2005). *Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el hospital general de Neiva, Colombia*.

Florez, A., Gomez, C., & Beltran, J. (2013). *Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o AmpC adquiridas en la comunidad*. 36.

García, A., García, E., Hernández, A., Ruiz, J., Yagüe, G., Herrero, J., & Gómez, J. (2011). *Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales*.

García, M. (2013). *Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia*.



García, T., Castillo, A., & Salazar, D. (2014). *Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas.*

Gómez, J., Hernández, A., & García, E. (2015). *Los betalactámicos en la práctica clínica.*

Gonzalez, J. (2005). *Guía de buena práctica clínica en Geriátrica. INFECCIONES URINARIAS.* Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.

Guamán, J., Guamán, M., & Lima, R. (2015). *Resistencia bacteriana por producción de B Lactamasas de espectro extendido en enterobacterias en pacientes del hospital Vicente Corral Moscoso. Enero-Diciembre 2013.* Universidad de Cuenca.

Guevara, A., Machado, S., & Manrique, E. (2011). *Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas.*

Gutiérrez, A. (2016). *Factores de riesgo asociados a infección urinaria por escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015.* Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Heoover, F. (2016). *Sensibilidad antibiótica de Escherichia Coli causante de infección del tracto urinario en multigestas hospitalizadas en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital de Ventanilla, enero 2015 – Septiembre 2015.* Universidad Ricardo Palma.

Hernández, E. (2010). *Escherichia coli Productores de BLEE aislados de urocultivo: Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria.* Universidad Complutense de Madrid.

Ibarra, P. (2017). *Prevalencia de Escherichia coli productora de Beta- Lactamasas de espectro extendido (BLEE) en urocultivos en pacientes de consulta externa en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo de Octubre 2016 – Abril 2017.* Universidad Central del Ecuador.

INS. (2002). *Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión.*

Jimenez, R., & Rocca, J. (2016). *Factores de riesgo para infección del tracto urinario en el hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé- Huancayo en el año 2015.*



Julca, C. (2018). *Factores sociales asociados a infecciones del tracto urinario en gestantes atendida en el Hospital Regional Docente -Cajamarca, 2017*. 82.

Kenneth J., & George, C. (2010). *Microbiología Médica*. MC Graw Hill Interamericana.

Koneman, E., Winn, W., Allen, S., Janda, W., Procop, G., Schreckenberger, P., & Woods, G. (2006). *Diagnóstico microbiológico* (6ta edición). (Panamericana, Ed.).

Lara, I., Pérez, C., & Sánchez, A. (2015). *Caracterización epidemiológica de las infecciones causadas por E. coli y K. pneumoniae productores de BLEE en la unidad de cuidados intensivos adultos de la clínica Madre Bernarda Cartagena*.

León, L. (2012). *Multirresistencia Antimicrobiana de cepas de Escherichia coli Productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislados en urocultivo del hospital regional "Manuel Nuñez Butrón" Puno*. Universidad Nacional del Altiplano.

Llanos, M. (2018). *Prácticas de autocuidado para la prevención de infección urinaria en mujeres en edad reproductiva del centro de salud "Santiago Apostol" comas noviembre 2017*. 67.

Marín M., & Gudiol F. (2017). *Antibióticos betalactámicos*.

Merino L., & Lösch L. (2015). *Familia Enterobacteriaceae*.

MINSA. (2010). *Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias*.

Montañez, R., Montenegro, J., Arenas, F., & Vásquez, R. (2015). *Infección urinaria alta comunitaria por E.coli resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú*.

Murray, P., Rosenthal, K., & Pfäuer, M. (2010). *Microbiología médica* (quinta). Elsevier Inc.

Orrego C., Henao C., & Cardona J. (2014). *Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana*.

Pavón N. (2013). *Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua*.



Pemberthy C., Gutierrez J., Arango N., Monsalve M., Giraldo N., Gutiérrez F., & Amariles P. (2011). *Aspectos clínicos y farmacoterapéuticos de la infección del tracto urinario*.

Pérez, E. (2015). *Cuantificación de Escherichia coli Productor de β - Lactamasas de espectro extendido (BLEE) en puntos críticos de control en camales industriales de la provincia de Pichincha*. Universidad Central del Ecuador.

Pinto, J, Carvajal, P, López, Y, Palacio, D, Torres, T, Restrepo, M, Martínez, H, Calvo, V, & Olarte, M. (2011). *Agentes etiológicos de infecciones del tracto urinario y su resistencia a antibióticos en población pediátrica; Medellín, Colombia*.

