



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“Profª. Celina Araujo de Pérez”



***Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE PROVENIENTE DEL TRACTO
URINARIO EN ADULTOS COMUNITARIOS Y SU RELACIÓN CON
FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS**

Autora:

Emely Rojas Nava

Tutor:

Profª: Kiralba Sánchez

Mérida, diciembre 2023.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“Profa. Celina Araujo de Pérez”



***Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE PROVENIENTE DEL TRACTO
URINARIO EN ADULTOS COMUNITARIOS Y SU RELACIÓN CON
FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS**
(Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciada en Bioanálisis)

Autora:

Emely Rojas Nava

Tutor:

Prof^a: Kiralba Sánchez

Mérida, diciembre 2023.

DEDICATORIA

A Dios por otorgarme la vida y por ser la luz que ilumina mi camino en todo momento.

A mi querida madre, mi mayor inspiración, agradezco su amor incondicional, dedicación, lucha y esfuerzo, los cuales han sido la sólida base de mi formación y desarrollo. Gracias por alentarme a perseguir mis sueños y por enseñarme la importancia de la perseverancia y la determinación.

A mis abuelos, por su apoyo constante en mi vida y por trasmitirme los valores fundamentales que guían mi vida. Una dedicatoria especial a mi abuelo y padre, mi ángel guardián, Víctor Rojas, por darme las fuerzas para seguir mi amada carrera y por inculcarme la importancia de conservar mis raíces y mantener la humildad.

A mi hermano, a pesar de su corta edad, le agradezco por sus hermosos consejos y palabras de aliento, siendo mi fuente de motivación para mejorar cada día.

A mis tíos, tías y primas, les agradezco por su apoyo constante y sus palabras motivadoras.

Emely Rojas

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios y a mi ángel guardián, quienes me han fortalecido espiritualmente y han guiado mis pasos para alcanzar esta meta.

A la Universidad de los Andes por acogerme en su seno durante estos años. Mi reconocimiento especial al cuerpo profesoral, cuyo apoyo y conocimientos han sido invaluable en mi formación.

Expreso mi profundo agradecimiento a mi tutora, Profesora Kiralba Sánchez por la oportunidad brindada para llevar a cabo este trabajo, su confianza en mí, así como su constante guía y dedicación, han sido fundamentales para el desarrollo de esta investigación. La experiencia y los conocimientos impartidos por la profesora han despertado en mí un mayor interés en el campo de la microbiología.

Agradezco a mi madre, abuelos y hermano por su constante amor y apoyo, acompañándome a lo largo de este arduo camino académico.

A Luis Márquez, mi sincero agradecimiento por su presencia constante en mi vida. Su apoyo incondicional, comprensión y motivación han sido fundamentales. Su compañía ha iluminado mis días, haciéndolos más felices, y me ha inspirado a esforzarme y superarme cada día.

A todas aquellas personas que colaboraron desinteresadamente en la realización de este trabajo, especialmente a mi compañera de estudio Maira con quien compartí la responsabilidad de llevar a cabo esta línea de investigación.

A quienes han sido parte de mi formación, entre ellas, las profesoras Clara Díaz, María Evelyn Alviárez, Aurora Longa, Judith Velasco, la Licenciada María Eugenia Nieves y la Licenciada Yacneli Infante. De igual modo, agradezco el apoyo de las auxiliares Ormary Nieto y Gerubi Sánchez.

Infinitas gracias...

Emely Rojas

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE GRAFICOS.....	ix
RESUMEN.....	x
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	3
<i>Planteamiento del Problema.....</i>	<i>3</i>
Justificación de la Investigación.....	6
Objetivos de la Investigación.....	7
<i>Objetivo General.....</i>	<i>7</i>
<i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>7</i>
Alcances y Limitaciones de la Investigación.....	8
<i>Alcances.....</i>	<i>8</i>
<i>Limitaciones.....</i>	<i>8</i>
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	9
<i>Trabajos Previos.....</i>	<i>9</i>
<i>Antecedentes Históricos.....</i>	<i>13</i>
Bases Teóricas.....	14
<i>Generalidades de Escherichia coli.....</i>	<i>14</i>
<i>Mecanismos de patogenicidad y virulencia de Escherichia coli.....</i>	<i>15</i>
<i>Escherichia coli uropatógena.....</i>	<i>16</i>
<i>Patogenia de la infección urinaria por Escherichia coli uropatógena.....</i>	<i>17</i>
<i>Manifestaciones clínicas de las ITU.....</i>	<i>18</i>
<i>Epidemiología de las ITU.....</i>	<i>20</i>

<i>Factores predisponentes de las ITU.....</i>	21
<i>Resistencia bacteriana.....</i>	22
<i>Métodos de detección de betalactamasas.....</i>	24
Operacionalización del evento de estudio.....	26
Definición de términos.....	29
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	31
<i>Tipo de Investigación.....</i>	31
<i>Diseño de Investigación.....</i>	31
<i>Muestra poblacional.....</i>	31
<i>Unidad de Investigación.....</i>	32
<i>Sistema de variables.....</i>	32
<i>Instrumento de recolección de datos.....</i>	32
<i>Materiales y métodos.....</i>	33
<i>Procedimiento de la investigación.....</i>	33
<i>Diseño de análisis.....</i>	39
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	46
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	50
CONCLUSIONES.....	50
RECOMENDACIONES.....	51
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS.....	52
ANEXO.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Taxonomía de <i>Escherichia coli</i>	15
Tabla 2. Operacionalización del Evento de Estudio.....	26
Tabla 3. Operacionalización de factores epidemiológicos asociados....	27
Tabla 4. Operacionalización de factores clínicos asociados.....	28
Tabla 5. Lectura e interpretación de los halos generados a los diferentes antibióticos ensayados.....	39
Tabla 6. Relación de 24 cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE de acuerdo al género.....	41
Tabla 7. Relación de 24 cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE de acuerdo a la edad.....	42
Tabla 8. Relación de 24 cepas de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE con antecedentes clínicos.....	43
Tabla 9. Asociación de la <i>E. coli</i> productora de BLEE con patrones de susceptibilidad a la fosfomicina, quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos	44
Tabla 10. Perfil de resistencia en 38 cepas de <i>E. coli</i> uropatógena aisladas de pacientes adultos ambulatorios. Mérida-Venezuela, octubre 2022-febrero 2023	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura1. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de <i>Escherichia coli</i> a partir del agar conservación.....	36
Figura 2. Procedimiento para la realización de la prueba de difusión del disco (Kirby-Bauer) a las cepas de <i>Escherichia coli</i>	36
Figura 3. Detección de cepas de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE.....	37
Figura 4. Cepa N° 53-70 productora de BLEE.....	37
Figura 5. Cepa N° 55-23 productora de BLEE.....	38
Figura 6. Cepa N° 351-23 productora de BLEE.....	38

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Grafico 1. Frecuencia de cepas de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE en la unidad de estudio.....	40
---	----

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“*Profa. Celina Araujo de Pérez*”



***Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE PROVENIENTE DEL TRACTO
URINARIO EN ADULTOS COMUNITARIOS Y SU RELACIÓN CON
FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS**

Autora: Br. Emely Katherine Rojas Nava. **Tutora:** Profa. Kiralba Sánchez

RESUMEN

El objetivo de esta investigación se basó en la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Escherichia coli* procedentes de pacientes de la comunidad con urocultivos positivos y su asociación con factores clínicos y epidemiológicos. Se trató de un estudio de campo, de tipo contemporáneo, bajo un enfoque bivariable. Se identificaron 52 cepas de *Escherichia coli* mediante métodos convencionales; el perfil de susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de difusión del disco; así mismo, se investigó la presencia de BLEE por la técnica del doble disco utilizando los antibióticos amoxicilina-ácido clavulánico, ceftazidime y cefepime. La interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad se realizó siguiendo los criterios establecidos en el CLSI. Los resultados arrojaron que el 46,2% de las cepas de *E. coli* fueron productoras de BLEE, las cuales se asociaron con mayor frecuencia al género femenino (28,8%) con respecto al género masculino (17,3%) y en el grupo etario mayor de 60 años. *E. coli* productora de BLEE se relacionó con ITU previas e ITU recurrentes. Destaca la alta resistencia de *E. coli* a los betalactámicos y a las fluoroquinolonas; mientras que, se observó sensibilidad a los antibióticos nitrofurantoina y fosfomicina.

Palabras claves: *Escherichia coli*, BLEE, infección del tracto urinario, resistencia, factores clínicos y epidemiológicos.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son consideradas entre las principales patologías bacterianas más prevalente después de las infecciones respiratorias; así mismo, es uno de los principales motivos de consulta en la atención de los servicios de urgencia y una de las más reiteradas de hospitalización. Las ITU afectan a millones de personas en todo el mundo, considerándose un serio problema de salud pública, con una alta carga económica para los sistemas de salud a nivel mundial. La ITU representa un grupo de entidades con diversidad clínica y epidemiológica debido a la colonización y multiplicación de bacterias a través de las vías urinarias (Blanco, Maya, Rosso, Matta, Garzón, Celis y Villegas, 2016).

Escherichia coli es el agente etiológico responsable entre el 85% - 90% de las ITU tanto a nivel hospitalario como en la comunidad. Dentro de las variantes de la especie, *E. coli* uropatógena (ECUP) ha desarrollado numerosas estrategias para evadir la acción de los mecanismos de defensa del hospedero, lo cual lo convierte en el patógeno más comúnmente asociado a ITU recurrentes; adicionalmente, la evolución natural y el uso indiscriminado de los antibióticos en la práctica clínica, ha favorecido el desarrollo de resistencia antimicrobiana (RAM) en este agente infeccioso, (Pacherres-Bustamantez, Aguilar-Gamboa y Silva-Díaz, 2019).

El aumento de la RAM en las últimas décadas y la alta morbi-mortalidad atribuible a bacterias multirresistentes ha conducido a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar que la RAM es un problema de salud mundial, ratificándola como una de las 10 amenazas principales de salud pública a las que debe enfrentar la humanidad (OMS, 2002).

En este contexto, *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es prevalente en los ambientes hospitalarios asociada a complicaciones y mortalidad y con tendencia a aumentar su frecuencia (Pacherres-Bustamantez y cols., 2019). Las infecciones ocasionadas por este tipo de bacterias han experimentado cambios epidemiológicos importantes, observándose un aumento de infecciones por

cepas BLEE en pacientes procedentes de la comunidad y asociado a comorbilidades (Gutiérrez, 2020).

Según estudios de casos, la prevalencia de estos patógenos es mayor en las infecciones urinarias de pacientes con ciertas características clínico-epidemiológicas, como edad avanzada, comorbilidades, mujeres gestantes, ITU recurrente y enfermedad renal crónica, entre otras. El conocimiento de los factores de riesgo asociados a la infección urinaria por agentes BLEE resulta muy importante para el diagnóstico, pronóstico y para el manejo farmacológico del paciente (Gutiérrez, 2020).

En este contexto, los estudios epidemiológicos de cada lugar juegan un papel importante en el manejo empírico de las ITU desde la atención de salud primaria. Al respecto, y considerando la escasa información a nivel local sobre el tema, el presente trabajo tiene el propósito de analizar la correspondencia de *Escherichia coli* productora de BLEE proveniente de ITU con las características clínicas y epidemiológicas en adultos comunitarios de la localidad.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se refiere a la capacidad que tienen los microorganismos de resistir la acción de los antibióticos destinados a eliminarlas o controlarlas. Hoy en día, la RAM es considerada un problema de salud pública mundial dado el vertiginoso aumento que ha experimentado en los últimos años, sumado a la diseminación de numerosos mecanismos de resistencia cada vez más sofisticados. Este fenómeno limita las posibilidades de emplear antibióticos que en una época fueron muy eficaces, determinando un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en todo el mundo (OMS, 2022).

El mayor impacto de la resistencia antimicrobiana se observa en los hospitales, donde la falta de antibióticos efectivos para tratar las enfermedades infecciosas resulta en estadías prolongadas, discapacidad y muerte. Anualmente se reporta 700.000 muertes debido a la resistencia bacteriana, y de acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) para el año 2050, se producirán 10 millones de muertes al año por esta causa (OMS, 2022).

