



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR**  
**SEDE CENTRAL**  
**Sucre - Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN “ANÁLISIS CLÍNICOS – Versión IV”**

**PREVALENCIA DE *Escherchia coli* UROPATÓGENA PRODUCTORA DE  
β-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) Y FACTORES DE  
RIESGO EN EL HOSPITAL GENERAL “SAN JUAN DE DIOS”  
ORURO DE ENERO A JUNIO 2014**

Tesis presentada para obtener el  
Grado Académico de Magíster en  
“Análisis Clínicos”

**Maestrante: Eliana Gil Colque**

**ORURO – BOLIVIA**  
**2014**



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR**  
**SEDE CENTRAL**  
**Sucre-Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN “ANÁLISIS CLÍNICOS – Versión IV”**

**PREVALENCIA DE *Escherchia coli* UROPATÓGENA PRODUCTORA DE  
β-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) Y FACTORES DE  
RIESGO EN EL HOSPITAL GENERAL “SAN JUAN DE DIOS”  
ORURO DE ENERO A JUNIO 2014**

Tesis presentada para obtener el  
Grado Académico de Magíster en  
“Análisis Clínicos”

**Maestrante: Eliana Gil Colque**  
**Tutora: Msc. Carola M. Benavidez Carrillo**

**ORURO – BOLIVIA**  
**2014**

## DEDICATORIA

*Dedico mi Tesis:*

*En primera instancia a Dios por guiar cada paso que he dado en mi vida ya que cada uno de ellos lo ha conducido con mucha certeza a mi lado alegrando mi corazón con la luz de su espíritu y es por ello que he alcanzado cada meta propuesta.*

*Con todo mi cariño y amor, a mi esposo e hijos que me apoyaron en todo momento para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, por su paciencia, comprensión y sacrificio por el tiempo dedicado para que yo pudiera cumplir con el mío.*

*A las personas más importantes en mi vida, familiares y amigos que siempre estuvieron listos para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado.*

## *AGRADECIMIENTOS*

*A mi querida Universidad Andina Simón Bolívar por ser siempre esa casa de puertas abiertas que creyó en nosotros y que puso a nuestra disposición toda su infraestructura física y recursos humanos, gracias.*

*Al Dr. Grover Linares Docente de la Universidad Andina Simón Bolívar, por su enseñanza y buena voluntad en la orientación del presente trabajo. Muchas gracias.*

*Un agradecimiento sincero a mi tutora Dra. Carola Margoth Benavidez Carrillo.*

*Un agradecimiento a los miembros del Laboratorio de Microbiología. Un especial agradecimiento a los miembros del Hospital General "San Juan de Dios" Oruro.*

*A todos ellos, muchas gracias.*

## RESUMEN

**Antecedentes:** *Escherichia coli* es el microorganismo más prevalente en los urocultivos realizados en el laboratorio. Existe un incremento progresivo en los mecanismos de resistencia de *Escherichia coli*, es necesario realizar un seguimiento de su sensibilidad a los antibióticos y conocer su relación con los factores de riesgo representa un interés en la investigación actual.

**Objetivo General:** Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) de pacientes con infección urinaria, y su relación con factores de riesgo en el Hospital General “San Juan de Dios” Oruro enero a junio 2014.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal y prospectivo, se analizó 103 muestras de orina, de pacientes con infección urinaria (ITU), donde se determinó la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) mediante la técnica descrita en el manual del laboratorio siguiendo las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) actualizado hasta enero 2014.

**Resultados:** Se determinó la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE **7.8%**, en el análisis bivariado el cumplimiento de tratamiento (OR, 1.87; IC 95%, 0.216880 - 16.066208; P 0.5642) y automedicación (OR, 6.85; IC 95%, 0.811650 - 57.881566; P 0,0441) son los principales factores de riesgo para adquirir infecciones urinarias por *Escherichia coli* BLEE.

**Conclusiones:** La prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE ha mostrado un incremento desde su descubrimiento, considerando como principales factores de riesgo el incumplimiento de tratamiento 87.5% (7 pacientes) y la automedicación 87.5% (7 pacientes), es necesario ampliar el tamaño de la muestra actual para determinar el impacto que puedan tener las otras variables de estudio.

**Palabras claves:** Prevalencia; *Escherichia coli*,  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Background:** *Escherichia coli* is the most prevalent in cultures made in the laboratory microorganism. There is a progressive increase in the resistance mechanisms of *Escherichia coli*, it is necessary to track their sensitivity to antibiotics and meet its relationship with risk factors represents an interest in current research.

**General Objective:** To determine the prevalence of uropathogenic *Escherichia coli*  $\beta$ -lactamase producing extended spectrum BLEE) of patients with urinary tract infection and its relationship with risk factors in the General Hospital "San Juan de Dios" Oruro January to June 2014.

**Methods:** An observational, descriptive study was conducted and prospective cohort , 103 urine samples from patients with urinary tract infection ( UTI) , where the prevalence of uropathogenic *Escherichia coli*  $\beta$  - lactamase producing extended spectrum was determined (BLEE analyzed ) using the technique described in the Lab Manual as recommended by the Institute of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI ) updated to January 2014 .

**Results:** The prevalence of *Escherichia coli* uropathogenic producing  $\beta$ -lactamase extended spectrum BLEE 7.8 % was determined in the bivariate analysis compliance with treatment (OR 1.87; 95% CI 0.216880 - 16.066208; P 0.5642) and self-medication (OR 6.85 95% CI 0.811650 - 57.881566; P 0.0441) are the main risk factors for acquiring urinary tract infections caused by *Escherichia coli* BLEE.

**Conclusions:** The prevalence of *Escherichia coli* uropathogenic producing  $\beta$  - lactamases BLEE spread spectrum has shown an increase since its discovery, considered as major risk factors for treatment failure of 87.5 % (7patients) and self-medication 87.5 % (7 patients) it is necessary to expand the size of the current sample to determine the impact that may have the other study variables.

**Keyword:** Prevalence *Escherichia coli*,  $\beta$  - lactamases BLEE spread spectrum, Risk factors.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>CAPITULO I</b> .....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Antecedentes del tema de investigación .....	1
1.2 Planteamiento del problema .....	2
1.3 Justificación y uso de los resultados .....	3
1.4 Objetivos.....	3
<b>CAPITULO II</b> .....	5
<b>2. MARCO TEORICO Y CONTEXTUAL</b> .....	5
2.2 Marco teórico.....	5
2.3 Hipótesis.....	22
2.4 Marco contextual .....	23
2.4.1 Bolivia.....	23
2.4.2 Indicadores en salud .....	23
2.4.3 Oruro .....	24
<b>CAPITULO III</b> .....	27
<b>3. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	28
3.1 Enfoque de la investigación.....	28
3.2 Población y muestra .....	28
3.3 Variables de estudio .....	28
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	34
3.5 Procedimientos de la recolección de información.....	34
3.6 Procesamiento de datos.....	35
3.7 Procesamiento de las muestras .....	36
3.7.1 Procedimiento de trabajo.....	36

3.7.2	Procesamiento de muestras .....	38
3.7.3	Determinación de $\beta$ -lactamasas por el método de difusión en disco (Método de la O.M.S.) .....	40
3.8	Delimitaciones de la investigación .....	44
3.9	Aspectos éticos de la investigación .....	45
<b>CAPITULO IV</b>	.....	<b>45</b>
<b>4.</b>	<b>PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
4.1	Resultados descriptivos:.....	46
<b>CAPITULO V</b>	.....	<b>64</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>64</b>
5.1	Conclusiones .....	64
5.2	Recomendaciones .....	64
<b>ANEXOS</b>	.....	<b>72</b>



## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

<b>Tabla 1:</b> Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014. ....	46
<b>Tabla 2:</b> Sensibilidad y resistencia a antibióticos utilizados para la detección de <i>Escherichia coli</i> productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	46
<b>Tabla 3:</b> Distribución de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según grupo etáreo (15-74 años) Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	47
<b>Tabla 4:</b> Distribución de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según sexo. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	49
<b>Tabla 5:</b> Distribución de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según tipo de paciente ambulatorio u hospitalizado. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	49
<b>Tabla 6:</b> Distribución de <i>Escherichia coli</i> uropatógena BLEE de acuerdo al cumplimiento de tratamiento con antibióticos. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	50
<b>Tabla 7:</b> Distribución de <i>Escherichia coli</i> BLEE según automedicación. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	51
<b>Tabla 8:</b> Relación de la variable edad según grupo etario (15-74 años) con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014. ....	53

<b>Tabla 9:</b> Relación de la variable sexo con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	56
<b>Tabla 10:</b> Relación de la variable tipo de paciente con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	58
<b>Tabla 11:</b> Relación de la variable cumplimiento de tratamiento con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014. ....	59
<b>Tabla 12:</b> Relación de la variable automedicación con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital general “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	62
<b>Gráfico 1:</b> Relación de la edad con la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, según grupo etario (15-74 años). Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	51
<b>Gráfico 2:</b> Relación de sexo con la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014. ....	53
<b>Gráfico 3:</b> Relación del tipo de paciente con la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro	

extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	55
<b>Gráfico 4:</b> Relación del cumplimiento de tratamiento con la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	57
<b>Gráfico 5:</b> Relación de la automedicación con la prevalencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014.....	59

## CAPITULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Antecedentes del tema de investigación

*Escherichia coli* es parte de la microbiota normal del intestino en diferentes animales y en el hombre, sin embargo, algunas cepas que portan atributos genéticos de virulencia pueden causar enfermedades intestinales o extra intestinales.<sup>1</sup>

La infección urinaria sigue siendo uno de los procesos infecciosos más frecuentes, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.<sup>2</sup>

Se estima que aproximadamente 150 millones de personas, sufren esta patología en el mundo, lo cual representa altos costos sanitarios. Hasta 10% de las mujeres experimenta un episodio en algún momento de su vida. Los episodios recurrentes se ven en 5% de las mujeres en algún período de su vida. En los hombres los episodios de infección urinaria aumenta su frecuencia después de los 50 años, probablemente relacionados a la patología prostática y a la pérdida de actividad bactericida de las secreciones prostáticas.

*Escherichia coli* es el microorganismo uropatógeno más frecuente causando el 75% a 90% de las infecciones urinarias.<sup>3</sup>

*Escherichia coli* se encuentra en el 80% de los casos, seguido en frecuencia por el *Proteus mirabilis* (4%), *Klebsiella* (4%), *Enterobacter* (3%), *Staphylococcus saprophyticus* (2%) y *Streptococco del grupo B* (1%).<sup>14</sup>

En los últimos años observamos la aparición, cada vez más frecuente, de bacterias, y singularmente de *Escherichia coli*, productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que confieren resistencia a las cefalosporinas (excepto cefamicinas) y aztreonam. Estas bacterias son frecuentemente resistentes también a antibióticos no betalactámicos, lo que plantea un importante problema clínico.<sup>4</sup>

La aparición de las  $\beta$ -lactamasas es un fenómeno natural, se conoce desde 1940 cuando fue identificada la primera enzima de *Escherichia coli*.

La rápida emergencia de las BLEE, en los últimos 24 años ha suscitado un gran interés al conocimiento acerca de ellas, esta explosión de publicaciones cubre a todos los continentes y más de 30 países, esto es debido a que actualmente es motivo de preocupación y se considera un problema serio de salud pública, por sus implicaciones clínicas y económicas.<sup>5</sup>

Aunque varios informes indican que hay un aumento de prevalencia de BLEE en todo el mundo, el problema no se estudió lo suficiente por desconocimiento y por los pobres reportes del laboratorio, sin embargo diversos trabajos alrededor del mundo muestran la importancia de este tipo de resistencia y los tipos de enterobacterias que la presentan. Esta es una razón importante a favor de todos los esfuerzos dirigidos a la detección de este microorganismo productor de BLEE.<sup>6</sup>

La prevalencia de cepas BLEE es un problema mundial. En Europa hay un importante aumento, habiendo diferencias entre distintos países, regiones e incluso centros sanitarios de una misma localidad. En España actualmente la frecuencia de cepas *Escherichia coli* con BLEE se encuentra entre el 5-10%, variando el porcentaje según la zona geográfica; y aproximadamente un 60% es de procedencia extrahospitalaria y de infecciones urinarias.<sup>31</sup>

En el municipio de Oruro no se conoce la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

## **1.2 Planteamiento del problema**

¿Cuál será la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y factores de riesgo en el Hospital General “San Juan de Dios” Oruro de enero a junio 2014?

### **1.3 Justificación y uso de los resultados**

Una de las enfermedades más frecuentes que afectan al ser humano son las infecciones urinarias (ITU). Las infecciones del tracto urinario son normalmente originadas por bacterias Gram negativas, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más comúnmente aislado.<sup>6</sup>

La prevalencia de enterobacterias específicamente *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se ha incrementado progresivamente desde su descubrimiento, la presión selectiva que ejercen las cefalosporinas entre otros antimicrobianos, es la que genera la producción de enterobacterias productoras de (BLEE), resulta indispensable conocer el papel que juegan estas, en cada uno de los hospitales de nuestro país y principalmente de nuestro municipio.<sup>9</sup>

El cultivo es el principal modo de demostrar la presencia de cepas *Escherichia coli* BLEE y poder instaurar el tratamiento correcto evitando con ello el aumento de fracasos terapéuticos.<sup>31</sup>

Esta investigación busca beneficiar a toda la población susceptible a adquirir una infección del tracto urinario (ITU) producida por *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), con el propósito de establecer una terapia antimicrobiana oportuna, adecuada y conocer los factores de riesgo relacionados a esta infección.

