



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
LABORATORIO DE SÍNDROMES  
GASTROINTESTINALES Y URINARIOS  
“LIC. LUISA VIZCAYA”**



**RESISTENCIA DE *Escherichia coli* COMENSAL A LOS  
 $\beta$ -LACTÁMICOS ASOCIADA AL USO DE ANTIMICROBIANOS Y  
FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN NIÑOS SANOS**

**Autores**

Jhon Claude Monsalve Araujo

C.I: 18912905

Carlos Alberto Jerez Carrillo

C.I: 18309118

**Tutor**

Dr. José Gregorio Hernández

**Cotutora**

Espec. Tulia Mariela Díaz de Rivas

Mérida, Marzo de 2013

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b>	vi
<b>DEDICATORIA</b>	vii
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	viii
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	x
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	xii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULO I. EL PROBLEMA</b>	3
<b>Planteamiento del Problema</b>	3
<b>Justificación e Importancia del Problema</b>	6
<b>Objetivos</b>	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos	8
<b>Alcances y Limitaciones</b>	10
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO</b>	11
<b>Trabajos Previos</b>	11
<b>Antecedentes Históricos y Epistemológicos</b>	15
<b>Bases Teóricas</b>	17
Bases Moleculares de la Resistencia a los Antimicrobianos	17
Causas de la Resistencia a los Antimicrobianos	18
Causas Intrabacterianas	18
Causas Ambientales	19
Taxonomía de los Antibióticos $\beta$ -lactámicos	20
Ecosistema Normal del Intestino Humano	22

Relación entre <i>Escherichia coli</i> Comensal y el Hospedero	23
Importancia Clínica de <i>Escherichia coli</i> Comensal	25
Impacto de los Antibióticos sobre la Microbiota Intestinal Habitual	26
Presión Selectiva de los Antibióticos y Diseminación de los Genes de Resistencia	26
Diagnóstico de la Resistencia a los Antimicrobianos de <i>Escherichia coli</i> Comensal	27
Método de Siembra Directa	27
Método Convencional	28
<b>Definición de Términos</b>	29
<b>Operacionalización de las Variables</b>	31
<b>Hipótesis</b>	32
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO</b>	35
<b>Enfoque de la Investigación</b>	35
<b>Tipo de Investigación</b>	35
<b>Diseño de la Investigación</b>	36
<b>Población y Muestra</b>	36
Unidad de Investigación	36
Selección del Tamaño Muestral	36
Sistema de Variables	37
<b>Instrumento de Recolección de Datos</b>	37
<b>Metodología de la Investigación</b>	38
Estudio Clínico-Epidemiológico	38
Recolección y Transporte de la Muestra	38
Aislamiento e Identificación de <i>Escherichia coli</i> Comensal	38

Estudio de los Patrones de Susceptibilidad de <i>Escherichia coli</i> Comensal	39
Lectura del Antibiograma	39
<b>Diseño de Análisis</b>	40
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	44
<b>Resultados</b>	44
<b>Discusión</b>	87
<b>CONCLUSIONES</b>	93
<b>RECOMENDACIONES</b>	95
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	97
<b>ANEXOS</b>	102
<b>1. Instrumento de Recolección de Datos</b>	103
<b>2. Consentimiento Informado</b>	108

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS**  
**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**  
**LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS**  
**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: *Escherichia coli* comensal**

**RESISTENCIA DE *Escherichia coli* COMENSAL A LOS  
β-LACTÁMICOS ASOCIADA AL USO DE ANTIMICROBIANOS Y  
FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN NIÑOS SANOS**  
**Trabajo de Grado**

**Autores:** Jhon Claude Monsalve Araujo  
Carlos Alberto Jerez Carrillo  
**Tutor:** Dr. José Gregorio Hernández  
**Cotutora:** Espec. Tulia Mariela Díaz de Rivas

**RESUMEN**

La resistencia a los antimicrobianos en la microbiota comensal es un problema de salud pública. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue comprobar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los β-lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos en niños sanos. Para tal fin, se analizaron 28 muestras de heces de niños sanos con edades comprendidas entre cero y cinco años. Las mismas se recolectaron por medio de la técnica de hisopado rectal, luego fueron transportadas al laboratorio donde se realizó el aislamiento, la identificación y el antibiograma de las cepas de *Escherichia coli* comensal. Se obtuvieron 38 cepas de esta bacteria, a las cuales se les evaluó la susceptibilidad a los antimicrobianos, obteniendo los siguientes patrones de resistencia: ampicilina (92,11%), amoxicilina/ácido clavulánico (10,53%) y cefalexina (26,31%). Además, se encontró sensibilidad intermedia alta para la amoxicilina/ácido clavulánico, cefalexina y cefuroxime. En conclusión, los niños de la población merideña son portadores de comensales de *E. coli* resistentes a los antibióticos β-lactámicos. Posiblemente, debido a la presión ejercida por estas drogas y al contacto que estos niños tengan con las bacterias ambientales. Adicionalmente, las cepas de los niños de bajo nivel socioeconómico fueron más resistentes a los antibióticos probados. En definitiva, hacen falta más estudios que respalden esta evidencia, con el fin último de disminuir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos.

**Palabras clave:** *Escherichia coli* comensal, β-lactámicos, uso de antimicrobianos, factores clínico-epidemiológicos, niños sanos.

## DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a la población merideña y particularmente, a los niños quienes padecen frecuentemente patologías producidas por las infecciones bacterianas. Esto argumenta la necesidad de usar antibióticos que modifican su microbiota intestinal, generando resistencias que a largo plazo se manifestarán en la comunidad.

También está dedicado al personal profesional, docente, administrativo y obrero encargado del área de la salud, para que tengan en cuenta la problemática de la resistencia a los antimicrobianos. Además, para que consideren el ascenso progresivo e implementen las medidas necesarias para detener el aumento de dicha resistencia.

Además, de manera muy especial dedicamos esta investigación a todos aquellos quienes nos han apoyado y ayudado para el alcance de este objetivo:

- ✓ A nuestro Padre Dios.
- ✓ A nuestros padres, hermanos, abuelos, novias y demás familiares.
- ✓ Al tutor: Dr. José Gregorio Hernández.
- ✓ A la cotutora: Espec. Tulia Mariela Díaz de Rivas.
- ✓ A la Universidad de Los Andes: compañeros de estudio, profesores y demás personal.
- ✓ Al personal de los laboratorios a los que asistimos en las pasantías.
- ✓ A los gestores del programa y de la residencia “Fray Juan Ramos de Lora”.
- ✓ A nuestros compañeros de actividades extracurriculares.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos la culminación de esta investigación a nuestro Padre Dios por hacer posible todas las cosas e incentivar en nosotros el sentimiento de solidaridad para aprovechar el conocimiento aportado por la ciencia y aplicarlo en la búsqueda del bienestar del prójimo.

Al nuestro tutor, el Dr. José Gregorio Hernández, por ser nuestro guía y maestro, mostrándonos el mundo de la investigación científica con sabiduría, paciencia y con el amor que un padre siente por sus hijos. Doctor José Gregorio, agradecemos todo el tiempo que desinteresadamente usted dedicó a nosotros, es usted un hombre de Dios y por eso, deseamos que Él lo llene de muchas bendiciones.

Le damos las gracias a nuestros padres, porque a pesar de las dificultades, han salido adelante buscando siempre lo mejor para nosotros. A ustedes, nuestro mayor honor y admiración, son lo mejor que la vida nos ha regalado.

Agradecemos a nuestros abuelos, han sido ustedes nuestros segundos padres y con su apoyo y consejos, hemos aprendido a enfrentar el día a día, los queremos.

A nuestros tíos, primos y demás familiares, ustedes han ayudado a formar esa gran familia que hoy día tenemos y de la cual nos sentimos orgullosos, nunca se separen de nosotros, siempre los llevaremos en nuestro corazón.

A nuestras novias, gracias por estar a nuestro lado a pesar de los momentos difíciles, las queremos con el corazón.

A nuestros compañeros de la universidad, cada momento y cada sonrisa compartida será una huella imborrable de cada uno de ustedes.

A la Universidad de Los Andes por ser nuestro maestro y prepararnos como buenos profesionales que promoverán el desarrollo de este país.

A todas aquellas personas que de una u otra forma, nos han dado una mano amiga cuando lo hemos necesitado.

Un agradecimiento especial a los gestores y cuidadores del programa y la residencia “Fray Juan Ramos de Lora”, pueden contar con el apoyo de Jhon Monsalve, así como, yo tuve la dicha de recibirlo de ustedes.

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1. Colonias lactosa positiva en agar Mac Conkey sugestivas de <i>Escherichia coli</i>. Muestra problema 24.</b>	<b>41</b>
<b>Figura 2. Pruebas Bioquimicas: Kligler, LIA, MIO y Citrato. Cepa problema 27-a.</b>	<b>42</b>
<b>Figura 3. Lectura de los Patrones de Susceptibilidad de <i>Escherichia coli</i> comensal. Cepas problema.</b>	<b>43</b>
<b>Figura 4. Cepas de <i>Escherichia coli</i> comensal en medio semisólido de conservación (caldo BHI/agar bacteriológico). Cepas problema: 1-38.</b>	<b>53</b>
<b>Figura 5. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>54</b>
<b>Figura 6. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>55</b>
<b>Figura 7. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>58</b>

<b>Figura 8. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos en el plano factorial</b>	<b>81</b>
<b>Figura 9. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Frecuencia de uso de los antimicrobianos.</b>	<b>82</b>
<b>Figura 10. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Género.</b>	<b>83</b>
<b>Figura 11. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Grupo de edades.</b>	<b>84</b>
<b>Figura 12. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Nivel Socioeconómico.</b>	<b>85</b>
<b>Figura 13. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos.</b>	<b>86</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Operacionalización de la Variable Dependiente: Resistencia de <i>Escherichia coli</i> Comensal a los <math>\beta</math>-lactámicos.</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 2. Operacionalización de la Variable Independiente: Uso de los Antimicrobianos.</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 3. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>56</b>
<b>Tabla 4. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 5. Distribución de las Cepas Según la Variable Patrones de Resistencia de <i>Escherichia coli</i> Comensal a los Antibióticos <math>\beta</math>-lactámicos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 6. Fenotipos de Resistencia de las Cepas de <i>Escherichia coli</i> Comensal. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013.</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 7. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”, Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>61</b>

<b>Tabla 8. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 9. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada” Junio 2012 - Febrero 2013.</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 10. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio 2012 - Febrero 2013.</b>	<b>64</b>
<b>Tabla 11. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 12. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>66</b>
<b>Tabla 13. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4da Generación) y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>67</b>

<b>Tabla 14. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 15. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas, y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 16. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>70</b>
<b>Tabla 17. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (2da y 3ra Generación) y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>71</b>
<b>Tabla 18. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>72</b>
<b>Tabla 19. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>73</b>

<b>Tabla 20. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>74</b>
<b>Tabla 21. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>75</b>
<b>Tabla 22. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>76</b>
<b>Tabla 23. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de <math>\beta</math>-lactamasas y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>77</b>
<b>Tabla 24. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los <math>\beta</math>-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.</b>	<b>78</b>

**Tabla 25. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013.** 79

**Tabla 26. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”, Junio de 2012 - Febrero de 2013.** 80

## INTRODUCCIÓN

*Escherichia coli* es una bacteria comensal del intestino humano y por lo tanto se encuentra expuesta a la presión ejercida por los agentes antimicrobianos. En este sentido, el uso irracional de los antibióticos promueve cambios en su estructura y en consecuencia, pueden adquirir genes de resistencia y transmitirlos a otros microorganismos comensales y patógenos. En otras palabras, la administración de antibióticos sobre la población, favorece la aparición de cepas resistentes. Adicionalmente, este fenómeno se manifiesta con mayor relevancia en algunos grupos poblacionales humanos como por ejemplo, en los de bajos recursos económicos.