De igual modo, la RAM repercute en el tratamiento de las infecciones adquiridas en la comunidad, creando un motivo de preocupación para la medicina ambulatoria; esta resistencia puede provenir del ámbito hospitalario o surgir en la comunidad bajo la presión selectiva ejercida por el uso indiscriminado de los antibióticos, pudiéndose difundir en las familias, escuelas, guarderías y asilos de ancianos. La aparición y propagación de nuevos mecanismos de resistencia ponen en peligro el tratamiento de enfermedades infecciosas comunes como las infecciones

urinarias, la gonococia, la neumonía, la tuberculosis o las enfermedades de transmisión alimentaria (Quiñones, Betancourt, Carmona, Pereda, Álvarez, Soe y Kobayashi, 2020).

Particularmente, las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las causas de atención primaria más frecuente en la población general, considerándose como un problema de salud pública debido a la alta incidencia que presenta, de 2-3 casos por cada 100 habitantes/año, por las complicaciones que se asocian y por la alta tasa de recurrencia documentada, entre 27-46% por año en mujeres (Quiñones y cols., 2020).

Las ITU son causadas comúnmente por bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* responsable del 75% al 95% de los casos de ITU no complicadas, a nivel comunitario. En las últimas décadas se ha observado la rápida progresión de la resistencia a los antibióticos utilizados habitualmente en el tratamiento de las ITU, como es el caso de la resistencia de *E. coli* a la ciprofloxacina y a los betalactámicos. Específicamente, la resistencia a los betalactámicos se puede originar por varios mecanismos, siendo el más importante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las BLEE son capaces de inhibir el mecanismo de acción de antimicrobianos como las penicilinas, aztreonam y cefalosporinas; por otro lado, los microorganismos BLEE positivo se asocian a multirresistencia, lo cual conduce a restringir las opciones terapéuticas para ITU causadas por este tipo de cepas (Mattar y Martínez, 2007).

De acuerdo a la literatura, las ITU producidas por cepas BLEE positivos se asocian principalmente a terapia antibiótica previa, antecedentes de infecciones por *Escherichia coli*, hospitalización, hemodiálisis, estado gestacional, diabetes y presencia de otras comorbilidades; otros factores de riesgo importantes, incluyen la edad, el género y la procedencia de la población (Blanco, 2016). Estas cepas son frecuentes tanto en el ámbito hospitalario como comunitario. En el ambiente

hospitalario pueden aparecer por la estancia prolongada de los pacientes, utilización de métodos invasivos y terapia de amplio espectro. Mientras que, en el entorno comunitario se producen principalmente por el uso masivo e inadecuado de los antibióticos (González, Terán, Durán y Alviárez, 2019). Al respecto, un estudio realizado en el hospital Cayetano Heredia en Perú, los autores encontraron una alta frecuencia (40,85%) de *E. coli* productora de BLEE en pacientes ambulatorios, siendo el uso previo de antibióticos, el factor más significativo (Tokumuri y Salgado, 2015).

A nivel de Latinoamérica se han reportado cifras sustancialmente elevadas (76,6 %) de cepas de *E. coli* productoras de BLEE provenientes del tracto urinario con un aumento significativo al género femenino (Matta, Valencia, Sevilla y Barron, 2022). No obstante, a escala nacional los datos son variables y a nivel regional la información es escasa; al respecto, en Mérida-Venezuela reportaron un 5,15 % de *E. coli* BLEE positivo asociadas a ITU (González y cols., 2019). Por su parte, Berrios y Millán (2022) consiguieron un 21,6% de cepas *E. coli* productoras de BLEE.

En base a lo anterior se plantea, el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál es la correspondencia de *Escherichia coli* productora de BLEE con las características clínicas y epidemiológicas de los adultos comunitarios con urocultivos positivos, que acudieron a diferentes laboratorios de la ciudad de Mérida, Venezuela, en el periodo octubre 2022- febrero 2023?

Justificación de la investigación

La relevancia del presente trabajo de investigación está plenamente justificada por la significancia clínica que tienen las ITU, una de las patologías más frecuente en las consultas de atención primaria. La resistencia a los antibióticos de uso común para el tratamiento de las ITU, va en aumento y con ello, se incrementa la morbilidad infecciosa, las recaídas y hasta la mortalidad ocasionada por cepas multirresistentes.

Concretamente, *Escherichia coli* productora de BLEE, es un patógeno comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario reconocido a nivel mundial; no obstante, su prevalencia y factores clínico-epidemiológicos asociados, no se conocen a nivel local, lo cual confirma la importancia de esta investigación.

Así mismo, este estudio aportará información pertinente sobre la susceptibilidad de cepas de *E. coli* a los betalactámicos, contribuyendo con la vigilancia de la resistencia a esta importante familia de antibióticos, que puede derivar en la selección adecuada del tratamiento empírico y evitar fracasos terapéuticos, tal como lo recomienda la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, puesto que la resistencia antimicrobiana no sólo representa una importante carga en la salud pública, sino también repercute en la economía de los pueblos.

Los aportes, podrán ser un punto de referencia para establecer acciones de promoción de la salud y vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antibióticos betalactámicos dirigidas a la población.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Analizar la correspondencia de *Escherichia coli* productora de BLEE proveniente de ITU con las características clínicas y epidemiológicas de los adultos comunitarios que acuden a laboratorios privados del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela, en el periodo octubre 2022- febrero 2023.

Objetivos Específicos

1. Determinar la frecuencia de *Escherichia coli* productora de BLEE de origen urinario.
2. Relacionar cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE con el género.
3. Relacionar cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE con la edad.
4. Relacionar cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE con antecedentes clínicos: diabetes, hipertensión arterial, ITU previa, ITU recurrente, enfermedad renal crónica, antibioticoterapia previa.
5. Asociar los patrones de susceptibilidad a la fosfomicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos con *Escherichia coli* productora de BLEE.

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances

El presente proyecto de investigación demuestra la amplitud, profundidad e importancia del tema seleccionado, sustentado con la información disponible en la literatura.

Los resultados de este trabajo, proporcionarán datos pertinentes sobre la frecuencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en ITU y la asociación con características clínicas y epidemiológicas en esta área geográfica. Esta información será un aporte muy importante en el campo de la atención médica y desde el punto de vista epidemiológico en Venezuela. Los datos obtenidos podrán ser utilizados por otros investigadores para futuros proyectos.

Limitaciones

Las limitaciones que se presentaron en esta investigación, estuvieron relacionadas con la falta de publicaciones y datos sobre el tema de investigación en el ámbito regional.

Los altos costos y la disponibilidad de los insumos necesarios para el desarrollo de la parte experimental de este trabajo limitaron el número de muestras clínicas para el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli*. Por otro lado, las fallas en el servicio eléctrico, conllevaron a la repetición de pruebas de sensibilidad, y en consecuencia a la elevación de los costes económicos.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Arias (2021) en Lambayeque-Perú, determinó la presencia de *E. coli* productora de BLEE en pacientes ambulatorios con infecciones del tracto urinario, atendidos en el Centro de Salud Materno Infantil Baños del Inca entre febrero 2017 y febrero 2018. La población estuvo constituida por 447 pacientes con diagnóstico presuntivo de ITU. El investigador aisló 273 cepas bacterianas, de las cuales 243 (89%) correspondieron a *E. coli* y 30 (11%) a otras especies bacterianas. En el 18,1 % de las cepas de *E. coli* se detectó la presencia de BLEE. En conclusión, el mayor porcentaje (81,82%) de *E. coli* BLEE positivo se encontró entre las edades de 18 a 59 años y en el 92,5% correspondieron al género femenino; no hubo asociación estadísticamente significativa al relacionar la presencia de BLEE y las variables: género y grupo etario en el estudio.

Vargas (2021) en Medellín-Colombia, realizó una investigación con el objetivo de determinar los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias BLEE positivos, en pacientes atendidos en la clínica San Juan de Dios entre los años 2015 y 2020. Se trató de un estudio retrospectivo y cuantitativo, se incluyeron 210 urocultivos con contajes superiores a 10^5 UFC/mL de algún tipo de enterobacteria. La información se obtuvo de las historias clínicas y registros de los resultados de urocultivos durante ese periodo de tiempo. Se exploró la relación entre variables sociodemográficas y clínicas vs procedencia extra o intrahospitalaria de la ITU. Los resultados obtenidos demostraron que el 91,4% de las ITU fueron adquiridas en la comunidad. *E. coli* productora de BLEE fue la bacteria más frecuente en 182 (86,7%) de los casos; al explorar las asociaciones entre el resultado de urocultivo y las variables de antecedentes clínicos de la población estudiada, se encontró relación

significativa con la edad ($p=0,036$), el antecedente de diabetes (0,045) y presencia de catéter urinario (0,019). En conclusión, la población estudiada mostró una alta frecuencia de infecciones urinarias por *E. coli* BLEE positiva en la comunidad; y la misma estuvo asociada a características clínicas y epidemiológicas como lo reseña el autor. En tal sentido, es importante conocer la situación epidemiológica de las ITU ocasionadas por enterobacterias BLEE positivas, para contribuir con el esclarecimiento del panorama local de la resistencia microbiana.

Gutiérrez (2020), se propuso determinar los factores clínicos y epidemiológicos que se asocian a la infección del tracto urinario por agentes BLEE en pacientes geriátricos del Hospital III Suárez-Angamos para el periodo noviembre del 2018 a octubre del 2019. La población estuvo conformada por 111 casos y controles. Los casos fueron pacientes del hospital, con edad mayor o igual a 65 años con diagnóstico clínico y confirmado por urocultivo de infecciones urinarias (ITU) por agentes BLEE. El estudio fue de tipo retrospectivo-documental, los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas; se aplicó instrumento de recolección de datos con criterios de inclusión y exclusión. Entre los resultados destaca el hallazgo de *E. coli* productora de BLEE en un 82% en la población de estudio. Se encontró que la urolitiasis incrementa en 2,46 veces la posibilidad de ITU BLEE, el uso de sonda Foley la incrementa 2,51 veces, y la antibioticoterapia previa aumenta 5,59 veces la posibilidad del desarrollo de ITU por *E. coli* productora de BLEE. Se concluye que la antibioticoterapia previa, el uso de la sonda Foley y la litiasis renal son factores de riesgo para la ITU por agentes BLEE en la población geriátrica.

Pérez (2019), se planteó estudiar los factores asociados a infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de BLEE en el servicio de emergencia del Hospital Luis Negreiros Vega en Lima-Perú. El autor planteó un estudio observacional y retrospectivo de corte transversal. Para ello incluyó pacientes con diagnóstico de infección urinaria y urocultivos positivos para *E. coli* desde octubre a noviembre de 2018. A partir de dicha población y mediante criterios de exclusión e inclusión,

seleccionaron 50 casos que fueron los pacientes con urocultivos positivos a *E.coli* BLEE y 50 controles que presentaban urocultivo de *E. coli* no-BLEE. Del análisis de los datos se encontraron los siguientes resultados: hubo asociación significativa con *E. coli* BLEE positiva y las variables antibioticoterapia previa (OR: 9.33; p=0.000), hospitalización previa (OR: 3.765, p=0.006), sondaje vesical permanente (OR: 5.268, p=0.0259); así como, ITU recurrente (OR: 8.500, p=0.000). En este estudio no se encontró asociación de ITU por *E. coli* BLEE positiva y diabetes mellitus (OR: 1.897, p=0.137).