### **1.4 Objetivos**

#### **1.4.1 Objetivo general**

Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con infección urinaria, y su relación con factores de riesgo en el Hospital General “San Juan de Dios” Oruro de enero a junio 2014.

### 1.4.2 Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad y resistencia a los antibióticos utilizados para la detección de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Identificar la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Relacionar la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) por edad.
- Relacionar la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) por sexo.
- Relacionar el tipo de paciente (ambulatorio-hospitalizado) con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido de (BLEE).
- Relacionar el cumplimiento del tratamiento con antibióticos, con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Relacionar la automedicación con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

## CAPITULO II

### 2. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

#### 2.2 Marco teórico

##### 2.2.1 Definición de enterobacterias

Las enterobacterias son microorganismos ubicuos de distribución mundial y que se encuentran en el suelo, el agua, la vegetación y formando parte de la microbiota bacteriana normal de casi todos los animales, incluido el ser humano. Algunos miembros de la familia (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia pestis*) siempre se asocian a enfermedad cuando se aislan en el hombre, mientras que otros (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) son miembros de la microbiota saprófita normal que produce infecciones oportunistas, las cuales se desarrollan sólo cuando un hospedero posee un sistema inmune debilitado. Más del 5% de los pacientes hospitalizados, desarrollan infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital), siendo *Escherichia coli* es el agente etiológico de la mayoría de las infecciones.<sup>12</sup>

Se han descrito al menos 27 géneros y 7 grupos entéricos con más de 110 especies. Estos géneros se han clasificado en función de la homología del ácido desoxirribonucleico (ADN), las propiedades bioquímicas, las reacciones serológicas, la susceptibilidad a bacteriófagos específicos de género y especie, así como los patrones de sensibilidad a los antibióticos.<sup>12</sup>

El género *Escherichia* fue nombrado en honor a Theodor Escherich quien aisló el tipo de especies del género. Son bacilos Gram negativos organizados solos o en parejas. El género *Escherichia* consta al menos de cinco especies, siendo *Escherichia coli* el microorganismo que se aísla con más frecuencia en las infecciones urinarias. *Escherichia coli* es un microorganismo anaeróbico facultativo, inmóvil o móvil por flagelos peritricos.<sup>12</sup>



Estructura de *Escherichia coli*: ADN, citoplasma, membrana celular y flagelos.

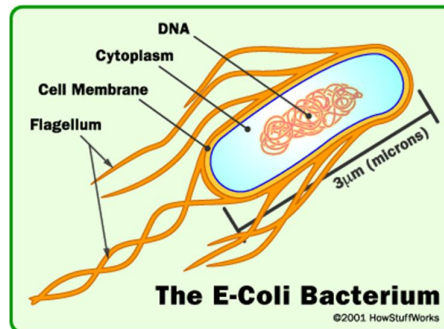


Figura 1: Estructura de *E. coli*  
<http://static.ddmcdn.com/>

### 2.2.1.1 Estructura antigénica de las enterobacterias

Se distinguen tres tipos de antígenos: Ag O o antígeno somático constituido por el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa, H o antígeno flagelar y K o antígeno capsular.

### 2.2.1.2 Estructura de la pared celular de las enterobacterias

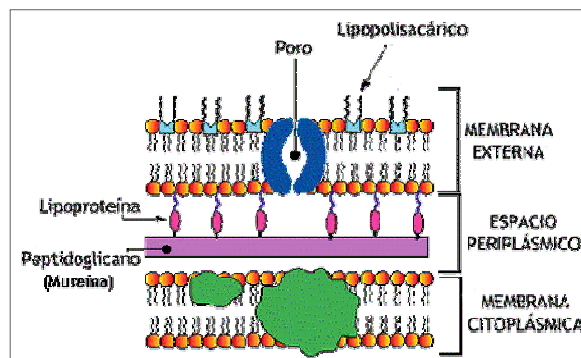


Figura 2: Estructura de la pared celular de las enterobacterias  
[www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/Seminario\\_tinciones.html](http://www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/Seminario_tinciones.html)

Las bacterias Gram negativas se constituyen de:

**1. Membrana plasmática.** Esta estructura está formada por fosfolípidos, proteínas y enzimas. Estos participan en la producción de energía, crean el potencial de membrana y también se encargan de los mecanismos de transporte. <sup>13</sup>

**2. Pared celular.** En las bacterias Gram negativas tiene unos 10nm de espesor y es más compleja que en las Gram positivas, tanto química como estructuralmente.

**a) Peptidoglucano o mureína**

Este es un elemento muy esencial, pues proporciona rigidez a la bacteria y le da la forma de coco, bacilo o espirilo. Es muy delgada en las bacterias Gram negativas, representa un 5 a 10% del peso total de la pared celular, está constituido por cadenas de tipo glucano de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, unidas por puentes peptídicos.

**b) Espacio periplasmático**

Es la zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplasmática y la superficie interna de la membrana externa, contiene una serie de enzimas hidrolíticas (fosfatasas, proteasas, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de carbohidratos), estas son necesarias para degradar y metabolizar macromoléculas. En el espacio periplasmático también se encuentran proteínas de unión y además los sistemas de transporte de azúcares.

**c) Membrana externa**

Esta estructura se compara con un saco de lona que cubre a la bacteria y constituye una barrera de exclusión, no permite el ingreso de moléculas de gran tamaño, como proteínas que dañarían las células como son las toxinas, proteasas, lizosimas, peptidasas, también excluye a las sustancias hidrofóbicas.

La configuración de la membrana externa es asimétrica, pues la zona interna está constituida de fosfolípidos, y la zona externa por moléculas, que poseen terminaciones hidrófilas e hidrófobas, llamadas lipopolisacáridos o endotoxinas.

#### **d) Proteínas**

Las proteínas de la pared celular son: las porinas, las lipoproteínas y las proteínas de transporte. Las porinas, como su nombre lo indica forman poros, y estos permiten la difusión de moléculas hidrófilas con un peso menor a los 700 Da (Daltons), también actúan como barrera ante los antibióticos hidrófobos.<sup>13</sup>

Las lipoproteínas unen al peptidoglucano con la membrana externa a través de un enlace covalente.

#### **e) Lipopolisacáridos**

Consta básicamente de un lípido A, un núcleo o región central "R" (rugosa) y el antígeno O. Estas moléculas son estimuladoras de las respuestas inmunitarias (activación de los linfocitos B, liberación de interleucinas y factor de necrosis tumoral), además de producir fiebre y otros estados graves como el shock.

**3. Cápsula y capa de limo.** Ciertas bacterias Gram negativas se hallan rodeadas por una capa constituida de proteínas o polisacáridos, esta es la cápsula, que junto a la capa de limo (que se forma cuando el grosor no es uniforme o cuando la adhesión no es muy fuerte) se conocen como glucocálix.

**4. Flagelos.** Son largos apéndices extracelulares de forma helicoidal, cuya estructura está compuesta por: filamento, codo o gancho y corpúsculo basal que son responsables del desplazamiento de la bacteria en medios líquidos, para permitir acercarse a los nutrientes y evitar sustancias tóxicas.

**5. Fimbrias.** Son estructuras filiformes, rectas, más cortas y finas que los flagelos. Existen en un número variable de uno a cientos o miles y su función es facilitar la adhesión a otras bacterias.<sup>13</sup>

### **2.2.2 Patogenicidad**

Se determinó que varias especies de bacterias Gram negativas producen enfermedades. Los lipopolisacáridos están ubicados en la parte exterior de la membrana celular y es responsable de la capacidad patógena de estos

microorganismos. Dichas moléculas también se denominan endotoxinas y desencadenan una respuesta inmune innata, con la producción de citocinas, que se manifiesta con una inflamación, en caso de que la endotoxina ingrese en el sistema circulatorio, producirá una reacción tóxica, entonces la temperatura corporal y la frecuencia respiratoria se elevarán, a diferencia de la presión arterial que desciende, dando lugar a un shock endotóxico, que puede terminar con la vida del individuo.<sup>13</sup>

El primer paso en la infección de una célula eucariota por un agente no patógeno es la unión entre ellos. Algunos de estos crecen y se multiplican en la superficie, pero otros se unen a células eucariotas antes de invadir tejidos más profundos u otros sitios del huésped.<sup>15</sup>

La adherencia microbiana requiere de dos factores fundamentales; primero un receptor en la célula eucariota, y segundo una molécula del microorganismo que lo adhiera al receptor (adhesinas).

Por lo general, los receptores son residuos de carbohidratos específicos en la superficie de la célula eucariota. Las adhesinas son habitualmente proteínas ubicadas en la superficie microbiana, siendo estas pertenecientes a fimbrias especializadas y las que no son fimbriadas.

Algunos microorganismos tienen diversos mecanismos de unión con el huésped, los cuales pueden expresarse dependiendo de las condiciones ambientales o de la zona de unión. También estos mecanismos pueden actuar colectivamente para colonizar una superficie celular y dar comienzo a la infección del huésped. Esto indica que el microorganismo patógeno es capaz de reconocer diferentes receptores sobre la superficie del huésped.<sup>15</sup>

### **2.2.3 Modalidades patogénicas**

Una combinación de diferentes determinantes de patogenicidad en *Escherichia coli* da lugar a varias modalidades patogénicas de las cuales se destacan siete:

➤ ***Escherichia coli* enteropatógena (EPEC)**

Tiene distribución mundial, se relaciona con brotes de diarrea en guarderías y hospitales infantiles en verano, en el intestino se adhiere de manera localizada a las células del epitelio, causando señales de transducción asociadas con cambios producidos por la adherencia íntima de la bacteria, entre los que se incluyen: disolución de glicocalix con aplanamiento y destrucción de las micro vellosidades intestinales, daño en el borde del cepillo y disminución de la absorción. <sup>16</sup>

➤ ***Escherichia coli* enteroagregativa difusa (ECEP)**

Las bacterias se observan dispersas sobre la superficie celular con poca agregación, se encontró en niños de edades entre 1 y 5 años, con diarrea acuosa sin sangre, en el moco fecal no se detecta leucocitos. <sup>16</sup>

➤ ***Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH)**

*Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH) es una bacteria que puede causar una grave enfermedad de transmisión alimentaria.

El origen principal de los brotes de EHEC son los productos de carne picada cruda o poco cocinada, la leche cruda y las hortalizas contaminadas por materia fecal.

Aunque en la mayoría de los casos remite espontáneamente, la enfermedad puede llegar a poner en peligro la vida, por ejemplo cuando da lugar al síndrome hemolítico urémico, especialmente en niños pequeños y ancianos.

*Escherichia coli* enterohemorrágica es termosensible. Al preparar los alimentos en el hogar, hay que seguir las prácticas básicas de higiene de los alimentos, entre ellas la de cocerlos bien.

La aplicación de las cinco claves para la inocuidad de los alimentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una medida fundamental para

prevenir las infecciones por agentes patógenos transmitidos por los alimentos, como *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH).<sup>16</sup>

Las 5 claves para mantener los alimentos seguros y prevenir enfermedades transmitidas por alimentos son:

- ✓ Utilizar agua y alimentos seguros
- ✓ Mantener la limpieza
- ✓ Separar carnes y pescado crudos del resto de los alimentos
- ✓ Realizar una cocción de los alimentos completamente
- ✓ Mantener los alimentos a temperaturas seguras (bien frío o bien caliente)<sup>16</sup>

➤ ***Escherichia coli* enteroagregativa (ECEA)**

Entre las *Escherichia coli* diarreogénicas la categoría *Escherichia coli* enteroagregativa (ECEA) es una de las más importantes y frecuentemente asociada a diarreas infantiles.<sup>17</sup>

➤ ***Escherichia coli* enteroinvasiva (ECEI)**

Las *Escherichia coli* enteroinvasivas causan una enteritis por un mecanismo invasor semejante, si no idéntico, al de *Shigella*, son una causa importante de enfermedad diarreica y disentería en niños en los países subdesarrollados, provocan brotes por alimento de enfermedad entérica en adultos de países industrializados, sin embargo en países en vías de desarrollo también se aislaron, pero en menor número.<sup>18</sup>

➤ ***Escherichia coli* enterotóxica (ECET)**

*Escherichia coli* productoras de toxinas, llamadas vero-toxinas o toxinas de tipo shiga pueden causar cuadros gastrointestinales graves en el ser humano.

Las cepas de *Escherichia coli* verotoxigénica (ECVT) sobreviven durante meses en el estiércol contaminando las aguas superficiales (bebida y riego), las verduras, frutas y la superficie de las tierras de cultivo.

Estas bacterias se multiplican a temperaturas entre 6 y 50° C, con una temperatura óptima alrededor de 37° C. También, pueden crecer en presencia de un 6% de cloruro de sodio (NaCl), ya que son más resistentes a estos compuestos que otras bacterias, como la *Salmonella*.<sup>19</sup>

### ➤ ***Escherichia coli* uropatógena**

De las causantes de padecimientos extraintestinales, las más comunes son las que atacan el tracto urinario. Se estima que *Escherichia coli* uropatógenano es un grupo homogéneo, el cual no se ha considerado como un patotipo.

Sin embargo, recientemente se ha visto que las uropatógenas son muy diversas, tanto que no son un patotipo, sin que podrían ser varios, debido a su variabilidad bacteriana.<sup>20</sup>

De acuerdo a los diversos grados de virulencia de *Escherichia coli* uropatógena, algunas pueden causar una bacteriuria asintomática, donde el microorganismo ingresa a la vejiga y no causa ninguna sintomatología, la persona infectada por este microorganismo puede vivir meses, incluso años, sin saber que es portadora.

También, hay algunas cepas muy virulentas, peligrosas, que pueden llegar hasta los riñones e incluso, alcanzar al torrente sanguíneo.