Por lo anteriormente descrito, es importante conocer la resistencia de *E. coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Específicamente, porque la población está cada vez más expuesta a los antimicrobianos, lo cual disminuye la sensibilidad de las bacterias a estas drogas y por ende, este fenómeno se convierte en un grave problema de salud pública. En este sentido, varias investigaciones se han encaminado a relacionar la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos en poblaciones de diferente edad, género y nivel socioeconómico. Por lo tanto, este trabajo aporta algunos datos sobre los patrones de resistencia de *E. coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Así, los resultados de esta investigación benefician a la población en general y de manera particular a los niños, quienes están expuestos constantemente al uso de los antimicrobianos. Pero, sin olvidar el aporte que brinda al personal de las ciencias de la salud y a la comunidad científica.

En este estudio, se tomaron datos para evaluar la resistencia de *E. coli* comensal asociada al uso de los antibióticos. Para tal fin, se obtuvieron

muestras de heces de niños sanos, las cuales se trasladaron al Laboratorio de Síndromes Gastrointestinales y Urinarios “Lic. Luisa Vizcaya”, donde se realizó el aislamiento, la identificación y el estudio de los patrones de susceptibilidad de *E. coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos. Finalmente, se realizó un análisis estadístico de estos datos.

Este informe final se ha sido distribuido en cuatro capítulos. El primero, intitulado “El Problema”, está constituido por el Planteamiento del Problema, la Justificación e Importancia de la Investigación, el Objetivo General y los Objetivos Específicos, los Alcances y las Limitaciones de la Investigación. Seguidamente, el segundo capítulo aborda el “Marco Teórico”, constituido por los Trabajos Previos, los Antecedentes Históricos, las Bases Teóricas, las Definiciones de Términos, la Definición Operacional de las Variables y la Hipótesis. Luego, el tercer capítulo, intitulado “Marco Metodológico”, está constituido por el Enfoque, Tipo, y Diseño de la Investigación, la Población y Muestra, el Sistema de Variables, el Instrumento de Recolección de Datos, la Metodología de la Investigación y el Diseño de Análisis. Por último, el cuarto capítulo intitulado “Resultados y Discusiones”, presenta los resultados, las discusiones, las conclusiones y las recomendaciones originadas de esta investigación.

En resumen, el propósito de este trabajo fue comprobar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos que asistieron al Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”, desde Junio de 2012 hasta Febrero de 2013.

## CAPÍTULO I

### EL PROBLEMA

#### Planteamiento del Problema

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos no está restringido a las bacterias patógenas sino que también involucra a la microbiota comensal de humanos y animales. Aunque este último grupo de bacterias no sea el blanco específico de los antimicrobianos, está expuesto continuamente a la presión selectiva que ejercen estas drogas. En consecuencia, podrían ser reservorio de cepas resistentes y de determinantes de resistencia en el ADN bacteriano<sup>1</sup>.

*E. coli* comensal, bacteria de la microbiota intestinal, ha sido considerada como un indicador centinela en la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Específicamente, porque este microorganismo predomina en la microbiota intestinal en comparación con los patógenos y pudiese ser responsable de la transmisión de la resistencia antimicrobiana a los patógenos<sup>2</sup>. En efecto, se ha reportado la relación entre las bacterias de los aislamientos clínicos y la probabilidad de que su resistencia haya sido adquirida a través de microorganismos comensales<sup>3</sup>.

El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos es relevante en países de escasos recursos económicos o en vías de desarrollo. Principalmente, porque en estas poblaciones las tasas de morbilidad y mortalidad son mayores debido a la prevalencia de las infecciones bacterianas. En este sentido, el uso de antibióticos juega un papel importante para el tratamiento

de estas enfermedades. Pero el uso irracional, en estos casos, se presenta como el principal factor que podría contribuir con la aparición de estas resistencias<sup>3</sup>.

El uso de antibióticos se ha considerado como el factor generador de resistencias bacterianas. Específicamente, la administración frecuente se ha catalogada por algunos autores como un inductor de este fenómeno<sup>2</sup>. En tal sentido, el uso irracional de antibióticos es un desencadenante importante de la resistencia debido a la constante presión selectiva. Por ejemplo, algunas infecciones prevalentes, tales como las del tracto urinario generan indicación de antimicrobianos específicos para alcanzar la cura bacteriológica, representando una oportunidad para el desarrollo y la diseminación de la resistencia<sup>4</sup>.

Jernberg y colaboradores<sup>5</sup>, señalan que el impacto sobre la microbiota humana de la terapia con antibióticos en el transcurso del tiempo es variado. A corto plazo, genera resistencia en las cepas bacterianas comensales. Pero, los reportes sobre la duración de este fenómeno en ausencia de la presión selectiva han sido considerados como una señal de alarma. Estos autores también consideran que la persistencia de los genes de resistencia en las cepas comensales podría aumentar la emergencia de bacterias patógenas con fenotipos resistentes.

La resistencia a los  $\beta$ -lactámicos de *E. coli* comensal se ha reportada por varios autores en varios continentes, resaltando la resistencia alta (> 20%). Específicamente, en algunos países suramericanos, ha variado desde 52,6% hasta 95% para la ampicilina y entre 0,5% y menos de 5% para ceftriaxone<sup>1-3</sup>. Mientras que en Europa (Portugal) se ha encontrado que la prevalencia de la resistencia a la ampicilina ha sido de 40,2%<sup>6</sup>.

También, varios investigadores han formulado la relación entre la resistencia de *E. coli* comensal y la edad de los niños. En este sentido, los

resultados de las investigaciones han revelado una asociación estadísticamente significativa ( $\leq 0,05$ ). En el caso de los  $\beta$ -lactámicos, particularmente la ampicilina, la prevalencia de la resistencia según los grupos de edades ha variado entre 47,8% y 60%, con predominio en los lactantes menores<sup>7</sup>.

Una vez considerada la situación de los patrones de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos de *Escherichia coli* comensal en los niños sanos, las interrogantes con respuestas multidimensionales derivadas del planteamiento del problema, son las siguientes:

- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y el género en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los grupos de edades en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y el nivel socioeconómico en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y las enfermedades que originaron la prescripción de antibióticos en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a las penicilinas/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, la frecuencia

de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos?.

- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a las cefalosporinas, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los carbapenemos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos?.
- ¿Cuál es la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los monobactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos?.
- ¿La tasa de resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es mayor del 10-20%?.

### **Justificación e Importancia de la Investigación**

El incremento de la resistencia a los antimicrobianos en los patógenos representa un problema de salud pública. Pues, las consecuencias de este fenómeno están asociadas al aumento de la morbilidad infecciosa, las recaídas y la mortalidad ocasionada por cepas multirresistentes. Además, el uso injustificado de antibióticos en enfermos hospitalizados o procedentes de la comunidad, ha sido un factor determinante para la prevalencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos. Por eso, esta investigación tiene un valor teórico, una utilidad metodológica y una implicación práctica.

La justificación teórica de esta investigación está relacionada con la revisión de las definiciones, conceptos y teorías que explican la relación entre la resistencia antimicrobiana y la microbiota intestinal representada por

*E. coli* comensal. Pues, existe poca claridad en la población del área de la salud, relacionada con este tópico. Al respecto, las bases teóricas permiten argumentar la asociación entre los patrones de resistencia de este microorganismo y la frecuencia de uso de los antibióticos. Adicionalmente, el arqueo bibliográfico permitió reconocer los argumentos básicos de la resistencia antimicrobiana y de la diseminación a través de la microbiota comensal.

La cotidianidad de un laboratorio de bacteriología está marcada por el estudio de microorganismos patógenos a través de los métodos de aislamiento, identificación y antibiograma. Por eso, desde el punto de vista metodológico, esta investigación permitió desarrollar el procedimiento básico para verificar los patrones de susceptibilidad a los  $\beta$ -lactámicos en *E. coli* comensal. Específicamente, se consideraron las técnicas que permiten vigilar el fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos en este microorganismo. El fin último, fue contribuir con los planes de control para el problema de salud pública en la población humana, representado por el incremento de la resistencia a los antimicrobianos.

Finalmente, la implicación práctica de este trabajo de investigación está relacionada con la utilidad de los resultados que se obtuvieron durante el proceso. Pues, tales datos contribuyen a aclarar la situación actual del fenómeno de la resistencia en la ciudad de Mérida. También, permiten dar respuestas relacionadas con el incremento de la resistencia alta (>10-20%) a algunos antibióticos en cepas bacterianas específicas. En consecuencia, pueden ser un punto de referencia para establecer acciones de promoción de la salud, protección específica y vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos dirigidas a los niños de manera especial.

Adicionalmente, los aportes que se han obtenido a través de este estudio pueden ser utilizados por otros investigadores. Específicamente, con el fin de

profundizar más en el estudio del problema de la resistencia a los antimicrobianos en la microbiota comensal. Asimismo, pueden utilizar el diseño de la investigación, implementándolo para repetir la experiencia en un área geográfica y unidad de investigación similar. Es decir, el modelo de análisis puede ser una guía para otras investigaciones de la misma línea.

Finalmente, los resultados de este trabajo pueden ser utilizados por la comunidad médica y por los representantes de los departamentos de epidemiología del estado Mérida para mejorar la situación de este problema. En consecuencia, incrementar la participación de este personal a través del seguimiento de la *Escherichia coli* comensal como indicador centinela de la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos.

## **Objetivos**

### ***Objetivo General***

- Comprobar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos que asisten al Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada” desde junio de 2012 hasta febrero de 2013.

### ***Objetivos Específicos***

- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos

y el género en la unidad de investigación.

- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los grupos de edades en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y el nivel socioeconómico en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y las enfermedades que originaron la prescripción de antibióticos en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a las penicilinas/inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a las cefalosporinas, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los carbapenemos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en la unidad de investigación.
- Verificar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los monobactámicos, la frecuencia de uso de estos antibióticos y los factores clínico-epidemiológicos en la unidad de investigación.

- Verificar la tasa de resistencia mayor del 10-20% de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

### **Alcances y Limitaciones de la Investigación**

De acuerdo con Hernández-Sampieri y colaboradores<sup>8</sup>, los alcances de una investigación están íntimamente relacionados al diseño de la misma. En efecto, fue el diseño quien determinó las estrategias que se utilizaron para dar respuesta a las preguntas de investigación. Específicamente, por medio de un estudio no experimental, transeccional, descriptivo, explicativo y correlacional<sup>9</sup>.

Al respecto, el alcance de esta investigación fue comprobar la existencia de la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos que asistieron al Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada” desde junio de 2012 hasta febrero de 2013.