Guzmán y cols. (2019), realizaron un estudio con el objetivo de caracterizar los aislamientos de *E. coli* multi-resistentes causantes de ITU adquirida en la comunidad y detectar los posibles riesgos de infección por cepas BLEE. Los autores evaluaron un total de 103 cepas de *E. coli* recolectadas entre enero-junio de 2014 en el Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre en Venezuela. Las muestras de orina provenían de 20 hombres y 83 mujeres con diferentes edades (entre 12-70 años) con signos y síntomas de ITU-AC. Los mismos se agruparon en ITU complicadas y no complicadas. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana comprendieron, detección de BLEE por el método de difusión del disco combinado de acuerdo a los lineamientos del CLSI. La detección e identificación de los genes codificadores de betalactamas se realizó por PCR y PCR-RFLP. Se consideraron diferentes factores de riesgo, como el uso de tubo nasofaríngeo, catéter de Foley, enfermedad renal crónica, uso de tratamiento inmunosupresor, embarazo, ITU menos de 1 año, tratamiento antimicrobiano previo (3 meses), hospitalización previa (3 meses), diabetes y edad mayor a 60 años. Entre los resultados, resalta las altas tasas de resistencia a los antibióticos de uso frecuente para ITU como, ampicilina (96,1%), cefalotina (59,4%) y ampicilina- sulbactam (24,8%), amoxicilina-clavulanato (25,9%), trimetoprim-sulfametoaxole (39,6%) y ciprofloxacina (29,7%). La frecuencia de BLEE fue de 20,4% en este estudio. La edad mayor a 60 años, ITU complicada y cateterismo urinario se asocian a ITU ocasionadas por *E. coli* BLEE positiva y multirresistente. La alta circulación de cepas multirresistentes en la comunidad tiene

gran importancia epidemiológica y requiere la intervención para prevenir la diseminación de este tipo de cepas.

Chipa (2019), determinó las comorbilidades asociadas a pacientes con infección del tracto urinario causada por *E. coli* BLEE positiva, en el servicio de medicina interna del Hospital de Vitarte en el periodo 2017-2018 en Lima-Perú. La población estuvo constituida por una muestra de 114 pacientes, divididos a su vez en 57 casos y 57 controles. El procedimiento se basó en la recolección de información mediante la revisión de historias clínicas y ficha de recolección de datos. Se utilizó procesos estadísticos con medidas de tendencia central y de dispersión con análisis bivariado y multivariado. En los resultados se obtuvo que la mediana de la edad de la población con infección del tracto urinario fue de 66 años, siendo el género femenino más afectado (79,82 %, n=23). En relación a los que presentaron *E. coli* BLEE positivo, la edad tuvo una mediana de 64 años con 43,48 % del género masculino. En referencia a las comorbilidades se obtuvo que un 43,48 % presentó obstrucción urinaria, el 55,56 % reveló incontinencia urinaria y el 61,02% mostró diabetes mellitus; por otra parte, 65% de la población padeció obesidad, 57,14 % eran hipertensos y 62,71 % tenían como antecedente ITU recurrente. En conclusión, se observó que la diabetes mellitus y la ITU recurrente fueron comorbilidades independientemente asociadas a la ITU por *Escherichia coli* BLEE positivo, siendo la ITU recurrente la comorbilidad asociada a la forma multivariada ajustada a diabetes mellitus. Se justifica la razón de interés de esta investigación por la relación entre las comorbilidades que se pueden asociar a *Escherichia coli* productora de BLEE.

Antecedentes Históricos o Epistemológicos

El género *Escherichia* fue descrito por primera vez por el pediatra y microbiólogo alemán Theodor von Escherich, quien aisló esta bacteria en 1885 durante su investigación sobre la microbiota en las deposiciones de niños y neonatos sanos, para establecer su rol en el diagnóstico y enfermedad. Para 1885 publicó los resultados de sus estudios, en el cual describe el aislamiento y caracterización de bacterias de rápido crecimiento con forma de varas cortas y delgadas, a las cuales llamo *Bacterium coli commune*. Posteriormente, en 1919 Castellani y Chalmers, en honor de su descubridor, la denominaron *Escherichia coli* (Barreto, 1997).

En 1933 se reveló que ciertos serotipos estaban implicados en epidemias de diarreas pediátricas. Para el año 1944 Kauffman propone un esquema de clasificación para diferenciar los tipos de *E. coli* comensales de los patógenos. (Hernández, 2010). En base a la clasificación serológica, actualmente se reconocen 6 patotipos diferentes de *E. coli*. las cuales son: *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteroagregativa (ECEA), *E. coli* enteroinvasiva (ECEI) y *E. coli* difusamente adherente (ECDA) (Hernández, 2010).

Entre los serotipos que causan enfermedades extraintestinales se citan: *E. coli* septicemias (ECSEP), *E. coli* meningitis (ECMEN) y *E. coli* uropatógena (ECUP) (Hernández, 2010).

Hacia la década de los 90's la industria alimentaria también reconoció la importancia de *E. coli* como causa de morbilidad y mortalidad asociada a brotes de enfermedad transmitida por alimentos (ETA), y desde entonces, este microorganismo ha sido utilizado como indicador de contaminación fecal en el agua y en la leche (Huerta, 2022).

En 1928 se sucedió el descubrimiento de la penicilina por el científico Alexander Fleming, fue una era caracterizada por el desarrollo de la farmacología; no obstante, veinte años después se produce la aparición de la primera betalactamasa en

E. coli, identificada por Abraham y Chain. La primera betalactamasa mediada por plásmidos fue descrita en el año 1965 y se denominó TEM-1, ésta se diseminó rápidamente a otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Tiempo después fue descubierta la betalactamasa SHV-1 sulfihidrilo-variable. Para el año 1983 en Alemania se descubre el tipo SHV-2 a partir de un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* capaz de hidrolizar las oxymino-cefalosporinas (ceftazidima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefotaxima) y aztreonam (Candia, 2016).

Un nuevo tipo de BLEE aislada de enterobacterias hizo su aparición en 1989 de forma simultánea en Alemania, Argentina y Francia, fueron llamadas CTX-M, se comprobó que no tenían relación alguna con las BLEE descritas hasta ese momento, es decir, eran filogenéticamente diferentes a las TEM y SHV (Morejón, 2013).

Bases Teóricas

Generalidades de Escherichia coli

Escherichia coli es una enterobacteria que habita normalmente el tracto gastrointestinal de seres humanos y animales sin causar enfermedad. Desde el punto de vista morfológico son bacilos gramnegativos, con dimensiones aproximadas de 1,1 – 1,5 μm de ancho por 2,0 – 6,0 μm de largo. Son bacterias no esporuladas y poseen flagelos peritricos. *E. coli* son anaerobios facultativos, presentan un metabolismo fermentativo y oxidativo; son fermentadores de la glucosa y lactosa. Producen la enzima catalasa, son oxidasa negativa y productoras de indol a partir de triptófano; además reducen nitratos a nitritos. Estos bacilos gramnegativos, poseen mecanismos de adhesión como fimbrias y flagelos peritricos, que le permiten movilizarse y fijarse a receptores específicos de las células (Murray, 2007)

Taxonómicamente, *E. coli* se ubica en la familia *Enterobacteriaceae* (Tabla 1).

Tabla 1. Taxonomía de *Escherichia coli*

Dominio	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Clase	Gamma-proteobacteria
Orden	Enterobacterales
Familia	Enterobacteriaceae
Género	<i>Escherichia</i>
Especie	<i>Escherichia coli</i>

Fuente: Ordoñez, 2015.

Mecanismos de patogenicidad y virulencia de *Escherichia coli*

Es importante diferenciar los términos de patogenicidad y virulencia, la patogenicidad es la capacidad o incapacidad de un microorganismo para producir enfermedad, esto es una característica intrínseca del microorganismo y no depende únicamente del patógeno, sino también del hospedero; mientras que la virulencia se define como la dosis o número de microorganismos que son necesarios para que desencadenen la enfermedad en un tiempo determinado (Rivas y Luque, 2013).

Para que las bacterias puedan desarrollar su acción patógena es necesario el contacto con la superficie del hospedero a través de una puerta de entrada, colonicen el epitelio y resistan la acción del sistema inmune. Deben penetrar los epitelios para llegar a los tejidos, multiplicarse en los mismos y producir alteraciones o lesiones (Rivas y Luque, 2013).

Escherichia coli posee numerosos factores de virulencia especializados que se pueden clasificar en dos categorías generales: adhesinas y exotoxinas. Las adhesinas

son moléculas de la superficie bacteriana, entre estas se encuentra la intimina, la cual es una proteína de membrana externa, codificada por el gen *eae*, produce extensas lesiones de adhesión y borrado en las células del colon como resultado de la adherencia íntima del microorganismo a las células epiteliales (Rivas y Luque, 2013).

Por otra parte, las exotoxinas son proteínas solubles excretadas por bacterias, poseen efectos tóxicos a distancia sobre algunas células del hospedero, en los que se encuentran receptores apropiados. Dentro de las exotoxinas se pueden citar, las toxinas termoestables, estas son péptidos pequeños que induce la secreción actuando sobre la guanilato ciclasa del enterocito. La toxina shiga es el principal determinante de patogenicidad de ECST, su síntesis está relacionada con la presencia de un bacteriófago Stx que esta insertado en el genoma bacteriano. Las enterohemolisinas se expresan en muchas de las cepas ECEH, y es una proteína perteneciente a la familia de las citolisinas formadoras de poro; la lisis de los eritrocitos libera los grupos hemo, moléculas necesarias para promover el crecimiento de este patógeno (Rivas y Luque, 2013).

Otro conjunto importante de toxinas son las termolábiles LT-I y LT-II, son toxinas muy parecidas a la toxina colérica que provoca un cuadro característico de diarrea acuosa y está compuesta por una subunidad catalítica denominada A y 5 subunidades llamadas B cuya función es la de ligarse a receptores celulares del enterocito. La TL-I ha sido encontrada en cepas aisladas de animales y humanos, mientras que la TL-II se encuentran fundamentalmente en aislados de animales y muy rara vez de humanos, nunca se ha asociado con patología (Rivas y Luque, 2013).

***Escherichia coli* uropatógena**

La ECUP es la causa principal de infecciones del tracto urinario, generalmente poseen una cantidad heterogénea de genes de virulencia. La capacidad de las ECUP para unirse a los tejidos del hospedero es uno de los factores primordiales que facilitan la colonización del tracto urinario, permitiendo que las bacterias resistan el flujo

masivo de orina y la entrada de células efectoras del sistema inmune, promoviendo la invasión de las mismas. Los factores de virulencia de estas bacterias son principalmente de dos tipos, el primero relacionado con las moléculas que se encuentran en la superficie celular, que desempeña funciones de adhesión, invasión de tejidos, formación de biopelículas y la inducción de citosinas; en segundo lugar, los factores que se localizan dentro de la célula bacteriana que son exportados al sitio de la infección (Sanz, 2021). La primera función la realizan los pili de tipo 1 y las adhesinas fimbriales que se encuentran en la superficie celular, además, poseen la capacidad de formar biopelículas e inducción de citosinas. La parte distal del pili 1 está compuesta por 2 adaptadores (las proteínas FimF y FimG) y la adhesina unida a manosa, FimH. Esta adhesina FimH, es la responsable de la adherencia del microorganismo a las glucoproteínas que se encuentran en el epitelio de la vejiga, y se encargan de la unión de la bacteria al hospedero (López, 2018). La segunda función la realizan la alfa hemolisina (HlyA), el factor citotóxico necrotizante tipo 1 y la toxina secretada autotransportadora, que se forman dentro de la célula bacteriana, cumplen con la función de inducir la lisis de las células hospedera (López, 2018).

Patogenia de la infección urinaria por Escherichia coli uropatógena

La patogenia comprende la serie de eventos que intervienen desde que el agente infeccioso entra en contacto con las células del hospedero. En este contexto, las cepas *E. coli* uropatógena poseen la capacidad de propagarse a tejidos profundos, luego de que se interrumpe la integridad celular, de esta manera obtiene acceso a los nutrientes dentro de la célula hospedera. Este medio de propagación se da a través de la expresión de la alfa hemolisina (HlyA) también denominada “toxina formadora de poros”, que produce la lisis celular una vez que se inserta en la membrana celular del hospedero, ocasionando que se libere hierro y nutrientes que favorecerán el crecimiento del patógeno microbiano (Ávila, 2019).

