

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica  
Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Tesis

**Evaluación de un nuevo método de inactivación de  
cefotaxima en agar para la detección de  
betalactamasas de espectro extendido en cepas  
de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos, Lima 2022**

Josselyn Johayra Espinoza Ibarra  
Rafael Jonathan Reyes Cruz  
Joseph Martin Talledo Gil

Para optar el Título Profesional de  
Licenciado en Tecnología Médica con Especialidad  
en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Lima, 2023

Repositorio Institucional Continental  
Tesis digital



Esta obra está bajo una Licencia "Creative Commons Atribución 4.0 Internacional" .

**INFORME DE CONFORMIDAD DE ORIGINALIDAD DE TESIS**

**A** : María Teresa Ugarte Taboada  
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

**DE** : Milagritos Soledad Holgado GonzalesAsesor  
de tesis

**ASUNTO** : Remito resultado de evaluación de originalidad de tesis

**FECHA** : 18 de Setiembre de 2023

---

Con sumo agrado me dirijo a vuestro despacho para saludarlo y en vista de haber sido designado asesor de la tesis titulada: "EVALUACIÓN DE UN NUEVO MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022", perteneciente a/la/los/las estudiante(s) JOSSELYN JOHAYRA ESPINOZA IBARRA, RAFAEL JONATHAN REYES CRUZ, JOSEPH MARTIN TALLEDO GIL, de la E.A.P. de Tecnología Médica - Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica; se procedió con la carga del documento a la plataforma "Turnitin" y se realizó la verificación completa de las coincidencias resaltadas por el software dando por resultado 19 % de similitud (informe adjunto) sin encontrarse hallazgos relacionados a plagio. Se utilizaron los siguientes filtros:

- Filtro de exclusión de bibliografía SI  NO
- Filtro de exclusión de grupos de palabras menores (Nº de palabras excluidas: 40) SI  NO
- Exclusión de fuente por trabajo anterior del mismo estudiante SI  NO

En consecuencia, se determina que la tesis constituye un documento original al presentar similitud de otros autores (citas) por debajo del porcentaje establecido por la Universidad.

Recae toda responsabilidad del contenido de la tesis sobre el autor y asesor, en concordancia a los principios de legalidad, presunción de veracidad y simplicidad, expresados en el Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar grados académicos y títulos profesionales - RENATI y en la Directiva 003-2016-R/UC.

Esperando la atención a la presente, me despido sin otro particular y sea propicia la ocasión para renovar las muestras de mi especial consideración.

Atentamente,



---

Asesor de tesis

## **DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD**

Yo, RAFAEL JONATHAN REYES CRUZ, identificado(a) con Documento Nacional de Identidad No. 46649413, de la E.A.P. de Tecnología Médica- Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias de la Salud la Universidad Continental, declaro bajo juramento lo siguiente:

1. La tesis titulada: "EVALUACIÓN DE UN NUEVO MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022", es de mi autoría, la misma que presento para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.
2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, para la cual se han respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas, por lo que no atenta contra derechos de terceros.
3. La tesis es original e inédita, y no ha sido realizado, desarrollado o publicado, parcial ni totalmente, por terceras personas naturales o jurídicas. No incurre en autoplagio; es decir, no fue publicado ni presentado de manera previa para conseguir algún grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, pues no son falsos, duplicados, ni copiados, por consiguiente, constituyen un aporte significativo para la realidad estudiada.

De identificarse fraude, falsificación de datos, plagio, información sin cita de autores, uso ilegal de información ajena, asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a las acciones legales pertinentes.

17 de septiembre de 2023.



RAFAEL JONATHAN REYES CRUZ

DNI. No. 46649413

## **DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD**

Yo, JOSSELYN JOHAYRA ESPINOZA IBARRA, identificado(a) con Documento Nacional de Identidad No. 47616848, de la E.A.P. de Tecnología Médica - Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias de la Salud la Universidad Continental, declaro bajo juramento lo siguiente:

1. La tesis titulada: "EVALUACIÓN DE UN NUEVO MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022", es de mi autoría, la misma que presento para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.
2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, para la cual se han respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas, por lo que no atenta contra derechos de terceros.
3. La tesis es original e inédita, y no ha sido realizado, desarrollado o publicado, parcial ni totalmente, por terceras personas naturales o jurídicas. No incurre en autoplagio; es decir, no fue publicado ni presentado de manera previa para conseguir algún grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, pues no son falsos, duplicados, ni copiados, por consiguiente, constituyen un aporte significativo para la realidad estudiada.

De identificarse fraude, falsificación de datos, plagio, información sin cita de autores, uso ilegal de información ajena, asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a las acciones legales pertinentes.

17 de septiembre de 2023.



---

JOSSELYN JOHAYRA ESPINOZA IBARRA

DNI. No. 47616848

## **DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD**

Yo, JOSEPH MARTIN TALLEDO GIL, identificado(a) con Documento Nacional de Identidad No. 74222964, de la E.A.P. de Tecnología Médica - Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias de la Salud la Universidad Continental, declaro bajo juramento lo siguiente:

1. La tesis titulada: "EVALUACIÓN DE UN NUEVO MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022", es de mi autoría, la misma que presento para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.
2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, para la cual se han respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas, por lo que no atenta contra derechos de terceros.
3. La tesis es original e inédita, y no ha sido realizado, desarrollado o publicado, parcial ni totalmente, por terceras personas naturales o jurídicas. No incurre en autoplagio; es decir, no fue publicado ni presentado de manera previa para conseguir algún grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, pues no son falsos, duplicados, ni copiados, por consiguiente, constituyen un aporte significativo para la realidad estudiada.

De identificarse fraude, falsificación de datos, plagio, información sin cita de autores, uso ilegal de información ajena, asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a las acciones legales pertinentes.

17 de septiembre de 2023.



---

JOSEPH MARTIN TALLEDO GIL

DNI. No. 74222964

# EVALUACIÓN DE UN NUEVO MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE *Escherichia coli* AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022

## INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

13%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://repositorio.unprg.edu.pe">repositorio.unprg.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
2	<a href="https://dspace.ucuenca.edu.ec">dspace.ucuenca.edu.ec</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://www.scielo.org.co">www.scielo.org.co</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="https://repositorio.ucv.edu.pe">repositorio.ucv.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Peruana Los Andes Trabajo del estudiante	<1%
6	<a href="https://repositorio.unfv.edu.pe">repositorio.unfv.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%
7	<a href="https://tzibalnaah.unah.edu.hn">tzibalnaah.unah.edu.hn</a> Fuente de Internet	<1%
8	<a href="https://repositorio.unp.edu.pe">repositorio.unp.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%

9	<a href="http://repositorio.udch.edu.pe">repositorio.udch.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
10	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1 %
11	<a href="http://produccioncientificaluz.org">produccioncientificaluz.org</a> Fuente de Internet	<1 %
12	<a href="http://revistascientificas.una.py">revistascientificas.una.py</a> Fuente de Internet	<1 %
13	<a href="http://www.saludpublica.mx">www.saludpublica.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
14	<a href="http://es.slideshare.net">es.slideshare.net</a> Fuente de Internet	<1 %
15	<a href="http://www.colibri.udelar.edu.uy">www.colibri.udelar.edu.uy</a> Fuente de Internet	<1 %
16	<a href="http://dspace.ucacue.edu.ec">dspace.ucacue.edu.ec</a> Fuente de Internet	<1 %
17	<a href="http://samafind.sama.gov.sa">samafind.sama.gov.sa</a> Fuente de Internet	<1 %
18	<a href="mailto:mail.produccioncientificaluz.org">mail.produccioncientificaluz.org</a> Fuente de Internet	<1 %
19	<a href="http://repositorio.unica.edu.pe">repositorio.unica.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
20	<a href="http://www.frontiersin.org">www.frontiersin.org</a>	

	Fuente de Internet	<1 %
21	<a href="https://repositorio.uap.edu.pe">repositorio.uap.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
22	<a href="https://repositorio.udes.edu.co">repositorio.udes.edu.co</a> Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="https://repositorio.ujcm.edu.pe">repositorio.ujcm.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
24	Submitted to Pontificia Universidad Catolica de Chile Trabajo del estudiante	<1 %
25	<a href="https://ciencialatina.org">ciencialatina.org</a> Fuente de Internet	<1 %
26	<a href="https://repositorio.puce.edu.ec">repositorio.puce.edu.ec</a> Fuente de Internet	<1 %
27	Submitted to National & Kapodistrian University of Athens Trabajo del estudiante	<1 %
28	<a href="https://eeb.lu.lv">eeb.lu.lv</a> Fuente de Internet	<1 %
29	<a href="https://openaccess.uoc.edu">openaccess.uoc.edu</a> Fuente de Internet	<1 %
30	<a href="https://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	<1 %

31	<a href="http://repositorio.uni.edu.pe">repositorio.uni.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
32	<a href="http://ris.cdu.edu.au">ris.cdu.edu.au</a> Fuente de Internet	<1 %
33	<a href="http://saludpublica.mx">saludpublica.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
34	Submitted to Universidad Andrés Bello Trabajo del estudiante	<1 %
35	Submitted to Universidad de Salamanca Trabajo del estudiante	<1 %
36	<a href="http://repositorio.unesum.edu.ec">repositorio.unesum.edu.ec</a> Fuente de Internet	<1 %
37	<a href="http://repositorio.unsaac.edu.pe">repositorio.unsaac.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
38	<a href="http://repositorio.unsm.edu.pe">repositorio.unsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
39	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	<1 %
40	<a href="http://www.revistamedicasinergia.com">www.revistamedicasinergia.com</a> Fuente de Internet	<1 %
41	<a href="http://www.apiinfectologia.org">www.apiinfectologia.org</a> Fuente de Internet	<1 %
42	Submitted to Universidad de Huanuco Trabajo del estudiante	<1 %

43	<a href="http://publicaciones.usanpedro.edu.pe">publicaciones.usanpedro.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
44	<a href="http://repositorio.usanpedro.edu.pe">repositorio.usanpedro.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
45	<a href="http://repositorioinstitucional.buap.mx">repositorioinstitucional.buap.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
46	<a href="http://46.210.197.104.bc.googleusercontent.com">46.210.197.104.bc.googleusercontent.com</a> Fuente de Internet	<1 %
47	Submitted to Queen Mary and Westfield College Trabajo del estudiante	<1 %
48	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	<1 %
49	Submitted to Universidad San Francisco de Quito Trabajo del estudiante	<1 %
50	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	<1 %
51	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Fuente de Internet	<1 %
52	<a href="http://repositorio.unac.edu.pe">repositorio.unac.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
53	<a href="http://revistabiomedica.org">revistabiomedica.org</a> Fuente de Internet	<1 %

54	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Peru Trabajo del estudiante	<1 %
55	repositorio.uch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
56	Submitted to Universidad Continental Trabajo del estudiante	<1 %
57	repositorio.esan.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
58	repositorio.espe.edu.ec:8080 Fuente de Internet	<1 %
59	repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
60	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
61	Submitted to unbosque Trabajo del estudiante	<1 %
62	Gerardo Uriel Bautista-Trujillo, Federico Antonio Gutiérrez-Miceli, Leonel Mandujano-García, María Angela Oliva-Llaven et al. " Captive green iguana is a reservoir of diarrheogenic pathotypes ", Cold Spring Harbor Laboratory, 2019 Publicación	<1 %