Respecto a las limitaciones de esta investigación, se evaluaron los recursos materiales, metodológicos y de financiamiento. A la vez, se verificó la disponibilidad de reactivos y el dominio de las técnicas que se utilizaron y no se encontraron impedimentos que comprometieran la viabilidad de la misma. Sin embargo, una limitante considerada fue el tamaño de la muestra y la distribución del número de cepas de *Escherichia coli* comensal, la cual no fue equitativa ya que se aislaron entre 1 y más cepas de cada niño; esto dificultó el análisis de los resultados.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEORICO**

#### **Trabajos Previos**

Kalter y col. (2010)<sup>7</sup>, publicaron en la revista *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* un trabajo intitulado Factores de Riesgo para la Resistencia a los Antibióticos en *E. coli* en niños del Perú: Estudio de Prevalencia Comunitaria Transversal. El objetivo fue, examinar la resistencia a los antibióticos en bacterias comensales asociadas a factores de riesgo comunitario, familiares y personales. Incluyeron a 522 niños en edades comprendidas entre 3 y 15 años, procedentes de cuatro regiones del Perú (Iquitos, Cajamarca, Chincha y Lima). Tomaron hisopados rectales, los cuales fueron colocados en un medio de transporte, conservándolos a 4°C y llevándolos al laboratorio de microbiología del hospital de la Universidad Peruana “Callejano Heredia”. Los especímenes fueron inoculados sobre una placa de agar Mac Conkey e incubados por 24 horas en condiciones de aerobiosis a 37° C. Luego, tomaron dos colonias lactosa positiva sugestivas de *E. coli* que se subcultivaron en agar sangre para realizarle el test de indol al día siguiente. Posteriormente, realizaron el antibiograma según el método de Kirby Bauer; prepararon el inóculo según el patrón 0,5 de Mac Farland y probaron la susceptibilidad a los siguientes antibióticos: ampicilina, trimetoprim, ceftriaxone y ciprofloxacina. La lectura de las zonas se interpretaron de acuerdo a las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los resultados de la resistencia a la

ampicilina en diferentes edades fueron los siguientes: lactantes menores (60%), lactantes mayores (54,3%), pre-escolares (47,8%). Los grupos de edades estuvieron relacionados significativamente con la resistencia a este  $\beta$ -lactámico ( $p=0,027$ ). Este trabajo se relaciona con esta investigación, porque los autores investigaron la resistencia a dos  $\beta$ -lactámicos (ampicilina y ceftriaxone) en un grupo de estudio similar.

Barreto y col. (2009)<sup>6</sup>, publicaron en la revista *Journal of Basic Microbiology* un artículo intitulado *Detección de Escherichia coli Resistente a Antibióticos y Enterococcus spp en Heces de Niños Saludables en Crecimiento de Portugal*. El objetivo fue detectar la presencia de cepas de *E. coli* resistentes a los antibióticos y *Enterococcus spp*. Se estudiaron 118 niños entre 1 y 14 años de edad. Obtuvieron los siguientes resultados: 40,2% de las especies aisladas fueron resistentes a la ampicilina; 33 de 37 de los aislados resistentes a la ampicilina y cefotaxima presentaron genes de resistencia *bla* (TEM), *bla* (SHV) y *bla* (CTX-M). Dicho estudio guarda relación con esta investigación porque evaluaron la resistencia a la ampicilina en *E. coli* intestinal la cual presentó genes de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y en el grupo de estudio incluyeron niños.

Mathai y col. (2008)<sup>4</sup>, publicaron en la revista *Tropical Medicine and International Health*, un artículo intitulado *Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana de Escherichia coli Comensal en Áreas Rurales y Urbanas del Sur de la India*, donde estudiaron 960 mujeres embarazadas del Hospital "Christian Medical College" (CMC) de Vellore como centro urbano y la Unidad Rural de Salud y Asuntos Sociales como centro rural. El objetivo fue evaluar la resistencia antimicrobiana en Tamil Nudu, India. En ambos centros, se recolectaron aproximadamente 40 muestras mensuales entre agosto de 2003 y julio de 2004, incluyendo mujeres embarazadas porque éstas constituyen una población sana que asiste regularmente a las clínicas. Las mujeres con

síntomas de infección urinaria y nitrato positivo o prueba de esterasa leucocitaria, se instruyeron para recolectar la orina límpida de chorro medio. Las cepas de *E. coli* aisladas de un crecimiento puro y un conteo superior a  $10^3$  unidades formadoras de colonia (UFC)/mL fueron incluidas como cepas infectantes. Para la detección de *E. coli* comensal en las mujeres que no cumplieron los criterios antes mencionados, las mismas se instruyeron para obtener la muestra sin tomar las precauciones ya descritas (orina límpida de chorro medio). Además, éstas debieron limpiar su zona perianal con un trozo de papel estéril con el cual contaminaron las muestras. Se utilizaron frascos estériles para la recolección de ambas muestras, las cuales fueron llevadas al laboratorio del CMC en un período de 2 a 4 horas. Las muestras fueron sembradas en agar Mac Conkey e identificadas. Evaluaron la sensibilidad a los antimicrobianos de acuerdo a lo indicado en el NCCLS, utilizando agar Müeller Hinton y cepas de referencia para mantener el control de calidad. Para dicho estudio se utilizó sólo una cepa de *E. coli* por persona aislando aproximadamente 100 cepas mensuales. En total, fueron probadas 1095 cepas de *E. coli* comensal y 29 de *E. coli* infectantes. De las comensales aisladas, 42% mostraron resistencia a una o más drogas. 8,4% fueron resistentes a los tres fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la infección del tracto urinario, es decir, ampicilina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico. Con excepción de una cepa resistente a la gentamicina, todas fueron resistentes a uno o más aminoglucósidos y cefalosporinas. La resistencia fue mayor en el área urbana. En general, 18% fueron resistentes a la ampicilina y 61,8% de las 199 cepas resistentes a ampicilina fueron susceptibles a una combinación de amoxicilina-ácido clavulánico. La investigación antes mencionada guarda relación con nuestro proyecto, ya que los autores estudiaron cepas de *E. coli* comensal en individuos sanos, además de evaluar la resistencia de ésta a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

Bartoloni y col. (2008)<sup>10</sup>, publicaron en la revista *Emerging Infectious Diseases*, un trabajo intitulado Incremento de la Resistencia en *Escherichia coli* Comensal, Bolivia y Perú. El objetivo fue comparar el incremento de la resistencia de *E. coli* comensal a los antibióticos entre el año 2002 y el 2005. Tomaron como grupo de estudio a niños preescolares en la investigación de 2002, y en edades comprendidas de 6 a 72 meses en la investigación de 2005, con el propósito de observar el posible incremento de la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antimicrobianos. Para este fin, compararon dos estudios: uno realizado en el año 2002 y otro en el año 2005. Al obtener los resultados evaluaron los datos del estudio de 2005 que confirmaron la alta resistencia para la ampicilina. Además, fue relevante el marcado incremento en las tasas de resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro. Dicho estudio tiene relación con esta investigación porque evaluaron el incremento de la resistencia de *E. coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos: ampicilina y ceftriaxone, en niños sanos.

Bartoloni y col. (2006)<sup>3</sup>, publicaron en la revista *Emerging Infectious Diseases* un artículo intitulado Multidrogo-resistencia de *Escherichia coli* comensal en niños de Perú y Bolivia. Su objetivo fue investigar la prevalencia en portadores fecales de *E. coli* resistente a drogas antimicrobianas en niños de Perú y Bolivia. El estudio se llevó a cabo desde agosto hasta noviembre de 2002 en 3.174 niños saludables de 6 a 72 meses de edad en cuatro áreas urbanas de Perú y Bolivia. Las muestras se tomaron sólo de niños que no habían presentado algún cuadro diarreico en las últimas 24 horas. Obtuvieron un hisopado rectal previa entrevista con sus padres o tutores, los cuales aportaron datos socioeconómicos y culturales de la familia, del uso de drogas antimicrobianas y del estado de salud de los niños. Los hisopados fueron trasladados en el medio de transporte Aimes y a bajas temperaturas al hospital de cada distrito estudiado antes de tres horas posteriores a

su recolección. Encontraron una alta resistencia a la ampicilina (95%). En más del 80% de los portadores de cepas resistentes a la ampicilina, la microbiota que predominaba era la que poseía dicha resistencia. Las tasas de resistencia a la ampicilina fueron mayores en los niños de Bolivia que en los de Perú ( $p < 0,001$ ). Las tasas de resistencia observadas en los niños fueron altas ( $p < 0,05$ ). Además, al analizar las edades encontraron que para todos los agentes antimicrobianos, la resistencia fue mayor en el grupo de edad más joven y que dicha resistencia disminuía con la edad. De los niños sanos evaluados en el estudio, sólo en el 2,7% se recuperaron cepas de *E. coli* susceptibles a todos los antimicrobianos probados. Mientras que en el resto se detectó la siguiente susceptibilidad: un antibiótico (1,5%), dos antibióticos (2,3%), tres antibióticos (5,9%), cuatro antibióticos (17%), cinco antibióticos (26%), seis antibióticos (20%) y más de seis antibióticos (26%). De los diferentes antibiotipos probados, sólo dos fueron los más frecuentes: el modelo con cuatro resistencias (ampicilina, tetraciclina, cotrimoxazol, y estreptomina) en 11.5% de los niños, y el modelo con cinco resistencias (ampicilina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, estreptomina y cloranfenicol) en 18% de los niños. Por lo anteriormente descrito, observamos que los autores utilizaron un grupo de estudio similar al de esta investigación. Además, también evaluaron la resistencia a la ampicilina ( $\beta$ -lactámico) en *E. coli* comensal.

### **Antecedentes Históricos y Epistemológicos**

La vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos en la microbiota normal de los humanos se ha incrementado aproximadamente desde los últimos 50 años. Pues, la investigación ha revelado que los reservorios de genes de resistencia no son solamente las bacterias

patógenas sino también la microbiota residente. Al respecto, varios investigadores argumentaron que si bien el blanco de los antibióticos es la bacteria causal de la enfermedad infecciosa, la microbiota normal también es afectada por la presión selectiva ejercida por la administración de estas drogas<sup>11</sup>.

Diversos investigadores publicaron estudios relacionados con la resistencia a los antimicrobianos en la microbiota indígena de los individuos en las décadas de los 60s y 70s. En el año 1969, Datta publicó un estudio relacionado con la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias intestinales de algunos individuos londinenses antes y después de una hospitalización<sup>12</sup>. También, Moorhouse en el año 1969, publicó una investigación sobre la transferencia de la drogo-resistencia de enterobacterias aisladas en niños de procedencia urbana<sup>13</sup>. A su vez, Linton y col, en el año 1972, publicaron los resultados de una investigación sobre la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos en la microbiota coliforme de niños y adultos sanos procedentes de comunidades urbanas y rurales<sup>14</sup>.

Más tarde, en la década de los 90s, Lester y col, publicaron un estudio sobre la resistencia a los antimicrobianos de *E. coli* en niños de Boston, Caracas (Venezuela) y Qin Pu (China). Los autores consideraron que existe una variabilidad de los patrones de resistencia de la microbiota intestinal comensal en niños sanos de la comunidad procedentes de diferentes regiones. A la vez, subrayaron que para el inicio de esa década existían pocos estudios relacionados con este fenómeno<sup>15</sup>. También Bartoloni y col (1998), investigaron sobre el uso de antimicrobianos y la resistencia a estas drogas en niños sanos de Bolivia<sup>16</sup>. Finalmente, las recomendaciones de los diferentes autores en el transcurso de los años posteriores han coincidido en la propuesta de fomentar la investigación de la resistencia a los antimicrobianos en los coliformes de humanos.