Pruebas Bioquímicas para la identificación de Enterobacterias. (2002).

Quintana A. (2010). *Antibióticos bases microbiológicas del uso de antimicrobianos*.

Quizhpe, A., Encalada, L., Sacoto, A., Andrade, D., Muñoz, G., Calvo, D., Lara, M., Guevara, A., Guevara, A., Murray, M., & Sivaraman, S. (2014). *Uso Apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana*.

Rebolledo, A., Hernández, O., & Echeverría, C. (2016). *Bacterias causantes de infección urinaria y factores del huésped en la población pediátrica en un hospital de cuarto nivel en Bogotá - Colombia entre el año 2006 y 2012*. 13.

Seija, V., & Vignoli, R. (2011). *Principales grupos de antibióticos*.

Smithson, A. (2008). *Factores dependientes del microorganismo y del huésped en la patogenia de las infecciones urinarias*. [Tesis de Maestro]. Universidad de Barcelona.

Solis, J. (2017). *Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco Essalud-Cusco, 2017*.

Suárez C., & Gudiol F. (2009). *Antibióticos betalactámicos*.

Supliguicha, M., Supliguicha, P., Ortega, V., & Pacurucu, C. (2017). *Factores de riesgo para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido*.

Tafur, J., Torres, J., & Villegas, M. (2008). *Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas*. Centro Internacional de Investigaciones Médicas.



Tirza, I. (2018). *Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por Escherichia coli BLEE en el hospital nacional Sergio E. Bernales en el año 2018.*

Torres, P. (2018). *Factores de riesgo asociados a infección de tracto urinario en menores de 5 años de edad, servicio de emergencia pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2014 a junio 2017.* 83.

Tumbaco, A., & Martinez, M. (2013). *Factores de riesgo que influyen en la predisposición de infecciones urinarias en mujeres 15 - 49 años que acuden al subcentro Virgen del Carmen del Canton La Libertad 2012-2013.*

Valdez, L. (2017). *Escherichia coli productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes.*

Valsecia M. (2011). *Antibióticos Betalactamicos.*

Yagüe, A., Cebrián, L., Rodríguez, J., Nieves, G., Royo, G., Campillos, P., & López, J. (2003). *Cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el período 1999-2003.*

Yupanqui, S. (2017). *Prevalencia de Escherichia Coli Blee en Uro-cultivos del Hospital Central Fap en el periodo enero-junio 2016.* Universidad Ricardo Palma.



ANEXOS

ANEXO A.

Tabla 11. Puntos de corte estándares (CLSI) para tamizaje de cepas BLEE

ANTIBIOTICO- CONCENTRACION mg	HALO DE INHIBICION
Aztreonam 30 ug	≤ 27
Ceftazidima 30 ug	≤ 22
Cefotaxima 30 ug	≤ 27
Ceftriaxona 30 ug	≤ 25

FUENTE (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013)

ANEXO B

Tabla 12. Tabla comparativa de medición de halos de inhibición de antibióticos y diámetros críticos para enterobacterias.

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIAMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINAS				
Ampicilina	10 µg	£ 13	14-16	¹17
CEFALOSPORINAS				
Cefalotina	30 µg	£ 14	15-17	¹18
Cefuroxima axetil (oral)	30 µg	£ 14	15-22	¹23
Cefuroxima sodium (parenteral)	30 µg	£ 14	15-17	¹18
Cefoxitina	30 µg	£ 14	15-17	¹18
Cefotaxima	30 µg	£ 14	15-22	¹23
Ceftriaxona	30 µg	£ 13	14-20	¹21
Ceftazidima	30 µg	£14	15-17	¹18
Cefixima	5 µg	£ 15	16-18	¹19
Cefpirome *	30 µg	£ 14	15-17	¹18
Cefepime	30 µg	£ 14	15-17	¹18
β LACTAMICO/ INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
Ampicilina/Sulbactam	10/10 µg	£ 11	12-14	¹15
Amoxicilina/Ácido Clavulanico	20/10 µg	£ 13	14-17	¹18
Cefoperazona/sulbactam +	75 µg/30 µg	£ 15	16-20	¹21
MONOBACTAMS				
Aztreonam	30 µg	£ 15	16-21	¹22
CARBAPENEMS				
Imipenem	10 µg	£ 13	14-15	¹16
Meropenem	10 µg	£ 13	14-15	¹16
AMINOGLUCOSIDOS				
Gentamicina	10 µg	£ 12	13-14	¹15
Amikacina	30 µg	£ 14	15-16	¹17
QUINOLONAS				
Acido nalidixico	30 µg	£ 13	14-18	¹19
Norfloxacin	10 µg	£ 12	13-16	¹17
Ciprofloxacina	5 µg	£ 15	16-20	¹21
Ofloxacina	5 µg	£ 12	13-15	¹16
TETRACICLINA				
Tetraciclina	30 µg	£ 14	15-18	¹19
OTROS				
Cloramfenicol	30 µg	£ 12	13-17	¹18
Trimetoprim/sulfametoxazol	1,25/23,75µg	£ 10	11-15	¹16