63	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	<1 %
64	repositorio.ucsp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
65	Pineda, J., X. Suarez, I. Aristizabal, J. E. Duque, A. Zuluaga, and N. Aldana. "Comparison of classification techniques for the assessment of myocardial viability by cardiac imaging with delayed MR enhancement", 2012 XVII Symposium of Image Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA), 2012. Publicación	<1 %
66	distancia.udh.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
67	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
68	repositorio.uss.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
69	ri.uaemex.mx Fuente de Internet	<1 %
70	repositorio.upt.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
71	dspace.esPOCH.edu.ec Fuente de Internet	<1 %

72	<a href="http://repositorio.uncp.edu.pe">repositorio.uncp.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
73	<a href="http://repositorio.upsb.edu.pe">repositorio.upsb.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
74	<a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Fuente de Internet	<1 %
75	<a href="http://docs.bvsalud.org">docs.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	<1 %
76	<a href="http://ftp.isdi.co.cu">ftp.isdi.co.cu</a> Fuente de Internet	<1 %
77	<a href="http://revista.acho.info">revista.acho.info</a> Fuente de Internet	<1 %
78	<a href="http://revistamedica.com">revistamedica.com</a> Fuente de Internet	<1 %
79	<a href="http://www.scielo.org.pe">www.scielo.org.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
80	<a href="http://1library.co">1library.co</a> Fuente de Internet	<1 %
81	<a href="http://biblioteca.usac.edu.gt">biblioteca.usac.edu.gt</a> Fuente de Internet	<1 %
82	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	<1 %
83	<a href="http://ideas.repec.org">ideas.repec.org</a> Fuente de Internet	<1 %

84	<a href="http://intra.uigv.edu.pe">intra.uigv.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
85	<a href="http://rcientificas.uninorte.edu.co">rcientificas.uninorte.edu.co</a> Fuente de Internet	<1 %
86	<a href="http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080">repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080</a> Fuente de Internet	<1 %
87	<a href="http://repositorio.ucss.edu.pe">repositorio.ucss.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
88	<a href="http://repositorio.unc.edu.pe">repositorio.unc.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
89	<a href="http://repositorio.utfpr.edu.br">repositorio.utfpr.edu.br</a> Fuente de Internet	<1 %
90	<a href="http://ri.ues.edu.sv">ri.ues.edu.sv</a> Fuente de Internet	<1 %
91	<a href="http://scielo.iics.una.py">scielo.iics.una.py</a> Fuente de Internet	<1 %
92	<a href="http://www.scielo.org.ve">www.scielo.org.ve</a> Fuente de Internet	<1 %
93	<a href="http://www.yumpu.com">www.yumpu.com</a> Fuente de Internet	<1 %
94	Carmelo Dueñas Castell, Loraine Quintana Pájaro, Iván Darío Quintero Marzola, Isaías Garcerant Campo et al. "Lectura interpretada de antibiograma: un enfoque basado en	<1 %

# preguntas", Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 2020

Publicación

95

doczz.net

Fuente de Internet

<1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

## **Dedicatoria**

A Dios por brindarme sabiduría, salud e iluminar mi camino.

A mi amada madre Flor y abuelita Felicita.

A mi amada hermana Jhade.

*Josselyn Johayra.*

A mi estimada familia, por brindarme el apoyo constante siempre

A mi querida madrina.

*Joseph Martin.*

A Dios, por brindarme salud e iluminar mi camino a diario.

A mi querida madre.

A mi amado hijo Gael.

A mi compañera de vida Antuanet.

A la memoria de mi querido padre.

A mis queridos hermanos.

*Rafael Jonathan.*

## **Agradecimientos**

A nuestra asesora Lic. TM Milagritos Holgado Gonzales, por su dedicación, colaboración, paciencia y tiempo en el desarrollo de esta tesis.

Al Licenciado Javier Orlando Soto Pastrana, el agradecimiento correspondiente por el apoyo, aportes y consejos brindados para que el desarrollo de la presente investigación.

Al laboratorio Biolab & Inmunomed, por el permitirnos crear un aporte más en lo académico.

A todos aquellos que se involucraron en nuestro trabajo de investigación.

Los autores.

## Índice

<b>Dedicatoria</b> .....	xiii
<b>Agradecimientos</b> .....	xiv
<b>Índice</b> .....	xv
<b>Índice de Tablas</b> .....	xvii
<b>Resumen</b> .....	xii
<b>Abstract</b> .....	xix
<b>Introducción</b> .....	xx
<b>Capítulo I Planteamiento del Estudio</b> .....	21
1.1 Delimitación de la Investigación.....	21
1.1.1 Delimitación Territorial.....	21
1.1.2 Delimitación Temporal.....	21
1.1.3 Delimitación Conceptual.....	21
1.2 Planteamiento del Problema.....	21
1.3 Formulación del Problema.....	22
1.3.1 Problema General.....	22
1.3.2 Problemas Específicos.....	22
1.4 Objetivos.....	23
1.4.1 Objetivo General.....	23
1.4.2 Objetivos Específicos.....	23
1.5 Justificación e Importancia.....	23
1.5.1 Justificación Teórica.....	23
1.5.2 Justificación Práctica.....	23
<b>Capítulo II Marco Teórico</b> .....	25
2.1 Antecedentes del Problema.....	25
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	25
2.1.2 Antecedentes Nacionales.....	26
2.2 Bases Teóricas.....	27
2.2.1 Betalactamasas de Espectro Extendido.....	27
2.2.2 <i>Escherichia coli</i> .....	30
2.2.3 <i>Cefotaxima</i> .....	33
2.3 Definición de Términos Básicos.....	33
<b>Capítulo III Hipótesis y Variables</b> .....	35
3.1. Hipótesis.....	35

3.1.1. Hipótesis General y Específicas .....	35
3.2. Identificación de Variables .....	35
a. Variable Principal de la Investigación .....	35
3.3. Operacionalización de Variables.....	35
<b>Capítulo IV Metodología .....</b>	<b>37</b>
4.1. Método, Tipo y Nivel de la Investigación .....	37
4.1.1. Método de la Investigación. ....	37
4.1.2. Tipo de Investigación.....	37
4.1.3. Nivel de la Investigación.....	37
4.2. Diseño de la Investigación.....	37
4.3. Población y Muestra.....	38
4.3.1. Población.....	38
4.1.1. Muestra. ....	38
4.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos. ....	39
4.4.1. Técnicas de Recolección de Datos.....	39
4.4.2. Instrumentos de Recolección de Datos. ....	40
4.4.3. Procedimiento de la Investigación. ....	40
<b>Capítulo V Presentación y Discusión de Resultados .....</b>	<b>42</b>
5.1. Presentación de Resultados.....	42
5.1.1. Evaluación del Nuevo Método Propuesto en Comparación con el de Referencia.....	42
5.2. Discusión de Resultados.....	43
<b>Conclusiones.....</b>	<b>47</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>48</b>
<b>Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>49</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>53</b>

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Operacionalización de los variables .....	36
<b>Tabla 2.</b> Resultados de la presencia de BLEE según el método empleado (n=78) .....	42
<b>Tabla 3.</b> Sensibilidad y Especificidad de un nuevo método de inactivación de cefotaxima para detección de BLEE en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de urocultivos. ....	43
<b>Tabla 4.</b> Valores predictivos de un nuevo método de inactivación de cefotaxima para detección de BLEE en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de urocultivos. ....	43

## Resumen

Este estudio evaluó la eficacia de una nueva metodología para inactivar mediante cefotaxima en agar con el fin de detectar BLEE en muestras identificadas con *E. coli* provenientes de orina. La investigación fue de tipo pura, descriptiva, observacional de corte transversal, con una población conformada por 392 urocultivos de *E. coli* provenientes de la institución Biolab & Inmunomed. Luego de someter las muestras a los criterios de selección, se analizó 78 muestras identificadas con *Escherichia coli*. El listado de las muestras de orina en donde hubo crecimiento de *Escherichia coli*, se obtuvo mediante el cuaderno de reportes del área de microbiología del laboratorio Biolab & Inmunomed. Los resultados de las 78 muestras analizadas con nuevo protocolo para inactivar cefotaxima con el fin de detectar BLEE en *E. coli*, coincidió con lo obtenido por el protocolo utilizado como Gold Standard (Vitek 2 Compact), de las 39 muestras que crecieron con el método propuesto, también hubo crecimiento en el equipo automatizado, de igual manera, las 39 muestras donde no hubo crecimiento, tampoco lo hubo en el Vitek 2 Compact, es decir, se obtuvo 100% de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. En conclusión, al comparar los resultados emitidos por el método de referencia se evidenciaron resultados óptimos, es decir un 100% en valores diagnósticos, no se evidenció discrepancias que pudieran alterar la identificación bacteriana, se logró demostrar que el método propuesto es confiable, económico e interpretable para el uso de laboratorios de menor presupuesto económico.

**Palabras clave:** resistencia betalactámica, cefotaxima, *Escherichia coli*.

## **Abstract**

This study evaluated the efficacy of a new method to inactivate cefotaxime in agar medium to detect ESBL in *E. coli* strains from urine cultures. The research was of a pure, descriptive, observational, cross-sectional type, with a population made up of 392 *E. coli* urine cultures from the Biolab & Immunomed institution. After submitting the samples to the selection criteria, 78 *Escherichia coli* strains were analyzed. The list of urine cultures where there was growth of *Escherichia coli* was collected from the report book of the Biolab & Immunomed laboratory. The results of the 78 samples analyzed with the new protocol to inactivate cefotaxime in order to detect ESBL in *E. coli*, coincided with what was obtained by the protocol used as Gold Standard (Vitek 2 Compact), of the 39 samples that grew with the method. proposed, there was also growth in the automated equipment, likewise, the 39 samples where there was no growth, there was also no growth in the Vitek 2 Compact, that is, 100% sensitivity, specificity, and predictive values were obtained. In conclusion, when comparing the results issued by the reference method, optimal results were evidenced, that is, 100% in diagnostic values, there were no discrepancies that could alter the bacterial identification, it was possible to demonstrate that the proposed method is reliable, economical and interpretable for the use of laboratories with a lower economic budget.

***Key words:*** beta-lactam resistance, cefotaxime, *Escherichia coli*.

## Introducción

El problema de la farmacoresistencia bacteriana ahora está en engrandecimiento y es considerado como un problema global que ha ocasionado el deceso de más de un millón de personas de los cuales más de 100.000 ocurren en Latinoamérica. En la rama de la urología, *Escherichia coli* (*E. coli*) es el agente infeccioso más frecuente y más importante para las vías urinarias, teniendo una mortalidad de hasta el 5% de los casos (1).

En este sentido, la identificación y caracterización de este patógeno es de vital importancia para un buen tratamiento del paciente. Por ello, el campo de la microbiología dispone de equipos automatizados para facilitar esta identificación y posterior perfilado de susceptibilidad antibiótica. Sin embargo, existen desventajas o desventajas de los dispositivos automáticos, en principio no están disponibles económicamente o no están disponibles en el país. Por esta razón, es necesario buscar alternativas manuales para superar estas deficiencias y brindar resultados confiables.