## **Bases Teóricas**

### ***Bases Moleculares de la Resistencia a los Antimicrobianos***

La presión ejercida por los agentes antimicrobianos permite una selección de los microorganismos, favoreciendo a aquellos que posean o desarrollen resistencias a los mismos. Estas resistencias están vinculadas con los mecanismos que permiten las variaciones genéticas de las bacterias. Específicamente, son originadas por cambios microevolutivos, macroevolutivos o por la adquisición de material genético extraño. Los microevolutivos son también llamados mutaciones puntuales ya que sólo involucran un par de bases de nucleótidos. Adicionalmente, y más complejos que los anteriores, los macroevolutivos comprenden las reestructuraciones de grandes segmentos de ADN, principalmente por elementos genéticos denominados transposones o secuencias de inserción. Por último, la adquisición de ADN extraño transportado por plásmidos, bacteriófagos, secuencias desnudas de ADN o elementos genéticos transponibles contribuye aún más a la capacidad de las bacterias de superar las presiones selectivas ejercidas por los antibióticos<sup>17</sup>.

No obstante, es probable que los genes de resistencia a los antibióticos se encontraran en el ambiente antes de su uso clínico. Además, algunos genes pudieron haber evolucionado a partir de las bacterias productoras de antibióticos. De este modo, cuando ha aparecido un gen de resistencia, éste puede propagarse a otras bacterias a través de transformación, transducción, unión o transposición. Por eso, un microorganismo ya resistente, puede adaptarse a un ambiente específico y esparcirse ampliamente<sup>17</sup>.

## ***Causas de la Resistencia a los Antimicrobianos***

### ***Causas Intrabacterianas***

Se han descrito por lo menos ocho mecanismos de resistencia a los antibióticos en las bacterias. Éstos son los siguientes: Inhibición enzimática, impermeabilidad de la membrana, bombeado activo hacia fuera del antibiótico, alteración del blanco ribosómico, alteración del precursor de la pared celular blanco, alteración de enzimas blanco, superproducción de enzima blanco y auxótrofos que eluden los pasos metabólicos inhibidos. De estos, la inhibición del antibiótico por betalactamasas, la impermeabilidad de la membrana y la alteración de las enzimas blanco son los mecanismos de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>17</sup>.

En lo que respecta a la producción de betalactamasas, ésta es más variada en bacterias gramnegativas, las cuales producen alguna de estas enzimas de manera cromosómica. Por ejemplo, la betalactamasa TEM-1, está ampliamente difundida en bacilos gramnegativos. Un modelo para evidenciarlo consiste en la resistencia a la ampicilina de las cepas de *E. coli* que producen betalactamasa TEM-1. En estas bacterias, las betalactamasas se encuentran en el espacio periplásmico y secuencialmente destruyen las moléculas de antibióticos, a medida que penetran a través de la membrana externa, produciéndose altos niveles de resistencia. Frecuentemente, la actividad betalactamasa es muy baja (particularmente en bacterias sensibles a la ampicilina), pero puede aumentar por la inducción o alteración en el número de genes de betalactamasa en el cromosoma<sup>17</sup>.

Otro mecanismo que poseen las bacterias para la resistencia a los betalactámicos es la impermeabilidad de la membrana. Éste permite que algunas cepas produzcan mutaciones que causen la pérdida de porinas

específicas. Siendo estas últimas, moléculas que se agrupan ordenadamente permitiendo la entrada de los antibióticos. En otras palabras, el cambio en la conformación de las porinas impediría el paso de los antibióticos. Por lo tanto existiría una mayor resistencia a dichos antibióticos<sup>17</sup>.

Por último, las enzimas blanco alteradas son las proteínas ligadoras de penicilina (PBP). Éstas constituyen los sitios de unión de los betalactámicos a la membrana citoplasmática. En consecuencia, las alteraciones de las PBP pueden causar la resistencia a dichos antibióticos<sup>17</sup>.

### ***Causas ambientales***

En un grupo bacteriano, los genes de resistencia a los antibióticos pueden haber sido adquiridos de otras poblaciones resistentes que proliferan y diseminan estos genes. Esta diseminación de genes se produce a través de plásmidos, elementos genéticos transponibles y otros genes móviles. Los plásmidos están adaptados para funcionar como agentes de evolución genética y diseminación de genes de resistencia. En cuanto a los transposones, éstos tienen el potencial para una diseminación más amplia de material genético. Por ejemplo, la existencia de genes de betalactamasas en plásmidos y en transposones de un grupo de bacterias asegura que estos genes, tarde o temprano aparezcan en otros grupos<sup>17</sup>.

Por último, los integrones funcionan como puntos de recombinación entre secuencias no homologas de ADN. Éstos son frecuentes en las poblaciones bacterianas e importantes en la diseminación de los genes de resistencia. Específicamente, porque proporcionan un sitio conveniente para la inserción de genes de resistencia de fuentes extrañas<sup>17</sup>.

La transmisión horizontal molecular de la resistencia a los antibióticos puede darse por varios eventos: (a) Si el microorganismo entra en contacto

físico estrecho con otra bacteria que tal vez no posea ADN extracromosómico la unión entre estas dos células puede permitir la introducción de uno de los plásmidos por conjugación. (b) El microorganismo donante disemina los genes por transposones o plásmidos. (c) Algunos transposones pueden integrarse posteriormente en el cromosoma del hospedero y diseminarse como un elemento genético estable en el cromosoma<sup>17</sup>.

Entre otras causas, destaca el consumo de carne animal o el contacto cercano a éstos. Específicamente, porque los animales son portadores de cepas multirresistentes. Pues, a menudo el uso de antimicrobianos en la cría de animales, excede al uso médico. Por ejemplo, se ha documentado la transmisión de resistencias bacterianas de cepas animales a cepas de *E. coli*<sup>7</sup>.

Por otra parte, se ha descrito que en poblaciones con uso frecuente de antibióticos, el riesgo de portar organismos resistentes puede ser causado por el uso de antibióticos por miembros del hogar o la transmisión intrafamiliar, más que por el uso personal de los mismos. Además, las bacterias resistentes se han detectado en el agua potable, en las verduras, el pescado, y los sedimentos marinos. En consecuencia, factores como la contaminación ambiental, difunden estos microorganismos, particularmente en países en vías de desarrollo debido a la sobrepoblación y al inadecuado manejo de las excretas. Esto trae como consecuencia el reciclaje y amplificación de los genes de resistencia entre el medio ambiente, animales y humanos<sup>7</sup>.

### ***Taxonomía de los Antibióticos $\beta$ -lactámicos***

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se han clasificado en cinco grandes

grupos y entre ellos encontramos las penicilinas. Éstas destruyen las bacterias, aunque no se conoce con precisión como realizan esta función. Hasta ahora, el modelo más aceptado es que la penicilina inactiva las transpeptidasas, que son enzimas que forman uniones cruzadas del peptidoglicano. Además, hay otras reacciones sensibles a la penicilina, como por ejemplo sus efectos sobre las carboxipeptidasas, las cuales son importantes para la modificación del peptidoglicano. Sin embargo, este último mecanismo no es crítico en las especies gramnegativas. Para su función lítica, las penicilinas se unen a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), las cuales catalizan las reacciones de transpeptidación y carboxipeptidación de ensamblaje de la pared celular. Las penicilinas se clasifican en: penicilinas naturales, penicilinas resistentes a las penicilinasas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, isoxazolil penicilinas y ureidopenicilinas de espectro expandido<sup>18</sup>.

Otro grupo de betalactámicos lo representan las cefalosporinas. Fundamentalmente, su actividad antimicrobiana depende de la capacidad para interferir con la síntesis del peptidoglucano y su resistencia a las betalactamasas. El sistema de clasificación de estos antibióticos, incluye las cefalosporinas parenterales y orales en diversas generaciones (primera a cuarta generación), basado en su espectro de actividad microbiológica. En este sentido, las cefalosporinas de primera generación son muy activas contra cocos grampositivos y tienen actividad moderada contra otras bacterias como *E. coli*. Seguidamente, las cefalosporinas de segunda generación se dividen en dos grupos: las verdaderas cefalosporinas y las cefamicinas. Por su parte, las cefalosporinas de tercera generación son activas contra bacilos gramnegativos facultativos y a pesar de su amplia utilización, estos agentes mantienen un alto grado de actividad contra cepas como *E. coli*. Por último, las de cuarta generación como por ejemplo

cefepima y cefpiroma logran rápidamente concentraciones importantes en el espacio periplásmico y poseen gran resistencia a las betalactamasas AmpC de la clase 1 de Bush<sup>18</sup>.

Los carbapenemos son antibióticos betalactámicos derivados de la tienamicina, compuesto producido por *Streptomyces cattleya*. Entre estos agentes antimicrobianos se encuentran el imipenem y el meropenem. De estos, el imipenem se une con gran afinidad a las PBP de alto peso molecular de las bacterias grampositivas y gramnegativas. Por su parte, el meropenem penetra excelentemente en las bacterias, tiene alta afinidad por las PBP y es estable a las betalactamasas<sup>20</sup>.

Adicionalmente, la clasificación de los betalactámicos incluye a los monobactámicos y a los inhibidores de betalactamasas. De estos, los monobactámicos están representados por el aztreonam. Este compuesto se une principalmente a la PBP3 de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* y otros microorganismos aerobios gramnegativos. Por otra parte, entre los inhibidores de betalactamasas se encuentran: el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Estos compuestos restauran la actividad antimicrobiana de algunos antibióticos betalactámicos (como por ejemplo, la ampicilina), ya que son potentes inhibidores de muchas betalactamasas codificadas en el cromosoma o en los plásmidos. Es importante resaltar que cada uno de estos inhibidores sólo está disponible como una preparación en combinación con un antibiótico betalactámico<sup>20</sup>.

### ***Ecosistema Normal del Intestino Humano***

El intestino contiene gran variedad de microorganismos que actúan en procesos fisiológicos interactuando con las células del mismo. De hecho, se estima que está colonizado aproximadamente por 7000 cepas bacterianas

diferentes. Sin embargo, esta diversidad se alcanza en la edad adulta ya que en los niños no es tan compleja. Asimismo, la composición de la microbiota intestinal es relativamente estable con el tiempo, específica para cada hospedero y se ve afectada por la dieta y el estilo de vida<sup>5</sup>.

En el intestino cohabitan desde 400 hasta 1000 especies bacterianas aproximadamente, las cuales influyen, con su metabolismo, en la homeostasis del individuo. En este sentido, la densidad bacteriana es baja en la zona proximal y media del intestino pero aumenta en la parte distal del mismo hasta alcanzar valores de  $10^{11}$ - $10^{12}$  bacterias por cada gramo de heces en el colon. Por eso, se observa que el 97% de dichos microorganismos está representado por anaerobios estrictos, mientras que los aerobios y anaerobios facultativos representan sólo el 3%. Entre los anaerobios destacan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y, entre los aerobios se encuentran bacterias gramnegativas como *E. coli* y *Salmonella* spp, y cocos grampositivos como *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*<sup>21-22</sup>.