El período de incubación es variable. Desde que entra por la uretra, hasta que llega a la vejiga, pueden pasar entre 12 y 18 días, y llegar a los riñones (ocurre raramente), entre tres y seis días, un período relativamente breve que depende, entre otros factores, del paciente.

Este mecanismo patógeno de *Escherichia coli* uropatógena es muy importante porque le permite evadir los antibióticos. Los macrófagos de la respuesta inmune no las encuentran, no las pueden fagocitar porque están dentro de la célula; de esta manera, garantizan su subsistencia por meses o, incluso, años.

Se piensa que este mecanismo de *invasividad* es la causa en gran medida de las recurrencias que aparecen después de 15 días, 2 años o más.<sup>20</sup>

#### **2.2.4 Epidemiología**

El género *Escherichia* consta al menos de cinco especies, siendo *Escherichia coli* la que se aísla con más frecuencia, está presente en gran cantidad en el tracto gastrointestinal y es la enterobacteria que con más frecuencia causa sepsis bacteriana, meningitis neonatal, infección del tracto urinario y gastroenteritis entre los viajeros que visitan países con deficientes condiciones sanitarias. *Escherichia coli* es una causa importante de enfermedad y muerte en niños de países en vías de desarrollo. La mayoría de las infecciones (con excepción de la gastroenteritis) son endógenas, es decir, se producen por la microbiota normal del individuo en condiciones en las que el sistema inmune del hospedero está comprometido. En un estudio realizado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el año 2002 se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana de 14 antibióticos importantes en la terapia de *Escherichia coli* y se reportó que aproximadamente el 50% de 137 aislamientos provenientes de humanos fueron resistentes a ampicilina, sulfametoxazol, cefalotina, tetraciclina o estreptomina y aproximadamente el 25% fueron resistentes a cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazole, o amoxicilina-ácido clavulánico. Aunque la resistencia de *Escherichia coli* a cefamicina es relativamente poco común, el amplio uso de antibióticos  $\beta$ -lactámicos puede contribuir al desarrollo y esparcimiento de estos aislamientos. En 1999, Sahm *et al* reportó que el 0.16% de las cepas de *Escherichia coli* fueron resistentes a la cefamicina.<sup>12</sup>



Según el informe anual regional del Sistema de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, los porcentajes de resistencia en Guatemala para el año 2001 fueron de 74% para ampicilina, 23% para ciprofloxacina, 64% para trimetoprim sulfametoxazol, 10% para gentamicina y 14% para ceftazidima.<sup>12</sup>

### **2.2.5 Resistencia bacteriana**

La resistencia de las bacterias Gram negativas de importancia clínica a los antibacterianos se presenta fundamentalmente en la familia Entobacteriaceae y en bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF).

La resistencia a  $\beta$ -lactámicos puede ocurrir por impermeabilidad, alteración de enzimas encargadas del ensamblaje de las membranas (PBP), eflujo y producción de betalactamasas.<sup>21</sup>

#### **2.2.5.1 Mecanismo de resistencia de enterobacterias**

Los mecanismos que utilizan las enterobacterias para defenderse de los antibióticos están en constante evolución.

Teniendo en cuenta que las bacterias Gram negativas tienen un arsenal de mecanismos de resistencia a su disposición y que la selección de estos mecanismos puede llevar a falla terapéutica, es importante conocer los mecanismos de resistencia más prevalentes en las bacterias Gram negativas.

Estos mecanismos de resistencia podrían resumirse en cuatro categorías:

##### **a) Modificación enzimática del antibiótico**

Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad.

Las  $\beta$ -lactamasas son las más prevalentes. Son proteínas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico que poseen los antibióticos de esta familia.

De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.<sup>21</sup>

#### **b) Bombas de expulsión**

Operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas.

#### **c) Cambios en la permeabilidad de la membrana externa**

Las bacterias pueden generar cambios de la bicapa lipídica, aunque la permeabilidad de la membrana se ve alterada, principalmente, por cambios en las porinas.

Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos. Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa no permita el paso de estos agentes al espacio periplásmico.<sup>22</sup>

#### **d) Alteraciones del sitio de acción**

Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de ésta. Este mecanismo es, principalmente, utilizado por las bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos betalactámicos a nivel de las proteínas unidoras de penicilinas.<sup>22</sup>

### **2.2.5.2 Resistencia a los betalactámicos**

La resistencia a betalactámicos puede ocurrir debido a tres mecanismos fundamentales: reducción de la permeabilidad de la membrana externa, modificación de una o más enzimas del tipo PBP, eflujo y producción de betalactamasas, sin duda el mecanismo más importante.<sup>23</sup>

Los betalactámicos actúan uniéndose covalentemente a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) localizadas sobre la membrana citoplasmática, por lo que no requieren atravesarla ni penetrar en el citoplasma bacteriano. Las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) son enzimas (transpeptidasas, carboxipeptidasas, endopeptidasas) encargadas del ensamble de la matriz rígida que forma la pared celular bacteriana, es decir, el peptidoglicano.

Los betalactámicos son bactericidas lentos que solo actúan en la fase de división celular. Este es un aspecto trascendente en la práctica clínica, ya que la resistencia a los betalactámicos puede deberse a que las bacterias se encuentran en fase de reposo, como sucede en las vegetaciones cardíacas, secuestros óseos o bien cuando están localizadas intracelularmente.<sup>21</sup>

Con respecto a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, las bacterias Gram negativas poseen, a diferencia de las Gram positivas, una membrana externa por encima del peptidoglicano.

La mayoría de los betalactámicos son hidrófilos y de tamaño molecular inferior a 600D, por lo que atraviesan la membrana externa de las bacterias Gram negativas a través de canales proteicos o porinas. Si la molécula no es hidrófila, como la penicilina, no puede atravesar la membrana externa de las enterobacterias; la incapacidad de penetración también puede deberse a que la molécula es demasiado voluminosa y no puede introducirse en las porinas, como sucede con la oxacilina, cloxacilina, meticilina o nafcilina. Es posible también que las porinas, debido a mutaciones cromosómicas, no se sinteticen o bien produzcan porinas alteradas, en cuyo caso el fármaco betalactámico no podrá atravesar la membrana externa o lo hará en concentraciones disminuidas, inadecuadas para bloquear las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En las enterobacterias, las mutantes porínicas suelen sumarse al mecanismo de producción de betalactamasas y aumentar la concentración inhibitoria mínima (CIM).<sup>21</sup>

En cuanto a la modificación de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), si bien se ha descrito la disminución de sensibilidad a betalactámicos de enterobacterias por la pérdida de afinidad de estas proteínas.

El mecanismo de eflujo consiste en bombas de expulsión de antibacterianos que son parecidas a las porinas, pero funcionan en sentido inverso (en lugar de permitir la entrada, expulsan el fármaco antibacteriano) y están encadenadas desde la membrana citoplasmática al espacio periplásmico y de allí a la membrana externa. Mediante estas bombas de eflujo las bacterias eliminan desechos, conjuntamente con algunos antibacterianos.

Al igual que con las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), este mecanismo puede sumarse a la producción de betalactamasas y elevan la concentración inhibitoria mínima (CIM).<sup>21</sup>

### **2.2.6 Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)**

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), también llamadas de espectro ampliado (BLEA), son enzimas producidas por los bacilos Gram negativos, fundamentalmente enterobacterias especialmente frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar, a las penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y aztreonam.

El primer aislamiento de BLEE documentado tuvo lugar en Alemania en 1983, a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae*, y recibió el nombre de SHV-2. En España la primera cepa productora de BLEE se describió en 1988, comenzándose a detectar poco después los primeros brotes por enterobacterias productoras de BLEE.<sup>24</sup>

## Cuadro N° 1

Clasificación de las betalactamasas de *Bush, Jacoby y Medeiros*

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)*	Características
1	C	Cefalosporinas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los $\beta$ -lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	A, D	Penicilinas, cefalosporinas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2 <sup>a</sup>	A	Penicilinas. Incluye las de <i>Enterococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> . Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	A	$\beta$ -lactamasas de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas), incluyendo TEM-1 y SHV-1.
2be	A	$\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	A	$\beta$ -lactamasas tipo IRT ( <i>Inhibitor Resistant TEM</i> ). Resistentes a los inhibidores de $\beta$ -lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensibles a tazobactam.
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	A	Serina- $\beta$ -lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3b	B	Metalo (Zn)- $\beta$ -lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los $\beta$ -lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232013000400006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232013000400006&script=sci_arttext)

### 2.2.6.1 Microorganismos productoras de BLEE

Aunque se han descrito con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las BLEE pueden ser producidas por cualquiera de las enterobacterias, incluyendo: *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, y *Enterobacter spp.*, *Salmonellas spp*, *Morganellas spp*, *Serratia spp*. Además, aumentan los aislamientos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.<sup>25</sup>

### 2.2.7 Alternativas terapéuticas para el tratamiento de las BLEE

El perfil de multiresistencia a antibióticos que expresan estas cepas productoras de BLEE, ocasionan un problema terapéutico importante tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.<sup>25</sup>

Las BLEE confieren resistencia a todas las penicilinas, incluyendo a las amino-carboxi-peneicilinas y ureidopenicilinas, y a todas las cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación, con la excepción a las cefimicinas. Los únicos  $\beta$ -lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son, además de las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas y las carbapenemas.<sup>25</sup>

### 2.2.8 Antibióticos betalactámicos

Es un grupo de antibióticos ampliamente utilizado en la práctica diaria de la medicina. Comparten una estructura común y se las considera antibióticos con bajo grado de efectos adversos graves. Dentro de este grupo están las **penicilinas**, diferenciadas entre sí por sus distintas vías de administración, tolerancia oral, espectro y sensibilidad a betalactamasas. También tenemos a las **cefalosporinas**, de diferentes generaciones y cualidades entre sí.

Otros betalactámicos son el **imipenem** y **meropenem** (muy utilizadas para infecciones intrahospitalarias) y el **aztreonam** con un espectro muy similar al de los aminoglucósidos.<sup>26</sup>

### **a) Penicilinas**

Desde que fue descubierta por Fleming en el año 1929 hasta la actualidad, la penicilina se ha utilizado muy ampliamente para el tratamiento en diferentes infecciones. Son uno de los antibióticos (ATB) más antiguos. Si bien en otros tiempos fueron el pilar del tratamiento antimicrobiano, hoy han perdido preferencia, porque muchas especies bacterianas han adquirido resistencia. Las penicilinas continúan siendo fármacos de elección para la sífilis, las infecciones por estreptococos del grupo A, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces*, especies susceptibles de enterococos y algunos microorganismos anaerobios.<sup>26</sup>

### **b) Cefalosporinas**

Las cefalosporinas constituyen un numeroso grupo de antibióticos que pertenecen a la familia de los betalactámicos, los que reúnen ciertas características que los destacan: ser altamente activos, con amplio espectro de acción, de fácil administración y escasa toxicidad.

Son considerados agentes de primera línea en situaciones clínicas variadas: neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, meningitis, sepsis, enfermo neutropénico febril, infecciones hospitalarias.

Clasificación: 1° generación, 2° generación, 3° generación, 4° generación.<sup>27</sup>

### **c) Carbapenems**

En este grupo se encuentran Imipenem y Meropenem.

Tiene un mecanismo de acción muy similar al del resto de los betalactámicos, y es bactericida. Es muy resistente a betalactamasas. Se lo utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a otros antibióticos en cualquier localización, excepto en el sistema nervioso central (SNC). Se administra para infecciones polimicrobianas graves y sepsis en pacientes inmunocomprometidos. Es bactericida contra microorganismos aerobios,

anaerobios, Gram positivos y Gram negativos, excepto *Stafilococosmeticilasa resistente* y *Enterococosmeticilasa resistente*.<sup>26</sup>

#### **d) Monobactámicos**

Los monobactámicos son antibióticos relacionados con los betalactámicos, pero con configuración monocíclica.

Fueron descubiertos en 1981. Aunque estos compuestos tienen débil actividad antibacteriana, la modificación en sus cadenas laterales mejora su espectro y estabilidad.

El primero en importancia clínica obtenida fue el aztreonam, puede ser activo contra cepas resistentes de bacilos Gram negativos de origen hospitalario.<sup>26</sup>

Aztreonam: Es un antibiótico con un espectro de acción muy similar al de las penicilinas y cefalosporinas, ya que es resistente a muchas de las betalactamasas producidas por microorganismos Gram negativos. Es activo contra *Pseudomona*. Los Gram positivos y anaerobios son resistentes. Se lo administra por vía intramuscular o intravenosa. Se elimina sin cambios por la orina.<sup>26</sup>

#### **e) Inhibidores de las betalactamasas**

Son un grupo de sustancias de estructura similar a la de los betalactámicos, los cuales carecen de actividad antimicrobiana. Su utilidad radicaría en que al unirse a betalactamasas las inactivarían, evitando la destrucción de los antibióticos betalactámicos.

Dentro de este grupo tenemos: Acido clavulánico, Sulbactam y al Tazobactam.<sup>26</sup>

### **2.2.9 Factores de riesgo**

Lógicamente, las cepas de *Escherichia coli* productor de BLEE son causa principalmente de infecciones urinarias. Estas infecciones se presentan con



características clínicas indistinguibles de las causadas por cepas no productoras de betalactamasas. Sin embargo, se han descrito una serie de factores de riesgo que contribuyen a conocer la distribución de estas bacterias, y a predecir entre los pacientes con infección urinaria, cuáles tienen mayor riesgo de que el microorganismo causante sea productor de BLEE.