Por otra parte, el factor citotóxico necrotizante tipo 1, conduce a una activación de las Rho GTPasas, que provocan cambios celulares, basados en reordenamiento del citoesqueleto de actina de la célula hospedera, provocando la apoptosis de las células de la vejiga y estimulando su exfoliación. En el mismo orden de ideas, la UPEC posee la toxina secretada auto-transportadora, la cual es de naturaleza proteica; se caracteriza por tener efectos citopáticos en riñón y vejiga; además estas cepas se asocian a pielonefritis (López, 2018).

Cabe destacar que la ECUP puede ocasionar diferentes tipos de infecciones de las vías urinarias, con signos y síntomas específicos según la parte de las vías urinarias que esté afectada. La capacidad de virulencia de la ECUP y la presencia de factores predisponentes como, edad, género, estado inmunológico, malformaciones renales, entre otros, determinan diferentes formas clínicas de presentación, entre las que destacan: la pielonefritis, cistitis o uretritis, con evolución aguda o crónica (Ávila, 2019).

www.bdigital.ula.ve

Manifestaciones clínicas de las ITU

El tracto urinario es un sistema cerrado y totalmente estéril, encargado del drenaje de orina desde los riñones almacenándose en la vejiga y, finalmente expulsado al exterior por la uretra. Existen varios mecanismos que permiten la esterilidad del tracto urinario, por el contrario, una alteración producirá una infección. Las ITU se definen como la colonización de microorganismos en el tracto urinario, ocasionando una patogenia en la mayoría de los casos (Lozano, 2003).

Las ITU pueden clasificarse desde el punto de vista anatómico en:

- ITU bajas: se incluyen la cistitis, uretritis no gonocócicas y prostatitis agudas.
- ITU altas: se pueden incluir la pielonefritis, pionefritis o absceso renal.

Las manifestaciones clínicas de las ITU de vías bajas, incluyen síntomas como síndrome miccional (disuria o poliaquiuria), acompañado de dolor suprapúbico, orina

maloliente y en ocasiones puede aparecer hematuria. En los hombres se puede presentar dolor fuerte al orinar, aumento de la urgencia urinaria, inflamación en el área de la ingle o del pene, secreciones, acidez de la orina y dolor durante las relaciones sexuales.

Las mujeres presentan los siguientes síntomas: aumento de la urgencia urinaria, fiebre y escalofríos, mareos y vómitos, secreciones vaginales, dolor abdominal, dolor pélvico y enfermedades pélvicas (Lozano, 2003).

En casos de ITU alta, se describen molestias a nivel renal y urinario, síndrome miccional. Particularmente en la pielonefritis se presenta un dolor lumbar unilateral, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y en algunos casos se puede observar hematuria (Jiménez y cols., 2017).

Por otro lado, una clasificación de las ITU de gran utilidad desde el punto de vista clínico es la que distingue entre tipos complicadas o crónicas y no complicadas o agudas.

- Complicadas: son aquellas que aparecen en niños, embarazadas, portadores de sonda urinaria, pacientes con alteraciones estructurales o funcionales del tracto urinario como, presencia de cálculos, obstrucción, anomalías anatómicas o algún cuerpo extraño. También se incluyen aquí las causadas por patógenos resistentes a los antibióticos y las ITU recurrentes (Hernández, 2010).
- No complicadas: son aquellas en las cuales no se incluyen ningún criterio de las complicadas (Lozano, 2003).
- La bacteriuria asintomática: se define por la presencia de un recuento cuantitativo $> 10^5$ UFC/mL, en dos urocultivos consecutivos de uropatógenos en mujeres y en un único urocultivo en varones y embarazadas con orinas obtenidas de forma adecuada, sin que existan síntomas clínicos de infección del tracto urinario; cabe destacar que sus mecanismos patológicos, así como su etiología, son pocos descritos, aunque se observa mayor incidencia en mujeres. *E. coli*

procedentes del aparato digestivo son la causa más frecuente de las bacteriurias asintomáticas en la edad adulta (García, Castillo y Salazar, 2014).

Se han planteado múltiples teorías sobre la importancia de las ITU asintomáticas, entre estas, su influencia en el estado de salud y su posible progresión hacia la aparición de infecciones urinarias sintomáticas, ya que el que produzcan o no sintomatología va a depender de la interrelación entre los mecanismos de defensa del propio huésped y de la virulencia de los microorganismos (García y cols., 2014).

Por último, cuando las ITU se producen de forma recurrente se pueden clasificar en recidivas y reinfecciones. En las recidivas, la infección es debida al mismo germen que produjo la primera infección, y suele ocurrir por lo general entre una y dos semanas después de finalizar el tratamiento. Estas pueden ser debidas a la persistencia del microorganismo en el tracto urinario, a un tratamiento inadecuado o muy corto, anomalías genitourinaria o simplemente al acantonamiento de los microorganismos en cierta zona de protección. Las reinfecciones son mucho más frecuentes que las recidivas, estas se producen por un mismo microorganismo que persiste en la vagina o intestino (Hernández, 2010).

Epidemiología de las ITU

Las ITU son infecciones muy comunes en la atención primaria de salud en el adulto. La etiología infecciosa más frecuente es *E. coli* (> 80% de los casos) seguida de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus* spp, entre otros (Marrache, 2021).

Las ITU se presentan principalmente en mujeres sin enfermedades de base u otras complicaciones. La incidencia de ITU es superior a la observada en hombres, se calcula que entre el 50 y el 60% de las mujeres adultas tendrá al menos un episodio de ITU en su vida. El mayor pico de incidencias de ITU se observa en mujeres en las edades de

máxima actividad sexual, generalmente entre las edades de 18- 39 años (Nemyrovsky, López, Pryluka, Vedia, Scapellato, Colque y cols., 2020).

Por otro lado, las ITU también son muy comunes en niños, en hombres y mujeres de edad avanzada, con complicaciones urológicas y hospitalizaciones. Los estudios epidemiológicos han demostrado que 15-20% de las mujeres de 65-70 años y 20-50% de las mayores de 80 años tienen bacteriuria. La incidencia de infecciones urinarias en la etapa postmenopausia varía entre 10 y 30% (Nemyrovsky y cols., 2020).

Factores predisponentes de las ITU

Los factores predisponentes son aquellos que aumentan en una persona el riesgo de presentar una afección o enfermedad. Los factores predisponentes para el desarrollo de ITU en las mujeres son: la postmenopausia y la edad avanzada. En la edad avanzada es muy común ver ciertas condiciones asociadas como lo son la incontinencia urinaria, el sondaje, la comorbilidad y la disminución de la respuesta inmunológica relacionada con la edad y la alteración de las defensas naturales (Jiménez, Carballo y Chacón, 2017).

Durante el embarazo aumenta también el riesgo de ITU, debido a factores hormonales, como el aumento de la progesterona; los cambios anatómicos como el crecimiento de los riñones por el aumento del flujo sanguíneo y aumento del peso del útero por la gestación ocasionando presión sobre la vejiga (Marrache, 2021).

Por otra parte, las ITU se pueden asociar con diversas comorbilidades, como la diabetes, ésta es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica. En estos pacientes las ITU son más frecuentes, severas y complicadas. Otras alteraciones estructurales o funcionales que pueden predisponer a una ITU son la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica (Castro, 2016).

El uso de antibióticos y la hospitalización previa, así como el uso de catéter urinario y sonda vesical aumentan el riesgo de bacteriuria, cistitis e ITU recurrente; así como presencia de cepas BLEE (Gutiérrez, 2020).

Resistencia Bacteriana

La resistencia bacteriana se define como la capacidad que tienen las bacterias para evadir la acción bacteriostática o bactericida de los antimicrobianos. Esta circunstancia surge esencialmente por la presión selectiva generada por el uso de los antimicrobianos. Este fenómeno ha sido reconocido en todo el mundo como un problema de salud pública, debido a la aparición y propagación de diferentes mecanismos de resistencia. En consecuencia, la falta de opciones terapéuticas para la curación clínica del proceso infeccioso aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad tanto a nivel hospitalario como en la comunidad (Sanz, 2021).

La resistencia a los antimicrobianos puede ser natural o adquirida; la resistencia natural es una característica propia de todas las bacterias de una misma especie hacia algunas familias de antibióticos. Por otro lado, la resistencia adquirida resulta de alteraciones en la composición genética habitual que provoca cambios en un microorganismo inicialmente susceptible, ésta puede estar asociada a mutaciones genéticas o a la adquisición de genes de resistencia mediante mecanismos de transferencia genética como plásmidos o transposones (Pimentel, 2018).

Uno de los grupos de antibióticos principalmente utilizados en la actualidad y con gran significancia clínica es el llamado grupo de los betalactámicos, los cuales son ampliamente utilizados para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, debido a su baja toxicidad y su amplio espectro de acción (Hernández, 2010).

La resistencia bacteriana está dada por mecanismos de acción generados por la bacteria dentro de los que se incluyen: alteración de la permeabilidad de la pared, modificación del sitio blanco de acción y la producción de enzimas inactivadoras. La producción de betalactamasas es el mecanismo de resistencia más importante frente a los antibióticos betalactámicos; estas son enzimas de naturaleza proteica cuya síntesis está controlada a nivel cromosómico o bien transferido por plásmidos (Pimentel, 2018).

Actualmente se han descrito más de 200 tipos de betalactamasas, las cuales son clasificadas de acuerdo a dos sistemas, el esquema de Ambler y el de Bush- Jacoby-

Madeiros. La clasificación de Ambler posee cuatro clases: A, B, C y D, está basada en la similitud de los aminoácidos y no toma en cuenta las características fenotípicas; en esta clasificación la clase B son metalo-lactamasas y el resto son serino-lactamasas. Con respecto a la clasificación de Bush- Jacoby-Madeiros, ésta se basa en la similitud funcional y la característica de inhibición o no inhibición por el ácido clavulánico. Según esta clasificación la mayoría de las BLEE son derivadas de TEM-1, TEM-2 ó SHV-1, las cuales difieren entre sí de sus orígenes por unos aminoácidos. En general, éstas pertenecen a la clase molecular A y son inhibidas por el ácido clavulánico. Presentan actividad frente a bencilpenicilinas, amino-, carboxi y ureido-penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido (cefazolina, cefalotina, cefuroxima, cefamandol). Ninguna de estas betalactamasas hidroliza cefalosporinas de tercera generación, cefamicinas, monobactams o carbapenemas (Rivas y cols., 2013; Hernández, 2010).

La betalactamasa TEM-1, es capaz de hidrolizar penicilinas y cefalosporinas, proporcionando resistencia a la bacteria frente a estos antibióticos; por el contrario, presenta una actividad insignificante frente a las cefalosporinas de amplio espectro. La betalactama TEM-2, tiene una mayor actividad, excepto frente a meticilina y cefazolina; por su parte la SHV-1 inhibe a las aminopenicilinas como a las incipientes cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas. La SHV-2, es capaz de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam (Morejón, 2013).

De igual forma existen otros tipos de BLEE que difieren filogénicamente de TEM y SHV, como lo son las CTX-M y las carbapenemasas tipo OXA. La familia OXA hidroliza betalactámicos de espectro reducido, cloxacilina, meticilina y oxacilina. Son débilmente inhibidas por el ácido clavulánico y pertenecen a la clase D. Originalmente las BLEE tipo OXA fueron descubiertas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Pero en la actualidad se pueden encontrar en Enterobacterias como OXA-1 que ha sido encontrada entre 1-10% de los aislamientos de *E. coli* (Rivas y cols., 2013).

A principios de 1989, se informó de un aislamiento clínico de una cepa de *Escherichia coli* resistente a cefotaxima, la cual es productora de una BLEE no TEM, no SHV denominada CTX-M-1, en referencia a su mayor actividad frente a cefotaxima. Las enzimas CTX-M están reemplazando epidemiológicamente a las TEM y SHV, aumentando el porcentaje de aislamientos en pacientes comunitarios (Hernández, 2010).

Existe otro grupo de BLEE que son poco frecuentes y no presentan una relación clara con la familia de betalactamasas ya establecidas hasta el momento; se caracterizan por hidrolizar más eficazmente a la ceftazidima que a otros betalactámicos. Entre estas se encuentran las betalactamasas de tipo ITR, como PER (*Pseudomonas* Extended Resistance) (Hernández, 2010).