### ***Relación entre Escherichia coli Comensal y el Hospedero***

#### ***Comensalismo entre Escherichia coli y el Hospedero***

*Escherichia coli* posee la característica de ser microbiota comensal del intestino o un patógeno versátil que causa enfermedades dentro o fuera del mismo. Por lo tanto, esta es la bacteria ideal para estudiar relaciones entre comensalismo y patogenicidad. De estas dos características, los estudios científicos han predominado sobre las bacterias patógenas, pero esto no le resta importancia a las comensales de *E. coli*<sup>23</sup>.

La relación entre *Escherichia coli* y el hospedero se ha definido como comensal. En este sentido, uno de estos dos organismos recibe un beneficio,

mientras el otro no es beneficiado ni perjudicado. Dicho beneficio lo obtienen las cepas de *E. coli*, las cuales toman nutrientes del hospedador quien además les suministra un ambiente que las protege de algunas tensiones, facilita su transporte y su diseminación. Sin embargo, el hospedero también es beneficiado porque la microbiota comensal de *E. coli* confiere resistencia a la colonización por patógenos<sup>23</sup>.

*Escherichia coli* es el microorganismo aeróbico predominante del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, en humanos la prevalencia es superior al 90%. Específicamente, es en el intestino grueso (especialmente en el ciego y el colon) donde se encuentran las cepas de *Escherichia coli* comensal. Éstas residen en la capa mucosa que recubre las células epiteliales, pasan a la luz del intestino y son excretadas en las heces donde su concentración varía desde  $10^7$  hasta  $10^9$  UFC/gramo de heces<sup>23</sup>.

*Escherichia coli* comensal es una de las primeras bacterias en colonizar el intestino. Pues, antes de los dos años de edad se encuentran aproximadamente  $10^9$  UFC/gramo de heces. Luego, la cantidad de estas bacterias se estabiliza en  $10^8$  UFC y disminuye gradualmente en ancianos. En efecto, las primeras cepas durante la infancia pueden provenir de la microbiota fecal materna o del personal de enfermería de la maternidad<sup>23</sup>.

### ***Epidemiología del Comensalismo***

Existen variedades de cepas de *E. coli* dentro de un hospedador o distribuidas entre los múltiples hospederos. Sin embargo, estas variaciones no se deben a que existan cepas específicas para cada hospedero, ya que sólo algunos animales poseen cepas que son características para éstos. En

este sentido, existen cepas residentes que se encuentran dentro del hospedero durante meses o años y cepas transitorias, sólo durante días o semanas. Pues, la frecuente migración de cepas y la baja calidad en la higiene de los alimentos favorece la entrada de *E. coli* al organismo<sup>23</sup>.

La distribución de los genotipos de *E. coli* está determinada por las características del hospedero y los factores ambientales. De estos últimos, las características del hospedero incluyen la morfología y la fisiología intestinal, la dieta y la masa corporal de individuos de diferente edad y sexo. Además, se ha observado que la diversidad de cepas de *E. coli* dentro de un mismo hospedero es variable entre las poblaciones humanas, siendo en las zonas tropicales donde dicha diversidad es más alta. Adicionalmente, se han encontrado grandes cambios en la frecuencia de los grupos de *E. coli* en las poblaciones humanas, existiendo también diferencias en la prevalencia de una determinada cepa entre humanos y animales<sup>23</sup>.

### ***Importancia Clínica de Escherichia coli Comensal***

*Escherichia coli* comensal puede ser reservorio de genes de resistencia, siendo capaz de transmitirlos a otros comensales y a bacterias patógenas. Asimismo, ésta puede causar variedades de infecciones, siendo la principal bacteria involucrada en infecciones del tracto urinario. En consecuencia, se indican frecuentemente las terapias antimicrobianas, que de ser usadas irracionalmente, contribuyen a la propagación de dichas resistencias<sup>4</sup>. Sucede pues, que la resistencia dada por estos genes se ha convertido en un problema de salud pública y en impedimento para el eficiente manejo de enfermedades infecciosas<sup>7</sup>.

### ***Impacto de los Antibióticos sobre la Microbiota Intestinal Habitual***

El equilibrio entre la microbiota intestinal habitual y su hospedero humano, puede ser perturbado por la administración de antibióticos. Estos últimos, influyen sobre la microbiota dependiendo de su espectro de acción, farmacocinética, farmacodinámica, dosis y vía de administración del tratamiento. En consecuencia, se produce una disminución y cambio en la composición de dichos microorganismos y un aumento de cepas resistentes a los antibióticos. Además, el impacto de los antibióticos es diferente en cada individuo<sup>5</sup>.

La secreción de los antibióticos a través de la mucosa intestinal o la bilis, también contribuye a la alteración de la microbiota intestinal habitual. Por ejemplo, la clindamicina que es excretada por la bilis y se encuentra en altas concentraciones en las heces, reduce la resistencia del hospedero a la colonización por patógenos. Por otra parte, se ha registrado que la amoxicilina produce un aumento de las enterobacterias resistentes, disminución de los cocos aeróbicos grampositivos y, en general, un acortamiento de los beneficios aportados por la microbiota intestinal. Sin embargo, otros factores externos como la dieta y el estrés dificultan evaluar el impacto de los antimicrobianos. Además, los antibióticos alteran el metabolismo y absorción de las vitaminas y promueven la susceptibilidad a las infecciones<sup>5</sup>.

### ***Presión Selectiva de los Antibióticos y Diseminación de los Genes de Resistencia***

El principal factor para la aparición de genes de resistencia es el volumen de antibióticos usados<sup>7</sup>. Asimismo, también se incluyen la capacidad de

colonización de las cepas resistentes, la transferencia horizontal de estos genes y las altas tasas de mutación. En este sentido, cuando una bacteria está expuesta a la presión selectiva de un antibiótico, puede volverse resistente. Sin embargo, cuando dicha presión ya no está presente, esta cepa puede tener menos sensibilidad, comparada con las cepas susceptibles. Por eso, se puede decir que estas bacterias han desarrollado mutaciones<sup>5</sup>.

El intestino, sitio húmedo y cálido, comprende un lugar ideal para la aparición de genes de resistencia. Por tal motivo, la gran cantidad de células bacterianas pueden ser diana para estos genes. Posteriormente, luego de la adquisición de genes de resistencia por la microbiota comensal, estos pueden ser transferidos a otros comensales o patógenos y colaborar con la aparición de nuevas cepas patógenas resistentes<sup>5</sup>. Por eso, si existen presiones selectivas en el ambiente, la manifestación de resistencias será inevitable<sup>17</sup>.

## **Diagnóstico de la Resistencia a los Antimicrobianos de**

### ***Escherichia coli* Comensal**

#### ***Método de Siembra Directa***

Según Bartoloni y col (2006)<sup>11</sup>, la evaluación de la resistencia a los antimicrobianos de *Escherichia coli* comensal, se puede realizar a través de un método rápido. Esta técnica permite la siembra directa en una placa de agar MacConkey N° 3 (Oxoid). Las ventajas de este medio son: el crecimiento uniforme de las colonias y a la vez permite la colocación de los taxos de antibióticos en ese cultivo primario, con el fin de evaluar la susceptibilidad a los diferentes antibióticos.

A corto plazo, comparado con el método convencional, después de 12-14 horas de incubación en condiciones de aerobiosis, se evalúa el crecimiento bacteriano y la sensibilidad a los antimicrobianos. Al respecto, se incluyen las muestras que presentan colonias confluentes y subconfluentes con la morfología típica de *E. coli*. Además, se pueden presentar varias modalidades en la zona de inhibición: (a) presencia de crecimiento alrededor del disco, (b) ausencia de crecimiento, (c) crecimiento interno de colonias con características morfológicas o no de coliformes. La confirmación de los hallazgos se realiza de la siguiente manera: las colonias sospechosas de *Escherichia coli* se identifican a través del sistema API20E y la resistencia a los antimicrobianos se verifica con el método de difusión en disco<sup>11</sup>.

La interpretación de los resultados se realiza a través de varios criterios. Primero, la presencia de una zona de inhibición alrededor del disco antimicrobiano con un diámetro mayor al punto de referencia del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), sin colonias internas de morfología coliforme indica ausencia de la resistencia de *E. coli* al agente antimicrobiano. Segundo, la ausencia de la zona de inhibición alrededor del disco de antibiótico o la presencia de una zona con un diámetro menor al punto de corte sugiere la presencia de *E. coli* fecal resistente al agente antimicrobiano. Tercero, la presencia de un halo de inhibición con un diámetro menor aunado a colonias internas de morfología coliforme se interpreta como *E. coli* resistente al agente antimicrobiano<sup>11</sup>.

### ***Método Convencional***

Esta basado en la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos realizada en 5 a 10 colonias de *E. coli* recuperadas del medio selectivo para *Enterobacteriaceae*. Específicamente, el inóculo se siembra sobre la

superficie de una placa de agar MacConkey (Oxoid). El crecimiento bacteriano se observa después de la incubación a 37°C durante 18 a 24 horas<sup>11</sup>.

Posteriormente, las colonias lactosa positiva con morfología típica de *E. coli* son evaluadas para confirmar la identificación. También, se realiza la prueba de susceptibilidad a los diferentes antimicrobianos. La técnica utilizada para esta última prueba es la difusión en disco o método de Kirby Bauer<sup>11</sup>.

## **Definición de Términos**

### ***Nivel Socioeconómico***

Se refiere a las diferentes clases sociales que integran una sociedad. Se puede medir a través del Método de Graffar modificado por Méndez-Castellano<sup>24-25</sup>. Este instrumento contiene 4 variables, tales como: profesión del jefe de la familia, nivel de instrucción de la madre, fuente de ingreso y alojamiento. Los resultados se expresan a través de 5 categorías: clase marginal, clase obrera, clase media baja, clase media alta y clase alta.

### ***Grupos de Edades***

Los grupos de edades en la población infantil forman parte de una estratificación relacionada con el crecimiento y desarrollo del niño. Así, se tienen varias categorías: recién nacidos, lactantes menores, lactantes mayores, pre-escolares, escolares y adolescentes. Esta clasificación permite interpretar las asociaciones de características con fines epidemiológicos<sup>24</sup>.

## **Género**

Está distribuido en dos categorías: femenino y masculino. Esta clasificación permite diferenciar aspectos relacionados con el crecimiento y desarrollo del niño. También, facilita la interpretación de estudios de vigilancia epidemiológica en todas las edades<sup>24</sup>.

## ***Tasa Alta de Resistencia a los Antimicrobianos***

Se presenta cuando la resistencia de un microorganismo a un antibiótico utilizado para algún tratamiento es superior del 10% o 20%. Para estudiar este fenómeno se pueden utilizar los métodos de Kirby-Bauer o concentración inhibitoria mínima. Además, se debe tener en cuenta que estos antibióticos no se pueden recomendar para el tratamiento empírico de infecciones bacterianas, ya que no producen cura bacteriológica<sup>26</sup>.