FUENTE (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013)

ANEXO C

Tabla 13. Reacciones bioquímicas de enterobacterias

• GRUPO I HIDRÓGENOS SULFURADOS (H₂S) POSITIVOS)

Aerogenicos (gas positivo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CITRATO	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
K/A	2+	4+	K/K	-	+	-	-	<i>Salmonella</i>
K/A o A/A	2+	4+	K/K	-	+	-	+	<i>Arizona</i>
K/A o A/A	2+	4+	K/A	-	+	+	+	<i>Citrobacter</i>
K/A o A/A	2+	4+	R/A	- o +	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	2+	4+	K/K	+	-	-	+	<i>Edwardsiella</i>

• GRUPO II HIDROGENO SULFURADO (H₂S) NEGATIVO

Aerogenos (gas positivo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CIT	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
A/A o K/A	2+	-	K/K o K/A	+	-	-	V	<i>Escherichia coli</i>
A/A	4+	-	K/K	+ o -	+	+	-	<i>Klebsiella</i>
A/A o K/A	3+	-	K/K o K/A	-	+	D	+ o V	<i>Enterobacter</i>
K/A o A/A	2+	-	K/K	-	+	-	+ o V	<i>Serratia</i>
K/A	+	-	K/A o R/A	+	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	+	-	K/A o A/A	+	+	-	V	<i>Paratyphi A</i>

Anaerogenicos (gas negativo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CIT	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
K/A	-	-	K/A	+ o -	-	-	-	<i>Shigella</i>
A/A o K/A	-	-	K/K o K/N	+	-	-	V	<i>Escherichia coli</i>
A/A o K/A	-	-	K/A	+ o -	+	D	+ o V	<i>Enterobacter</i>
A/A	-	-	K/K	-	+	-	+ o V	<i>Serratia</i>
K/A	-	-	R/A	+	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	-	-	R/A	+	+	-	+ o -	<i>Providencia</i>
A/A	-	-	A/A o K/A	+ o -	-	V	V	<i>Yersinia</i>

K = alcalino A = acido R = rojo N = neutro D = desconocido V = variable

FUENTE (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013)

ANEXO D

1. DATOS PERSONALES
 NOMBRES Y APELLIDOS: EDAD:..... SEXO:..... PROCEDENCIA:.....

1. ¿CONSUMIO ANTIBIOTICOS? ¿HACE CUANTO TIEMPO?
 b. Si b. No

2. ¿CONSUME ANTICONCEPTIVOS?
 b. Si b. No

3. ¿PADECE DE ANORMALIDADES DE LA VIA URINARIA?
 b. Si b. No

4. ¿CUAL ES SU FORMA DE HACERSE LA LIMPIEZA LUEGO DE DEFECAR?
 b. De atrás hacia delante. b. De delante hacia atrás.

5. ¿SE REALIZA UNA ADECUADA HIGIENE?
 b. Si b. No

6. ¿USA CATETER?
 b. Si b. No

2. LABORATORIO

SEDIMENTO URINARIO:

- LEUCOCITOS
- CÉLULAS EPITELIALES
- CRISTALES
- ERITROCITOS
- BACTERIAS
- OTROS

RESULTADO

CULTIVO BACTERIOLÓGICO CUANTITATIVO

GÉRMENES: RECUENTO DE COLONIAS:

ANTIBIOGRAMA

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
CEFOTAXINA			
AMIKACINA			
ACIDO NALIDIXICO			
CEFTAZIDIMA			
CEFTRIAXONA			
AZTREONAM			

PRUEBA DE DETECCIÓN DE BLEE

- SE AISLA *Escherichia coli* productora de BLEE

Figura 9. Ficha de recolección de datos.

ANEXO E.