Los principales factores de riesgo para las infecciones por *Escherichia coli* productor de BLEE son:

- **Edad:** Se considera la edad como factor de riesgo a los pacientes con mayor edad, sin embargo no se descarta la presencia de esta bacteria en otros grupos etarios.
- **Sexo:** Por las características anatómicas del sexo femenino, es considerado como grupo de mayor riesgo al adquirir una infección urinaria (ITU).
- **Tipo de paciente:** De acuerdo a los estudios realizados, los pacientes hospitalizados constituyen un grupo de riesgo para adquirir infecciones urinarias (ITU) producidas por *Escherichia coli* BLEE.
- **Cumplimiento del tratamiento con antibióticos:** Considerando que la mayoría de los pacientes no llegan a culminar el tratamiento con antibióticos, se considera también un factor de riesgo para desarrollar cepas de *Escherichia coli* BLEE.
- **Automedicación:** Con frecuencia se puede observar que una persona al encontrarse enferma adquiere medicamentos como ser los antibióticos, sin prescripción médica.

### 2.3 Hipótesis

La prevalencia para cepas *Escherichia coli* uropatógena productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con infección del

tracto urinario (ITU) será mayor a 6.8% según el estudio realizado en Cuenca, Ecuador en el año 2013.<sup>33</sup>

## **2.4 Marco contextual**

### **2.4.1 Bolivia**

Bolivia nace a la vida independiente el 6 de agosto de 1825, cuando el Congreso reunido en Chuquisaca, funda la República Bolívar en homenaje al Libertador Simón Bolívar, nombre propuesto por el presbítero Manuel Martín Cruz, denominación que cambió el 3 de octubre del mismo año, al nombre de República de Bolivia que es una nación libre, independiente, soberana, multiétnica y pluricultural. Actualmente denominada Estado Plurinacional de Bolivia.<sup>28</sup>

Se situada en la zona central de América del Sur, limita al Norte y al Este con el Brasil, al sur con la Argentina, al Oeste con el Perú, al Sudeste con el Paraguay y al Sudoeste con Chile, se divide en 9 departamentos, 112 provincias, 327 secciones de provincia transformados en Municipios y 1.384 cantones.<sup>28</sup>

Según el último censo realizando en noviembre del 2012 la población total es de 10389913 habitantes.<sup>28</sup>

### **2.4.2 Indicadores en salud**

Los Indicadores de salud determinados para el año 2011 reflejan los siguientes datos: <sup>28</sup>

#### **Distribución por edad**

- 0-14 años: 34,6% (hombres 1.785.453/mujeres 1.719.173)
- 15-64 años: 60,7% (hombres 3.014.419/mujeres 3.129.942)
- 65 años y más: 4,6% (hombres 207.792/mujeres 261.904) (2011 estadística).
- Tasa de crecimiento. 1,664% (2011 estadística)

- Tasa de natalidad. 24,24 nacimientos/1.000 habitantes (2011 estadística)
- Tasa de mortalidad. 6,76 muertes/1.000 habitantes (Julio 2011 estadística)

### **Distribución por sexo**

- Al nacer: 1,05 hombre(s)/mujer
- Menores de 15 años: 1,04 hombre(s)/mujer
- años: 0,96 hombre(s)/mujer
- 65 años y más: 0,79 hombre(s)/mujer
- Población total: 0,98 hombre(s)/mujer (2011 estadística)
- Tasa de mortalidad infantil.
- Total: 40,94 muertes/1.000 nacimientos
- Hombres: 44,68 muertes/1.000 nacimientos
- Mujeres: 37,02 muertes/1.000 nacimientos (2011 estadística)

### **Expectativa de vida al nacer**

- Población total: 67,9 años.
- Hombres: 65,16 años.
- Mujeres: 70,77 años (2011 estadística)
- Tasa de fertilidad 2,93 infantes nacidos/mujer (2011 estadística)
- Tasa de mortalidad materna. 180 muertes / 100.000 niños nacidos vivos (2008). <sup>29</sup>

### **2.4.3 Oruro**

El departamento de Oruro fue creado por decreto supremo de 5 de septiembre de 1.826. Actualmente está subdividido en 16 provincias y 35 municipios.

Se encuentra situado en el Oeste del territorio boliviano entre los 17° 39' y 19° 48' de Latitud Sur y los 66° y 69° de Longitud Oeste. Con una superficie de 53.588 Km<sup>2</sup> (5 % del territorio nacional) ocupa el 7mo lugar en extensión. Limita al Norte con el departamento de La Paz, al Sur con el departamento de Potosí,

al Este con los departamentos de Cochabamba y Potosí y al Oeste con la República de Chile.



**Figura 3:** Mapa del departamento de Oruro  
[www.noticiasbo.com](http://www.noticiasbo.com)

Según datos del Censo Nacional de Población y Vivienda 2012, la población empadronada en el departamento de Oruro registró 494.178 personas y tiene una superficie total de 53.588 km<sup>2</sup>.

El departamento de Oruro se halla en plena meseta altiplánica, a 3966 metros sobre el nivel del mar, su topografía predominante es plana, aunque buena parte del territorio es montañoso, donde se eleva el majestuoso Sajama con una elevación de 6542 metros. Oruro ha sido beneficiado con yacimientos minerales como estaño, wolfram, plata y plomo.

La ciudad de Oruro es capital del departamento, fundada el 1º de noviembre de 1606 con el nombre de Real Villa de Austria. Está a una altura de 3.702 m.s.n.m. y el aniversario de fundación es el 10 de febrero en conmemoración de la revolución indígena de 1871. La ciudad, en sí se halla rodeada de una serranía con diez cumbres, siendo la más alta la de San Felipe, al sur se extiende el lago Uru Uru.

La Tasa Bruta de Natalidad estimada para el año 2013, para el departamento de Oruro, es de 22,26 nacimientos por cada mil habitantes, tasa inferior al

promedio nacional de 24,82. La Tasa Global de Fecundidad para el mismo período es de 2,87 hijos o hijas por mujer, nivel inferior a la tasa nacional de 3,05.

Para el departamento de Oruro, se estima una Tasa de Mortalidad Infantil de 44,30 muertes de menores de un año de edad por cada mil nacidos vivos, mayor a la estimada para el total nacional de 37,49. La esperanza de vida al nacer es 64,72 años, nivel inferior a la nacional de 67,31 años.<sup>29</sup>

Según grupos de edad del total de la población empadronada en el departamento de Oruro, 151.249 personas tenían entre 0 y 14 años de edad, 308.165 entre 15 y 64 años y 34.764 entre 65 y más años de edad.<sup>30</sup>

#### **2.4.4 Hospital General “San Juan de Dios” Oruro**

El Hospital General “San Juan De Dios” de la ciudad de Oruro, cuenta con una infraestructura propia del siglo pasado, al mejor estilo clásico Romano que si bien su inauguración data del 1° de enero de 1912, obviamente que construido con la mentalidad de un siglo antes, uno de los principales impulsores para la construcción del Hospital fue el Señor Dámaso Rodríguez.

El incremento de la demanda de servicios impulsada cada vez más por el crecimiento poblacional, obliga al Hospital a ampliar su capacidad inicial de producción, realizando una primera ampliación de poca significación en 1.960 (morgue), una segunda de gran magnitud en la década de los 80 (maternidad, pensionado primera, consulta externa, remodelación quirófano, laboratorio neumología y servicios generales) y una tercera ampliación en 1.990 que comprende el bloque pediatría, en la actualidad se está concluyendo con la refacción del frontis principal de consulta externa.<sup>32</sup>

#### **2.4.5 Equipamiento**

La tecnología y su estado de conservación tiene mucho que ver en la prestación de servicios en instituciones de salud, ya que se considera los

medios de producción que combinados con la capacidad del recurso humano, permiten brindar servicios de salud con oportunidad, eficacia y eficiencia.

En la década de los 80 se registra las inversiones más importantes a favor del Hospital, los gobiernos de Francia, Japón y Estados Unidos se convierten en los principales proveedores a través de proyectos y convenios.<sup>32</sup>

#### **2.4.6 Recursos humanos**

En la actualidad el Hospital cuenta con 350 funcionarios que trabajan en los diferentes servicios, los siete días de la semana.

El laboratorio clínico de la institución cuenta con distintas áreas como ser: Hematología, Química sanguínea, Microbiología, Uroanálisis y Coprología, Inmunología, allí prestan sus servicios los siguientes profesionales: 9 Bioquímicos y 5 Biotecnólogos, en diferentes horarios.

En el área de Microbiología se realiza el procesamiento de muestras para cultivos de diferentes muestras biológicas, además que realiza el control de infecciones intrahospitalarias del nosocomio. El laboratorio de Microbiología forma parte de la Red Nacional de Laboratorios para el control de calidad.<sup>32</sup>

## CAPITULO III

### 3. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1 Enfoque de la investigación

##### a) Enfoque

El enfoque de la investigación es de tipo cuantitativo porque la información está basada en teorías ya existentes y se busca resultados objetivos comprobados en pruebas de laboratorio con técnicas ya existentes.

##### b) Tipo de estudio

El estudio es de tipo observacional porque el investigador no manipulará las variables que afecten los resultados obtenidos. Es analítico porque este estudio está realizado en una población con características similares en un tiempo determinado.

Es descriptivo de corte transversal porque se realizará en un tiempo determinado.

#### 3.2 Población y muestra

**Población (universo):** Se analizaron 103 muestras de orina de pacientes entre 15 y 74 años de edad con diagnóstico clínico de infección del tracto urinario (ITU), que acudieron al laboratorio del Hospital General “San Juan de Dios”.

**Muestra:** No se realizó muestreo, porque se trabajó con el total de la población que autorizó participar del estudio.

#### 3.3 Variables de estudio

##### 3.3.1 Identificación de variables

##### 3.3.1.1 Variables dependientes:

Presencia de cepas de *Escherichia coli* uropatógenas productora de

$\beta$ -lactamasas de espectro extendido(BLEE).

**3.3.1.2 Variables independientes:**

- Sensibilidad y resistencia a antibióticos
- Edad
- Sexo
- Tipo de paciente
- Cumplimiento de tratamiento con antibióticos
- Automedicación



### 3.3.2 Operacionalización de variables

Objetivo Especifico	Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Categorías	Tipo de variable	Instrumentación
Identificar la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Cepa de <i>Escherichia coli</i> uropatógena que causa infección en las vías urinarias y además genera $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Según la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que se aísla de las muestras de orina de pacientes con infección urinaria.	Presencia Ausencia	Variable Dependiente  Cualitativa Dicotómica	Hoja de registro de laboratorio

<p>Estimar la sensibilidad y resistencia a los antibióticos utilizados para la detección de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).</p>	<p>Sensibilidad y resistencia.</p>	<p>La resistencia antibiótica es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. Sensibilidad es la capacidad del antibiótico para tratar una infección bacteriana.</p>	<p>Según la sensibilidad o resistencia del antibiótico utilizado.</p>	<p>Sensible Intermedio Resistente</p>	<p>Cuantitativa continua politémica</p>	<p>Hoja de registro de laboratorio</p>
<p>Relacionar la edad con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).</p>	<p>Edad</p>	<p>Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de su muerte.</p>	<p>Según el grupo etario donde se identifique la cepa de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de β-actamasas de espectro extendido (BLEE).</p>	<p>Edad/años 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74</p>	<p>Variable Independiente  Cualitativa  politémica</p>	<p>Hoja de Registro de resultados de laboratorio</p>

Relacionar sexo con la presencia de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como femenino y masculino.	Según el sexo donde se identifique la cepa de <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Femenino  Masculino	Variable independiente  Cualitativa Dicotómica	Hoja de registro de laboratorio
Relacionar tipo de paciente (ambulatorio-hospitalizado) con <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Tipo de paciente	Paciente ambulatorio: Persona sometida a un procedimiento clínico que no requiere ingreso al hospital.  Paciente hospitalizado: Personas a las que se den de alta en un hospital y que permanezcan al menos 24 horas con el solo propósito de recibir tratamiento con antibióticos.	Según el tipo de paciente si es ambulatorio u hospitalizado	Paciente ambulatorio  Paciente hospitalizado	Variable independiente  Cualitativa Dicotómica	Hoja de registro de laboratorio

Relacionar el cumplimiento de tratamiento con antibióticos con la presencia de cepas <i>Escherichia coli</i> Uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Cumplimiento de tratamiento con antibióticos	Falta de cumplimiento a la acción y efecto de las sustancias semisintéticas o sintéticas.	Según el paciente:  Si cumple  No cumple	Paciente ambulatorio  Paciente hospitalizado	Variable independiente Cualitativa Dicotómica	Hoja de registro de laboratorio
Relacionar la automedicación con la presencia de cepas <i>Escherichia coli</i> uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).	Automedicación	Uso de medicamentos que realiza una persona para sí misma sin prescripción médica.	Según si el paciente se automedica o no con antibióticos	Se automedica  No se automedica	Variable independiente cualitativa dicotómica	Cuestionario (Morisky Green)

### **3.4 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.4.1 Criterio de inclusión**

- Muestras de orina de pacientes con diagnóstico clínico de infección del tracto urinario (ITU), que aceptaron participar del estudio, en el laboratorio de Microbiología del Hospital General “San Juan de Dios” Oruro.

#### **3.4.2 Criterio de exclusión:**

- Muestra sin identificación.

### **3.5 Procedimientos de la recolección de información**

**La fuente** de información fue primaria porque se obtuvo de la hoja de registro de muestras para cultivo (Anexo 1), formulario de entrevista (Anexo 2), que fueron necesarias para la recolección de todas las variables del presente estudio.