## ***Multirresistencia a los Antimicrobianos***

Una bacteria es multirresistente cuando resiste la acción de dos o más grupos de antimicrobianos utilizados habitualmente para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por tal microorganismo. Este fenómeno tiene relevancia clínica y puede ser natural o adquirida. Aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados en el cromosoma o por elementos móviles. Estos últimos favorecen su diseminación<sup>27</sup>

## ***Heterorresistencia Antimicrobiana***

Según Martínez-Martínez (2008)<sup>28</sup>, este núcleo semántico se refiere a las

poblaciones que contienen una mayoría de bacterias inhibidas en concentraciones del antibiótico por debajo del punto de corte de sensibilidad, junto con otro pequeño número de microorganismos ( $1 \times 10^3$  ó  $10^7$ ) que son resistentes. Este fenómeno se podría explicar por la presencia de mutantes resistentes o de células bacterianas persistentes, insensibles a la acción del antimicrobiano. Macroscópicamente, se observan colonias en los halos de inhibición con disco o con tiras de E-test.

### ***Fenotipos de Resistencia a los Antimicrobianos***

Navarro y col (2002)<sup>29</sup>, han referido que los fenotipos de resistencia están representados por los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos de una cepa bacteriana. Pueden ser naturales o adquiridos, debido a la presión selectiva generada por el uso indiscriminado de estas drogas. Se pueden detectar a través de los ensayos *in vitro* de los diferentes grupos de antibióticos. A su vez permiten la lectura interpretada del antibiograma y la identificación de los mecanismos de resistencia. En resumen, revelan la sensibilidad, la multirresistencia y la sensibilidad, la multirresistencia y la heterorresistencia de una cepa.

### **Operacionalización de las Variables**

Las variables se operacionalizaron para convertir los conceptos abstractos en empíricos, con el fin de medirlos a través de un instrumento y una metodología pertinente. En este estudio se midieron las variables que no admiten fraccionamiento (discretas). Respecto a sus dimensiones, fueron dicotómicas (2) y politómicas (más de 2). El nivel de medición fue nominal y los indicadores se derivaron de las bases teóricas (TABLA 1 y 2). Este

proceso de operacionalización de las variables aseguró que las metas propuestas en los objetivos fuesen alcanzadas y a la vez permitió el análisis respectivo<sup>30</sup>.

### **Hipótesis**

Existe una asociación directa entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los  $\beta$ -lactámicos y el uso de antimicrobianos, e indirecta con los factores clínico-epidemiológicos en niños sanos.

**Tabla 1. Operacionalización de la Variable Dependiente: Resistencia de *Escherichia coli* Comensal a los  $\beta$ -lactámicos**

1.Variable	2.Tipo de Variable	3.Operacionalización	4.Dimensiones	5.Definición
Resistencia de <i>Escherichia coli</i> comensal a los $\beta$ -lactámicos.	Discreta y Dependiente	Pérdida de la sensibilidad de <i>Escherichia coli</i> comensal a los antibióticos $\beta$ -lactámicos, adquiriendo la capacidad de resistir los efectos de estos.	Resistente	El halo de inhibición alrededor de las colonias de <i>E. coli</i> comensal está por debajo del punto de corte para la sensibilidad.
			Sensibilidad Intermedia	El halo de inhibición alrededor de las colonias de <i>E. coli</i> comensal está entre los puntos de corte para la sensibilidad intermedia.
			Sensible	El halo de inhibición alrededor de las colonias de <i>E. coli</i> comensal es igual o mayor al punto de corte para la sensibilidad.
6.Indicador	7.Nivel de medición	8.Unidad de medida	9.Índice	10.Valor
Tamaño del halo de inhibición del crecimiento bacteriano	Nominal	Milímetros	Índice de resistencia	% de cepas resistentes
			Índice de sensibilidad	% de cepas sensibles
11.Fuente del Dato	12.Técnica de Recolección	13.Propiedades Matemáticas	14.Prueba Estadística	15.Técnica Estadística
Antibiograma	Observación e interpretación	De equivalencia	Multivariante descriptiva	Análisis de Componentes Principales

Fuente: Monsalve, Jerez y Hernández, 2013

**Tabla 2. Operacionalización de la Variable Independiente: Uso de los Antimicrobianos.**

1.Variable	2.Tipo de Variable	3.Operacionalización	4.Dimensiones	5.Definición
Uso de antimicrobianos	Discreta y Independiente	Administración de agentes terapéuticos con capacidad bactericida o bacteriostática para lograr la cura bacteriológica de una enfermedad infecciosa.	Ninguno	No ha consumido antibióticos
			Escaso	< 3 veces por año
			Moderado	3-5 veces por año
			Frecuente	≥ 6 veces por año
6.Indicador	7.Nivel de medición	8.Unidad de medida	9.Índice	10.Valor
Frecuencia de exposición a terapias antimicrobianas	Nominal	Número de terapias antimicrobianas	Índice de escaso uso de antimicrobianos	% de niños con uso escaso
			Índice de uso moderado de antimicrobianos	% de niños con uso moderado
			Índice de uso frecuente de antimicrobianos	% de niños con uso frecuente
11.Fuente del Dato	12.Técnica de Recolección	13.Propiedades Matemáticas	14.Prueba Estadística	15.Técnica Estadística
Instrumento de recolección de datos	Encuesta	De equivalencia	Multivariante descriptiva	Análisis de Componentes Principales

Fuente: Monsalve, Jerez y Hernández, 2013

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLOGICO**

#### **Enfoque de la Investigación**

Esta investigación se enfocó a través de la metodología cuantitativa. Tal como lo ha propuesto Palella y Martins<sup>31</sup>, se tomaron datos relacionados con el problema de investigación: Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos de *Escherichia coli* Comensal y el Uso de Antimicrobianos. Es decir, se midieron numéricamente y se interpretaron a través de técnicas estadísticas. Por eso, la información que se recolectó estuvo soportada en el número, y este fue una aproximación a la manifestación del fenómeno. En resumen, este paradigma permitió explicar, en esta investigación, las relaciones de causa-efecto y las correlaciones del sistema de variables asociado al problema planteado.

#### **Tipo de Investigación**

Según Barrios y col<sup>32</sup>, los tipos de investigación pueden ser: trabajo de campo, investigación documental, proyectos factibles y proyectos especiales. Particularmente, la investigación de campo se caracteriza por el análisis sistemático de un problema planteado en una realidad determinada. En tal sentido, este estudio corresponde con una investigación de campo pues se midieron datos clínicos, epidemiológicos y bacteriológicos directamente del contexto correspondiente a la unidad de investigación.

## **Diseño de la Investigación**

Según Palella y Martins, las estrategias que se utilizan para dar respuesta a las preguntas de investigación, determinan el diseño. Al respecto, existen tres modalidades: experimental, no experimental y bibliográfico. Específicamente, el diseño no experimental se realiza sin manipular en forma deliberada alguna variable. En tal sentido, este estudio fue no experimental ya que los datos se analizaron y se verificaron sin modificarlos. Además, fue transeccional, descriptivo, explicativo y correlacional<sup>9</sup>.

## **Población y Muestra**

### ***Unidad de Investigación***

El grupo de estudio estuvo representado por los niños sanos con edades comprendidas entre cero y cinco años que acudieron al consultorio pediátrico “La Cruz Dorada”. Previo consentimiento de los padres, se incluyeron los niños desde Junio de 2012 hasta Febrero de 2013 que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Niños sanos con edades comprendidas entre cero y cinco años.
- Niños que no habían recibido antibióticos siete días previos a la toma de muestra.

### ***Selección del Tamaño Muestral***

La “n” muestral fue determinada a conveniencia y se incluyeron las muestras de las cuales se aislaron cepas de *Escherichia coli* comensal,

procedentes de los niños que asistieron al consultorio pediátrico “La Cruz Dorada”, desde junio de 2012 hasta febrero de 2013, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. El muestreo fue estratificado de la siguiente manera de acuerdo a las edades de los niños: recién nacidos, lactantes menores, lactantes mayores y pre-escolares.

### ***Sistema de Variables***

Las variables relacionadas con el propósito de esta investigación fueron las siguientes: variable dependiente (VD): resistencia a los  $\beta$ -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, monobactámicos e inhibidores de betalactamasas) de *E. coli* comensal; variable independiente (VI): uso de antimicrobianos (Ninguno, escaso (<3 veces/año), moderado (3-5 veces/año) y frecuente ( $\geq 6$  veces/año); variables intervinientes (Vi): grupos de edades (recién nacidos, lactantes menores, lactantes mayores y pre-escolares), género (masculino y femenino), enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos (Infecciones respiratorias, diarreas, infecciones urinarias, e infecciones de piel) y nivel socioeconómico (clase marginal, clase obrera, clase media baja, clase media alta y clase alta). Las variables mencionadas estuvieron relacionadas con la línea de investigación y permitieron verificar el fenómeno de estudio en la unidad de investigación.

### **Instrumento de Recolección de Datos**

Se elaboró un instrumento de recolección de datos, considerando los objetivos de esta investigación. El mismo fue aprobado por el juicio de tres expertos quienes evaluaron cada ítem a través de un escalamiento tipo liker. Posteriormente se midió el coeficiente de validez y contenido (CVC)

propuesto por Hernández-Nieto<sup>33</sup>, para una concordancia y validez de 0,9 (Anexo 1).

## **Metodología de Investigación**

### ***Estudio Clínico-Epidemiológico***

Previo consentimiento de los padres de los niños (Anexo 2), se recolectaron los datos clínicos y epidemiológicos contenidos en el instrumento validado por el juicio de expertos. El nivel socioeconómico fue medido a través del método de Graffar modificado.

### ***Recolección y Transporte de las Muestras***

Las muestras de heces fueron recolectadas a través del hisopado rectal. Luego, el hisopo fue introducido en el medio de transporte Cary Blair y se colocó en un contenedor a temperatura ambiente durante el traslado al laboratorio de Síndromes Gastrointestinales y Urinarios “Lic. Luisa Vizcaya” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes.

### ***Aislamiento e Identificación de Escherichia coli Comensal***

Las muestras de heces fueron sembradas sobre la superficie del medio agar Mac Conkey y se incubaron a 37 °C durante 18-24 horas en condiciones de aerobiosis, según lo propuesto por Velasco y Longa<sup>34</sup>. Posteriormente, se seleccionaron de 3 a 5 colonias fermentadoras de la lactosa sugestivas de *E. coli* (Figura 1), las cuales fueron subcultivadas en el agar Trypticase Soya al 3%. Luego, se realizaron las pruebas fisiológicas tales como oxidasa,

Kliger, LIA, MIO y citrato (Figura 2). Las cepas identificadas como *E. coli* se consideraron comensales, ya que éstas procedieron de niños sanos.

### ***Estudio de los Patrones de Susceptibilidad de Escherichia coli Comensal***

Se preparó el inóculo de *Escherichia coli* comensal con una densidad según la turbidez del estándar de Mc Farland (0,5), según la propuesta de Araque<sup>35</sup>. Luego, se introdujo un hisopo de algodón estéril dentro del tubo que contenía el inóculo estandarizado. El exceso de líquido se eliminó haciendo rotar suavemente el hisopo contra las paredes del tubo. Después, se inoculó un medio con agar Mueller Hinton, en tres direcciones girando la placa en ángulos de 90° y 45°. Luego, se dejó secar a temperatura ambiente por un tiempo no mayor de veinte minutos. Seguidamente, con una pinza estéril se colocaron en forma equidistante, cuatro y cinco discos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos por placa, incluyendo los siguientes antibióticos: ampicilina (AM), amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), cefalexina (CL), cefuroxime (CXM), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), imipenem (IPM) y aztreonam (ATM); presionándolos suavemente contra la superficie del agar. Luego, se incubaron las placas a 37°C en atmósfera aeróbica durante toda la noche.