La aparición de bacterias productoras de BLEE ha dificultado enormemente el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas; ya que no solo presentan resistencia a la mayoría de los betalactámicos, sino que también estos microorganismos portan plásmidos con genes de resistencia a otras familias de antimicrobianos. En consecuencia, se observan altas tasas de resistencia entre microorganismos que circulan en los hospitales, siendo responsables de brotes y el aumento de la morbilidad y mortalidad nosocomial (Hernández, 2010).

Métodos de detección de betalactamasas

Los métodos diseñados para detectar microorganismos productores de BLEE están basados en la propiedad de estas enzimas de ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas. Lo primero es detectar fenotipos compatibles con la presencia de BLEE realizando un análisis del perfil de sensibilidad a los diferentes antimicrobianos, siguiendo los criterios habituales de lectura interpretada del antibiograma (Hernández, 2010).

El CLSI recomienda utilizar métodos de cribado como la técnica de difusión del disco para determinar la susceptibilidad antimicrobiana, seguidos de métodos de confirmación como la confirmación fenotípica por la técnica del doble disco (CLSI, 2022).

En la prueba de susceptibilidad antimicrobiana (PSA) se considerará posible presencia de BLEE cuando el diámetro del halo de inhibición presente los siguientes valores para los antibióticos cefpodoxima ($\leq 17\text{mm}$), ceftazidima ($\leq 22\text{mm}$), aztreonam y cefotaxima con ($\leq 27\text{mm}$), o ceftriaxona ($\leq 25\text{mm}$). Utilizando más de uno de estos antibióticos, se aumenta la sensibilidad. En caso de la técnica de dilución en agar, se sospechará la presencia de BLEE cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) sea $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ para todos los antibióticos ensayados, excepto cefpodoxima cuya CMI será $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ (CLSI, 2022).

Para la confirmación fenotípica, el CLSI recomienda usar discos de cefalosporinas con ácido clavulánico y sin ácido clavulánico; una diferencia $\geq 5 \text{ mm}$ entre el halo de inhibición del disco de cefalosporina y su respectivo disco cefalosporina/clavulánico confirma la existencia de BLEE. También se puede utilizar el método de microdilución en caldo, en este caso una diferencia ≥ 3 diluciones entre la CMI de la cefalosporina probada sola y con ácido clavulánico confirma la presencia de BLEE (CLSI, 2022).

Por otro lado, la técnica de difusión con doble discos es ampliamente utilizada en el laboratorio de microbiología, consiste en colocar un disco de amoxicilina/clavulánico (20/ 10 μg) en el centro de una placa de Mueller-Hinton a una distancia de 20 mm de otros discos con ceftazidima (30 μg), cefepime (30 μg) y aztreonam (30 μg). La distorsión en algún halo de inhibición pone en evidencia la presencia de BLEE (CLSI, 2022).

Operacionalización del evento de estudio

Las variables del evento de estudio se operacionalizaron para convertir los conceptos abstractos en empíricos, es decir, que puedan ser medibles (Tablas 2, 3 y 4).

Tabla 2. Operacionalización del Evento de Estudio

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
<i>Escherichia coli</i> productora de BLEE	<i>Escherichia coli</i> son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, que pertenecen a la familia <i>Enterobacteriaceae</i> . Son patógenos oportunistas, cuando alcanzan los tejidos fuera del intestino, además, adquieren factores de virulencia especializados, tales como adhesinas, exotoxinas y enzimas como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE); estas son enzimas que se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación (Álvarez, 2010).	• Observación microscópica. • Metabolismo de carbohidratos y proteínas. • Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: Método de difusión de doble disco.
Dimensiones	Indicador	
• Presencia de <i>Escherichia coli</i> BLEE positiva • Ausencia de <i>Escherichia coli</i> BLEE positiva	Bacilos gramnegativos, extensión de crecimiento en unidades formadoras de colonias (UFC), fermentadores de glucosa y lactosa (+), oxidasa (-), catalasa (+), desaminación de la lisina (-), descarboxilación de la lisina (+), urea (-), citrato (-), motilidad (+), indol (+), ornitina (+), producción de gas (+) y ausencia de producción de H₂S. • Presencia de sinergia (distorsión de halos de inhibición) • Ausencia de sinergia.	

Fuente: Rojas y Sánchez, 2023.

Tabla 3. Operacionalización de factores epidemiológicos asociados

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
1) Edad 2) Género	1) Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento. 2) Condición de género que distingue entre dos posibilidades: masculino y femenino.	1) Edad actual del paciente al momento del diagnóstico con ITU por <i>E. coli</i> con BLEE. 2) Género que presenta el paciente.
Dimensiones	Indicador	
1) Edad en años 2) Características y rasgos del paciente.	1) 18-40 años 40-60 años más de 60 años 2) Femenino Masculino	

Fuente: Rojas y Sánchez, 2023

Tabla 4. Operacionalización de factores clínicos asociados

1.Evento	2.Definición Conceptual ¿Qué es?	3.Definición operacional ¿Cómo se mide?
1) Diabetes mellitus 2) ITU recurrente 3) Antibioticoterapia	1) Enfermedad que se produce cuando el páncreas no puede fabricar insulina. 2) Presencia de ITU > 3 episodios al año o presencia de ITU > 2 episodios en 6 meses. 3) Uso de cualquier tipo de antibiótico en los últimos 3 meses previos al diagnóstico actual de ITU y por un periodo mínimo de 48 horas.	1) Diagnóstico de diabetes mellitus. 2) Presencia de ITU >3 episodios al año o presencia de ITU >2 episodios en 6 meses en historia clínica de pacientes. 3) Cuestionario con preguntas cerradas.
Dimensiones	Indicador	
1) Presencia de diabetes mellitus en los pacientes. 2) ITU > 3 veces por año. ITU < 3 veces por año. 3) Utilizó algún antibiótico en los últimos 3 meses.	1) SI NO 2) SI NO 3) SI NO	

Fuente: Rojas y Sánchez, 2023.

Definición de términos

Antibióticos betalactámicos:

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años con la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; no obstante, progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones (Marin y Gudíol, 2003).

Bacteriuria asintomática (BA):

Es el desarrollo de un solo tipo de bacteria en la orina de individuos asintomáticos. Se requieren al menos dos urocultivos (UC) consecutivos en mujeres y uno solo en hombres con recuento $\geq 10^5$ UFC/mL, ya sea con sedimento urinario normal o patológico. En pacientes cateterizados, un solo espécimen con recuento $\geq 10^2$ indica la presencia de BA (Nemyrovsky y cols., 2020).

Sensible:

Indica que una infección puede ser tratada apropiadamente con un antibiótico con la dosis recomendada para inhibir su desarrollo, con una alta probabilidad de éxito terapéutico; sin embargo, se tendrá en cuenta algunos factores clínicos y epidemiológicos del paciente (Velasco, Araque, Araujo, Longa, Nieves, Ramírez, Sánchez y Velazco, 2008).

Intermedio:

Esta categoría señala que el antibiótico puede alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas, como es el caso de los betalactámicos y quinolonas. En el estado intermedio suele utilizarse los medicamentos en dosis elevadas para garantizar la efectividad antimicrobiana con un efecto terapéutico incierto (Velasco y cols., 2008).

Resistente:

Indica que el microorganismo no es inhibido por el antibiótico, por lo cual la bacteria ha generado factores de resistencia, asociándose a una falla terapéutica. Al ser un organismo multirresistente se deben realizar pruebas de susceptibilidad adicionales (Velasco y cols., 2008).

www.bdigital.ula.ve

Resistencia bacteriana:

La resistencia bacteriana se refiere a la capacidad de las bacterias para resistir los efectos de los antibióticos o sustancias diseñadas para eliminar o inhibir su crecimiento. Este fenómeno se desarrolla a través de diversos mecanismos, como mutaciones genéticas o adquisición de genes de resistencia, y representa un desafío significativo en el tratamiento de infecciones, ya que reduce la eficacia de los antibióticos comúnmente utilizados. La resistencia bacteriana es un problema global de salud pública que destaca la necesidad de prácticas juiciosas en el uso de antibióticos y el desarrollo constante de nuevas estrategias terapéuticas (Rodríguez, 2019).

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

El tipo de investigación se refiere a lo que se quiere saber sobre el fenómeno a través del objetivo general y la delimitación del tema. La investigación analítica consiste en analizar un evento y comprenderlo en términos de sus aspectos. El presente trabajo se inscribe en una investigación analítica, ya que se quiere conocer si existe relación entre las variables del evento de estudio.

Diseño de Investigación

El diseño de investigación son estrategias que se utilizan para la recolección de los datos y así responder a la pregunta de investigación. En esta investigación el diseño planteado es de campo, tipo contemporáneo, y en cuanto a la amplitud de la información bajo un enfoque bivariable.

Muestra poblacional

La “n” muestral es no probabilística por conveniencia, para el desarrollo experimental. Se recibieron 63 cepas de *E. coli* de origen urinario de adultos comunitarios con sintomatología clínica de ITU, las cuales fueron obtenidas de cuatro laboratorios privados de la ciudad de Mérida, cedidas por las Licenciadas: Aurora Longa, Judith Velasco, María Evelyn Alviárez y Clara Díaz, durante el periodo octubre 2022-febrero 2023.

Unidad de Investigación

De la muestra poblacional se seleccionaron 52 cepas de *E. coli*, las cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Cepas provenientes de adultos con sintomatología clínica de infección urinaria.
- Procedentes de la comunidad.
- Con información clínico-epidemiológica de interés para los autores del trabajo de investigación (Anexo 1).

Los datos se obtuvieron de una fuente secundaria, respetando la confidencialidad de los pacientes, quienes concurrieron libremente por indicación médica a realizarse las pruebas analíticas en los diferentes laboratorios privados del Municipio Libertador, Mérida-Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

Sistema de variables

Las variables no se sistematizaron en variables dependientes e independientes, dado que esta investigación es de tipo analítica. Las variables relacionadas con esta investigación están representadas de acuerdo al objeto de estudio: cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, donde se consideró como criterio de análisis los factores clínicos y epidemiológicos asociados al objeto de estudio.

Instrumento de recolección de datos

La recolección de los datos correspondientes se llevó a cabo mediante una ficha contentiva de la información clínico-epidemiológicos de interés de cada paciente

(Anexo 1). De igual manera, se organizó todos los datos en una tabla con el formato Excel.

Materiales y Métodos

- Material propio de un laboratorio de Microbiología, además, microscopio, asa de platino calibrada, estufa a 35 °C, centrifuga, nevera y material fungible.
- Medios de cultivo: agar sangre, agar Mac Conkey, agar Mueller Hinton y agar cerebro corazón (BHI, por sus siglas en inglés).
- Cepas de referencia: cepa de referencia de la *American Type Culture Collection* (ATCC), *Escherichia coli* ATCC 25922 para el control de las pruebas de identificación y sensibilidad.
- Reactivos: equipo de tinción de Gram, reactivo de oxidasa (solución acuosa al 1% de diclorhidrato de tetrametil-p-fenilendiamina) y reactivo de Kovac's.
- Pruebas bioquímicas: agar Kliger (KIA), agar Lisina hierro (LIA), medio motilidad-Indol-Ornitina (MIO), agar citrato de Simmons y agar urea
- Otros: patrón de Mc Farland 0,5 y discos de antibióticos amoxicilina/ácido clavulánico 10 µg, ceftazidime 30 µg, cefepime 30 µg, nitrofurantoina 300 µg, ciprofloxacina 5 µg, gentamicina 10 µg y fosfomicina 200 µg + 50 µg de G-6-fofato.