#### **a) Descripción de los instrumentos de recojo de información utilizados**

Se utilizó la hojas de registro del laboratorio (Anexo N°1) con los resultados de los análisis, el formulario de entrevistas (Anexo N°2) de cada paciente al momento de la recepción de las muestras.

#### **b) Procedimiento y recepción de las muestras:**

Las muestras fueron recepcionadas por el investigador, entre abril a mayo de 2014 hasta la obtención de los resultados, las mismas que fueron codificadas con número correlativo, realizando consulta a los pacientes lo siguiente: si estaban tomando antibióticos, si se obtuvo la primera orina, chorro medio, si uso frasco estéril. Información importante para obtener datos reales y evitar errores en el proceso de la muestra.

### c) Toma de Muestra

#### Reclutamiento

- Luego de corroborar el cumplimiento de los criterios de inclusión se procedió a explicar a las pacientes sobre el estudio que se realizaría y el beneficio que las mismas obtendrán, a cada paciente y se solicitó su aprobación de participar en él mismo mediante los consentimientos informados. (Anexo N°3)
- La recepción de la muestra estaba a cargo del investigador, durante el tiempo fijado para la realización del trabajo.
- Las muestras fueron analizadas por la profesional Bioquímica a cargo de la investigación.
- Los resultados fueron consignados al cuaderno de registro del laboratorio y entregados a médicos solicitantes para que ellos puedan explicar los resultados obtenidos a cada paciente participante en el estudio.

#### Instrumento

- La presencia o ausencia de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó, utilizando Agar Mueller Hinton de Laboratorios Condar, Sensidiscos de Emarin SDA.

### 3.6 Procesamiento de datos

#### 3.6.1 Procesamientos y análisis estadístico

La información recolectada (Hoja de registro y formulario de entrevista) se registró a una base de datos, aplicando el programa de Microsoft Excel para la elaboración de tablas y gráficos y también el programa SPSS 11,5 y EPIDAT versión 3.0 para Windows con los cuales se calcularon medidas de frecuencias, medidas de asociación (OR), razón de prevalencia, Chi cuadrado y “p valor”.

### **3.7 Procesamiento de las muestras**

Para el procesamiento de las muestras se utilizó la técnica de la doble difusión con discos: se basa en la sinergia de doble disco. Se utiliza una placa de agar Mueller Hinton inoculada con una suspensión bacteriana en la que se colocan los discos de cefalosporina y el disco con el inhibidor de betalactamasas a determinada distancia (30 mm o 20 mm si se desea aumentar la sensibilidad) de los discos de ácido clavulánico. Si aparece una ampliación entre los halos de inhibición en alguno de los antimicrobianos y el disco con el inhibidor de betalactamasas se considera que existe BLEE.

#### **3.7.1 Procedimiento de trabajo**

##### **3.7.1.1 Obtención de la muestra**

La toma de muestra, junto con una petición clara y concreta acompañada de información escueta es fundamental para obtener el máximo rendimiento del estudio microbiológico.

En lo posible, la muestra se debe obtener previamente al inicio del tratamiento con antibióticos, en caso contrario especificar en la solicitud del estudio.

Recolectar la primera orina de la mañana o con una retención mínima de 3 horas cumpliendo las siguientes indicaciones:

- Efectuar una prolija higiene genital con agua y jabón. Enjuagar con abundante agua. No secar.
- Orinar para descartar el primer chorro miccional recolectar la fracción siguiente (10 a 20 ml) directamente en recipiente estéril.
- Descartar la última parte de la micción. Tapar correctamente el recipiente y llevar de inmediato al laboratorio.

##### **3.7.1.2 Materiales y equipos**

- Balanza analítica

- Microscopio
- Estufa de cultivo ( 35°C-37°C)
- Autoclave (120°C, 1.5 atm)
- Refrigerador
- Láminas portaobjetos
- Cajas de Petri
- Mechero
- Asa bacteriológica
- Tubos de ensayo
- Tubos de hemólisis
- Gradilla
- Pipetas de vidrio
- Probetas
- Matraz Erlenmeyer
- Varillas
- Cubeta de tinción Gram
- Hisopos estériles
- Regla graduada (Escalímetro)

#### **3.7.1.3 Medios de cultivo**

- Medio agar Cled
- Medio agar nutritivo
- Medio agar Mueller-Hinton
- Medio agar- hierro- triple azúcar (TSI)
- Medio agar citrato de Simmons
- Medio agar –hierro-lisina (LIA)
- Medio agar-ornitina-indol-motilidad ( MIO)
- Medio agar ureasa

#### **3.7.1.4 Reactivos**

- Agua destilada
- Solución fisiológica 0.9%



- Colorantes de tinción de Gram
- Aceite de inmersión
- Reactivo de Kovac
- Escala de Mac Farland
- Discos de antibiograma: Ceftazidima 30ug (CAZ), ceftazidima/ácido clavulánico 30/10 µg (CAZ/CAZ-CLA), CefotaximaC 30 µg (CTX). cefotaxima/ácido clavulánico 30/10 µg (CTX/CXT-CLA), Aztreonam (AZ).

### 3.7.2 Procesamiento de muestras

Las muestras de orina se debe analizar lo más rápido posible, o refrigerar hasta el momento del procesamiento.

Para la realización de un urocultivo inicialmente se debe realizar:

#### a) Examen físico

Se observan las características macroscópicas de la muestra en esta se encuentra:

- **Aspecto:** Es considerado como normal un aspecto transparente, el aspecto turbio es considerado como anormal, esto puede ser debido a presencia de leucocitos, glóbulos rojos, bacterias y cristales.
- **Color:** En condiciones normales el color de la orina va de amarillo a amarillo ámbar.

En el examen físico también se considera el pH y la densidad, parámetros que son medidos con tiras reactivas para orina.

#### b) Examen químico

Contempla el estudio cualitativo de algunas sustancias que pueden estar presentes en una muestra de orina y que a niveles elevados es indicador de una patología.

**c) Examen microscópico del sedimento urinario**

El examen microscópico del sedimento del sedimento urinario evidencia una infección urinaria, sin embargo, no es confirmatorio. Permite aproximación correcta en el 70% de las veces, generalmente suele sugerir de una posible enfermedad renal, además que indica la clase de lesión presente.

**d) Urocultivo**

Es la siembra de orina para diagnosticar infección del tracto urinario o infección asintomática en pacientes con riesgo de infección.

**➤ Siembra**

La siembra debe permitir el aislamiento y el recuento cuantitativo desde 1,000 a 10,000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) de los microorganismos uropatógenos más comunes.

**➤ Agar Cled – Agar nutritivo**

En estos medios la siembra se realizó por el método de estriación con el asa de orina calibrada para producir colonias aisladas y unidades formadoras de colonias. Se empleó un asa calibrada de orina de 0.001 mL, ésta se esterilizó por calentamiento hasta el rojo vivo en el mechero, y luego se introdujo en forma vertical en la muestra de orina previamente homogenizada mediante movimientos rotatorios y se procedió al estriamiento del mismo.

Se incubaron las cajas, a 35 °C durante las 24 horas en condiciones de aerobiosis, tras la incubación se observaron las colonias típicas y características de las enterobacterias *Escherichia coli*.

**e) Pruebas bioquímicas**

Tras la identificación de la enterobacteria se procedió a realizar las pruebas bioquímicas para determinar la especie, para esto se utilizó la siembra en:

➤ **Medio agar- hierro- triple azúcar (TSI)**

La siembra se realizó por picadura en el agar y estría en la superficie inclinada.

➤ **Agar Citrato de Simmons**

Se inoculó el microorganismo realizando siembra en estría.

➤ **Medio agar –hierro-lisina (LIA)**

La siembra se realizó por picadura en el agar y estría en la superficie inclinada.

➤ **Medio agar-ornitina-indol-motilidad (MIO)**

Se inoculó al medio realizando siembra por picadura recta.

Tras la incubación en el medio de MIO se procedió de la siguiente manera: Al medio se añadió por las paredes del tubo 3 a 5 gotas del reactivo de Erlich y se observó la formación de un anillo de color fucsia a rojo sobre el agar.

➤ **Medio agar ureasa**

Se inoculó el microorganismo en estría en la superficie del agar en pico de flauta.

**3.7.3 Determinación de  $\beta$ -latamasas por el método de difusión en disco (Método de la O.M.S.)**

Es una prueba de tipo cuantitativo por medio de la cual se evalúa la capacidad de un fármaco antimicrobiano para inhibir *in vivo* el desarrollo de una cepa bacteriana. El método se basa en la aplicación de cantidades definidas de antibióticos en un reservorio (en este caso en discos de papel) sobre la superficie de agar Mueller Hinton, utilizado para cultivar el microorganismo que se desea estudiar. Sobre el medio se forma, por difusión, un gradiente de concentración del fármaco. La sensibilidad del microorganismo se pone en

evidencia por el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco. Se mide así el diámetro del halo de inhibición, cuyo tamaño depende no sólo de la sensibilidad de la cepa al fármaco sino de la carga del disco, el medio de cultivo, la temperatura, la velocidad de duplicación bacteriana, tamaño y fase de crecimiento del inóculo. Dichas variables deben ser estandarizadas para lograr obtener un resultado reproducible.

#### **3.7.3.1 Medio de cultivo**

El medio de elección es el agar Mueller Hinton, debido a que presenta buena reproductibilidad de los resultados, carece de inhibidores y es adecuado para la mayoría de las bacterias patógenas. Se prepara disolviendo 37 g del medio deshidratado en un litro de agua destilada. Se calienta hasta su ebullición y se esteriliza en autoclave por 15 minutos a 1,2 atm. de presión. Luego se controla que el pH esté entre 7.2 y 7.4. Posteriormente se distribuye de 60 a 70 ml en las cajas de petri estériles.

#### **3.7.3.2 Preparación del inóculo**

Se seleccionan de 3 a 5 colonias aisladas de igual morfología, a partir de la placa de cultivo. Se prepara una suspensión en 4 – 5 ml de solución salina isotónica o caldo apropiado (tripticasa de soja), tocando la parte superior de cada colonia.

Se ajusta la turbidez del inóculo con una solución salina o caldo hasta que su densidad óptica se asemeje a la del tubo 0.5 de la escala de Mac Farland. Esta suspensión contendrá aproximadamente 1 a 2 x 10<sup>8</sup> UFC/ml. Para *E. coli* se utiliza la cepa de control ATCC 25922. El ajuste de la densidad del inóculo se realiza utilizando equipos fotométricos o por comparación visual contra el estándar.

#### **3.7.3.3 Control de calidad**

Para controlar la precisión y la exactitud del test de difusión se cuenta con la cepa de control *E. coli* ATCC® 25922.

#### **3.7.3.4 Inoculación de las placas**

Las placas con agar Mueller Hinton se siembran mediante hisopado estéril. Se introduce el hisopo dentro de la suspensión bacteriana y se lo presiona contra las paredes del tubo para eliminar el exceso de líquido y se distribuye el inóculo uniformemente sobre la superficie del agar. Se inocula la superficie del agar en tres direcciones, rotando la placa 60° cada vez para asegurar una completa distribución del inóculo. Como paso final se debe hisopar la circunferencia de la placa. De esta manera, se deberían obtener zonas de inhibición uniformemente circulares con desarrollo homogéneo. Se debe dejar abierta la tapa de la caja de agar durante 3 a 5 minutos (pero no más de 15 minutos) antes de aplicar los discos para que el exceso de humedad superficial sea absorbido.

#### **3.7.3.5 Ubicación de los discos de antibiótico en las placas inoculadas**

Se utiliza una pinza estéril o un dispensador automático, aplicando una ligera presión a una distancia no menor de 25 mm desde un centro al otro. No debe colocarse más de 12 discos por placa de 150 mm y no más de 5 discos por placa de 100 mm. En todos los casos, es conveniente poner un disco con zona de inhibición predeciblemente pequeña (ej. vancomicina o gentamicina) próximo a otro con zona de inhibición predeciblemente grande (cefalosporinas), a fin de evitar superposiciones de las zonas de inhibición.

Independientemente de la cantidad de discos colocados, se debe evitar ponerlos muy próximos al borde de la placa ya que no se obtendrán zonas de inhibición circularmente completas. Debido a que algunas drogas difunden casi instantáneamente, un disco no debe ser reubicado una vez que haya tomado contacto con la superficie del agar. En su lugar, hay que poner otro disco nuevo en una diferente posición dentro de la placa. Se incuba a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 16 – 24 horas (promedio de 18).

#### **3.7.3.6 Lectura e interpretación de los resultados**

Tras la incubación de las placas por 18 horas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ , se examina y se mide el diámetro de los halos de inhibición, cuyos resultados se interpretan con

las tablas correspondientes (que se incluyen junto con las especificaciones de los discos empleados). Según el tamaño de la zona de inhibición se clasifica a los microorganismos como:

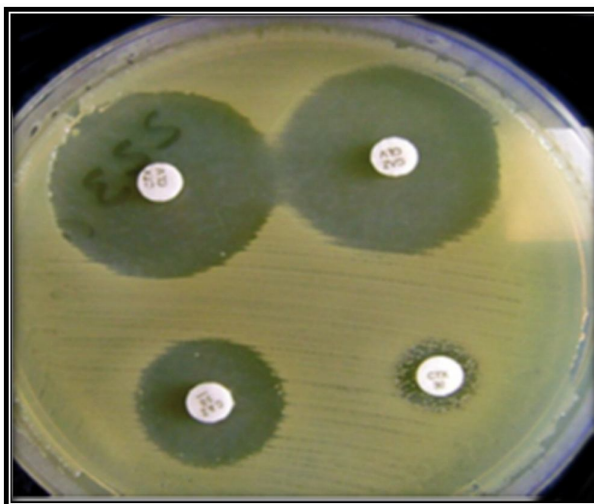
- **Sensible:** cuando responde a la farmacoterapia aplicada en las dosis indicadas.
- **Resistente:** cuando es altamente probable que no responda a cualquier dosis empleada.
- **Intermedio:** incluye cepas moderadamente sensibles que pueden serlo *in vivo* a dosis más altas. Consiste en una zona de transición entre cepas sensibles y resistentes.