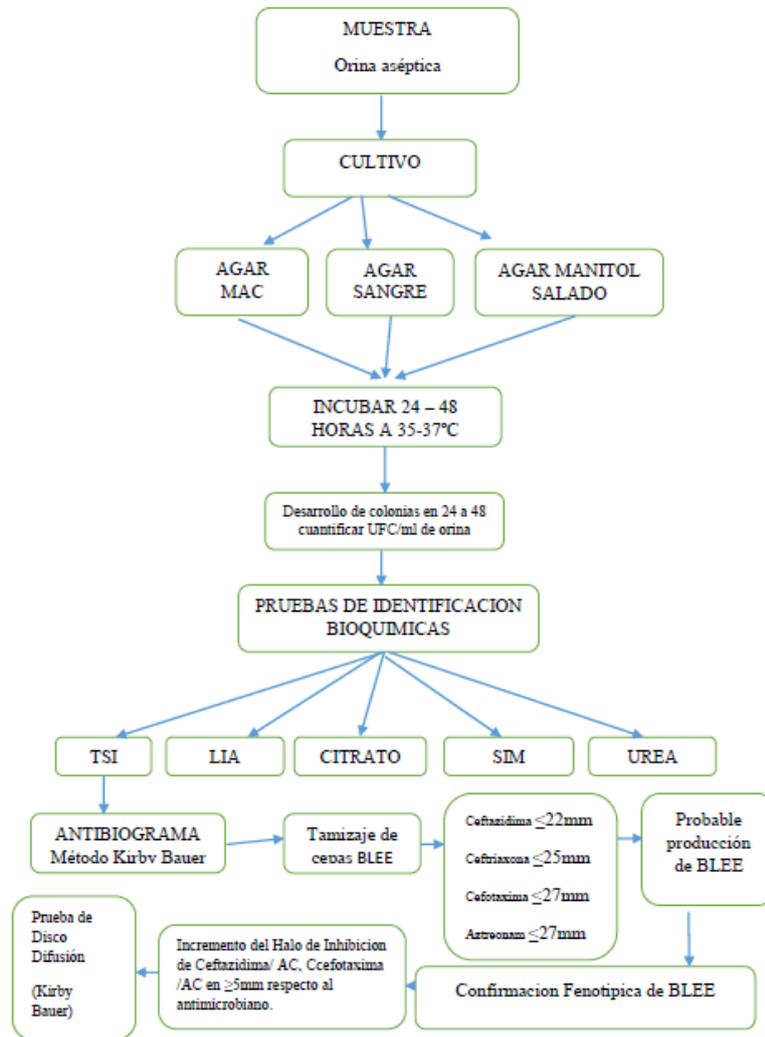


Figura 10. Flujograma de aislamiento, identificación, detección y confirmación de *Escherichia coli* productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), (Apaza, 2017).

ANEXO F.