Procedimientos de la investigación

La identificación de *Escherichia coli* productora de BLEE, así como su sensibilidad antimicrobiana se realizó en el Laboratorio de Diagnóstico e

Investigaciones Microbiológicas “Prof. Celina Araujo de Pérez” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

Las cepas fueron admitidas en agar conservación y almacenadas bajo condiciones de temperatura ambiente. A continuación, se describe los pasos del proceso analítico (Figura 1):

1. **Activación de las cepas de *Escherichia coli*:** para su activación se agregó 2 ml de caldo BHI a cada tubo de agar conservación que contenían las cepas de estudio, y se incubaron durante 2 horas bajo condiciones de aerobiosis a 37 °C.
2. **Subcultivo:** a cada cepa se le realizó un subcultivo tanto en agar sangre (AS) como en agar Mac Conkey (MK), la inoculación se realizó por la técnica de siembra sobre superficie, con el fin de obtener colonias aisladas. Posteriormente se procedió a la incubación de los medios de cultivo sembrados en condición de aerobiosis a 37 °C durante 18-24 horas.
3. **Revisión de cultivo:** se realizó la observación del crecimiento de las cepas, verificando su viabilidad y pureza. Se registraron también las características metabólicas observadas en agar MK (fermentación de lactosa).
4. **Repique en medio básico:** a partir del crecimiento de las cepas en agar MK, se realizó un repique en agar BHI incubando en condiciones de aerobiosis a 37 °C durante 18-24 horas.
5. **Identificación bacteriana:** a partir del agar BHI se realizó la prueba de oxidasa y la inoculación en medios de cultivo diferenciales como: KIA, LIA, MIO, agar citrato y agar urea. Posteriormente la batería bioquímica se incubó en aerobiosis a 37 °C durante 18-24 horas. Al cabo de este tiempo se procedió a realizar la interpretación de cada prueba, y los resultados se plasmaron en el libro de seguimiento y se cotejaron con la tabla de identificación (Ramírez y cols., 2006).
6. **Pruebas de susceptibilidad por el método de difusión del disco (Kirby-Bauer):** a partir del crecimiento de las cepas de *E. coli* en el agar BHI, se

preparó el inóculo en solución fisiológica estéril, para ello se tomaron dos asadas del crecimiento bacteriano y se mezcló logrando una turbidez comparable a el patrón 0.5 de McFarland; posterior se humedeció un aplicador estéril con la solución preparada y se sembró mediante la técnica de césped sobre una placa de agar Mueller Hinton (MH), se realizó el mismo procedimiento para la siembra en una segunda placa. En una placa se colocaron los discos de antibióticos: amoxicilina/ácido clavulánico, ceftazidime, cefepime, aztreonam e imipenem, en la segunda placa se colocaron los discos de nitrofurantoina, ciprofloxacina, gentamicina y fosfomicina para el estudio de la susceptibilidad a otros antibióticos (Figura 2).

7. **Detección de BLEE:** se realizó mediante la técnica de difusión de doble disco. Para lo cual se utilizó una placa con agar Mueller Hinton (MH) inoculada con la suspensión bacteriana previamente preparada, sobre la misma se colocaron los discos de amoxicilina/ácido clavulánico en una posición central, a una distancia de 20 mm se colocaron los discos de ceftazidime de un lado y el disco de cefepime del lado contrario; posteriormente se procedió a incubar a una temperatura de 35°C durante 18-24 horas (Figura 3).
8. **Lectura interpretada:** se realizó siguiendo los lineamientos del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2023), la misma consiste en la observación de la distorsión en la zona de inhibición alrededor del disco de amoxicilina/ ácido clavulánico provocada por la sinergia de las cefalosporinas a su alrededor, lo cual fue tomado como evidencia para la producción de BLEE. De igual manera se realizó la lectura de los demás antibióticos ensayados, con la ayuda de una regla milimetrada se midió el diámetro de cada halo que se generó en cada antibiótico. La interpretación de los halos se realizó utilizando las tablas confeccionadas por el CLSI y los resultados se expresaron mediante las categorías siguientes: sensible, resistente e intermedio (Tabla 5).

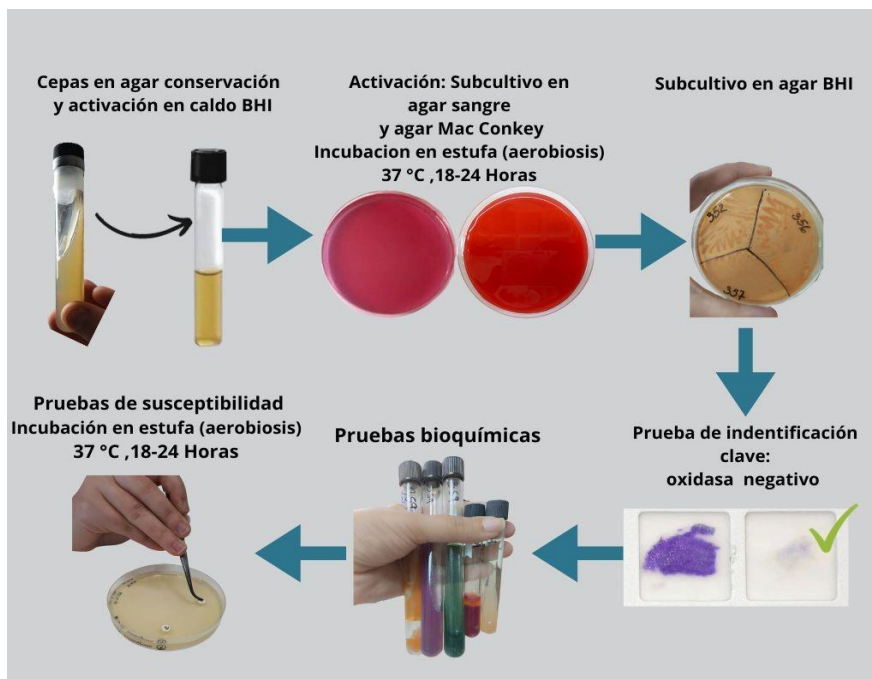


Figura 1. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de *Escherichia coli* a partir del agar conservación.



Figura 2. Procedimiento para la realización de la prueba de difusión del disco (Kirby-Bauer) a las cepas de *Escherichia coli*.

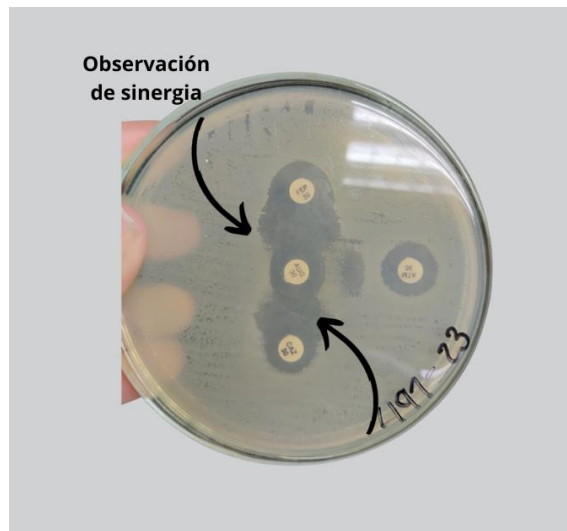


Figura 3. Detección fenotípica de cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE.



Figura 4. Cepa N° 5370 productora de BLEE.



Figura 5. Cepa N° 55-23 productora de BLEE.

www.bdigital.ula.ve



Figura 6. Cepa N° 351-23 productora de BLEE.

Tabla 5. Lectura e interpretación de los halos generados a los diferentes antibióticos ensayados.

Antibióticos	Sigla	Disco	Interpretación de las lecturas de los halos		
		Concentración del disco (µg)	S	I	R
Fosfomicina	FOF	200µg	≥ 16 mm	13-15 mm	≤ 12 mm
Amoxicilina/ Ác. clavulánico	AUG	30 µg	≥ 18 mm	14-17 mm	≤ 13 mm
Ceftazidime	CTX	30 µg	≥ 21 mm	18-20 mm	≤ 17 mm
Cefepime	CEP	30 µg	≥ 25 mm	19-24 mm	≤ 18 mm
Aztreonam	AZT	30µg	≥ 21 mm	18-20 mm	≤ 17 mm
Gentamicina	GN	10µg	≥ 18 mm	15-17 mm	≤ 14 mm
Ciprofloxacina	CIP	5µg	≥ 26 mm	22-25 mm	≤ 21 mm
Nitrofurantoina	NIT	00 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm

Fuente: CLSI (2023).

www.bdigital.ula.ve Diseño de Análisis

En esta investigación los datos recolectados fueron analizados bajo un enfoque cualitativo y cuantitativo. Para el análisis descriptivo se aplicó el programa estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 2022) y Excel; se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Por otro lado, se determinaron asociaciones estadísticas de las variables categóricas para lo cual se aplicó Chi cuadrado de Pearson, aceptándose como significativo cuando la $p < 0,05$. Los resultados del estudio se presentaron bajo la forma de tablas y gráficos.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Se procesaron 52 cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos provenientes de adultos de la comunidad, con infección del tracto urinario. Entre las características epidemiológicas de la población se destacan las siguientes: con respecto al género, 40 (76,9 %) individuos fueron del género femenino y 12 (23,1 %) del género masculino. En cuanto a la edad, los pacientes del estudio presentaron edades entre los 18 a 88 años, de los cuales el 59,6 % (n=31) se ubicó en grupo el etario mayor a 60 años y el 40,4 % (n= 21) entre 18-59 años.

Frecuencia de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE

De las 52 cepas de *E. coli* estudiadas, el 46,2% (n=24) resultó ser productora de BLEE y el 53,8 % (n=28) no productora de BLEE (Gráfico 1).

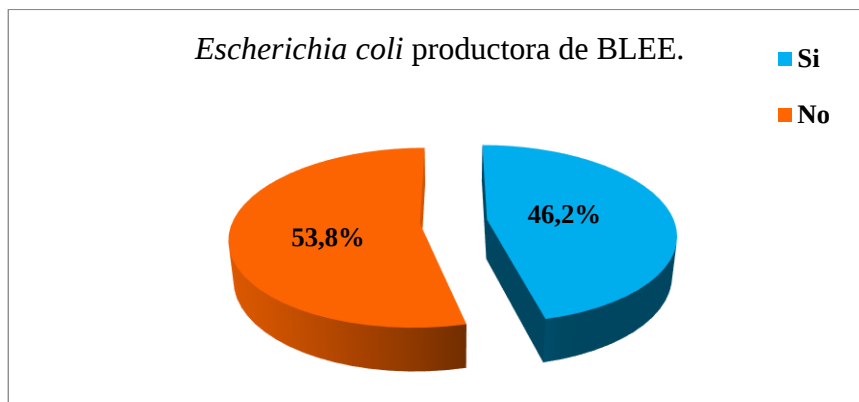


Gráfico 1: Frecuencia de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE en la unidad de estudio. Fuente: Instrumento de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).

***Escherichia coli* productora de BLEE relacionadas con el género**

Entre las características epidemiológicas, *E. coli* productora de BLEE se presentó en 15 mujeres que correspondió al 28,8 % de la muestra; mientras que, 9 (17,3 %) se detectó en el género masculino (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de 24 cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE de acuerdo al género.

Género	Productora de BLEE				Total	
	SI		NO			
	Fa	%	Fa	%	Fa	%
Femenino	15	28,8	25	48,1	40	76,9
Masculino	9	17,3	3	5,8	12	23,1
Total	24	46,2	28	53,8	52	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).
Fa: frecuencia absoluta

***Escherichia coli* productora de BLEE relacionadas con la edad**

En la unidad de estudio, se observó que la mayoría de las cepas de *E. coli* productora de BLEE provenían de pacientes con edad avanzada (mayores de 60 años) representando un 83,33% (20/24) (Tabla 7).

Tabla 7. Relación de 24 cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE de acuerdo a la edad.

Grupo de Edad	Productora de BLEE				Total	
	Si		No			
	Fa	%	Fa	%	Fa	%
< 30 años	1	1,9	3	5,8	4	7,7
30 - 39 años	1	1,9	7	13,5	8	15,4
40 - 49 años	1	1,9	1	1,9	2	3,8
50 - 59 años	1	1,9	6	11,5	7	13,5
60 - 69 años	6	11,5	7	13,5	13	25,0
70 - 79 años	9	17,3	4	7,7	13	25,0
80 años y más	5	9,6	0	0,0	5	9,6
Total	24	46,2	28	53,8	52	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).