Para medir los halos de inhibición cuando se trata de determinar la presencia de la bacteria productora de BLEE, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) recomienda diferentes puntos de corte para calificar a las cepas como sensible o resistente.

### **3.7.4 Test confirmatorio de BLEE - Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)**

Las placas de agar Mueller Hinton fueron inoculadas con las cepas sospechosas, para ello se siguió las recomendaciones del CLSI, colocándose discos de susceptibilidad antimicrobiana (Laboratorios Condar, Sensidiscos de Emarin SDA de ceftazidimaCAZ (30 µg), ceftazidima/ácido clavulánico (CAZ/CAZ-CLA) (30/10 µg), CTX (30 µg), cefotaxima/ácido clavulánico (CTX/CXT-CLA) (30/10 µg).

Una diferencia mayor o igual a 5 mm en los halos de inhibición entre los discos de CAZ-CLA y CAZ solos o CXT-CLA y CTX, fue interpretada como resultado positivo.



**Figura 4:**Placa confirmación de BLEE

Prueba de disco combinado para la detección de BLEE. Se observa que la diferencia del halo de inhibición entre el disco de ceftazidima (19 mm) y el de ceftazidima/ácido clavulánico (30 mm) es de 11 mm. y la diferencia entre los discos de cefotaxima (8 mm) y cefotaxima/ ácido clavulánico (29 mm) es de 21 mm. Una diferencia mayor de 5 mm confirma la presencia de BLEE.

### **3.8 Delimitaciones de la investigación**

#### **3.8.1 Delimitación geográfica**

Se llevó a cabo en el laboratorio del Hospital General “San Juan de Dios” Oruro.

#### **3.8.2 Sujetos que participaron en la investigación del estudio**

Pacientes con diagnóstico clínico de infección urinaria (ITU) que acudieron al laboratorio del hospital general “San Juan de Dios” Oruro.

#### **3.8.3 Delimitación temporal**

Desde mes de enero a junio 2014.

### **3.9 Aspectos éticos de la investigación**

El estudio se ajustó a los principios éticos de la investigación clínica: respeto, beneficio y justicia para lo cual se solicitó el consentimiento informado de los pacientes para poder participar en el proyecto de investigación, se le explicó en qué consistiría el estudio, su importancia, y que ésta no le ocasionaría daño alguno.

El estudio fue gratuito y los resultados fueron manejados en forma confidencial. El resultado del estudio fue entregado a los médicos solicitantes, de los pacientes participantes del estudio.

Para la realización del trabajo, se enviaron cartas de solicitud de permiso al Director del Hospital, Jefa de laboratorio del área de Microbiología.

Por tratarse de un estudio de carácter científico se mantendrá el anonimato de los pacientes participantes, de los cuales fueran remitidas sus muestras al laboratorio de Microbiología. Los resultados obtenidos serán un aporte científico que permitirá el tratamiento con el antibiótico adecuado de forma oportuna a los pacientes que participen del estudio.



## CAPITULO IV

## 4. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

## 4.1 Resultados descriptivos:

Tabla N° 01.

Prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014

PREVALENCIA DE <i>Escherichia coli</i> BLEE		
<i>Escherichia coli</i> BLEE negativas	95	92.20%
<i>Escherichia coli</i> BLEE positivas	8	7.80%
<b>TOTAL <i>Escherichia coli</i></b>	103	100.00%

Entre los meses, enero-junio de 2014 se aislaron 103 *Escherichia coli*, de muestras de orina, de las cuales la prevalencia fue 7.8% (8 cepas) de *Escherichia coli* BLEE positivas (+).

Tabla N° 02.

**Sensibilidad y resistencia a antibióticos utilizados para la detección de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014**

<b>Antibióticos Utilizados</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Resistente</b>
Amoxicilina/ácido Clavulánico	87.50%	0%	12.5%
Cefotaxima	0%	12.5%	87.50%
Ceftazidima	0%	0%	100 %
Ceftriaxona	0%	0%	100%
Aztreonam	100%	0%	0%

Se observa que las cepas de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE son sensibles **100%** al Aztreonam, Amoxicilina/ ácido clávanico **87,5%**, resistentes a Ceftazidima **100%** y Ceftriaxona **100%**.

Tabla N° 03.

Distribución de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según grupo etario (15-74 años) Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014

Grupo Etario	<i>Escherichia coli</i> BLEE	%	<i>Escherichia coli</i>	%
15-24	3	37.5%	33	34.70%
25-34	1	12.5%	23	24.20%
35-44	1	12.5%	10	10.50%
45-54	1	12.5%	5	5.30%
55-64	1	12.5%	13	13.70%
65-74	1	12.5%	11	11.60%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

De 103 urocultivos analizados, *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE fue más frecuente en los pacientes con edades de 15 a 24 años (37.5%).

Tabla N° 04.

Distribución de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según sexo. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

<b>Sexo</b>	<b><i>Escherichia coli</i> BLEE</b>	<b>%</b>	<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>%</b>
<b>Femenino</b>	7	87.50%	85	89.50%
<b>Masculino</b>	1	12.5%	10	10.50%
<b>Total</b>	8	100%	95	100%

El sexo femenino presenta mayor frecuencia de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE 87.50% (7 cepas), así mismo en el sexo masculino fue 12.5% (1 cepa).

Tabla N° 05.

**Distribución de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE según tipo de paciente ambulatorio u hospitalizado. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014**

<b>Tipo de paciente</b>	<b><i>Escherichia coli</i> BLEE</b>	<b>%</b>	<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>%</b>
Paciente Hospitalizado	5	62.50%	38	40%
Paciente Ambulatorio	3	37.5%	57	60%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

De 103 muestras de orina de pacientes que participaron del estudio, los pacientes hospitalizados presentaron el mayor porcentaje **62,5%**(5 cepas) de *Escherichia coli* productora de BLEE a diferencia de los pacientes ambulatorios que presentaron un porcentaje menor **37,5%** (3 cepas).

Tabla N° 06.

Distribución de *Escherichia coli* uropatógena BLEE de acuerdo al cumplimiento de tratamiento con antibióticos. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

Tratamiento con antibióticos	<i>Escherichia coli</i> BLEE	%	<i>Escherichia coli</i>	%
No cumple	7	87.50%	20	21.10%
Si cumple	1	12.50%	75	78.90%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

Del total de 103 urocultivos analizados, los pacientes que no cumplen el tratamiento con antibióticos presentan mayor frecuencia de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE **87,5%** (7 pacientes), con respecto a los pacientes que cumplen el tratamiento **12,5%** (1 paciente).

Tabla N° 07.

Distribución de *Escherichia coli* BLEE según automedicación. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

Automedicación	<i>E. coli</i> BLEE(+)	%	<i>E. coli</i> BLEE (--)	%
Si se automedica	7	87.50%	48	50.50%
No se automedica	1	12.50%	47	49.50%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

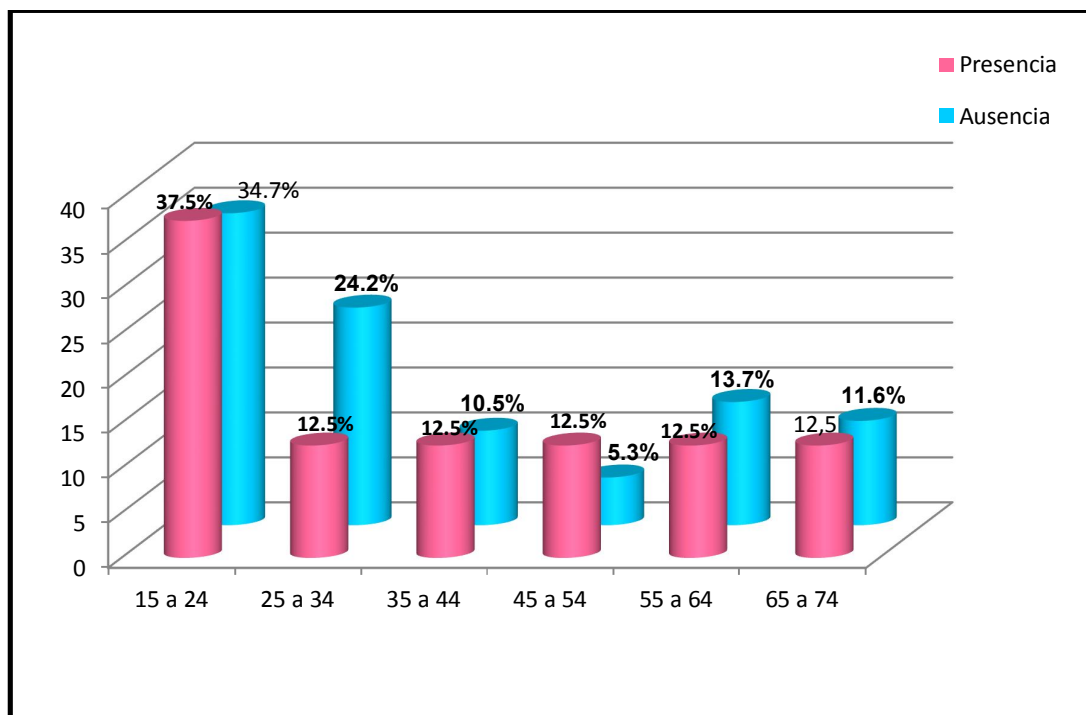
Los pacientes que afirmaron que se automedican presentaron mayor frecuencia de *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE **87,5%** (7 pacientes), superior a los pacientes que no se automedican **12,5%** (1 paciente).

#### 4.2 Resultados de la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE en función de las variables de exposición.

En las siguientes tablas y gráficos se detalla los resultados de la asociación entre las variables de exposición y la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

Gráfico N° 01.

Relación de la edad con la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, según grupo etario (15-74 años). Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014



Dentro del grupo de los pacientes con infección del tracto urinario por *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, los pacientes comprendidos entre **15 a 24 años** representan el **37,5%**. Por tanto lo se considera el grupo más vulnerable en nuestro estudio.



Tabla N° 08.

Relación de la variable edad según grupo etario (15-74 años) con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014

Grupo etario (15-74 años)	Presencia <i>E. coli</i> BLEE	Ausencia <i>E. coli</i> BLEE	Total
Expuestos 15 a 24	3	33	36
No expuestos 25-74	5	62	67
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>95</b>	<b>103</b>

P.E.	P.N.E.	OR	IC 95,0%	X <sup>2</sup>	Valor de P
0.0833	7.46%	1.13	0.253457-5.013646	0.025	0.8749

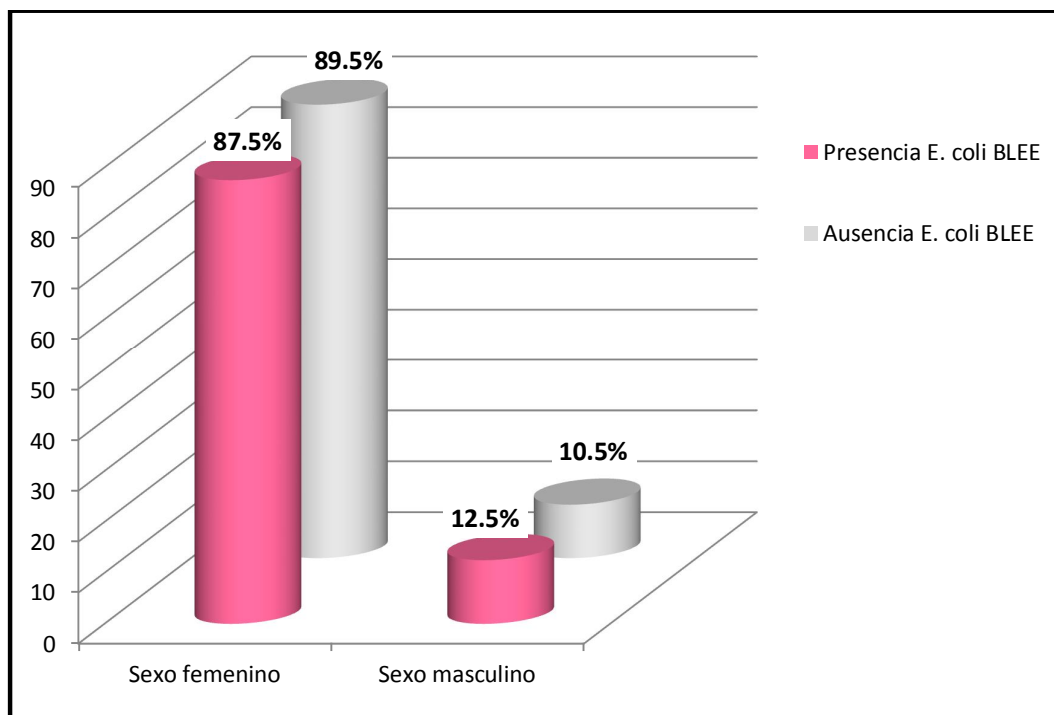
**PE=** De cada 100 pacientes de 15 a 24 años, 8 presentan infección urinaria por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

**PNE=** De cada 100 pacientes de 25 a 74 años, 8 presentan *Escherichia coli* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

La probabilidad de tener infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE es 1.13 veces más en los pacientes de 15 a 24 años en relación a los de 25 a 74 años. La edad entre 15 a 24 años es un factor de riesgo para adquirir la infección de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, sin embargo la asociación entre la edad y la infección urinaria por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE no es estadísticamente significativa.