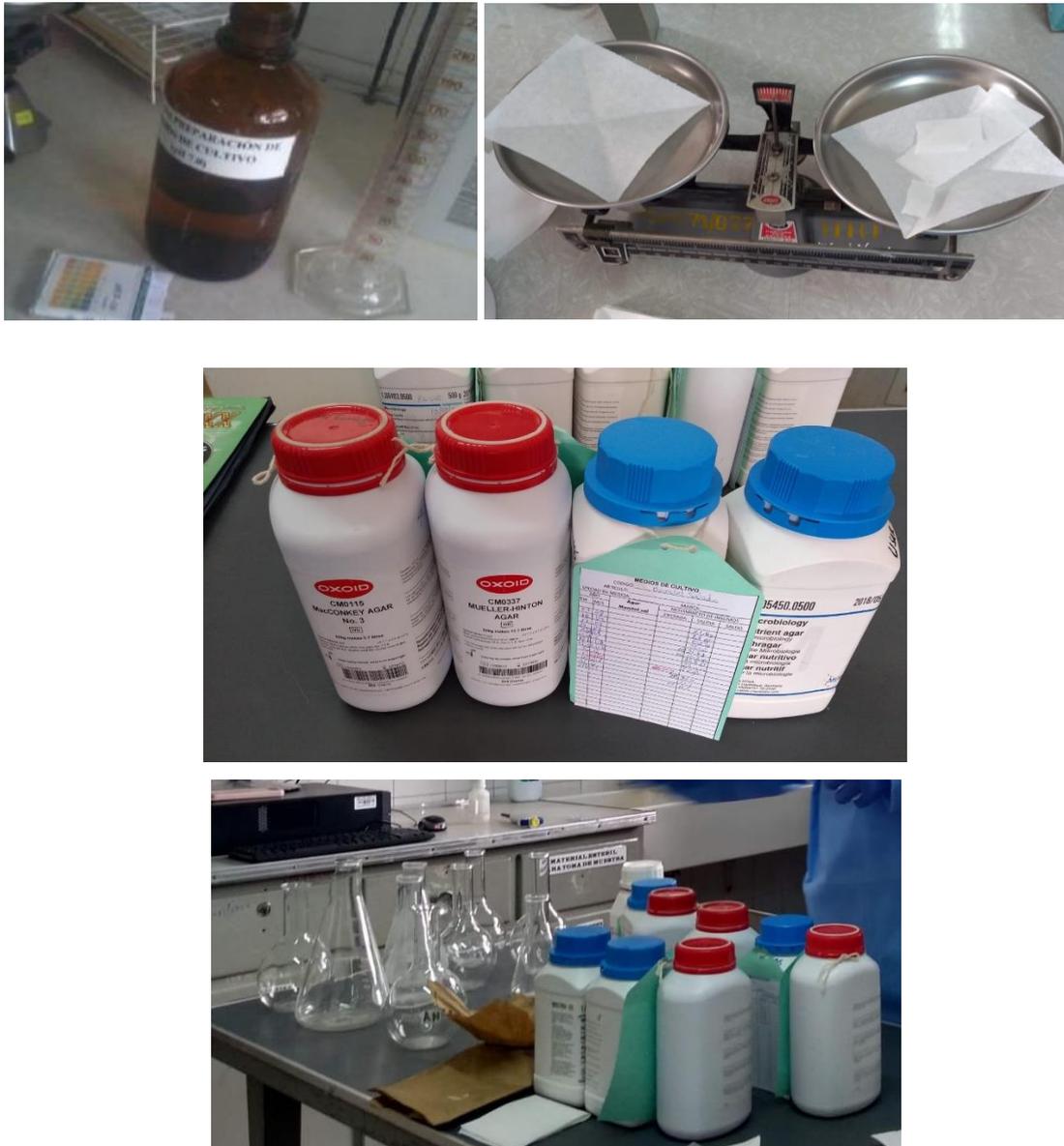


Figura 11. Materiales que se usaron para la preparación de medios de cultivo.

ANEXO G



Figura 12. Medios de cultivo listos para ingresar a la autoclave.