Por estas razones, este estudio desarrolló la evaluación de una nueva metodología para inactivar betalactamasas de espectro extendido (BLEE) mediante cefotaxima en muestras conteniendo *E. coli* en urocultivos. Para ello, se diseñó un estudio transversal no empírico para determinar las estadísticas de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valor predictivo) de este protocolo propuesto en comparación con el Gold Standard. Se obtuvo un total de 78 muestras aptas para la comparación entre los métodos de inactivación de Cefotaxima y Vitek 2 Compact posterior a la aplicación de los criterios de selección.

Se concluyó después de un análisis adecuado indicó que el nuevo método resultó ser confiable, beneficioso y comprensible para el personal de laboratorio, ya que se obtuvieron resultados óptimos y consistentes con los obtenidos con el método Vitek 2 Compact.

## **Capítulo I**

### **Planteamiento del Estudio**

#### **1.1 Delimitación de la Investigación**

##### **1.1.1 Delimitación Territorial**

Esta investigación fue desarrollada en la sección de microbiología en el Laboratorio Biolab & Inmunomed, ubicado en el departamento de Lima.

##### **1.1.2 Delimitación Temporal**

La recolección de la información se realizó durante enero a abril del 2022.

##### **1.1.3 Delimitación Conceptual**

Para el desarrollo de esta investigación, se utilizaron urocultivos positivos para la bacteria *Escherichia coli*.

#### **1.2 Planteamiento del Problema**

La gran cantidad de casos de bacterias resistentes es ciertamente un hecho indiscutible y un problema persistente, a pesar de la disponibilidad de nuevos antibióticos. En la actualidad, la existencia de bacterias multirresistentes es cada vez más frecuente. (2), siendo *E. coli*, el agente infeccioso más frecuente para el tracto urinario. Matar a esta bacteria se ha convertido en un problema debido a la presencia de BLEE, que actúan como mecanismos de resistencia alterando o inactivando los antibióticos, así como la permeabilidad de la pared bacteriana. Todo esto es en gran medida consecuencia de la automedicación y del tratamiento empírico irresponsable. (3).

Según Morejón G (4), las betalactamasas, que tienen como mecanismo de acción, destruir el puente amida de la cefalosporina o anillo de la penicilina, y producir un derivado ácido sin propiedad bactericida, evita que los antibióticos antes mencionados, se unan al transportador de origen proteico, y de esta manera, la pared bacteriana no logra formarse, entonces, la lisis no se produce.

El grupo de antibióticos, histórica y clínicamente más importante para contrarrestar, es el grupo de los denominados  $\beta$ -lactámicos, en la que se encuentran las cefalosporinas, cefamicinas, penicilinas, carbapenémicos y monobactámicos, caracterizados por una toxicidad baja y una acción de mayor amplitud o espectro, más utilizados para tratar infecciones bacterianas (5).

A partir de información recabada en todo el mundo, por ejemplo, en España, se sabe que *E. coli* que producen BLEE proveniente de muestras de orina han provocado brotes a nivel hospitalario, y con mayor frecuencia presentando resistencia a una mayor amplitud de antibióticos, generándose un tratamiento más complicado, una mayor morbilidad, así como de mortalidad (6).

En el Perú, los betalactámicos son los medicamentos más usados para eliminar las infecciones por bacterias. Sin embargo, los reportes de resistencia por parte de estos agentes infecciosos, generalmente en la que están involucrados genes BLEE que se encuentran principalmente en las bacterias intestinales ha dificultado la eliminación de las infecciones (7).

### **1.3 Formulación del Problema**

#### **1.3.1 Problema General.**

¿Cuál es la eficacia de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022?

#### **1.3.2 Problemas Específicos.**

1. ¿Cuál será la sensibilidad (%) y especificidad (%) de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022?
2. ¿Cuáles serán los porcentajes de los valores predictivos de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en

cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022?

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo General.**

Evaluar la eficacia de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022.

### **1.4.2 Objetivos Específicos.**

1. Determinar la sensibilidad (%) y especificidad (%) de una nueva metodología de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022.
2. Determinar los porcentajes de los valores predictivos de una nueva metodología de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Inmunomed, Lima, 2022.

## **1.5 Justificación e Importancia**

### **1.5.1 Justificación Teórica**

Este estudio propone aportar un nuevo conocimiento sobre la forma de inactivación de cefotaxima, debido a que la propuesta se basa en la hidrólisis del disco de cefotaxima por acción de la enzima cefotaximasa, la cual reprimirá su acción farmacológica y *E.coli* podrá crecer alrededor del disco, comparándolo con el Vitek, el cual, se basa en depósitos con forma de tarjeta que presentan antibióticos diluidos en cantidades estandarizadas.

### **1.5.2 Justificación Práctica**

Debido a ciertas desventajas que presenta el sistema Vitek, como, por ejemplo, una falla mecánica, requiere métodos de respaldo, que cumplan con los estándares de calidad necesarios. El uso de este nuevo método facilitará de manera económica al laboratorio que lo implemente, debido a que

al ser un método manual no sería necesario el uso de tarjetas de susceptibilidad antimicrobiana cómo hacen la mayoría de equipos automatizados como el Vitek, sino que, con el uso del agar Mueller Hinton y el disco de cefotaxima, sería suficiente, y por ende, el costo sería menor, ahorrando en presupuestos; así mismo, no requiere de un personal especialista en microbiología, en consecuencia, cualquier personal con conocimientos básicos en esta área, será capaz de poder realizarlo.

## Capítulo II

### Marco Teórico

#### 2.1 Antecedentes del Problema

##### 2.1.1 Antecedentes Internacionales

Jiménez, y cols. (11), publicaron en el 2017 el estudio que tuvo como objetivo "evaluar un método rápido *in house* para detectar enterobacterias con sensibilidad a la cefotaxima". La investigación fue de tipo observacional analítico retrospectivo. Se evaluaron 1947 cepas de enterobacterias mediante dos grupos de paneles, el primer de la marca *MicroScan* y el segundo llamado *In House*. Se tuvo como resultados que, de los 499 aislamientos de enterobacterias, el primero grupo de paneles reportó 27 cepas de *Escherichia coli*, 16 cepas de *Klebsiella pneumoniae* y 1 cepa de *Klebsiella oxytoca* productoras de BLEE. Mediante el segundo grupo de paneles se obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 98%, 97%, 100% y 78%, respectivamente. El estudio concluyó en lo siguiente: la prueba *in house* la cual se basa en la variación de pH, es eficiente para esta población con el fin de detectar rápida y presuntivamente muestras de enterobacterias resistentes a cefotaxima.

Acosta et al. (12), publicaron su estudio en el 2018 cuyo objetivo fue "Evaluar cuatro métodos para detectar enterobacterias que producen BLEE". La población estuvo conformada por 150 muestras de *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* elegidas aleatoriamente. Estas cepas fueron evaluadas para cefotaxima y ceftazidima usando el método de Kirby-Bauer, y calculando la concentración mínima inhibitoria. A través del sistema Vitek 2 y el uso de agar cromogénico para BLEE se confirmaron los datos obtenidos. Los resultados develaron que del total de cepas evaluadas (cantidad de 150) por el método recomendado por la CLSI, la mayor frecuencia fue para la positividad a BLEE (52.7 %). La sensibilidad y especificidad del método Kirby-Bauer para ceftazidima fue del 23% y 100%, respectivamente; para cefotaxima fue del 86% y 100%,

respectivamente. En el caso de la CMI para ceftriaxona fue del 95% y 99%, respectivamente; para aztreonam fue del 86% y 99%. Finalmente, para el método Vitek ESBL corregida fue del 95% y 97%, y para el método ChromID ESBL fue del 97% y 100%. Se concluyó que los resultados son similares a lo reportado en diversas partes del mundo. Además, una opción sólida y simple fue el método de Kirby-Bauer; el método Vitek 2 es muy utilizado por diversos laboratorios, no requiere un lugar muy acondicionado, y los resultados son emitidos en un tiempo rápido (4 a 10 horas); el agar ChromID ESBL permite resultados relativamente rápidos también (20 a 24 horas) es un agar diferencial y selectivo para cepas BLEE. La combinación de métodos (dos al mismo tiempo) mejora la detección de estas cepas, y se deberá elegir alguno de estos según las características del laboratorio.

### **2.1.2 Antecedentes Nacionales**

Salazar (13) publicó en el 2017 un estudio cuyo objetivo fue “Establecer la utilidad de las pruebas diagnósticas de una técnica fenotípica para detectar BLEE en comparación con un método de referencia en bacterias aisladas de urocultivos”. El diseño fue descriptivo, y prospectivo de corte transversal. Se examinaron 176 muestras positivas para BLEE de diferentes bacterias como *E.coli*, *K. pneumoniae* y *oxytoca*, y *P. mirabilis* provenientes de muestras de orina. Se tuvo como principales resultados un 32.4% de positividad a BLEE mediante el Gold Standard (Vitek 2 compact), mientras que con el nuevo método se observó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo y negativo de 98.2%, 98.3%, 96.5 % y 99.2%, respectivamente. Se tuvo como conclusión que el nuevo método presentado una capacidad diagnóstica muy similar al compararlo con el Gold Standard, además de ser un método accesible para los laboratorios.

Lezameta et al. (14) en su investigación publicada el 2010, cuyo objetivo fue “Analizar y contrastar la efectividad de cuatro metodologías para detectar BLEE en muestras de orina a nivel fenotípico”. El diseño metodológico del estudio se basó en una comparación transversal. Se analizaron 147 muestras (urocultivos positivos) de *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *E. coli*. Se realizó una prueba de tamizaje en todas las cepas y, en aquellas que arrojaron resultados positivos en esta etapa, se confirmaron mediante cuatro metodologías para detectar BLEE en muestras de orina a nivel fenotípico. Como principales resultados, el 29.3 % fue presuntamente positivos a BLEE. Cuando se utilizó la metodología CLSI como el Gold Standard, el 62.8% fue positivo, y un resultado similar se obtuvo mediante otra metodología (Jarlier). Además, las metodologías denominadas de “Hodge” y “tridimensional” reportaron un 53.5% de positividad. Cuando se compararon con lo descrito por la CLSI, las metodologías de “Jarlier”, “Hodge” y “tridimensional” obtuvieron 100% de especificidad, y de sensibilidad 100% y 85.2% (para estos dos últimos), respectivamente. A partir de estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que todas las metodologías

demonstraron ser altamente eficaces, en ese sentido, se sugirió su aplicación en los laboratorios acorde a la disponibilidad y facilidades.

## **2.2 Bases Teóricas**

### **2.2.1 BLEE - Betalactamasas de Espectro Extendido**

Representan enzimas capaces de destruir las cefalosporinas, que se caracterizan por ser de espectro extendido, mediante hidrolización. Estas incluyen ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, y también aztreonam (15).

El ácido clavulánico, Sulbactam o Tazobactam se caracterizan por ser fármacos que pueden inhibirlas. Estas enzimas representan un problema creciente en las últimas dos décadas, lo que hace complicado el tratamiento de infecciones causadas por la bacteria portadora (16).

Son enzimas conformadoras de plásmidos producidas por bacilos Gram-negativos (principalmente Enterobacteriácea), especialmente *E. coli* y *K. pneumoniae*. Su origen son enzimas conocidas como SHV-1, TEM-1 y TEM-2. La mutación del sitio activo de estas enzimas produce las BLEE, las cuales pueden hidrolizar estas cefalosporinas de tercera generación y clasificarlas como moléculas de generación sub-2be. No todas las BLEE están incluidas en el grupo 2be, otras se encuentran en el grupo 2d (17).