Fa: frecuencia absoluta

***Escherichia coli* productora de BLEE relacionadas con antecedentes clínicos**

En la unidad de estudio, todas las cepas de *E. coli* productora de BLEE provenían de pacientes con uno o más antecedentes clínicos; siendo la infección del tracto urinario recurrente 17/24 (54,8 %) y la infección del tracto urinario previa 9/24 (52,9 %) los antecedentes clínicos más comunes, seguido de hipertensión arterial 8/24 (80 %) y antibioticoterapia previa 8/24 (66,7 %) (Tabla 8). No se observó asociación estadística entre el evento de estudio y los antecedentes clínicos.

Tabla 8. Relación de 24 cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE con antecedentes clínicos.

Antecedentes Clínicos	Productora de BLEE				Total		p
	Si		No				
	Fa	%	Fa	%	Fa	%	
Diabetes	3	100,0	0	0,0	3	5,8	0,092
Hipertensión Arterial	8	80,0	2	20,0	10	19,2	0,020
Enfermedad Renal Crónica	2	66,7	1	33,3	3	5,8	0,441
Uso de sonda vesical	2	100,0	0	0,0	2	3,8	0,208
Infección del Tracto Urinario previa	9	52,9	8	47,1	17	32,7	0,349
Infección del Tracto Urinario recurrente	17	54,8	14	45,2	31	59,6	0,107
Antibioticoterapia previa	8	66,7	4	33,3	12	23,1	0,98

Fuente: Ficha de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).

Fa: frecuencia absoluta

Susceptibilidad de *Escherichia coli* productora de BLEE a la fosfomicina, quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos.

En las 24 cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE estudiadas se observó que las mismas presentaron resistencia frente a otros grupos de antibióticos; al respecto, es importante señalar que 22/24 cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, fueron resistente a la familia de las quinolonas, específicamente a las fluoroquinolonas, siendo este mecanismo el más frecuente. Por otro lado, 7/24 cepas presentaron resistencia al único aminoglucósido probado (gentamicina); así mismo, 5/24 cepas mostraron resistencia a la fosfomicina y 1/24 presentó resistencia al grupo de los nitrofuranos,

siendo este último el mecanismo de resistencia menos frecuente entre los aislados de *E. coli* productora de BLEE. El análisis mostró significancia estadística ($p < 0,05$) entre la presencia de *E. coli* +BLEE y resistencia a fluoroquinolonas (Tabla 9).

Tabla 9. Asociación de *E. coli* productora de BLEE con resistencia a la fosfomicina, quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos.

Patrón de Resistencia	<i>E. coli</i> productora de BLEE				Total		p
	Si		No				
	Fa	%	Fa	%	Fa	%	
Fosfomicina	5	83,3	1	16,7	6	11,5	0,065
Aminoglucósidos	7	46,7	8	53,3	15	28,8	0,061
Quinolonas	22	66,7	11	33,3	33	63,5	0,000*
Nitrofurantoina	1	50,0	1	50,0	2	3,8	0,715

Fuente: Ficha de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).

Fa: frecuencia absoluta

*Estadísticamente significativo

Perfil de resistencia de 38 cepas de *Escherichia coli* uropatógenas

En el estudio realizado se evidenció que el 73,08% (n=38) presentaron algún mecanismo de resistencia; mientras que, el 26,92 % (n=14) fueron sensibles a todos los antibióticos ensayados. Se observó un amplio espectro de fenotipos, siendo el patrón BLEE+CIP el más frecuente con un (31,6%), seguido del patrón BLEE+CIP+GN con (15,8%) y GN+CIP con un (13,2%). Es importante destacar que se encontraron 11 cepas (28,94%) multirresistentes (Tabla 10).

Tabla 10. Perfil de resistencia en 38 cepas de *E. coli* uropatógena aisladas de pacientes adultos ambulatorios. Mérida-Venezuela, octubre 2022-febrero 2023.

Patrón de resistencia	Nº	Frecuencia (%)
FOF	1	2,6
BLEE	1	2,6
CIP	5	13,2
GN	2	5,3
BLEE+FOF	1	2,6
BLEE+CIP	12	31,6
GN+CIP	5	13,2
BLEE+CIP+FOF	3	7,9
BLEE+CIP+GN	6	15,8
GN+CIP+NIT	1	2,6
BLEE+CIP+GN+NIT+FOF	1	2,6
Total	38	100

Leyenda: BLEE: betalactamasa de espectro extendido, CIP: ciprofloxacina; GN: gentamicina; FOF: fosfomicina; NIT: nitrofurantoina. Fuente: Ficha de recolección de datos. Rojas y Sánchez (2023).

DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto urinario siguen siendo un problema de salud en aumento en los centros de atención primaria, lo cual plantea un desafío importante para los profesionales de la salud, en lo que respecta al tratamiento farmacológico (Medina y Castillo 2019). *E. coli* uropatógena (ECUP) es el agente causal más común de ITU, tanto en casos complicados como no complicados. A lo largo del tiempo se ha observado que esta bacteria ha logrado desarrollar una alta resistencia a antibióticos de uso común, como los betalactámicos, quinolonas y los aminoglucósidos. Uno de los mecanismos de resistencia más significativos en enterobacterias es la producción de BLEE, cuya prevalencia es variable en pacientes de la comunidad y su asociación con factores clínico-epidemiológicos es controversial.

En este contexto, el presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la presencia de BLEE en 52 cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos. Los resultados mostraron una alta frecuencia de *E. coli* productora de BLEE (46,2 %), lo cual contrasta con otros hallazgos tanto a nivel nacional como internacional; al respecto, González y cols. (2019) encontraron 5,15% de cepas *E. coli* productoras de BLEE asociados a ITU en pacientes de la comunidad. Por su parte, Berrios y Millán (2022), en Mérida-Venezuela llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 289 cepas de *E. coli*, los autores detectaron 21,6 % de ECUP productora de BLEE. En la Asunción-Paraguay, Santa-Cruz, Fariña, Walder, Rolón, Pereira y Ferro (2021) encontraron 16,9 %; mientras que, Losada y cols. (2020) y Arias (2021) en Perú registraron un 6 % y 18,1 % en pacientes comunitarios con ITU, respectivamente.

De acuerdo a la literatura, existen factores que favorecen el desarrollo de ITU en algunos grupos poblacionales, en este sentido, las ITU son más frecuentes en mujeres y las recurrencias, así como las resistencias se incrementan con la edad (Losada y cols., 2020; Álviz, Gamero, Caraballo, 2017); estos antecedentes se confirman con los resultados de esta investigación, puesto que, la mayoría de las ITU se manifestaron en

mujeres (76,9 %) y en mayores de 60 años en ambos géneros. En cuanto a la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE esta fue mayor en el género femenino (28,8 %), resultado comparable a los obtenidos por López (2018), quien encontró un predominio de este tipo de cepas en mujeres (41,4 %). Asimismo, Pariona (2022) reportó 75,5 % de *E. coli* productora de BLEE en el género femenino. Existen varias razones tanto anatómicas como fisiológicas del por qué las mujeres son más propensas a padecer ITU, por una parte, debido a la posición y longitud anatómica de la uretra, siendo esta más corta que la masculina lo cual facilita que las bacterias ingresen a la vagina, así como, la proximidad de la vagina al ano, permitiendo el ingreso de bacterias del tracto gastrointestinal.

En referencia a la edad, las comunicaciones reseñan mayores tasas de enterobacterias productoras de BLEE en ITU comunitarias asociadas con la edad avanzada como factor de riesgo (Gutiérrez, 2020). En esta investigación, la mayoría (83,33 %) de las ITU con *E. coli* BLEE positivo se presentó significativamente en pacientes mayores de 60 años, resultado que concuerda con lo descrito por Galán (2021) de 46% en mayores de 60 años, Pérez (2019) 63,56 % en mayores de 50 años; así como, el de Arias (2017) 65% de ITU ocasionada por *E. coli* productora de BLEE en personas mayores a 60 años. Esta asociación entre la edad y la incidencia de ITU es un fenómeno ampliamente documentado en la literatura médica, lo cual se sustenta en varios factores que incluyen cambios en la función del sistema inmunológico y en la anatomía del tracto urinario a medida que las personas envejecen. Además, las comorbilidades médicas que son más comunes en este grupo epidemiológico, también pueden aumentar el riesgo de ITU (Castro y cols., 2016).

En otro orden de ideas, los antecedentes clínicos como ITU previas, ITU recurrentes, enfermedades metabólicas, hospitalización, entre otras, se han documentado asociadas con la presencia de resistencia entre los uropatógenos más comunes; al respecto, en la presente investigación se observó *E. coli* BLEE positivo con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de ITU previas (9/17; 52,9 %),

ITU recurrente (17/31; 54,8 %), antibioticoterapia previa (8/12; 66,7 %) e hipertensión (8/10; 80 %) . Estos hallazgos difieren con los descritos por otros autores como Pérez (2019), quién mostro una mayor asociación con antibioticoterapia previa (44/50; 85,19 %) y la diabetes (37/50; 75%). De igual manera, la literatura reseña antecedentes de ITU recurrente como factor de riesgo para adquirir una *E. coli* BLEE positiva ($p=0,032$; $OR=2,98$) (Briogos-Figuero, Gómes-Traveso, Bachiller- Luque, Domínguez-Gil y Gómes-Nieto, 2012). Los mismos autores resaltan que muchos de los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano previo y de forma inadecuada pueden desarrollar ITU recurrentes por cepas resistentes a los antimicrobianos de uso convencional. Estos hallazgos apoyan la importancia de considerar los antecedentes clínicos y epidemiológicos de todo paciente con diagnóstico clínico de ITU, dada la alta prevalencia de uropatógenos productores de BLEE, lo cual representa un aspecto esencial para la investigación y el tratamiento de estas infecciones (Pimentel y cols., 2018).

Al analizar la susceptibilidad antimicrobiana de las 24 cepas de *E. coli* productora de BLEE, se observó asociación estadística (22/24, $p < 0.05$) con resistencia al grupo de las fluoroquinolonas, dato que concuerda con un estudio realizado por Saavedra (2019) en el cual reporta una frecuencia de 93,3 % de cepas BLEE resistentes a ciprofloxacina; igualmente, López (2018) encontró una resistencia a la ciprofloxacina del 87,6 %. En este estudio la resistencia a las fluoroquinolonas fue alta, lo cual podría explicarse por el uso indiscriminado de estos fármacos para el tratamiento de otras entidades infecciosas en los últimos años; se considera que un porcentaje de resistencia mayor al 20 % no brinda confianza para éxito terapéutico.

Finalmente, en el presente trabajo se determinó el perfil de resistencia de las cepas de ECUP en una población adulta de la comunidad, donde se evidenció una diversidad de patrones de resistencia, siendo el más prevalente BLEE+CIP, detectado en un 31,6 %, seguido de BLEE+CIP+GN con un 15,8 % y GN+CIP con 13,2 %. Estos resultados indican la presencia comunitaria de cepas con genes de resistencia a varios

grupos de antimicrobianos, con un importante hallazgo del 28,94 % de cepas multirresistentes. Este trabajo resalta la necesidad de abordar la circulación de diferentes mecanismos de resistencia a través de la vigilancia epidemiológica por medio de trabajos de investigación sobre la resistencia de uropatógenos a los antibióticos de uso común, particularmente a los betalactámicos y fluoroquinolonas.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de *Escherichia coli* productora de BLEE fue alta con un 46,2 % en el grupo de estudio.
2. *Escherichia coli* productora de BLEE se detectó con mayor frecuencia (28,8 %) en el género femenino vs. 17,3% en el género masculino.
3. El mayor porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE se encontró en el grupo etario mayor de 60 años.
4. Entre los antecedentes clínicos, *Escherichia coli* productora de BLEE se relacionó con ITU recurrente (54,8 %) y con ITU previa (52,9 %).
5. Hubo asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre *Escherichia coli* productora de BLEE y resistencia a las fluoroquinolonas.
6. Las cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE presentaron una alta sensibilidad a los antibióticos nitrofurantoina (95 %) y fosfomicina (86,5%).
7. En la unidad de estudio se detectó un porcentaje importante de cepas multirresistentes.