ANEXO H

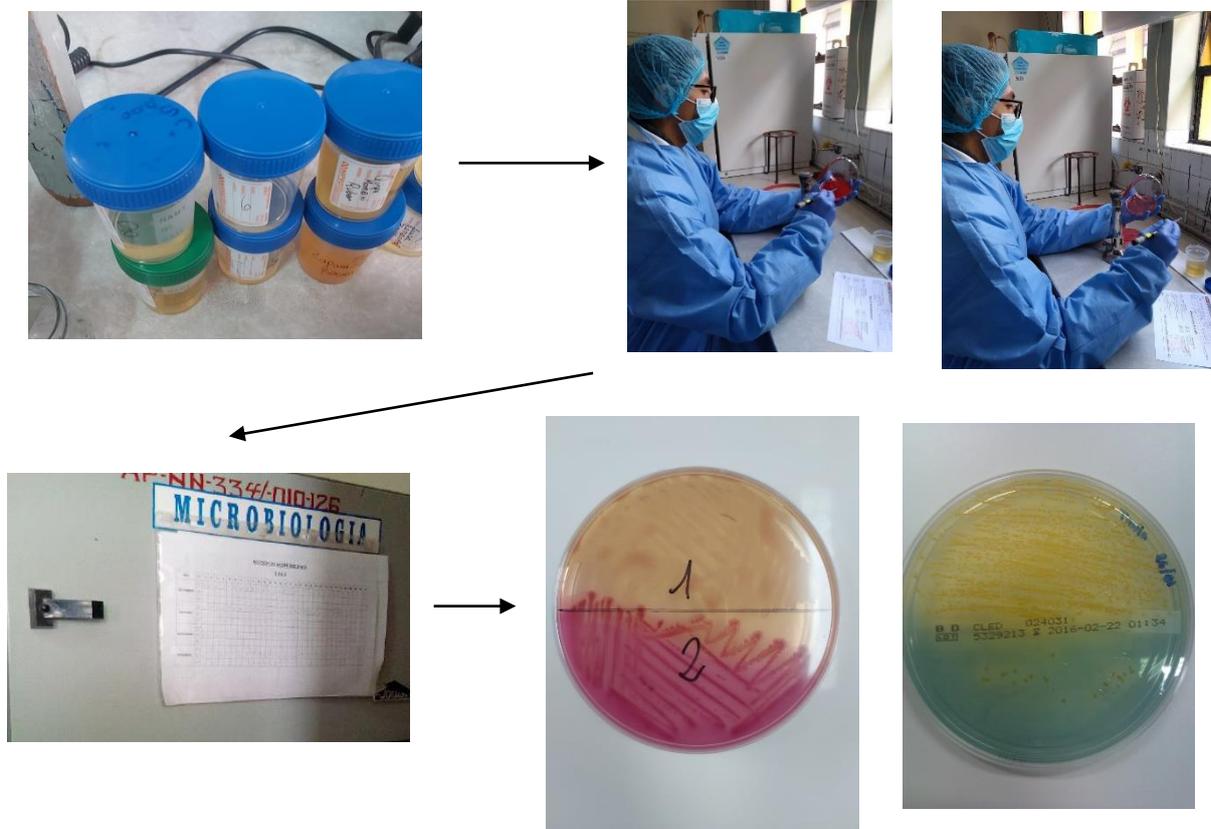


Figura 13. Realización del Urocultivo.

ANEXO I.

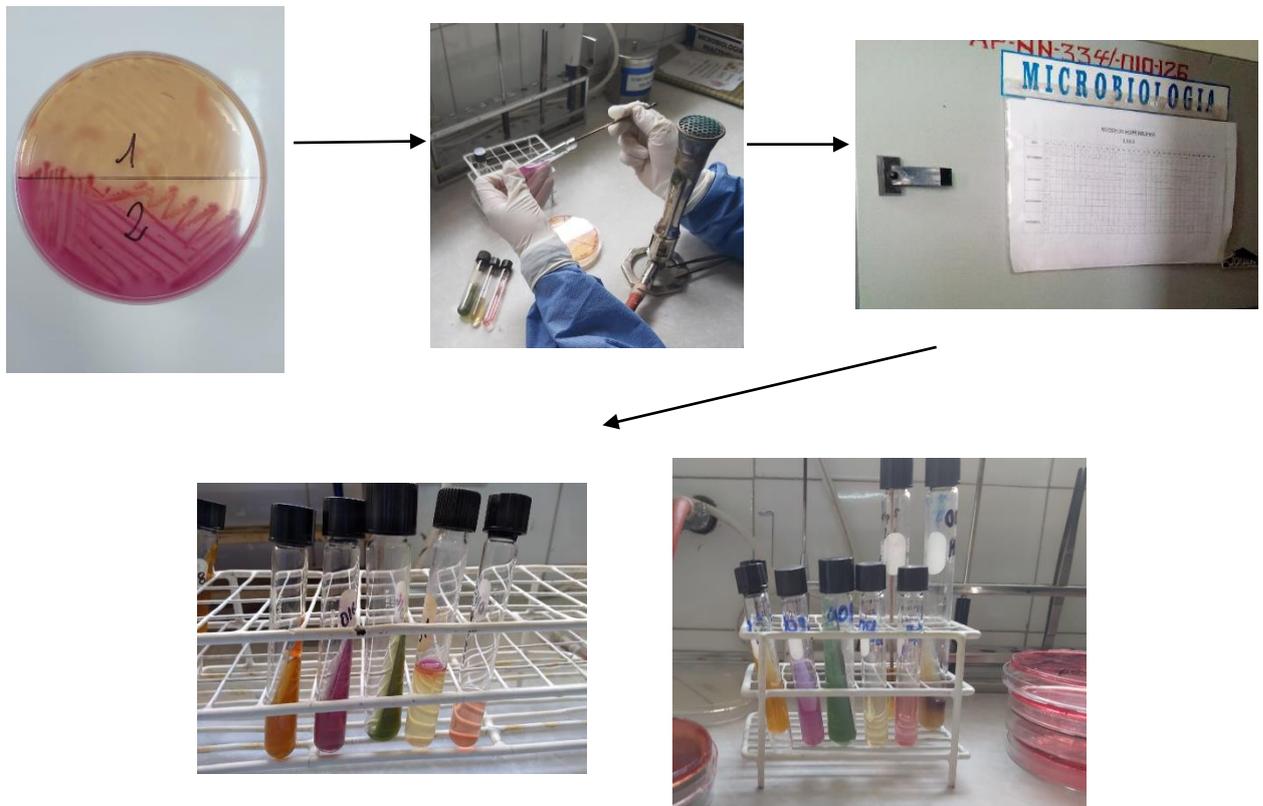


Figura 14. Identificación de *Escherichia coli* mediante medios diferenciales.