En 1983, las BLEE fueron aisladas de *K. ozaenae* en Alemania. Luego, en 1989 se obtuvo otro tipo de BLEE a partir de las TEM y SHV las llamadas BLEE cefotaximasa o CTX-M, las cuales fueron obtenidas de especies del género *Kluyvera spp*, (18).

#### **2.2.1.1. Clasificación de las BLEE**

A través de los años las betalactamasas han tenido diferentes clasificaciones, desde una de las más frecuentemente utilizadas, que es la de Richmond y Sykes (1973), hasta la más actual, elaborada desde el punto de vista de la estructura molecular de Ambler (1980), el cual propuso clasificar a las BLEE en los grupos A, C, D, y B; los primeros tienen a la serina en la zona activa, mientras que el último presenta zinc. En la actualidad, la propuesta por Medeiros, Bush y Jacoby (1995) es de las que más se usan y disciernen estas enzimas por su actividad por diferentes fármacos (19).

### **2.2.1.2. Epidemiología de las BLEE**

El crecimiento de las bacterias que producen estas enzimas es vasta e impredecible, ya que tienen la capacidad de replicarse a través de plásmidos conjugativos. Esta característica facilita la difusión de este conjunto resistentes tanto de la misma especie como de distintas (20).

Además, *Escherichia coli* productora de CTX ha estado en incremento desde el comienzo de este siglo, estos tienen mayor repercusión en pacientes ambulatorios, atacando principalmente el tracto urinario generando infecciones, la *Escherichia coli* presenta resistencia principal a los antibióticos como por ejemplo a los aminoglucósidos, las quinolonas y el cotrimoxazol (21).

### **2.2.1.3. Bacterias Productoras de BLEE**

Todas las especies de *Enterobacteriaceae* pueden producir BLEE, pero según la literatura las principales son *E. coli* y *K. pneumoniae*, en menor cantidad las cepas relacionadas con el género *Enterobacter*, *Salmonellas* o *Proteus*. No obstante, en las últimas investigaciones se evidencia una ligera elevación de casos en casos con *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (22).

### **2.2.1.4. Metodología de Detección**

Básicamente, esta metodología para identificar las cepas con BLEE se basa en pruebas de tamizaje y confirmatorias tal y como lo indica la CLSI, se basa en la acción inhibitoria de  $\beta$ -lactamasas. No obstante, antes de realizar cualquier método se es recomendable evaluar el perfil de sensibilidad propio de cada antimicrobiano utilizando las reglas habituales de lectura de antibiogramas para identificar el fenotipo de la bacteria (23).

#### **a. Disco difusión por Kirby-Bauer**

En este método se va a inocular a la bacteria problema sobre un agar, posteriormente se acomoda encima discos con antibióticos con una concentración conocida, por último, se incuban por un tiempo de 18 horas a 37 °C aproximadamente.

Mientras se da la incubación, el disco se difunde por todo el agar porque la concentración se va reduciendo conforme la distancia hacia el disco aumenta, hasta que, en cierto punto, la cantidad del antibiótico ya puede evitar el crecimiento del organismo estudiado. Según la CSLI ha establecido ciertas reglas para poder categorizar la inhibición del disco con la bacteria según la medida del halo que se forma. En resistente, sensible e intermedio (24).

## **Consideraciones para el desarrollo del tamizaje de BLEE**

- Se debe usar por lo menos discos de ceftazidima o cefotaxima/ceftriaxona con el fin de detectar de forma más efectiva de BLEE.
- La ceftazidima detecta BLEE de clases PER-2, SHV y TEM con mayor eficacia, por otro lado, la cefotaxima puede detectar los tipos CTX-M con mayor eficacia.
- Con el fin de distinguir con las AmpC, se debe evaluar la resistencia a cefalosporinas de tercera generación sensibles a cefoxitina (lo cual no se hidroliza por las bacterias de tipo BLEE) (25).

### *b. Prueba de Jarlier (confirmatoria)*

Esta se caracteriza por ser una técnica de doble disco. Este procedimiento implica la colocación de dos discos, uno de cefotaxima y otro de ceftazidima, y a unos 30 mm de forma central en el agar Mueller Hinton, otro de amoxicilina/ácido clavulánico. La detección de sinergia entre los fármacos mencionados con el ubicado en el centro indica la generación de estas enzimas por parte de las bacterias evaluadas. Este ensayo ha sido modificado con el fin de mejorar su eficacia, reduciendo alrededor de 20 mm la distancia entre estos discos y empleando cefepime para identificar betalactamasas AmpC, las cuales podrían enmascarar la manifestación de la presencia de BLEE (25,26).

### **2.2.1.5. Metodología automatizada**

La fabricación de equipos automatizados especializados en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana empezó hace aproximadamente 10 años, que modernizaron el estudio en el área de microbiología, y con ello, una mayor productibilidad, reducción de errores en proceso y resultados más rápidos (27).

#### *a. Vitek 2 Compact*

Este se caracteriza por simple, eficiente y confiable que no solo puede identificar, sino también establecer perfiles de sensibilidad para diferentes agentes patógenos. La identificación se basa en su tecnología colorimétrica, la cual a su vez consiste en inocular en tarjetas una suspensión de microorganismos que cuenta con 64 orificios que garantizan precisión. Con esta técnica se analiza más información, aumentando la precisión de los resultados. La susceptibilidad a los

antibióticos se realizó de manera muy similar, usando etiquetas que contenían diferentes diluciones de antibióticos estandarizadas para corresponder a los umbrales de susceptibilidad establecidos por NCCLS1. Este sistema se utiliza para estudiar cepas clínicamente significativas aisladas de muestras de pacientes u otras fuentes, como alimentos y agua. Con este sistema se reducen tanto el tiempo de preparación como el de respuesta, obteniendo así los resultados de 2 a 18 horas. El software VITEK® 2 Compact es sin duda sumamente intuitivo, por lo tanto, requiere menos capacitación técnica, lo que se traduce en una mayor productividad (28).

### **2.2.2 *Escherichia coli***

Es uno de los patógenos predominantes en la causa de infecciones en la población, no solo debido a su alta prevalencia, sino también por ser resistente a una amplia gama de fármacos (29).

Forma parte de la familia Enterobacteriaceae y presentan características de bacilos anaeróbicos gramnegativos. Esta bacteria en particular se establece en epitelio intestinal desde que el ser humano nace y se establece como parte de la microbiota en condiciones normales. Sin embargo, algunas cepas pueden volverse patógenas, dando lugar a enfermedades y afecciones que resultan en diversas manifestaciones clínicas, que pueden incluir diarreas. (30).

Puede producir infecciones fuera o adentro del intestino, por lo general graves, como infecciones en el tracto urinario. En cuanto al último tipo de infecciones mencionado, son más frecuentes tanto en mujeres adultas como en niños, en un 80 % de los casos aproximadamente (31).

Esta bacteria fue aislada originalmente en 1885 por el pediatra alemán Escherich, quien demostró la presencia normal de esta bacteria en la flora intestinal humana. En un principio se llamó *Bacterium coli commune*, pero luego en 1919 fue cambiada de nombre a *E. coli* debido al científica que la describió por primera vez.

Como características químicas se presenta que en base a triptófano produce indol, el citrato no es utilizado por esta bacteria y presenta como fuente a los carbonos, además de no generar acetoina, pero sí gas como consecuencia del uso de carbohidratos como la lactosa y la glucosa.

Como algunas gramnegativas, está conformado por tres componentes principales, la envoltura, membrana citoplasmática, y una membrana externa. Además, entre estas últimas se

encuentra el espacio periplásmico, esta última en mención le permite soportar la fuerte presión osmótica elevada.

Esta bacteria se considera mesófila, porque su temperatura de crecimiento es de alrededor de 35 a 43 grados centígrados. La temperatura mínima adecuada para que crezca este patógeno ronda los 7 grados centígrados, mientras que la temperatura adecuada para que sea eliminado ronda los 70 grados centígrados o más (32).

#### **2.2.2.1 Factores de Patogenicidad**

Esta función depende de una serie de antígenos de superficie productores de toxinas, de modo que las fimbrias funcionan proporcionando sus antígenos de adhesión (K y O) que poseen características antifagocíticas y que pueden inhibir sustancias que puede eliminarlas de la sangre y que además le da la capacidad de ser virulento.

Algunas cepas producen exotoxinas diarreicas, cuya síntesis se codifica en presencia de plásmidos (plásmidos Ent), mostrando así genes relacionados con la adhesión entre otras propiedades. Se sabe que existe una enterotoxina antigénica y termolábil (TL) así como el de *V. cholerae*, que puede activar la enzima adenilciclase, posteriormente, el AMP es formado a partir de ATP, generando el incremento de salida de electrolitos y agua. Adicionalmente, la producción de una toxina termoestable, no productora de anticuerpos y de bajo peso molecular, puede provocar que el líquido en el intestino se acumule por un fundamento que no se conoce aún, no obstante, se cree que es debido a la acción de la guanilciclase.

Estas sustancias mencionadas no producen cambios tóxicos o anatómicos de los enterocitos, pero sí cambios funcionales (citotóxicos), por lo que una característica de *E. coli* productora de enterotoxinas (ETEC).

Por otra parte, las cepas de la bacteria *E. coli* tienen la propiedad de atacar al epitelio intestinal, y es posible que el ingreso a estas células se deba a que, en la membrana externa, hay proteínas (codificación por plásmidos) que estén involucradas en este ingreso da por plásmidos, como en el género *Shigella* (33).

#### **2.2.2.2 Escherichia coli en orina**

Los agentes infecciosos que pueden tener como blanco a las vías urinarias, suelen ser la causa de enfermedades de índole extraintestinal. Todavía se analiza si *E. coli*, causante de

infecciones urinarias no es un grupo homogéneo, ni siquiera se considera un tipo patogénico, sin embargo, recientemente se ha descubierto que los patógenos del tracto urinario son tan diversos que no son un solo tipo los que causen infección, pero pueden ser varios, debido a su variabilidad microbiana.

Las vías urinarias generalmente son estériles y no debería albergar patógenos infecciosos, pero hay casos en que las bacterias invaden, colonizan la vejiga y causan enfermedades inflamatorias.

Dependiendo del número de bacterias presentes, pueden ocasionar bacteriuria asintomática, como su nombre lo indica, cuando los microorganismos ingresan a la vejiga y no causan síntomas, y la persona puede estar toda su vida sin saber que alberga a la bacteria. Además, existen tipos muy tóxicos y peligrosos, siendo un blanco posible la sangre, así como los riñones.

El tiempo que demora en desarrollarse es variable. Su paso de la uretra hasta la vejiga puede demorar 18 días aproximadamente, en el caso de infectar al riñón, aunque es poco probable, tarda 6 días promedio. (34).

#### **2.2.2.3 Los Síntomas**

Las infecciones por *Escherichia coli*, que afectan principalmente a las vías urinarias, provocan molestias al miccionar, dolor y poliuria además de fiebre si los riñones están afectados (35).