#### ***Lectura del Antibiograma***

Los patrones de crecimiento alrededor del disco antimicrobiano fueron leídos según las categorías de sensible, sensibilidad intermedia o resistente, guiados por los puntos de corte establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2012)<sup>36</sup>. La interpretación de la susceptibilidad de

la cepa permitió identificar los patrones de resistencia respectivos (Figura 3).

### **Diseño de Análisis**

Los datos se analizaron según el diseño multivariante, dicotómico, multifactorial, bicategorico y multicategorico, a través del sistema SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versión 15.0). El análisis estadístico fue realizado en dos fases por la estadística Ana Chacón: descriptiva, por medio de frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Además, se realizó la contingencia entre las variables sin cálculo de la significancia estadística, con el paquete estadístico SPAD (Système Portable pour l'Analyses des Données), por medio del análisis de componentes principales.



**Figura 1. Colonias lactosa positiva en agar Mac Conkey sugestivas de *Escherichia coli*. Muestra Problema 24**



Figura 2. Pruebas Bioquímicas: Kligler, LIA, MIO y Citrato. Cepa Problema 27-a



**Figura 3. Lectura de los patrones de susceptibilidad de *Escherichia coli* comensal. Cepas Problema.**

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### Resultados

Se tomaron 28 muestras de heces de niños sanos que acudieron al consultorio pediátrico “La Cruz Dorada”. De éstas sólo se incluyeron 17, de las cuales se aislaron 38 cepas de *Escherichia coli* comensal (Figura 4). El procesamiento y el análisis de las muestras fue realizado en el Laboratorio de Síndromes Gastrointestinales y Urinarios “Lic. Luisa Vizcaya” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Los Andes durante el período de Junio de 2012 a Febrero de 2013.

#### ***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género***

La unidad de investigación, según la variable género, fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: femenino 11/17 (64,71%) y masculino 6/17 (35,29%) (Figura 5).

#### ***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Grupos de Edades***

La variable multicategórica grupos de edades, fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absoluta y relativas: recién nacidos 1/17 (5,88%), lactantes menores 5/17 (29,41%), lactantes mayores 4/17

(23,53%) y pre-escolares 7/17 (41,18%) (Figura 6)

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable  
Frecuencia de Uso de Antibióticos***

La variable multicategórica frecuencia de uso de antibióticos, fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: ninguno 8/17 (47,06%), escasa 5/17 (29,41%), moderada 4/17 (23,53%) y frecuente 0 (0,00%) (Tabla 3).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable  
Nivel Socioeconómico***

La variable multicategórica nivel socioeconómico, fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: clase marginal 0/17 (0,00%), clase obrera 3/17 (17,65%), clase media baja 5/17 (29,41%), clase media alta 5/17 (29,41%) y clase alta 4/17 (23,53%) (Tabla 4)

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Enfermedades  
que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos***

La variable multicategórica enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos, fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: infecciones respiratorias 8/17 (61,54%), diarreas 2/17 (15,39%), infecciones urinarias 1/17 (7,69%), infecciones de piel 1/17 (7,69%) e infecciones oculares 1/17 (7,69%) (Figura 7).

### ***Distribución de las Cepas Según la Variable Patrones de Resistencia de Escherichia coli Comensal a los Antibióticos $\beta$ -lactámicos***

La variable resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos fue categorizada de acuerdo a la resistencia de las cepas aisladas a cada antibiótico utilizado. Al respecto, las cepas mostraron los siguientes fenotipos de resistencia: ampicilina (92,11%), amoxicilina/ácido clavulánico (10,53%), cefalexina (26,31%) y aztreonam (2,63%). Asimismo, los antibióticos a los que mostraron sensibilidad intermedia fueron los siguientes: ampicilina (2,63%), amoxicilina/ácido clavulánico (36,84%), cefalexina (44,74%), cefuroxime (52,63%), cefotaxime (5,26%). En General, la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos fue de 14,62% y la sensibilidad intermedia: 15,79% (Tabla 5).

De los aislados, 92,11% fueron resistentes a uno o más antibióticos, mientras 31,43% presentaron una multiresistencia (resistencia  $\geq 2$  antibióticos). Al respecto, el principal fenotipo de resistencia se presentó para dos antibióticos: ampicilina y cefalexina (17,14%) y, ampicilina y amoxicilina/ácido clavulánico (2,86%), seguido de la resistencia a tres antibióticos: ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefalexina (8,57%). Adicionalmente, una de las cepas aisladas presentó resistencia a la ampicilina, cefalexina y aztreonam (2,86%) (Tabla 6).

### ***Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los $\beta$ -lactámicos y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos***

En general, 21 (55,26%) cepas de *Escherichia coli* comensal provenían de niños que habían usado antibióticos, predominando el uso escaso ( $\leq 3$  veces/año) de los mismos 12/38 (31,58%). En este sentido, las doce

cepas provenientes de niños que tuvieron un uso escaso presentaron la siguiente resistencia: ampicilina 11/12 (91,67%), amoxicilina/ácido clavulánico 4/12 (33,33%) y cefalexina 5/12 (41,67%). Asimismo, la resistencia de las cepas provenientes de niños con consumo moderado fue la siguiente: ampicilina 7/9 (77,78%) y cefalexina 2/9 (22,22%). Adicionalmente, se obtuvo la siguiente sensibilidad intermedia: ampicilina 1/12 (8,33%), amoxicilina/ácido clavulánico 4/12 (33,33%), cefalexina 6/12 (50%), cefuroxime 8/12 (66,67%) y cefotaxime 1/12 (8,33%) para el consumo escaso (<3 veces/año) y, para el consumo moderado (3 a 5 veces/año), amoxicilina/ácido clavulánico 1/9 (11,11%), cefalexina 2/9 (22,22%) y cefuroxime 1/9 (11,11%). Por otra parte, se obtuvieron 17 (44,74%) cepas de *Escherichia coli* comensal de niños que no habían usado antibióticos. Entre estas, se presentó el siguiente fenotipo de resistencia: ampicilina 17/17 (100%), cefalexina 3/17 (17,65%) y aztreonam 1/17 (5,88%). También, se obtuvo la siguiente sensibilidad intermedia: amoxicilina/ácido clavulánico 9/17 (52,94%), cefalexina 9/17 (52,94%) y cefuroxime 11/17 (64,71%) (Tablas 7-10).

### ***Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los $\beta$ -lactámicos y la Variable Género***

Se obtuvieron 15 (39,47%) cepas de *Escherichia coli* comensal de los individuos de sexo masculino y 23 (60,53%) del género femenino. En cuanto al género masculino, la resistencia encontrada fue la siguiente: ampicilina 14/15 (93,33%), amoxicilina/ácido clavulánico 2/15 (13,33%) y cefalexina 4/15 (26,67%). Interesantemente, se encontró una alta sensibilidad intermedia para amoxicilina/ácido clavulánico 3/15 (20%), cefalexina 8/15 (53,33%), cefuroxime 9/15 (60%) y, aunque en bajo porcentaje, para

cefotaxime 1/15 (6,67%). Por otra parte, el género femenino mostró patrones de resistencia similares a los descritos para el género masculino. Sin embargo, la susceptibilidad intermedia para la amoxicilina/ácido clavulánico fue mayor en este grupo (47,82%) (Tablas 11-14).

### ***Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los $\beta$ -lactámicos y la Variable Grupos de Edades***

En referencia a los grupos de edades, las cepas de *Escherichia coli* provenientes de los niños sanos, se categorizaron de la siguiente manera: recién nacidos 3/38 (7,89%), lactantes menores 11/38 (28,95%), lactantes mayores 7/38 (18,42%) y pre-escolares 17/38 (44,74%). En este marco, la resistencia para la ampicilina fue de 100% para las primeras tres categorías, pero fue menor en los pre-escolares (82,35%) con sensibilidad intermedia de 5,88% para este grupo. En adición, para la amoxicilina/ácido clavulánico, la resistencia fue de 28,57% en los lactantes mayores y 11,77% en los pre-escolares; presentando alta sensibilidad intermedia (29-45%) para todos los grupos (Tablas 15).

Con respecto a las cefalosporinas, para la cefalexina se presentó resistencia en todos los grupos de edades, destacando la resistencia alta para los lactantes menores 2/11 (18,18%), lactantes mayores 2/7 (28,57%) y pre-escolares 5/17 (29,42%). Además, para todos los grupos etarios, la susceptibilidad intermedia se ubicó entre el 35 y 66% para dicho antibiótico. Por otra parte, destacó la sensibilidad intermedia de los lactantes menores al cefuroxime 10/11 (90,90%), al cefotaxime 1/11 (9,09%) y también, la resistencia al aztreonam 1/11 (9,09%) (Tablas 16-18).

### ***Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los $\beta$ -lactámicos y la Variable Nivel Socioeconómico***

Para la variable nivel socioeconómico, el grupo de cepas estudiado se distribuyó de la siguiente manera: clase obrera 8/38 (21,06%), clase media baja 9/38 (23,68%), clase media alta 12/38 (31,58%) y clase alta 9/38 (23,68%). La resistencia para la ampicilina fue similar en todos los grupos (>80%). Para la combinación amoxicilina/ácido clavulánico, las clases media baja y alta presentaron resistencia alta (22,22%), a diferencia de las clases obrera y media alta, que no presentaron cepas resistentes, pero con una sensibilidad intermedia de 25% y 33,33% respectivamente (Tablas 31 y 32).

Por otra parte, en todas las clases se evidenciaron altas tasas de resistencia para la cefalexina (>15%) y de sensibilidad intermedia para el cefuroxime, resaltando la clase obrera con 75%. Seguidamente, en la clase media baja y la clase alta se registró una sensibilidad intermedia de 11,11% para el cefotaxime. Además, una cepa (11,11%) de la clase media baja resultó resistente al aztreonam (Tablas 19-22).

### ***Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los $\beta$ -lactámicos y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos***

El uso de antibióticos fue ocasionado por una enfermedad infecciosa. Por eso, para este análisis de contingencia no se tomaron en cuenta los individuos que no habían consumido antibióticos. Además, se consideró el hecho de que en uno y dos individuos la prescripción de antibióticos fue causada por más de una enfermedad: infección respiratoria/infección de piel e infección respiratoria/diarrea respectivamente. Excluyendo a las cepas de

*Escherichia coli* comensal de los individuos que no habían consumido antibióticos, la distribución de éstas de acuerdo a las enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos fue la siguiente: infección respiratoria: 19/28 (67,86%), diarrea 5/28 (17,86%), infección urinaria 2/28 (7,14%) e infección de piel 2/28 (7,14%). La resistencia a la ampicilina en todas las categorías de enfermedades se encontró entre 60% y 100%. Además, la infección respiratoria conllevó a la resistencia alta a la amoxicilina/ácido clavulánico y a la cefalexina (10,53% y 31,58%) respectivamente. Asimismo, se presentaron resistencias altas para la amoxicilina/ácido clavulánico (100%) y cefalexina (50%) a partir de infecciones urinarias. Por último, para la categoría infecciones de piel, la resistencia a la cefalexina fue de 50% (Tablas 23-26).