ANEXO J

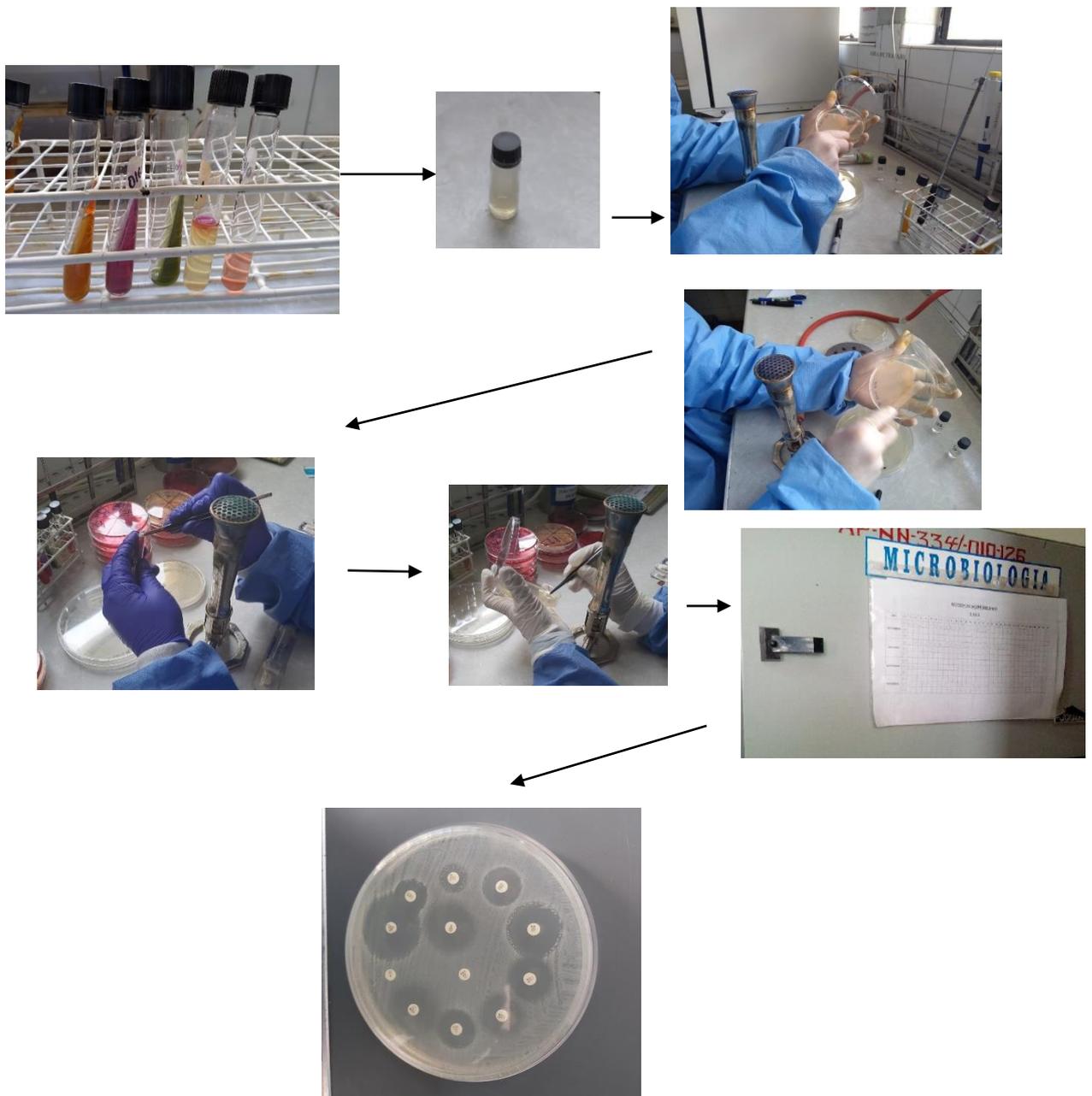


Figura 15. Realización de antibiograma.