#### **2.2.2.4 El Diagnóstico**

Si se sospecha una infección por *Escherichia coli*, se debe identificar la bacteria mediante cultivo de orina, confirmar el diagnóstico y prescribir el antibiótico más apropiado. Para ello, el paciente debe orinar por primera vez por la mañana y recoger la muestra para llevarla posteriormente al laboratorio, donde el técnico de laboratorio realizará un examen directo para demostrar la existencia o no de gérmenes, así como otros parámetros como glóbulos blancos o glóbulos rojos. Cuando se destaquen gérmenes durante el examen directo, se realiza un urocultivo potencialmente patógeno, donde se pueda resaltar la infección por *Escherichia coli* u otros patógenos. Asimismo, si se confirma una infección por *E. coli*, están indicadas pruebas de imagen como la ecografía para evaluar el estado de los riñones y las vías urinarias (35).

#### **2.2.2.5 El Tratamiento.**

El tratamiento es con antibióticos, ya sea por vía oral o intravenosa, según la gravedad de la infección y la afectación general. Para saber qué antibiótico administrar a un paciente, puede ser útil el perfil de susceptibilidad antibacteriana realizado cuando se descubre que *Escherichia coli* está expuesta a ciertos medicamentos (35).

#### **2.2.3 Cefotaxima.**

La cefotaxima, fármaco semisintético de amplio espectro, es usado con frecuencia en el tratamiento de diversas infecciones. Es especialmente efectivo en afecciones del tracto respiratorio, SNC, urinario, además de posible sepsis en pacientes hospitalizados. Se recomienda su uso empírico combinado con otros antibióticos. La cefotaxima es conocida por su alta eficacia clínica y microbiológica, con pocos efectos secundarios asociados. Es importante tener precaución al recetar cefotaxima a pacientes con antecedentes de trastornos gastrointestinales, especialmente colitis. Además, en una misma solución, está prohibido la mezcla de este fármaco con cualquier otro.

Las dosis recomendadas de cefotaxima en adultos varían según el tipo de infección y la susceptibilidad del patógeno, siendo una dosis sugerida de 12 g al día. En niños, la dosis varía según la edad, por ejemplo, cada 12 horas se recomienda 50 mg/kg en recién nacidos, por otro lado, se debe utilizar la mitad si se está frente a pacientes problemas renales y nivel de creatinina menor a 10 ml/min, y 1g por 12 horas si este es menos de 5 ml/min. La cefotaxima debe almacenarse a una temperatura que no exceda los 30°C.(36).

## **2.3 Definición de Términos Básicos**

### **2.3.1. Agar Mueller Hinton.**

Medio que se caracteriza por ser rico en nutrientes y no selectivo, es decir, la mayoría de las bacterias patógenas pueden crecer allí. Debido a que consiste en una forma simple, las sustancias pueden expandirse en todo el medio, ello lo hace predilecto la aplicación de discos de difusión en pruebas de susceptibilidad (41).

### **2.3.2. Cepas**

En el área microbiológica, es una población de microorganismos de la misma especie que se

originan a partir de una sola célula o que proceden de una muestra específica (39).

### **2.3.3. *Escherichia coli* ATCC 25922**

La cepa ATCC 25922 es una cepa de control de calidad, utilizada específicamente en pruebas de susceptibilidad de anticuerpos, aislada originalmente de una muestra humana recolectada en Seattle y Washington (42).

### **2.3.4. *Escherichia Coli* CEPA N°2 - PEED 2017**

Variante generada por la evaluación del desempeño de forma externa durante el 2017 por parte del INS del Perú. Esta se caracteriza por producir BLEE de tipo CTX-M (42).

### **2.3.5. Medio de Cultivo.**

Es una técnica utilizada en laboratorios, consiste en un gel que contiene nutrientes necesarios para el crecimiento de microorganismos, para que este crecimiento se produzca, debe tener condiciones favorables como el pH y temperatura (40).

### **2.3.6. Resistencia Bacteriana**

Representa el mecanismo por el que las bacterias hacen uso para reducir el efecto de los antibióticos, esta resistencia puede ser natural o adquirida (38).

### **2.3.7. Urocultivos.**

Consiste en sembrar 1 µL de orina en un determinado medio de cultivo para el desarrollo bacteriano mediante el uso de asa calibrada, para luego llevar a cabo la identificación de la bacteria problema (37).

## **Capítulo III**

### **Hipótesis y Variables**

#### **3.1. Hipótesis**

##### **3.1.1. Hipótesis General y Específicas**

La formulación de hipótesis se omite al ser una investigación de nivel descriptivo (8).

#### **3.2. Identificación de Variables**

##### **a. Variable Principal de la Investigación**

El método en la que se puede inactivar a la cefotaxima suele estar determinado por la caracterización de ciertos microorganismos productores de cefalosporinas que degradan la cefotaxima contenida en el disco, provocando hidrólisis e inactivación, y al confrontar esta cepa con la denominada *E. coli* ATCC 25922 que no mostraron inhibición, lo que permitió el desarrollo de la cepa, este hecho demuestra la no presencia en el medio de cultivo. Esta variable se medirá utilizando el método clásico del sistema Vitek y el método propuesto por los investigadores (9). Interpretándose de forma positiva o negativa.

#### **3.3. Operacionalización de Variables**

Proceso que analiza deductivamente las variables que disponen el inconveniente de la exploración, yendo de lo más frecuente a lo más específico, para transformar un concepto abstracto en uno experimental, medible mediante la aplicación de un instrumento (10).

**Tabla 1.** Operacionalización de los variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Instrumentos	Nº ítems	Escala de Medición
<p><b>Principal</b></p> <p>Método utilizado para la inactivación de cefotaxima en agar.</p>	<p>Propiedad que tienen algunos microorganismos productores de cefalosporinas degradan la cefotaxima impregnada en el disco produciendo hidrolisis e inactivación.</p>	<p>Como positivo si el crecimiento se da alrededor del disco mencionado.</p> <p>Como negativo si el crecimiento no se da alrededor del disco mencionado.</p>	<p>No presenta, debido a que no es una variable compleja.</p>	<p>Método nuevo propuesto</p> <p>Método Vitek 2 compact - referencia</p>	<p>Ficha de recolección</p>	<p>No presenta, debido a que no es una variable compleja.</p>	<p>Nominal.</p>

## **Capítulo IV**

### **Metodología**

#### **4.1. Método, Tipo y Nivel de la Investigación**

##### **4.1.1. Método de la Investigación**

Inductivo debido a que deriva de conclusiones generales a partir de premisas individuales. Para ello se recolecta información precisa a través de la observación y experimentación, y luego se analizan buscando patrones en la data obtenida (43).

##### **4.1.2. Tipo de Investigación**

Básico o puro, dado que no persiguió el uso inmediato de los conocimientos adquiridos, sino que buscó extender los hechos teóricos al avance de la ciencia, sin preocuparse de manera directa en sus posibles aplicaciones o consecuencias prácticas (43).

##### **4.1.3. Nivel de la Investigación**

Nivel descriptivo debido a que la información sobre el fenómeno u objeto de estudio se presentó de manera narrativa y fiel a su estado original. (43).

#### **4.2. Diseño de la Investigación**

Observación de corte transversal debido a que la información se recolectó en un único punto temporal y su propósito fundamental fue describir las variables, así como examinar su incidencia y relaciones en ese instante específico. (43).

### 4.3. Población y Muestra

#### 4.3.1. Población.

Esta es definida como el conjunto de elementos (finito o infinito), que presentan características en común y sobre la cual se extrapola la conclusión del estudio (44). Para esta investigación, esta estuvo compuesta por 392 urocultivos de *Escherichia coli* que fueron aislados en el laboratorio Biolab & Inmunomed durante el período de enero a abril de 2022.

#### 4.1.1. Muestra

La muestra analizada fue de 78 aislamientos de *Escherichia coli* obtenidas de muestras de orina, aisladas en el laboratorio Biolab & Inmunomed desde enero hasta abril del 2022 (cálculo en el anexo 5). Luego, se realizó la aplicación de los criterios de selección.

Los cálculos de tamaño de muestra y muestreo se realizaron mediante el software EPIDAT versión 4.2.

El cálculo de tamaño de muestra para pruebas diagnósticas cuando se conoce la sensibilidad y especificidad esperada (dada por una prueba piloto o por algún antecedente de la literatura):

$$n_E =$$

$$n_{NE} =$$

$$n = n_E + n_{NE}$$

$n_E$  es el número de enfermos

$n_{NE}$  es el número de no enfermos

$Z_{1-\alpha/2}$  = Valor tipificado para un nivel de confianza del 95 % = 1,96

$\theta_S$  es la sensibilidad esperada = 99,9 % (brindada por la prueba piloto)

$\theta_E$  es la especificidad esperada = 99,9 % (brindada por la prueba piloto)

$\theta_E$  es una precisión convencional establecida por el investigador = 1 %

n = Tamaño de muestra

Reemplazando valores:

$n_E = = 3.8416 * 9.99 = 38.38$  (no se puede enrolar 38.38 personas como fracción, por ende, el software lo redondea)  $\approx 39$

$n_{NE} = = 3.8416 * 9.99 = 38.38$  (no se puede enrolar 38.38 personas como fracción, por ende, el software lo redondea)  $\approx 39$

Como puede notarse, es igual el cálculo manual al del software.

a. Criterios de inclusión:

- Urocultivos de *E. coli* provenientes de orina de pacientes pediátricos y mujeres.
- Urocultivos de *E. coli* cuya evaluación rutinaria de la presencia de BLEE haya sido mediante el método Vitek 2 Compact.

b. Criterios de exclusión:

- Urocultivos positivos con crecimiento polimicrobiano, es decir, en los cuales hayan crecido microorganismos acompañantes diferentes a este.
- Urocultivos de *E. coli* cuyos recuentos de colonias fueron menores de 105 UFC (unidades formadoras de colonias).

#### **4.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos**

##### **4.4.1. Técnicas de Recolección de Datos**

Según Oseda et al. (43), la observación desempeña un papel fundamental en cualquier proceso. investigativo; los investigadores confían en él para obtener una cantidad mayor posible de datos selectos para la investigación. Por ende, se utilizó esta técnica debido a que el trabajo de investigación es descriptivo.

#### **4.4.2. Instrumentos de Recolección de Datos.**

Se hizo uso de una ficha de recolección (anexo 4). Este es un instrumento auxiliar utilizado en investigación, y trata del registro de datos obtenidos en herramientas denominadas archivos, los cuales están debidamente elaborados y organizados, conteniendo la mayor parte de la información recopilada en el estudio, por ello es de gran utilidad en esta tarea, ahorrando mucho tiempo, espacio y dinero (43).

##### ***a. Confiabilidad.***

La medida en que una herramienta produce resultados consistentes y con coherencia. Como estudio descriptivo, esta herramienta no se aplica a este tipo de investigación (43).

##### ***b. Validez.***

La capacidad de un instrumento para medir con precisión la variable que tiene la intención de medir se conoce como validez evaluada por tres expertos en el campo. En el contexto de un estudio descriptivo, se consideró inapropiado emplear dicho instrumento, ya que no era aplicable a este tipo de investigación. (43).

##### ***c. Objetividad.***

La propiedad que determina si un instrumento es o no susceptible a la influencia de sesgos y prejuicios por parte de los investigadores al manejar, evaluar e interpretar los datos se conoce como la fiabilidad. Dado que se trata de un estudio descriptivo, se consideró que la mencionada herramienta es adecuada para este clase de estudio (43).