Gráfico N° 02.

Relación de sexo con la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014



Dentro del grupo de los pacientes con infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, el sexo femenino presenta 87.50% de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE y 12.50% el sexo masculino. Por tanto el sexo femenino es considerado el grupo más vulnerable en el presente estudio.

Tabla N° 09.

Relación de la variable sexo con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

Sexo	Presencia <i>E. coli</i> BLEE	Ausencia <i>E. coli</i> BLEE	Total
Expuestos Sexo femenino	7	85	92
No expuestos Sexo masculino	1	10	11
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>95</b>	<b>103</b>

P.E.	P.N.E.	OR	IC 95.0%	X <sup>2</sup>	Valor de P
7.61%	9.09%	0.82	0.091675- 7.397912	0.0301	0.8622

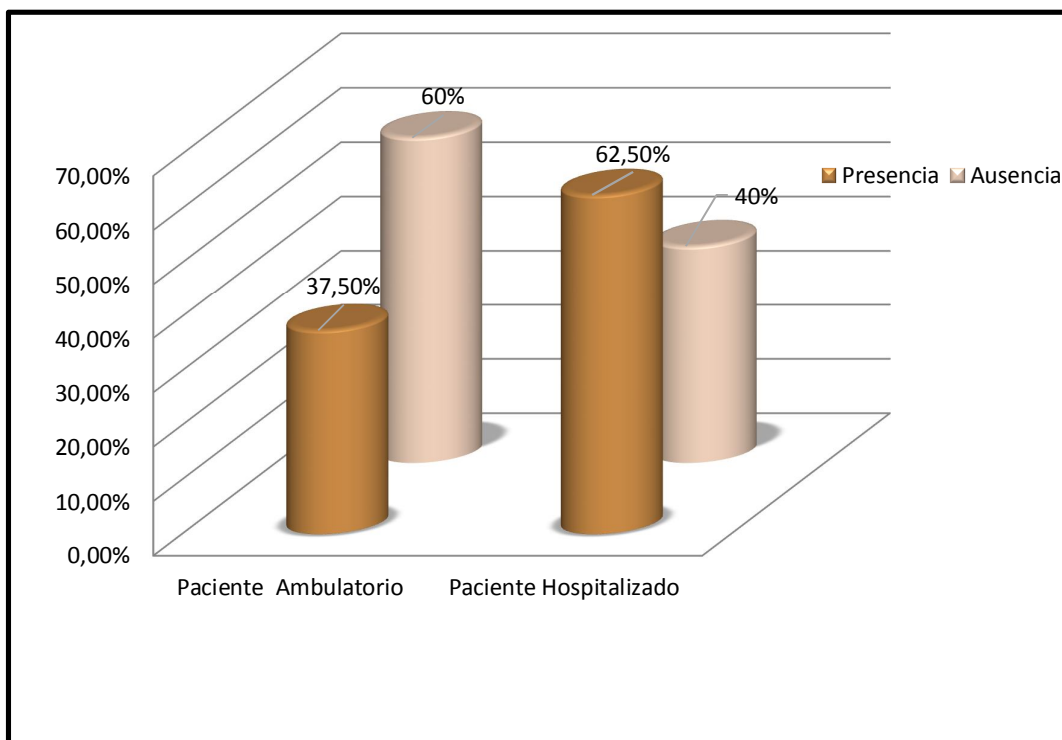
**PE=** De cada 100 pacientes de sexo femenino, 8 presentan infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

**PNE=** De cada 100 pacientes de sexo masculino, 9 presentan *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

La probabilidad de tener infección el tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE es 0.82 veces más en los pacientes de sexo femenino en relación a los de sexo masculino. Por tanto pertenecer al sexo femenino es un factor de riesgo para adquirir la infección por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, la asociación entre el sexo y la infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE no es estadísticamente significativa.

Gráfico N° 03.

Relación del tipo de paciente con la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014



Dentro del grupo de pacientes con infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, los pacientes hospitalizados representan el 62,50%, con relación a los pacientes ambulatorios 37,50%, en el grupo de los pacientes con ausencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, el grupo de pacientes ambulatorios representa el 60% con respecto al grupo de pacientes hospitalizados 40%.

Tabla N° 10.

Relación de la variable tipo de paciente con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

Tipo de paciente	Presencia	Ausencia	Total
Expuestos Pacientes hospitalizados	5	38	43
No expuestos Pacientes ambulatorios	3	57	60
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

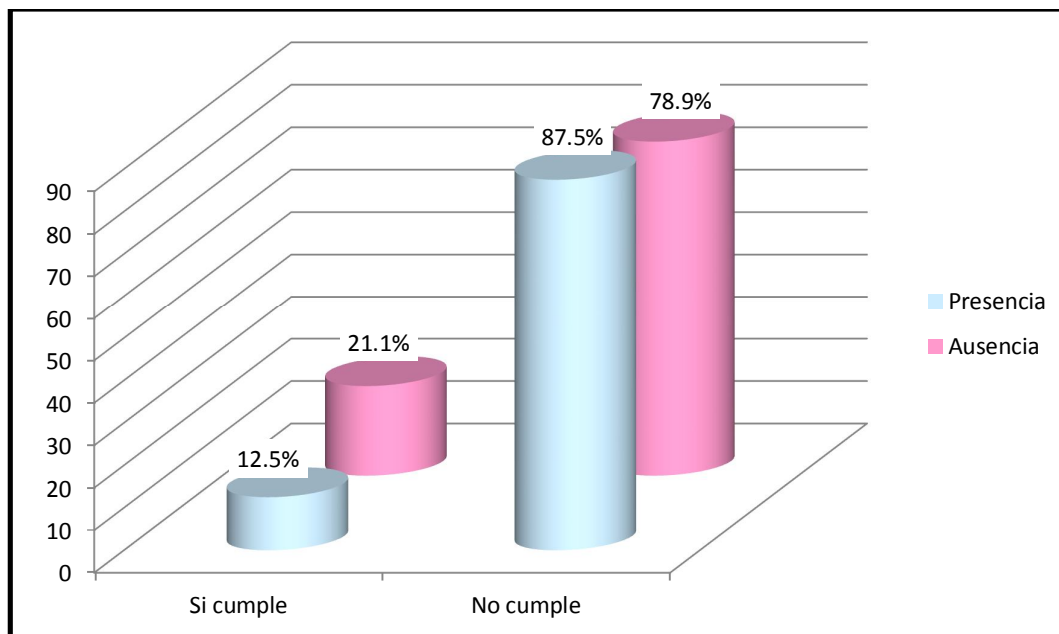
P.E.	P.N.E.	OR	IC 95,0%	X <sup>2</sup>	Valor de P
11.60%	5.00%	2.5	0.563968- 11.082181	1.5360	0.2152

**PE=** De cada 100 pacientes hospitalizados, 12 presentan infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

**PNE=** De cada 100 pacientes ambulatorios, 5 presentan *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. La probabilidad de tener infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE es 2,50 veces más en los pacientes hospitalizados en relación a los pacientes ambulatorios. Por tanto estar hospitalizado es un factor de riesgo para la adquirir la infección por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, la asociación entre el tipo de paciente y presentar infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE no es estadísticamente significativa.

Gráfico N° 04.

Relación del cumplimiento de tratamiento con la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General "San Juan de Dios" Oruro 2014



Dentro del grupo de los pacientes con infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, los pacientes que afirman no cumplir tratamiento con antibióticos representan el 87.5%, por el contrario en el grupo de los pacientes con ausencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE del mismo grupo representan el 78.9%. Por tanto se considera a los pacientes que no cumplen el tratamiento con antibióticos el grupo más vulnerable en el presente estudio.

Tabla N° 11.

Relación de la variable cumplimiento de tratamiento con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014

Cumplimiento de Tratamiento con antibiótico	presencia	Ausencia	Total
Expuestos			
No cumplen tratamiento	7	75	82
No expuestos			
Si cumple tratamiento	1	20	21
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>95</b>	<b>103</b>

P.E.	P.N.E.	OR	IC 95.0%	X <sup>2</sup>	Valor de P
8.54%	4.76%	1.87	0.216880- 16.066208	0.3325	0.5642

**PE=** De cada 100 pacientes que no cumplieron tratamiento con antibióticos, 8 presentan infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

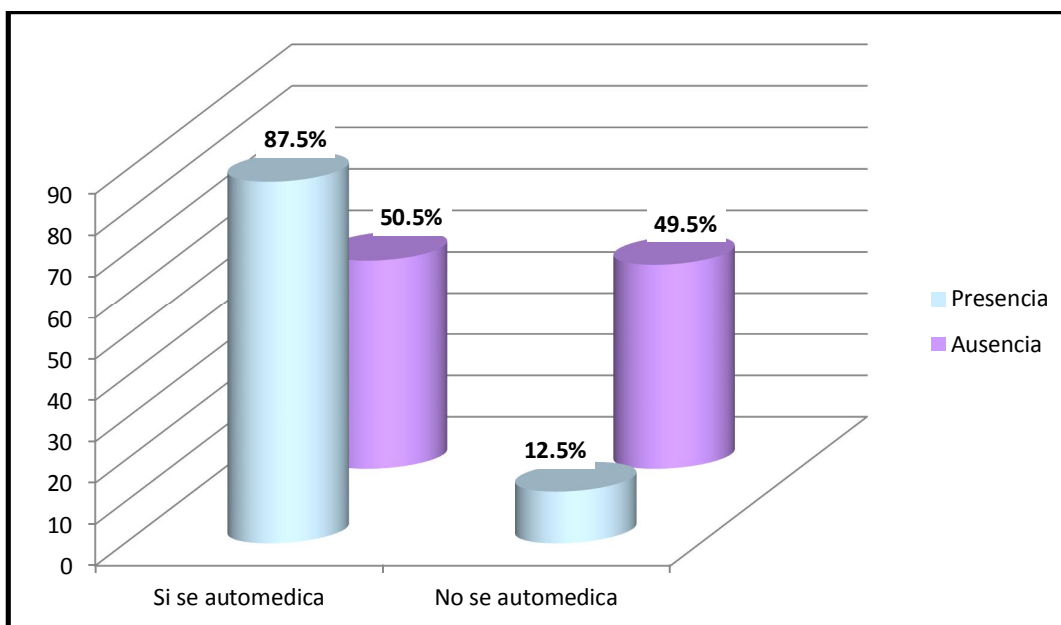
**PNE=** De cada 100 pacientes que si cumplieron tratamiento con antibióticos, 5 presentan *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

La probabilidad de tener infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE es 1.87 veces más en los pacientes que no cumplen tratamiento antibióticos en relación a los que si cumplen el tratamiento. Por tanto no cumplir con el tratamiento con antibióticos es un factor de riesgo para adquirir la infección por *Escherichia coli* uropatógena productora de

$\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, la asociación entre el cumplimiento de tratamiento con antibióticos y presentar infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE no es estadísticamente significativa.

**Gráfico N° 05.**

**Relación de la automedicación con la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital General “San Juan de Dios” Oruro 2014**



Dentro del grupo de los pacientes con infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, los pacientes que afirman haberse automedicado representan el 87.5%, por el contrario en el grupo de los pacientes con ausencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE del mismo grupo representan únicamente el 50.5%. Por tanto los pacientes que se automedican son considerados como el grupo más vulnerable.



Tabla N° 12.

Relación de la variable automedicación con la presencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE. Hospital general "San Juan de Dios" Oruro 2014

Automedicación	Presencia	Ausencia	Total
Expuestos Si se automedican	7	48	55
No expuestos No se automedican	1	47	48
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>95</b>	<b>103</b>

P.E.	P.N.E.	OR	IC 95.0%	X <sup>2</sup>	Valor de P
12.70%	2.08%	6.85	0.811650- 57.881566	4.0535	0.0441

**PE=** De cada 100 pacientes que se automedicaron, 13 presentan infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

**PNE=** De cada 100 pacientes que no se automedicaron, 2 presentan *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE.

La probabilidad de tener infección del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE es 6.85 veces más en los pacientes que se automedican en relación a los pacientes que no lo hacen. Por tanto automedicarse es un factor de riesgo para adquirir la infección por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE, la asociación

entre la automedicación y presentar infecciones del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE no es estadísticamente significativa.

## Discusión

La prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena productora de (BLEE) constituye el mecanismo más importante y un serio problema que afecta el uso de varios betalactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera generación.

A pesar de la importancia de este tema no se han reportado estudios al respecto en nuestro país. Por esta razón decidimos realizar esta investigación para obtener datos sobre el comportamiento in vitro de esta bacteria y sus factores de riesgo en nuestro medio.

Los resultados en nuestro estudio de prevalencia de *Escherichia coli* BLEE fue de **7,8%** cifra que supera al resultado obtenido en un estudio realizado en Cuenca Ecuador el año 2013.<sup>33</sup>

Por otra parte, los resultados de este estudio, mostraron resistencia a la cefotaxima (**87,5%**), ceftazidima y ceftriaxona (**100%**). No obstante el uso de carbapenems es una buena opción terapéutica para tratar las infecciones del tracto urinario causada por este microorganismo productor de BLEE; en este estudio se encontró que el **100%** de *Escherichia coli* uropatógena productora de BLEE es sensible al aztreonam.<sup>33</sup>

Las cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE es multiresistente. Presenta resistencia a todos los betalactámicos, excepto al aztreonam.