ANEXO K

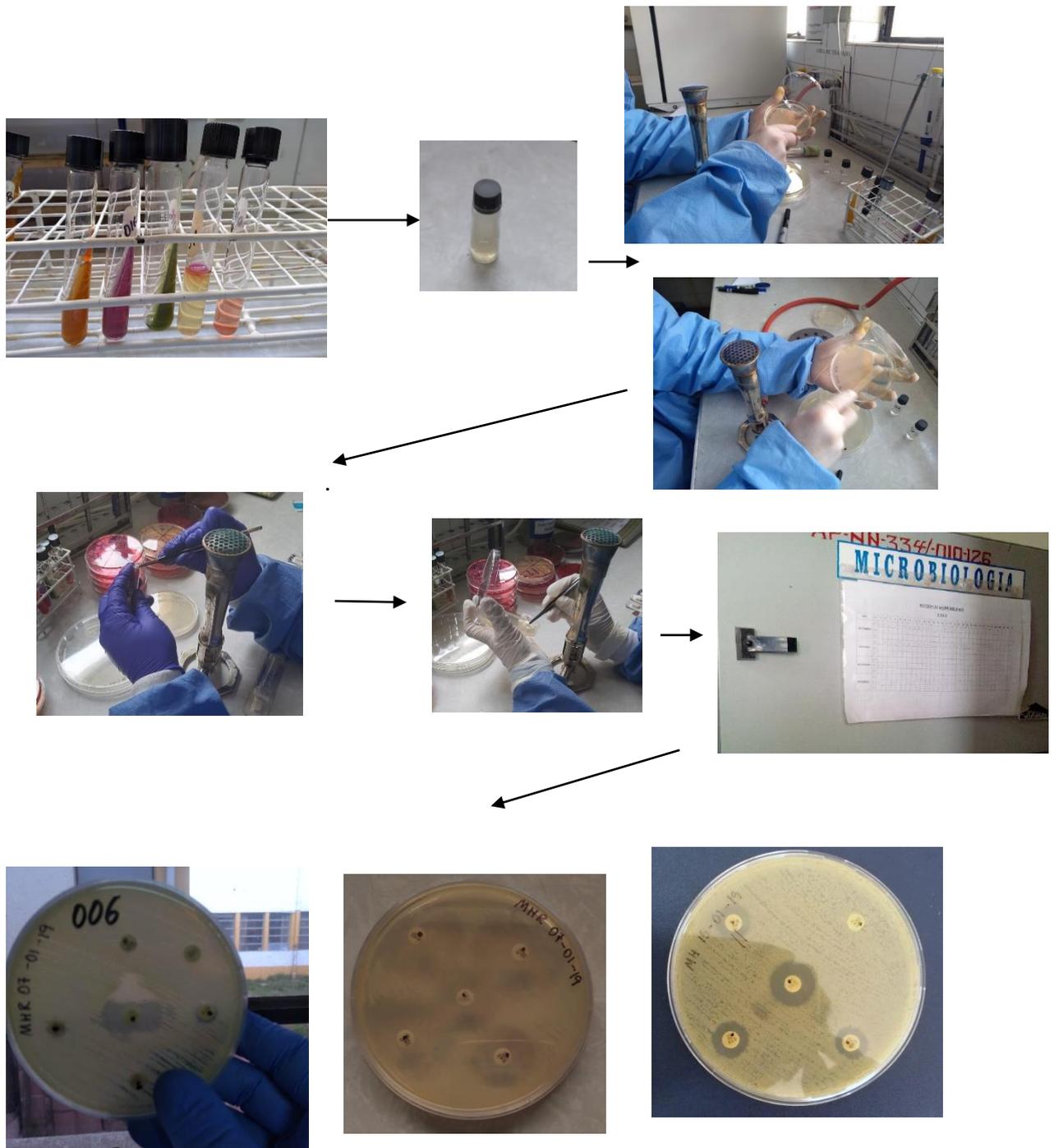


Figura 16. Prueba de confirmación de *Escherichia coli* BLEE



PERÚ

Ministerio
de Salud

HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRÓN
AV. EL SOL N°1022

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

“Año de Lucha Contra la Violencia Hacia las Mujeres y la Erradicación del Femicidio”

CONSTANCIA

El Jefe del Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de Puno.

HACE CONSTAR:

Que el Sr. Edgar Ronaldo FERNANDEZ QUISPE bachiller la Facultad en Ciencias Biológicas de la UNA Puno ha realizado su trabajo de Investigación en el Servicio de Patología Clínica del Hospital Regional “MNB” de Puno: “Factores de Riesgo Asociados a la Resistencia de E. Coli, Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en Pacientes que asisten al Laboratorio del Hospital Regional “MNB” 2019”. Desde Enero a Marzo del 2019.

Se expide el presente a solicitud personal para fines administrativos que crea por conveniente.

Puno, 15 de Abril del 2019

Atentamente




Dr. Francisco A. Vilco Soto
Patólogo Clínico y Anatomía Patológica
JEFE DE DEPARTAMENTO
C.M.P. 19945 HNE. 13738