#### **4.4.3. Procedimiento de la Investigación.**

##### **a. Materiales:**

- Pinza de metal.
- Cloruro sódico 0.9 % en tubos de 12x75mm.
- Asas de siembra de 10 uL.
- Agar MH en placas Petri de 100x175mm.

- Disco de sensibilidad conteniendo el antibiótico Cefotaxima de 30 µg.
- Escherichia coli cepa N.º 2 - PEED - control positivo.
- Escherichia coli ATCC 25922 - control negativo.

**b. Equipos:**

Sistema automatizado Vitek y estufa.

**c. Procedimiento:**

- Los tubos de vidrio se rotularon con los respectivos códigos internos designados por el laboratorio, así como controles positivo y negativo.
- Realizar una suspensión bacteriana 0.5 según la escala de McFarland.
- Introducir el disco de cefotaxima (CTX) en los tubos que contienen la suspensión bacteriana (control negativo, control positivo y muestras).
- Rotular las placas de agar Mueller Hinton con los respectivos códigos internos designados por el laboratorio, así como controles positivo y negativo.
- Retirar de la suspensión bacteriana (control negativo, control positivo y muestras), el disco de CTX con la pinza de metal previamente esterilizada y quitar el excedente frotando con las paredes del tubo.
- Colocar el disco de CTX sobre el agar Mueller Hinton.
- Invertir la placa Petri e incubar a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , en aerobiosis, durante 18 a 24 horas.
- Realizar la lectura de las placas.

**d. Interpretaciones:**

- Como positivo si el crecimiento se da alrededor del disco mencionado.
- Como negativo si no se produce crecimiento alrededor del disco mencionado.

## Capítulo V

### Presentación y Discusión de Resultados

#### 5.1. Presentación de Resultados

##### 5.1.1. Evaluación del Nuevo Método Propuesto en Comparación con el de Referencia.

En la tabla 3 se observa que esta nueva propuesta de método de inactivación de cefotaxima para detectar BLEE en *Escherichia coli*, coincidió en las observaciones para todas las celdas con respecto al método utilizado como referencia (Vitek 2 Compact).

**Tabla 2.** Resultados de la presencia de BLEE según el método empleado (n=78).

Nuevo método de inactivación de cefotaxima	Vitek 2 Compact	
	No (39)	Si (39)
No	39	0
Si	0	39

Ello implica que se obtuvo 100 % de sensibilidad y especificidad, tal como muestra la tabla 3. Los cálculos provinieron de la siguiente forma:

- Sensibilidad =  $VP/(FN+VP)$ ; VP: verdaderos positivos, FN: falsos negativos.
- Especificidad =  $VN/(FP+VN)$ ; VN: verdaderos negativos, FP: falsos positivos.

**Tabla 3.** Sensibilidad y Especificidad de un nuevo método de inactivación de cefotaxima para detección de BLEE en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos.

		Vitek 2 Compact			S	E
		Positivo	Negativo	Total		
Nuevo método de inactivación de cefotaxima	Positivo	39	0	39	100 %	100 %
	Negativo	0	39	39		
	Total	39	39	78		

Se obtuvo 100 %, tanto de valor predictivo positivo como negativo para la muestra estudiada, tal como se demuestra en la tabla 2. Los cálculos provinieron de la siguiente forma:

- $VPP = VP/(FP+VP)$ .
- $VPN = VN/(FN+VN)$ .

**Tabla 4.** Valores predictivos de un nuevo método de inactivación de cefotaxima para detección de BLEE en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos.

		Vitek 2 Compact			VPP	VPN
		Positivo	Negativo	Total		
Nuevo método de inactivación de cefotaxima	Positivo	39	0	39	100 %	100 %
	Negativo	0	39	39		
	Total	39	39	78		

En base a todos los valores mostrados anteriormente (100 % para sensibilidad, especificidad y valores predictivos), se demuestra que la nueva propuesta de inactivación de cefotaxima en agar para la detección de BLEE en cepas de *Escherichia coli*, fue óptima al compararlo con el Vitek 2 Compact.

## 5.2. Discusión de Resultados

En este estudio de investigación, se examinó la viabilidad del método de inactivación de cefotaxima para la detección de BLEE en *Escherichia coli* en el laboratorio Biolab & Inmunomed. Los resultados de las pruebas diagnósticas revelaron una S, E, VPP y VPN del 100 % al compararlos con la referencia, la cual fue el Vitek 2 Compact.

Una investigación que comparó métodos para identificar BLEE en urocultivos, fue el realizado por Lezameta et al, donde comparó cuatro métodos fenotípicos para detectar BLEE, y consideró como Gold Standard al método americano, en comparación con las metodologías Hodge, Jarlier y el tridimensional. En concordancia con este resultado, cuando se realizó la

comparación del segundo método de los citados con el Gold Standard, tanto la S como la E fue del 100 %. Por otro lado, en comparación con el primero y el tercero, se obtuvo una S y E de 85.1% y 100%, respectivamente (mismos porcentajes para ambos métodos).

Ambas investigaciones usaron métodos de referencia para asegurar que los resultados sean los más óptimos en nuestro caso usamos el Vitek 2 compact mientras que Lezameta e investigadores usaron el disco difusión. Los valores diagnósticos obtenidos en nuestra investigación comparándolos con el método de Jarlier coincidieron en un 100%, sin embargo, se consiguió una mejor sensibilidad al compararlos con las metodologías tridimensional y Hodge (Lezameta et al). Ello demostraría el protocolo propuesto de inactivación de cefotaxima podría ser una opción mejor los métodos tridimensional y Hodge, debido al Vitek y el método americano (ambos utilizados como referencias) presentan similar fundamento.

Esta diferencia podría ser explicada debido a que ambas metodologías abordaron diferentes tipos de bacterias, entre ellas la *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. mirabilis*, al haber interactuado con una mayor diversidad de bacterias, se podría explicar porque hallaron una sensibilidad menor en comparación con nuestro método de inactivación de cefotaxima, el cual solo se centró en la bacteria *Escherichia coli*. Además, también hay que destacar que ambos métodos presencian limitaciones en la detección de *Proteus mirabilis*, esta bacteria suele evadir los antibióticos impidiendo una adecuada identificación, debido a su mecanismo de evasión conocido como el fenómeno de enjambre, lo cual podría explicar una menor sensibilidad en comparación a nuestro método propuesto.

En última instancia, el método de disco difusión es una técnica simple y conveniente. Sin embargo, su aplicación puede volverse complicada en el caso de cepas que, además de producir BLEE, también pueden generar otras formas de resistencia, como el BLEE de tipo AmpC, lo que hace más difícil poder identificarlas.

En otro estudio realizado por Salazar, quien evaluó en enterobacterias procedentes de muestras de orina la presencia de BLEE, a través de una nueva forma de fenotípica de inactivar a la cefotaxima y lo comparó también con el Vitek 2, mostró como resultados una S de 98,2 %, E de 98,3 %, VPP de 96,5 % y VPN de 99,2 %.

La S y E de este nuevo método propuesto fue ligeramente mayor al método propuesto por Salazar. Así mismo los VPP y VPN fueron ligeramente mejores. Esta diferencia puede deberse a que en el estudio de Salazar presentó dos discrepancias; en la primera, Hubo dos casos en los que

los resultados fueron positivos por el Vitek 2, pero reportados como negativos por la nueva propuesta, lo que llevó a la conclusión de que los resultados positivos del Vitek 2 Compact fueron incorrectos. Este fenómeno se debió a que el grupo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como el disco de Aztreonam, no resultaron afectados por las BLEE, indicando la presencia de una  $\beta$ -lactamasa tipo AmpC debido a la resistencia observada a Cefazolina, cefoxitina y Sulbactam. En otro de los casos, se detectó una discrepancia en la que el resultado fue negativo en el Vitek 2, pero generó positividad por la nueva metodología, concluyendo que este último generó un resultado falso positivo en este caso particular.

Acosta et al. realizaron un estudio evaluando cuatro métodos para la detección de enterobacterias productoras de BLEE, los cuales fueron los métodos de Kirby-Bauer para ceftazidima y cefotaxima, concentración mínima inhibitoria (CMI) y prueba confirmatoria por Vitek 2 y agar cromogénico para BLEE. Los resultados fueron comparados con un test confirmatorio de BLEE según la CLSI (método americano.)

Se obtuvo una S y E del 23 % y del 100 %, respectivamente, para el método de Kirby Bauer para ceftazidima, mientras que para el método Kirby Bauer para cefotaxima se obtuvo una S del 86 % y una E del 100 %. Para el método de CIM para ceftriaxona se obtuvo una S del 95 % y una E del 99 %; mientras que para el CIM para aztreonam se obtuvo un 86 % y 99 % en S y E respectivamente. El Vitek ESBL obtuvo un 95 % de S y 97 % de E, el agar cromogénico ChromID ESBL un 97 % en S y un 99 % en E.

En general, tanto la S como la E de los métodos presentados por Acosta et al. fueron similares a los obtenidos por el método de inactivación de cefotaxima, a excepción, de la S del método de Kirby Bauer para ceftazidima. Esta diferencia puede ser porque los investigadores utilizaron cepas aleatorias de *Escherichia coli* y de *Klebsiella pneumoniae* de personas ambulatorias y pacientes hospitalizados.

La investigación realizada por Jiménez et al. evaluó una prueba rápida “in house” que compararon con la metodología automatizada denominada Microscan. Su intención fue evaluar una prueba rápida para detectar cefotaxima en las enterobacterias productoras de BLEE debido al hidrólisis de este antibiótico, basado en el cambio de pH del rojo fenol. Esta prueba “in house” reportó una S y E del 98% y 97%, respectivamente, y un VPN y VPP del 100% y 84%, respectivamente. Resultados menores en comparación con el método de inactivación de cefotaxima del presente estudio, y dado, que se han utilizado método de referencia con fundamentos

similares, se demostraría que esta nueva propuesta de inactivación sería una mejor alternativa para los laboratorios.

El método de inactivación de cefotaxima resultó ser un método en el aspecto procedimental más práctico de realizar que los métodos mencionados en el estudio comparativo que expone Lezameta et al. y el propuesto por Salazar, ya que solamente hacemos uso de la cepa pura aislada, sin necesidad de realizar una suspensión bacteriana o inactivación empleando un caldo de cultivo. Por otro lado, el método que proponemos emplea menos insumos y/o materiales a diferencia de otros métodos, ya que únicamente hacemos uso de un antibiótico en específico para verificar su sensibilidad o resistencia, lo cual sería una manera de economizar para el laboratorio que desee implementarlo.

## Conclusiones

1. La sensibilidad y especificidad fueron del 100% luego de ser comparados con la metodología de referencia.
2. Los valores predictivos tanto positivo como negativo fueron del 100% luego de ser comparados con con la metodología de referencia.
3. Se demostró que el nuevo protocolo de inactivación mediante cefotaxima para detectar BLEE en cepas de *Escherichia coli* fue eficaz al lograr una sensibilidad, especificidad y valores predictivos del 100 %, luego de comparar los resultados con los emitidos por el Vitek 2 compact, además de ser beneficioso y de fácil interpretación.