Hoy por hoy, y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por *Escherichia coli* uropatógena productora de BLEE son los carbapenémicos, que son altamente estables a la hidrólisis por B-lactamasas y que parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a los altos inóculos de cepas BLEE.<sup>5</sup>

## CAPITULO V

### 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 Conclusiones

En el estudio realizado se logró aislar 103 muestras con *Escherichia coli* de muestras de orina, y se determinó la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE); obteniendo un total de 8 muestras con estas características (7,8%), cifra que supera la prevalencia descrita en un estudio realizado en la ciudad de Cuenca Ecuador el año 2013.<sup>33</sup>

El método de detección de *Escherichia coli* uropatógena productora de BLEE debe comenzar por una adecuada interpretación de los perfiles de sensibilidad con los criterios habituales de lectura interpretada del antibiograma.

La adecuada detección de *Escherichia coli* uropatógena productora de BLEE es esencial para conocer la verdadera dimensión del problema que representan, limitar su diseminación y adecuar las escasas opciones terapéuticas.

El cumplimiento de tratamiento (OR, 1.87; IC 95%, 0.216880 - 16.066208; P 0.5642) y automedicación (OR, 6.85; IC 95%, 0.811650 - 57.881566; P 0,0441) son los principales factores de riesgo para adquirir infecciones urinarias por *Escherichia coli* BLEE en nuestro estudio.

Se requiere un estudio en profundidad sobre prevalencia de *Escherichia coli* productora de BLEE y factores de riesgo para prevenir la diseminación de este microorganismo y mejorar las estrategias de tratamiento.

## 5.2 Recomendaciones

- Se sugiere la constante y consistente implementación de medidas de vigilancia que prevengan y disminuyan la diseminación de *Escherichia coli* uropatógena productora de BLEE tanto en el hospital y la comunidad.
- Implementar en los laboratorios la identificación de *Escherichia coli* uropatógena productora de betalactamasas de espectro extendido BLEE, por el aumento de la presencia de esta cepa, esta medida facilitaría el tratamiento oportuno.
- Es necesario crear conciencia en la población, sobre el riesgo de la automedicación, para disminuir el incremento de cepas multiresistentes (*Escherichia coli* productora de BLEE).
- Proveer información sobre sensibilidad y resistencia antimicrobiana dentro de la institución (personal de salud) con el fin de disminuir la resistencia antimicrobiana dentro de la comunidad.
- Investigar sobre los factores de riesgo de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar S, Vilades R, Almanza Y, Ramirez R., Invasión de *Escherichia coli* Septicémica aviar a células epiteliales en cultivo. Zacatecas México [Internet]. 2008. Revisado: 10-01-2014. Disponible en: [http://www.uaz.edu.mx/uabe/lei/paginas/resum\\_memoria1.htm](http://www.uaz.edu.mx/uabe/lei/paginas/resum_memoria1.htm)
2. Guevara PA, Machado BS, Manrique E., Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. Venezuela.Revista Scielo [Internet]. 2011; Vol.39: n. 2. Revisado: 03-04-14. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222011000200002&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222011000200002&lng=es).
3. Seija V, et al., Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales antimicrobianos. Uruguay Revista Médica [Internet]. 2010; Vol. 26: Pág.14-24. Revisado: 17-02-2014. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/26/1/2/es/3/resumen/>
4. Yague A. et al., Cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el periodo 1999-2003. España [Internet]. 2005; Vol. 23: Pág. 76-79. Revisado: 22-03-14. Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X05749120>
5. Máttar S, Martínez P., Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las betalactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología, Colombia. Revista Infectio [Internet]. 2007; Vol. 11: Pág. 23-35.Revisado: 17-03-14. Disponible en: [www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a05.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a05.pdf)
6. Paredes P.Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Ciencias Biológicas E.A.P. de Microbiología y Parasitología. Prevalencia de enterobacteriáceas productoras de betalactamasas de espectro extendido

(BLEE) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. Tesis presentada Lima, Perú [Internet]. 2013. Revisado: 13-03- Disponible en:

[https://www.google.com.bo/search?q=Prevalencia+de+enterobacteri%C3%A1ceas+productoras+de+betalactamasas+de+espectro+extendido+%28Ble e%29+en+la+cl%C3%ADnica+Good+Hope+durante+el+periodo+marzo+%E2%80%93+agosto+del+2012&ie=utf-8&oe=utf-8&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a&channel=np&source=hp&gws\\_rd=cr&ei=cP-7U6SOC-iqsQSXt4GYDQ](https://www.google.com.bo/search?q=Prevalencia+de+enterobacteri%C3%A1ceas+productoras+de+betalactamasas+de+espectro+extendido+%28Ble e%29+en+la+cl%C3%ADnica+Good+Hope+durante+el+periodo+marzo+%E2%80%93+agosto+del+2012&ie=utf-8&oe=utf-8&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a&channel=np&source=hp&gws_rd=cr&ei=cP-7U6SOC-iqsQSXt4GYDQ)

7. Echeverría ZJ, Sarmiento AE, Osores PF., Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Lima Acta médica peruana [Internet]. 2006; Vol.23. Revisado 18-04-14. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172859172006000100006&script=sci\\_arttext&lng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172859172006000100006&script=sci_arttext&lng=en)
8. Yague A. *et al.*, Cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el periodo 1999-2003. España [Internet]. 2005; Vol. 23: Pág. 76-79. Revisado: 22-03-14. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X05749120>
9. Cano RA, Pérez MG, Cervantes VV, Durazo AA, Dorame CR, Cano AC., Identificación de Cepas de *Escherichia coli* y *klebsiellapneumoniae*, Sospechosas de Producir beta lactamasas de Espectro Extendido en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2009.Mexico Revista Medica [Internet]. 2010; Vol. 27: Pág. 109-112. Revisado: 23-04-14. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2010/bis102d.pdf>
10. Merino AL, Losch L.; Familia Enterobacteriaceae. Universidad Nacional del Nordeste-Facultad de Medicina- Microbiología. [Internet]. Revisado 10-01-14. Disponible en:  
<http://ecaths1.s3.amazonaws.com/catmicromed/APUNTE%20Enterobacterias.pdf>

11. Coneman WE, Allen SD, Dowell VR., Enterobacteriaceae. En: Panamericana, coordinador. Diagnóstico microbiológico 3ª ed. Madrid; 1992.p.204-205
12. Pensamiento L., Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Determinación de los mecanismos de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* sprealizados en laboratorio nacional de salud durante el periodo 2002 – mayo-2004. Tesis presentada Guatemala [Internet]. 2006. Revisado: 14-03-14. Disponible en:  
  
[http://www.google.com.bo/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fbiblioteca.usac.edu.gt%2Ftesis%2F06%2F06\\_2449.pdf&ei=miC8U4ybH\\_OrsQSKtIHgBQ&usg=AFQjCNF0jYUAOLgKGwN81S3DqsG5yomavA&sig2=BPG\\_YUnCVanZbqonDHCP5A&bvm=bv.70138588,d.cWc](http://www.google.com.bo/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fbiblioteca.usac.edu.gt%2Ftesis%2F06%2F06_2449.pdf&ei=miC8U4ybH_OrsQSKtIHgBQ&usg=AFQjCNF0jYUAOLgKGwN81S3DqsG5yomavA&sig2=BPG_YUnCVanZbqonDHCP5A&bvm=bv.70138588,d.cWc)
13. Mollinedo PMA., Gonzáles VC., Bacterias Gram Negativas. Rev. Act. Clin. Med [revista en la Internet]. 2014. Revisado 12-12-14. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014001000005&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014001000005&lng=es)
14. Juárez AG., Universidad de San Carlos de Guatemala facultad de ciencias médicas “bacteriuria asintomática en gestantes con riesgo reproductivo” Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt junio-septiembre 2009. Tesis presentada Guatemala [Internet]. 2009. Revisado 12-03-14. Disponible en:  
[http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8669.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8669.pdf)
15. Losada M, Mauro P., Factores determinantes de la patogenicidad: invasión a la célula huésped. UNCO- ESSA Microbiología Ambiental I [Internet]. 2006. Revisado 26-04-14. Disponible en:  
[http://faciasweb.uncoma.edu.ar/academica/materias/microbiologia\\_ambiental\\_/seminarios\\_2006/FV\\_losada2.pdf](http://faciasweb.uncoma.edu.ar/academica/materias/microbiologia_ambiental_/seminarios_2006/FV_losada2.pdf)

16. Nota descriptiva N° 125 Organización Mundial de la Salud. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) [Internet]. 2011. Revisado 19-03-14. Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/es/>
17. Arias BI, Cáceres OR, Figueroa VM, Cama QM., *Escherichia coli* enteroagregativa en niños con diarrea de un hospital de Lima. Perú Revista de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2004; Vol.21: Pág. 176-178. Revisado 25-03-14. Disponible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/363/36321310.pdf>
18. Villalobos BB., Caracterización de cepas de *Escherichia coli* enteroinvasiva en un producto cárnico. Venezuela. Revista científica [Internet]. 2003; Vol.XIII: Pág.7-11. Revisado: 23-03-14. Disponible en:  
<http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/27908/2/articulo1.pdf>
19. Elika fundación vasca para la seguridad agroalimentaria. *Escherichia coli*. febrero de 2013 [Internet]. Revisado: 24-03-14. Disponible en:  
[http://www.elika.net/datos/pdfs\\_agrupados/Documento84/3.Ecoli.pdf](http://www.elika.net/datos/pdfs_agrupados/Documento84/3.Ecoli.pdf)
20. ManjarezHA., *Escherichia coli* uropatógena, una bacteria peligrosa. México. Boletín UNAM-DGCS-443[Internet]. 2012; Vol.23:Pág. 10-13. Revisado: 19-04-14. Disponible en:  
[http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2012\\_443.html](http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2012_443.html)
21. Casellas JM., Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la Infectología. Perú Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2004; Vol.21: Pág. 176-178. Revisado 25-03-14. Disponible en:  
<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>
22. Tafur DJ, Torres AJ, Villegas VM., Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Colombia Revistas de la Asociación Colombiana de Infectología [Internet]. 2008; Vol.12: Pág.3-9. Revisado: 28-04-14. Disponible en:



<http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/123>

23. González AM., Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. Habana. Revista Cubana Pediatría [Internet]. 2013; Vol. 85: Pág. 4-5. Revisado: 19-03-14. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475312013000400001&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475312013000400001&script=sci_arttext)
24. Sánchez AB., Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).Revista Electrónica de Medicina Intensiva. España [Internet].2004; Vol. 4: Pág. 8. Revisado: 13-04-14. Disponible en:  
<http://remi.uninet.edu/2004/08/REMIC06.htm>
25. Morejón GM., Betalactamasas de espectro extendido. Revista Cubana de Medicina versión ISSN 0034-7523. Cuba [Internet]. 2013; Vol. 52: Pág. 4. Revisado: 17-04-14. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475232013000400006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475232013000400006&script=sci_arttext)
26. Suárez E, Suárez F, Suárez S., Manual de Farmacología Médica. Edición 2006. Rosario, Argentina. Editorial CORPUS.
27. Mansilla M. Cefalosporinas., Colombia. [Internet].2011. Revisado 13-03-14. Disponible en:  
<http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/cef/CEFALOSPORINAS.htm>
28. Montes de Oca I. Enciclopedia Geográfica de Bolivia. [Internet] 2005. Revisado 11-05-14 Disponible en:  
<http://www.bolivia.com/geografiadebolivia/index.htm>.
29. Instituto Nacional de Estadística Bolivia: Informe anual. La Paz. [Internet]. 2011. Revisado 13-05-14. Disponible en:  
<http://www.ine.gob.bo>.
30. Instituto Nacional de Estadística Bolivia: Informe anual. La Paz. [Internet]. 2011. Revisado 13-05-14. Disponible en:

<http://www.ine.gob.bo>

31. García M., *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. España. Revista Médica. [Internet]. 2013; Vol.69: Pág. 4-6. Revisado: 23-05-2014. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S188785712013000400003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S188785712013000400003&lng=es).  
<http://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712013000400003>.
32. Departamento de Estadística Hospital General San Juan de Dios 2014.
33. Adrian LP, Vásquez GG., “Prevalencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de orina de pacientes ambulatorios de los centros de salud 1,2, y 3 de la ciudad de Cuenca” Universidad de Cuenca facultad de ciencias Químicas. Tesis presentada en Ecuador [internet]. 2002. Revisado 23-04-14. Disponible en:  
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/4631>
34. Mollinedo Patzi Marcela Andrea, Gonzáles Villalobos Cynthia. Bacterias Gram Negativas. Rev. Act. Clin. Med [revista en la Internet]. [citado 2015 Mayo 20]. Disponible en:  
[http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014001000005&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014001000005&lng=es).

# ANEXOS





**ANEXO N° 03**

**FICHA ESPECÍFICA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**PARA PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

**Objetivo del estudio**

A usted se le está invitando a participar de un estudio de investigación que tiene como objetivo identificar la presencia de *Escherichia coli* BLEE, en muestras de orina.

**Beneficios del estudio**

Nos permitirá identificar la presencia de *Escherichia coli* BLEE, la identificación de dicho microorganismo, será un beneficio para el paciente para realizar un tratamiento adecuado y oportuno.

**Procedimientos del estudio**

En caso de aceptar participar en el estudio se realizará un examen de urocultivo con su muestra de orina, y los resultados obtenidos serán de conocimiento del médico solicitante.

**Aclaraciones**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.

- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento Informado que forma parte de este documento.

### **Carta de consentimiento informado**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Acepto participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_

Firma del participante

\_\_\_\_\_

Fecha

### **Investigador:**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

Firma del investigador

\_\_\_\_\_

Fecha