RECOMENDACIONES

- Continuar los estudios dirigidos hacia los mecanismos de resistencia y comprobar la presencia de bacterias productoras de betalactamasas.
- Proponer una investigación con una “n” muestral representativa de la población de adultos ambulatorios.
- Realizar este tipo de estudios en otros grupos de edades para ampliar el conocimiento sobre la epidemiología de uropatógenos productores de BLEE.
- Mantener la vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario.
- Concienciar a la comunidad sobre el uso adecuado de los antibióticos frente a infecciones del tracto urinario.
- Difundir los hallazgos de esta investigación tanto a nivel educativo como a nivel profesional.

BIBLIOHEMEROGRAFÍA

- Alviz, A., Gamero, K., Caraballo, R. (2017). Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un Hospital de Cartagena, Colombia, 2016. *Revista de la Facultad de Medicina*, 66 (3). 7-313.
- Arias, L. (2021). *Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislada de pacientes ambulatorios con infección del tracto urinario centro de salud Materno Infantil*. (Trabajo de Investigación). Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque.
- Arias, G. (2017). Factores asociados a infección del tracto urinario por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. (Trabajo de Investigación). Universidad de Trujillo, Perú.
- Ávila, P. (2019). Resistencias asociadas a betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* uropatógena. (Trabajo de Investigación). Instituto de Higiene.
- Barreto, G. (1997). *Escherichia coli*: un reto después de 111 años de estudio. *Revista Archivo Medico de Camaguey*. 12 (2). 33-44.
- Berrios, A., Millán, Y. (2022). Susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, durante el periodo 2018-2019. (Tesis de Grado). Universidad de Los Andes. Venezuela.
- Blanco, V., Maya, J., Rosso, F., Matta, L., Celis, Y., Garzon, M., Villegas, M. (2016). Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 34(9). 559-565. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.017>

- Briongos-Figuero, L., Gomez-Traveso, T., Bachiller-Luque, P., Dominguez-Gil, M., Y Gomez-Nieto, A. (2012). Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*, 66 (9). 891-6.
- Candia, L. (2016). Factores de riesgo extrahospitalarios asociados a infección de las vías urinarias por *E. coli* productoras de betalactamasas en gestantes. (Tesis de grado). Universidad Ricardo Palma. Perú.
- Castro, M., Mendoza, A. (2016). Factores de riesgos para infección de tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. (Trabajo de Investigación). Universidad Central de Caracas, Caracas.
- CLSI. (2021). Novedades 2021. Clinical and Laboratory standards institute (CLSI). Recuperado de: <http://antimicrobianos.com.ar/category/novedad-clsi/>
- CLSI. (2023). Novedades 2023. Clinical and Laboratory standards institute (CLSI). Recuperado de: <http://antimicrobianos.com.ar/category/novedad-clsi/>
- Chipa, Y. (2019). Comorbilidades asociadas a infección de tracto urinario por *Escherichia coli* BLEE positivo del Hospital Vitarte 2017-2018. *Rev. De la Facultad de Medicina Humana*. 19(3). <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v19i3.2162>
- Díaz, L. Cabrera, L., Fernandez, T., Gonzalez, O., Carrasco, M., Bravo, L. (2006). Etiología bacteriana de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana en cepas *Escherichia coli*. *Revista Cubana de Pediatría*, 7 (3).
- Galán, G. (2021). Factores asociados a infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad causada por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de

espectro extendido en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2017-2020. (Tesis de grado). Universidad Peruana de los Andes, Perú.

García, M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*, 52(4), 272-280

García, T., Castillo, A., y Salazar., D (2014). Mecanismos de resistencia a betalactamicos en bacterias gramnegativas. *Revista Cubana de Salud pública*, 40(1).

González, A., Terán, E., Duran, A., Alviárez, M. (2019). Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. *Rev. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"*, 50 (1-2).
https://www.researchgate.net/publication/352007241_Etiologia_y_perfil_de_resistencia_antimicrobiana_en_pacientes_con_infeccion_urinaria_adquirida_en_la_comunidad

Gutiérrez, M. (2020). *Factores clínico epidemiológicos asociados a infección del tracto urinario por agentes BLEE en adultos mayores del Hospital Angamos*. (Trabajo de Investigación). Universidad Ricardo Palma, Lima.

Guzmán M, Salazar, E., Cordero, V., Castro, A., Villanueva, A., Rodulfo, H., Donato, M. (2019). Multirresistencia a medicamentos y factores de riesgo asociados con infecciones urinarias por *Escherichia coli* adquiridas en la comunidad, Venezuela.
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4030>

Hernández, E. (2010). *Escherichia coli productores de BLEE aislados de urocultivo: Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria*. (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
<https://eprints.ucm.es/id/eprint/10442/>

Huerta, N. (2022). *Escherichia coli*. Una revisión bibliográfica. *Revista Médica Ocronos*. revistamedica.com/escherichia-coli-revision-bibliografica/#descubrimiento-e-historia.

IDEXX Laboratories, Inc. (2022). Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria. <https://www.idexx.es/files/mic-gui%CC%81a-microbiolo%CC%81gica-es.pdf>

Iñigo, H. (2018). Infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el periodo de 2015 a 2018: prevalencia, factores de riesgo y resistencias asociadas. (Tesis de grado). Universidad de Castilla-La Mancha, España.

Jiménez, J., Carballo, K., y Chacón, N. (2017). Manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev. Costarricense de Salud Pública*, 26(1). 78-95.

López, L. (2018). *Escherichia coli* productora de BLEE en urocultivos- clínica privada de Lima 2017. (Trabajo de Investigación). Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/2384>

Losada, I., Barbeito, G., García, F., Fernández, B., Malvar, A y Hervada, X. (2020). Estudio de la sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Periodo 2016-2017. *Aten Primaria*, 52(7), 462-468.

Lozano, J. (2003). Infecciones del tracto urinario. Infecciones del tracto urinario. *Offarm*. 22(11), 96-100. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-infecciones-del-tracto-urinario-13055924>

- Marín, M., Gudiol, F. (2003) Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 21(1). 42-55. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72873-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72873-0)
- Marrache, G. (2021). *Factores epidemiológicos asociados al desarrollo de infecciones urinarias en las gestantes del Hospital Amazónico de Yarinacocha durante el periodo 2018-2019*. (Trabajo de Investigación). Universidad Nacional de Ucayali. Perú.
- Máttar S., Martínez P. (2007). Emergencia de la Resistencia antibiótica debida a las B-lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. 11 (1), 23-35. <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/136>
- Matta, J., Valencia, E., Sevilla, C., Barron, H. (2022). Filogenia y resistencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido a los antibióticos en pacientes con cáncer hospitalizados. *Rev Biomédica* 42(3): 470-478. doi: [10.7705/biomedica.6263](https://doi.org/10.7705/biomedica.6263)
- Medina, M., Castillo, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*, 11, 3-7.
- Morejón, M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Cubana de Medicina*. 52 (4). 272-280.
- Murray, P. (2007). Microbiología médica. <https://www.academia.edu/32691727/MicrobiologiaMedicadeMurray7maEdicion>.

Nemirovsky, C., López, M., Pryluka, D., Vedia, L., Scapellato, P., Colque, A., Barcelona, L., Desse, J., Caradonti, M., Varcasia, D., y Votta, R. (2020). Consenso Argentino intersociedades de infección urinaria 2018-2019- Parte I.80 (3). https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-3-indice/consenso_p1/

Ordóñez, I. (2015). *Sensibilidad antimicrobiana de Escherichia coli en infecciones del tracto urinario en la atención primaria de salud. Comunidad Pascuales.* (Trabajo de Investigación). Universidad de Guayaquil, Ecuador. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/8149>

OMS. (2022). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Pacherres-Bustamante, L., Aguilar-Gamboa, F., Silva-Díaz, H. (2019). Frecuencia y características epidemiológicas de las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la unidad de cuidados intensivos de un hospital del norte de Perú. *Rev. Exp Med*, 5(2): 70-75. <https://doi.org/10.37065/rem.v5i2.341>

Palella, S., y Martins, F. (2007). *Metodología de investigación cuantitativa.* Editorial Fedupel. <http://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w23578w/w23578w.pdf>

Pérez, Y., Yeni, M. (2019). *Factores asociados a infecciones urinarias por Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en el servicio de emergencia del hospital Luis Negreiros Vega.* (Trabajo de Investigación). Universidad San Juan Bautista, Lima. <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2147>

Pariona, L. (2022). *Escherichia coli* productora de BLEE aislados de urocultivos de pacientes atendidos en la clínica Ortega. (Trabajo de Investigación). Universidad Peruana los Andes, Huancayo.

Pimentel, J. E. (2018). *Factores clínicos- epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados al hospital de Ventanilla 2016*. (Trabajo de Investigación) Universidad Ricardo Palma, Lima. <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1315>

Quiñones, P., Betancourt, Y., Carmona, Y., Pereda, N., Álvarez, S., Soe, M., Kobayashi, N. (2020). *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 72(3).

Rodríguez, J. (2019). Seguimiento del estado de portador de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido en recién nacidos sanos. (Tesis doctoral). Universidad de Sevilla, Sevilla. <https://hdl.handle.net/11441/88204>

Rivas, D., Luque, F. (2013). *Detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de Escherichia coli de origen nosocomial*. (Trabajo de Investigación). Universidad de los Andes, Mérida.

Saavedra, R. (2019). Diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario. (Trabajo de Investigación). Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

Santa-Cruz, F., Fariña, N., Walder, A., Rolon, M, Pereira, A y Ferro, E. (2021). Sensibilidad in vitro de *Escherichia coli* a la fosfomicina en urocultivos en un

servicio asistencial privado de Asunción. *Facultad de Ciencias Médicas Asunción*. 54 (82). 61-68.

Sanz, L. (2021). *Estudio de factores de virulencia en Escherichia coli*. (Trabajo de Investigación). <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48444>

Tokumori, F., Salgado, C. (2015). *Factores asociados a infección del tracto urinario adquirida en la comunidad por Escherichia coli productora de Beta-Lactamasas de espectro extendido*. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perú. <https://hdl.handle.net/20.500.12866/522>

Vargas, J.C., González, J.M. (2021). *Factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias extra e intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en pacientes atendidos en la clínica San Juan de Dios de la Ceja*. (Trabajo de Investigación). Universidad Ces, Medellín.

Velasco, J., Araque, M., Araujo, E., Longa, A., Nieves, B., Ramírez, A., Sánchez, K., Velasco, E. (2008). *Manual práctico de bacteriología clínica Venezuela*. Editorial Venezolana C.A. <http://www.serbi.ula.ve/serbiula/librose/pva/Libros%20de%20PVA%20para%20libro%20digital/Manual%20de%20Bacteriologia.pdf>

ANEXO 1



Escherichia coli PRODUCTORA DE BLEE PROVENIENTE DEL TRACTO URINARIO EN ADULTOS COMUNITARIOS Y SU RELACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLOGICOS



Numero de paciente: _____

Datos epidemiológicos

Nombre y apellido	Edad (años)	Genero		Gestante	
		<u>M</u>	<u>F</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>

Antecedentes clínicos

Condición clínica	SI	NO	Descripción
Diabetes			Tipo:
HTA			
Enfermedad renal crónica			
Hospitalización previa			
Sonda vesical			
ITU previa			
ITU recurrente			
Antibiticoterapia previa			Especifique tipo de antibiótico y fecha de ultima dosis:

Observación de interés:

HTA: hipertensión arterial, ITU: infección del tracto urinario

Resultados de prueba de difusión del disco en milímetros

Antibiótico	S	R	I
AMC (Amoxicilina- ácido clavulánico)			
Cefepime			
Ceftazidime			
Aztreonam			
Ciprofloxacina			
Nitrofurantoina			
Gentamicina			
Imipenem			
Fosfomicina			

Presencia de betalactamasas:
SI ☐
NO ☐