## Recomendaciones

1. Evaluar el nuevo método utilizando otras cepas bacterianas diferentes a *Escherichia coli* y con diferentes mecanismos de resistencia para saber si esta eficacia continúa como la mejor.
2. Verificar los resultados de identificación de BLEE mediante el uso de controles, como en el caso de control positivo a la cepa *Escherichia coli* PEED 2017 cepa N.º 2 productora de BLEE CTX-M, así como también, en el caso de un control negativo (*E. coli* - ATCC 25922) que genera BLEE de tipo CTX-M.
3. Comparar el nuevo protocolo con la referencia sugerida por la CLSI, para verificar si esta eficacia se mantiene también como la mejor.

## Referencias Bibliográficas

1. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
2. Giménez Serrano S. Resistencias bacterianas. Un problema creciente. *Farmacia Profesional*. 1 de octubre de 2002;16(9):76-81.
3. Pablo Horcajada J, García-Palomo D, Carmen Fariñas M. Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de diciembre de 2005;23:22-7.
4. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*. diciembre de 2013;52(4):272-80.
5. Álvarez Almanza D. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. noviembre de 2010;9(4):516-24.
6. Camacho-Molina L, Perozo-Mena A, Castellano-González M, Bermúdez-Navarro E, Harris-Socorro B. Métodos fenotípicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. enero de 2004;24(1-2):98-103.
7. García M. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanidad Militar*. diciembre de 2013;69(4):244-8.
8. Icart Isern MT, Canela Soler J. El uso de hipótesis en la investigación científica. *Aten Primaria*. 28 de febrero de 1998;21(3):172-8.
9. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis*. febrero de 2017;55:16-9.
10. Metodología de investigación, pautas para hacer Tesis.: ¿QUÉ ES OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES? [Internet]. [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://tesis-investigacion-cientifica.blogspot.com/2013/08/que-es-operacionalizacion-de-variables.html>
11. Jiménez-Guerra G, Hoyos-Mallecot Y, Rodríguez-Granger J, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Método rápido para la detección de la sensibilidad a cefotaxima en enterobacterias. *Rev argent microbiol*. 2016;320-4.
12. Acosta-Pérez G, Rodríguez-Abrego G, Castro-Mussot ME. Evaluación de cuatro métodos para la detección de enterobacterias productoras de BLEE. *Salud pública Méx*. febrero de 2018;60:106-7.
13. Salazar Gonzales EY. Evaluación de un nuevo método fenotípico para la detección de betalactamasas de espectro extendido en Enterobacterias aisladas de urocultivos del hospital nacional docente Madre Niño San Bartolomé, Lima 2017. 2018 [citado 12 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/handle/20.500.12990/8603>

14. Lezameta L, Gonzáles-Escalante E, Tamariz JH. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev peru med exp salud publica*. 2010;345-51.
15. García A, Gimbernat H, Redondo C, Arana D, Cacho J, Angulo J. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas*. 1 de diciembre de 2014;38(10):678-84.
16. García CS, de la Gándara MP, García FJC. betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. enero de 2010;28:12-8.
17. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*. 12 de julio de 2018;6(4):6.4.14.
18. Castanheira M, Simner P, Bradford P. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 16 de julio de 2021;3(3):dlab092.
19. Ayala DGU, Chuquimia DJA, Mamani DGA. RESISTENCIA BACTERIANA POR BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: UN PROBLEMA CRECIENTE. 2018;
20. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. junio de 1995;39(6):1211-33.
21. Morales I R. Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Revista chilena de infectología*. 2003;20:24-7.
22. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. diciembre de 2011;28:648-56.
23. Armindo PM, Milagros M, Maribel C, Eliana LT, Daniela N, Messaria G, et al. Detección de betalactamasas de espectro extendido en Enterobacteriaceae en un Centro de Salud de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*. 2017;45(2):88-99.
24. Mederos J, Presedo C, Larrea R, Mederos J, Presedo C, Larrea R. Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. agosto de 2018;17(4):603-19.
25. La lectura interpretada del antibiograma en enterobacterias, - PDF Free Download [Internet]. [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://docplayer.es/20823178-La-lectura-interpretada-del-antibiograma-en-enterobacterias.html>
26. Marchisio ML, Liebrez KI, Méndez E de los A, Di Conza JA. Molecular epidemiology of cefotaxime-resistant but ceftazidime-susceptible Enterobacterales and evaluation of the in vitro bactericidal activity of ceftazidime and cefepime. *Braz J Microbiol*. diciembre de 2021;52(4):1853-63.

27. García C. P. Ventajas y problemas de los métodos automatizados de estudio de susceptibilidad in vitro. *Revista chilena de infectología*. 2002;19:96-100.
28. Ochiuzzi ME, Cataldi S, Guelfand L, Maldonado I, Arechavala A. Evaluación del sistema Vitek 2 para la identificación de las principales especies de levaduras del género *Candida*. *Revista argentina de microbiología*. junio de 2014;46(2):107-10.
29. KOT B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. diciembre de 2019;68(4):403-15.
30. Martinson JNV, Walk ST. *Escherichia coli* residency in the gut of healthy human adults. *EcoSal Plus*. septiembre de 2020;9(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2020.
31. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18.
32. Ocronos RM y de E. D *Escherichia coli*. Una revisión bibliográfica [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2020 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://revistamedica.com/escherichia-coli-revision-bibliografica/>
33. Farfán-García AE, Ariza-Rojas SC, Vargas-Cárdenas FA, Vargas-Remolina LV. Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena. *Rev chil infectol*. agosto de 2016;33(4):438-50.
34. Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, Hultgren SJ. Reaching the End of the Line: Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. mayo de 2019;7(3).
35. García Vera C. Infecciones urinarias. *Pediatría Atención Primaria*. junio de 2013;15:71-80.
36. Rodríguez-Melgoza L, García-Jimenez S, Cervantes-del Ángel MM, Domínguez-Arias L, Ávila-Jimenez L, Toledano-Jaimes CD. Estudio de Prescripción - Indicación de la Cefotaxima en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital de Segundo Nivel. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. junio de 2013;44(2):17-23.
37. Picazo JJ. *Procedimientos en Microbiología Clínica*.
38. Valdés S, Ángel M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. junio de 2017;16(3):402-19.
39. Gutiérrez-Jiménez J, Luna-Cazáres LM, Mendoza-Orozco MI, de G, Díaz-Marina J, Burguete-Gutiérrez JC, et al. Organización, mantenimiento y preservación de la Colección de Cultivos Bacterianos del Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas (UNICACH), México.
40. Perea PL. *Microbiología general hans g schlegel*. [citado 28 de marzo de 2023]; Disponible en: [https://www.academia.edu/36683660/Microbiologia\\_general\\_hans\\_g\\_schlegel](https://www.academia.edu/36683660/Microbiologia_general_hans_g_schlegel)
41. Conoce más sobre el medio de cultivo llamado Agar Mueller Hinton – MDM Científica [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://mdmcientifica.com/agar-mueller-hinton/>

42. Minogue TD, Daligault HA, Davenport KW, Bishop-Lilly KA, Broomall SM, Bruce DC, et al. Complete Genome Assembly of Escherichia coli ATCC 25922, a Serotype O6 Reference Strain. *Genome Announc.* 25 de septiembre de 2014;2(5):e00969-14.
43. Jeyko A. A Ángela y Jesús, mis amados padres, por su apoyo en cada momento de mi vida.
44. Centro de Investigaciones Turísticas. Proyecto investigación fidias arias [Internet]. 21:14:16 UTC [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/A2jfA2>

## **Anexos**

## Anexo 1. Matriz de Consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología	Población y Muestra
<b>General</b>	<b>General:</b>	<b>General</b>			<b>Población y Muestra</b>
¿Cuál será la eficacia de un nuevo método de inactivación de cefotaxima en agar para la detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de urocultivos, Lima 2022?	Evaluar la eficacia de un nuevo método de inactivación de cefotaxima en agar para la detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de <i>Escherichia coli</i> aisladas de urocultivos, Lima 2022	Dado que este estudio fue de nivel descriptivo, no amerita la formulación de hipótesis.	<b>Variable principal:</b>	<b>Tipo:</b> Básica	<b>Población:</b> La población de estudio fue de 392 urocultivos positivos
<b>Específicos</b>	<b>Específicos:</b>	<b>Específicos:</b>	Método utilizado para la inactivación de cefotaxima en agar.	<b>Nivel:</b> Descriptivo	
¿Cuál será la sensibilidad (%) y especificidad (%) de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de <i>E. coli</i> provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Immunomed, Lima, 2022?	Determinar la sensibilidad (%) y especificidad (%) de una nueva metodología de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de <i>E. coli</i> provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Immunomed, Lima, 2022.	Dado que este estudio fue de nivel descriptivo, no amerita la formulación de hipótesis específicas	<b>Dimensiones</b>	<b>Diseño:</b> No experimental	<b>Técnicas e instrumentos</b> Observación del cuaderno de microbiología
¿Cuáles serán los porcentajes de los valores predictivos de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de <i>E. coli</i> provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Immunomed, Lima, 2022?	Determinar los porcentajes de los valores predictivos de un nuevo método de inactivación mediante cefotaxima en medio agar para la detección de BLEE en cepas de <i>E. coli</i> provenientes de urocultivos del laboratorio Biolab & Immunomed, Lima, 2022		No presenta, debido a que no es una variable compleja		<b>Instrumento:</b> Fichas de recolección de datos

## Anexo 2. Carta de aceptación de la institución para ejecutar la investigación



Lima, 12 de diciembre del 2022

Mg Milagritos Soledad Holgado Gonzales,

De mí mayor consideración:

Yo, Dr. Jorge Yupanqui Sandoval, gerente general del Laboratorio Biolab & Immunomed (RUC: 20516933888, Dirección: Las Palmeras Mza. y Lote. 29 palmeras), tengo a bien dirigirme a usted para saludarla cordialmente y, asimismo, informarle que APRUEBO su plan de investigación "EVALUACION DE UN NUEVO METODO DE INACTIVACION DE CEFOTAXIMA EN AGAR PARA LA DETECCION DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN CEPAS DE ESCHERICHIA COLI AISLADAS DE UROCULTIVOS, LIMA 2022" presentado por Bach. Espinoza Ibarra Josselyn Johayra, Bach. Reyes Cruz Rafael Jonathan y Bach. Talledo Gil Joseph Martin.

En ese sentido, autorizo que pueda recolectar la información pertinente que permita la ejecución del mismo.

Sin otro particular, agradezco su atención.

**Dr. Jorge Yupanqui Sandoval**  
Médico Patólogo Clínico  
CMP 36997 - RNE 021684

### Anexo 3 Instrumento de recolección de datos

<b>1. Código de la muestra:</b>
<b>2. Crecimiento de <i>Escherichia coli</i> alrededor del disco de CTX</b> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>
<b>3. Crecimiento de <i>Escherichia coli</i> alrededor del disco de FOX</b> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>
<b>4. Método utilizado para la detección de BLEE</b> a) Método automatizado de referencia – Vitek 2 compact BLEE: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo b) Método nuevo propuesto BLEE: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo

#### Anexo 4. Cálculo de tamaño de muestra

##### [1] Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:

###### Datos:

Sensibilidad esperada:	99,900%
Especificidad esperada:	99,900%
Nivel de confianza:	95,0%

###### Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No enfermos	Total
1,000	39	39	78

## Anexo 5. Muestreo para el análisis respectivo de esta tesis

### [1] Muestreo sistemático:

#### Datos:

Tipo de muestreo:           Sistemático regular  
 Tamaño de la población:   392  
 Tamaño de la muestra:      117

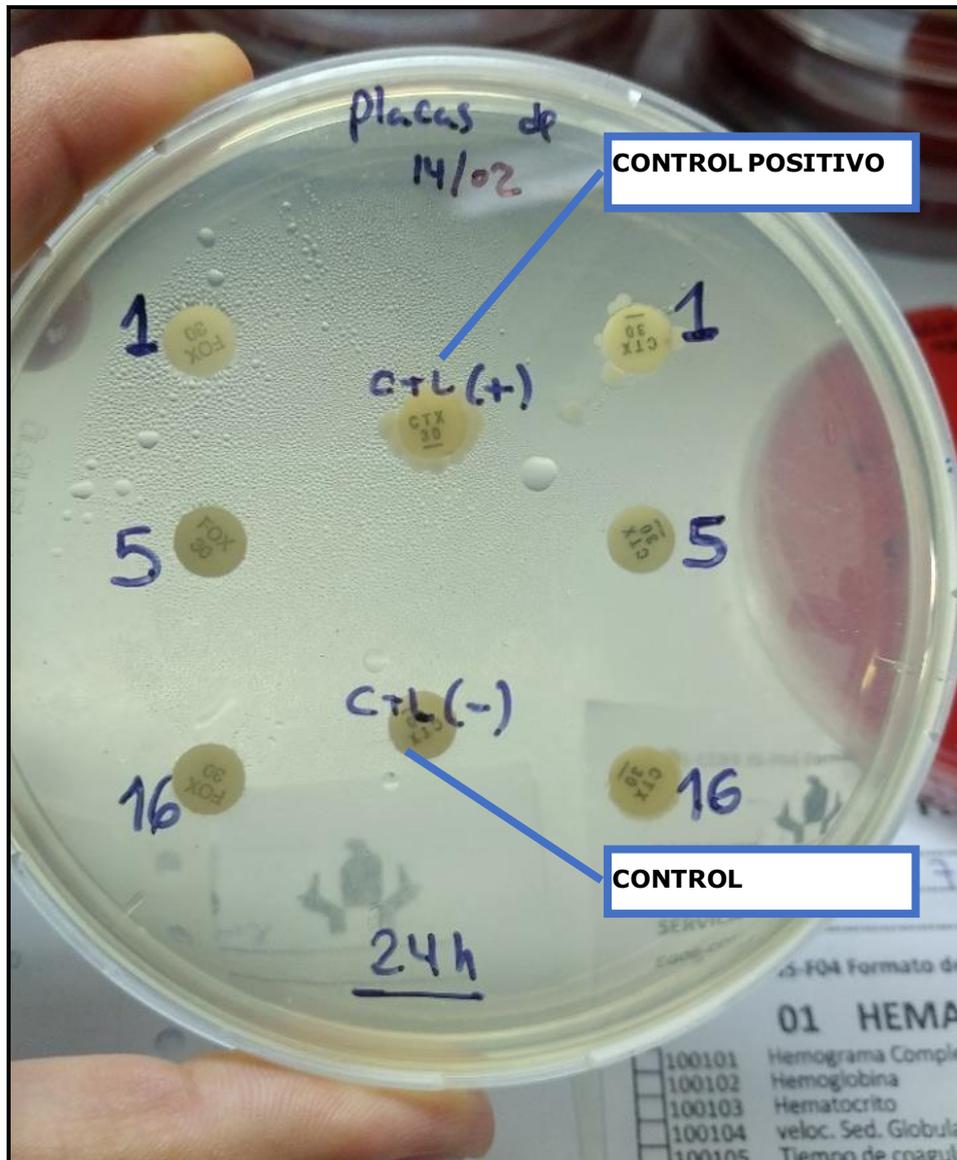
#### Resultados:

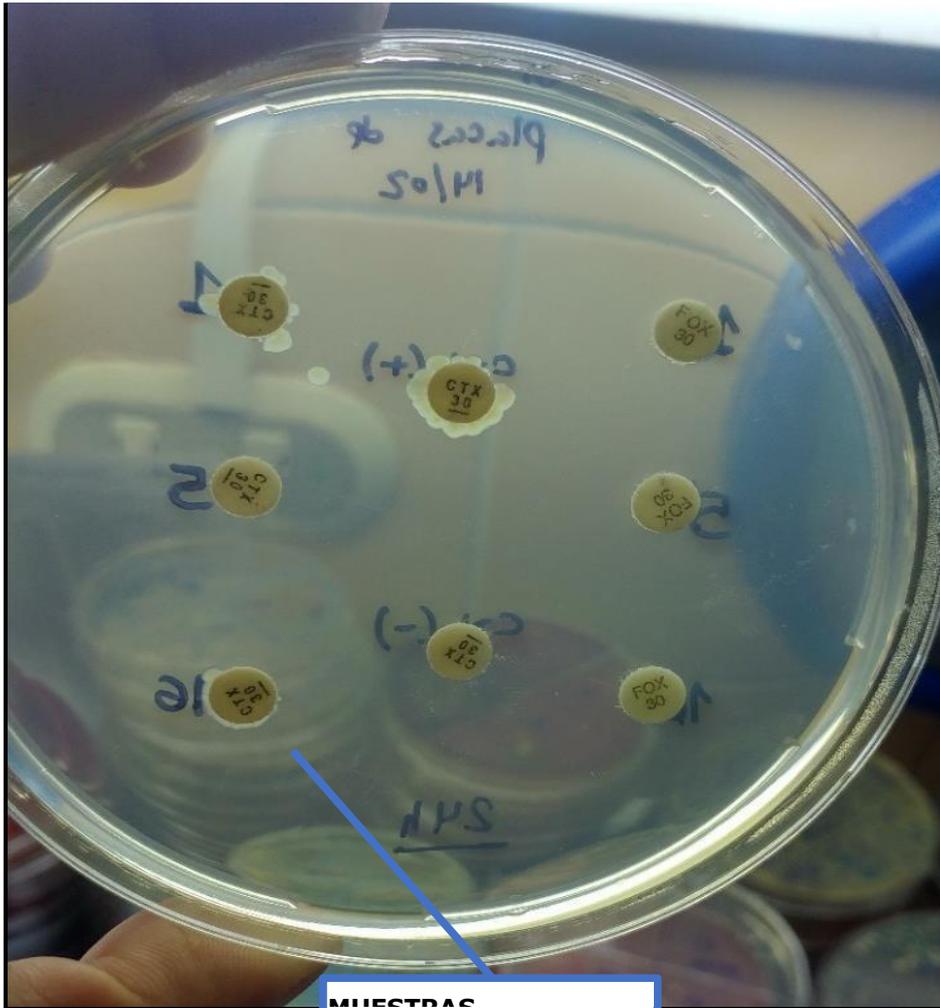
Intervalo de selección	Arranque aleatorio
3	3

#### Número de los sujetos seleccionados:

3	6	9	12	15	18	21
24	27	30	33	36	39	42
45	48	51	54	57	60	63
66	69	72	75	78	81	84
87	90	93	96	99	102	105
108	111	114	117	120	123	126
129	132	135	138	141	144	147
150	153	156	159	162	165	168
171	174	177	180	183	186	189
192	195	198	201	204	207	210
213	216	219	222	225	228	231
234	237	240	243	246	249	252
255	258	261	264	267	270	273
276	279	282	285	288	291	294
297	300	303	306	309	312	315
318	321	324	327	330	333	336
339	342	345	348	351	354	357
360	363	366	369	372	375	378
381	384	387	390			

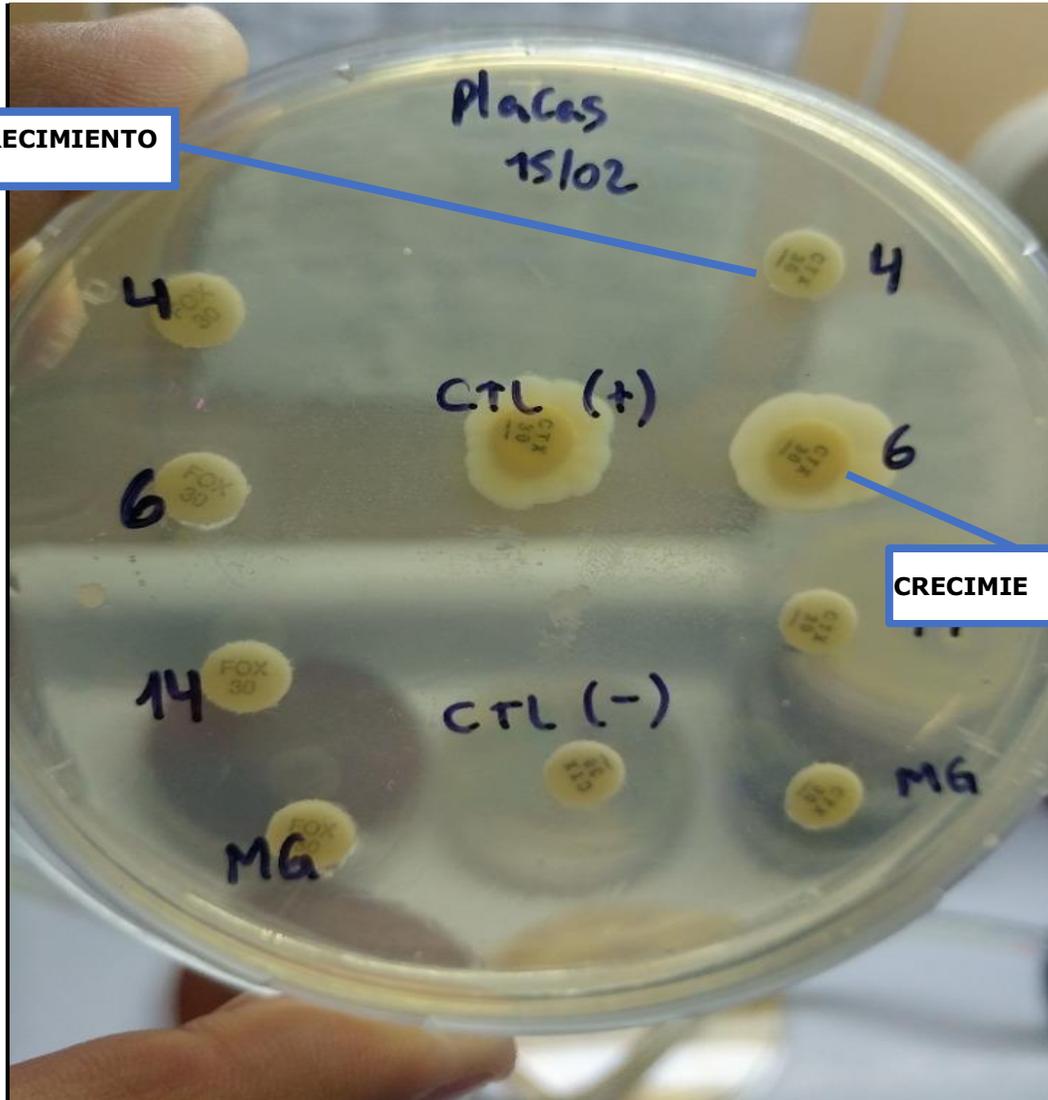
Anexo 6 Fotos de evidencia de la investigación





MUESTRAS  
SEMBRADA

NO HAY CRECIMIENTO



CRECIMIE NTO