### ***Análisis de Componentes Principales***

El análisis de contingencia consideró el diagnóstico inicial de los datos. Al respecto, se observó que la unidad de investigación presentó variables multicatóricas, de igual manera, la variable dependiente también fue multicatórica. Por eso, la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) no fue posible. Además, las cepas fueron aisladas en número variable en cada niño, lo cual mostró un patrón irregular en su distribución, pues, en algunas muestras se detectaron varias cepas de *E. coli* a la vez. En consecuencia, los datos fueron analizados descriptivamente para observar las tendencias respecto a las correlaciones y se complementó con el análisis de componentes principales.

En el análisis de componentes principales se utilizó el indicador halo de inhibición de los antibióticos utilizados. Además, se utilizaron las siguientes variables: género, edad, nivel socioeconómico, frecuencia de uso

de antibióticos y enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos; como variables suplementarias y categóricas en el análisis. La finalidad fue describir la relación existente entre dichas variables y el nivel de inhibición.

En el plano factorial (Figura 8) se observó la existencia de dos grupos de antibióticos completamente diferenciados. El primer grupo formado por: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalexina, y el segundo grupo formado por: cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, imipenem y aztreonam. Además, se observó que el segundo grupo contribuye en gran medida a la construcción del primer eje factorial. Mientras que el primer grupo contribuye en los dos ejes pero con mayor acentuación en el segundo (eje vertical). Esto quiere decir, que proyecciones de alta magnitud en el primer eje representan sensibilidad en los antibióticos del segundo grupo y viceversa, es decir, bajas magnitudes en las proyecciones del primer eje representan resistencia a los antibióticos del segundo grupo. Con respecto al primer grupo de antibióticos, proyecciones altas en los dos ejes representan sensibilidad, mientras que proyecciones bajas en los ejes factoriales representan resistencia en los antibióticos del primer grupo.

Las cepas de *E. coli* comensal de los niños con escasa frecuencia de uso de antibióticos, presentaron mayor tendencia de resistencia para ambos grupos de antibióticos. En cuanto a la frecuencia moderada, las cepas revelaron mayor tendencia a la sensibilidad a los antibióticos del segundo grupo e indiferencia a los del primer grupo. En cuanto a los que no habían consumido antibióticos, las cepas revelaron mayor tendencia a la sensibilidad a los antibióticos del primer grupo y resistencia para los del segundo grupo (Figura 9).

En cuanto al género, el plano factorial reveló que el femenino tiene altas magnitudes positivas en el primer eje, lo cual indica un nivel alto de

sensibilidad a los antibióticos del grupo 2. Por otra parte, los masculinos presentan una proyección alta negativa en el primer eje, por lo tanto, se puede describir que este género tiene resistencia a los antibióticos del grupo 2. Por otro lado, los antibióticos del grupo 1 son indiferentes en cuanto al género, ya que las proyecciones de éste último con respecto al segundo eje están muy cercanas al origen (Figura 10).

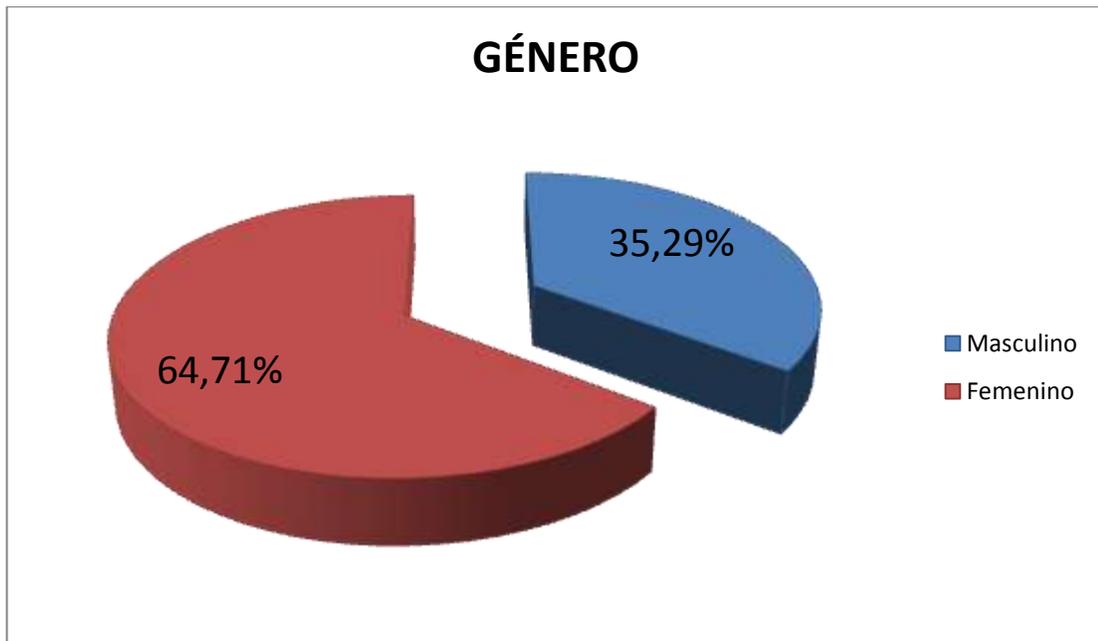
Se observó que los niños en edad pre-escolar tienen sensibilidad en ambos grupos de antibióticos. En cuanto a los lactantes mayores, se observó que tienen mayor resistencia a los antibióticos del primer grupo; y sensibilidad al resto. En cuanto a los recién nacidos, su susceptibilidad antimicrobiana fue indiferente, ya que sus proyecciones estuvieron cerca del origen. Por último, los infantes del grupo lactantes menores presentaron tendencias a la sensibilidad en cuanto a los antibióticos del grupo uno y tendencias a la resistencia en cuanto a los del grupo dos (Figura 11).

La clase alta presentó mayor sensibilidad al grupo uno y mayor resistencia al grupo dos. Mientras, la clase obrera también presentó resistencia en el grupo dos pero indiferencia en el grupo uno. Por otro lado, se observó que la clase media baja presenta resistencia en todos los antibióticos a diferencia de la clase media alta que presentó sensibilidad en el grupo dos e indiferencia en el grupo uno (Figura 12).

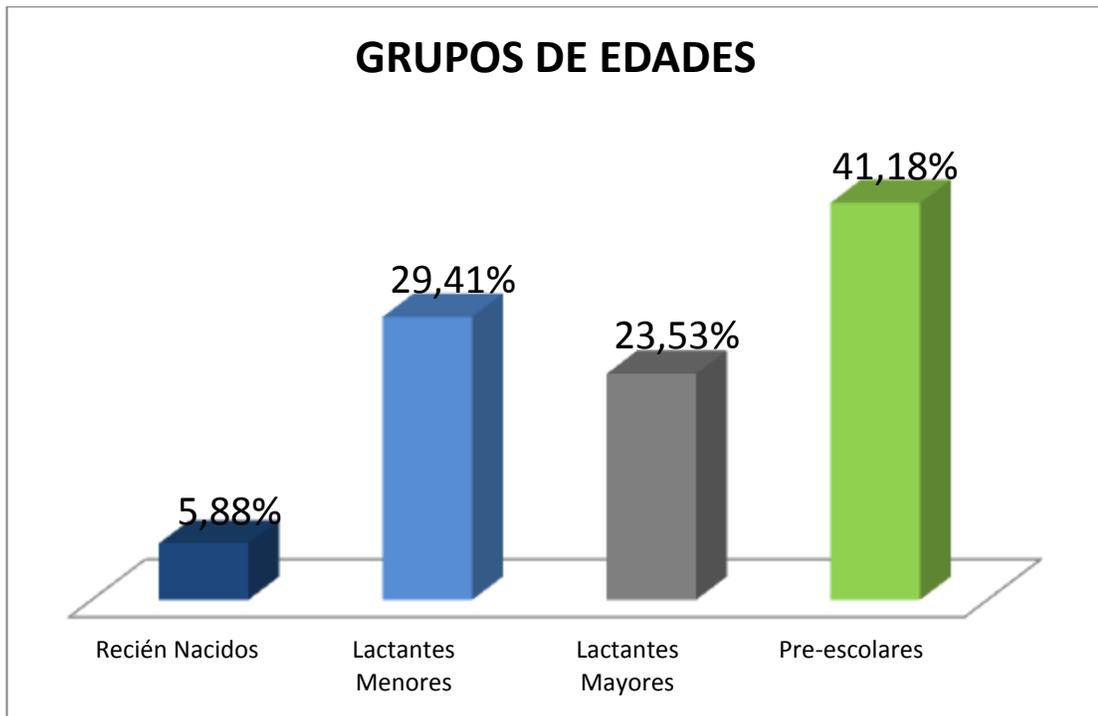
Se observó en el gráfico que para los niños con antecedentes de infecciones respiratorias, las cepas recuperadas presentaron indiferencia a los antibióticos del grupo 1, y resistencia al grupo 2. Los niños con antecedentes de infecciones oculares y urinarias presentaron cepas de *E. coli* con resistencia a todos los antibióticos. Los que tuvieron el antecedente de infección de piel presentaron cepas con indiferencia a ambos grupos. Por último, los niños que recibieron antibióticos a consecuencia de la diarrea, presentaron cepas sensibles a todos los antibióticos (Figura 13).



**Figura 4. Cepas de *Escherichia coli* comensal en medio de semisólido de conservación (caldo BHI/agar bacteriológico). Cepas problema: 1-38.**



**Figura 5. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**



**Figura 6. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

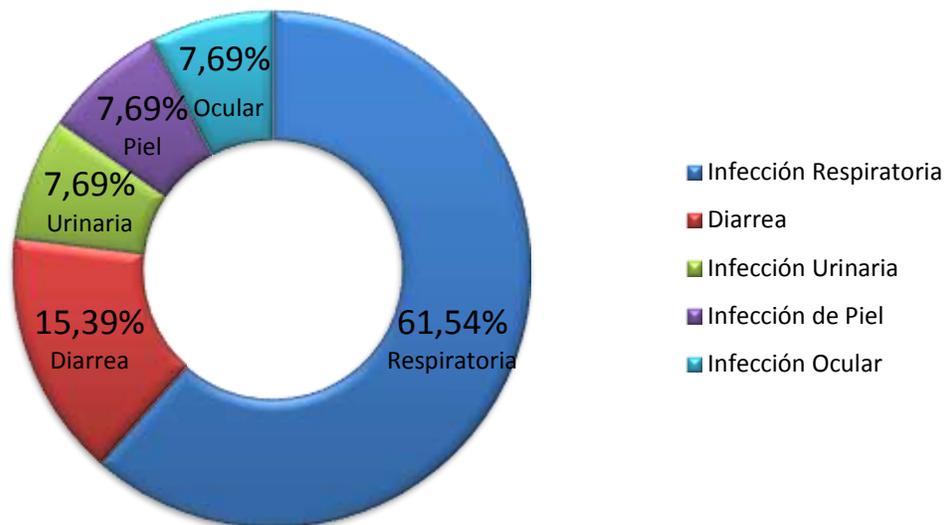
**Tabla 3. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

<b>FRECUENCIA DE USO DE ANTIBIÓTICOS</b>	<b>RECuento</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Ninguno</b>	8	47,06
<b>Escasa (&lt;3 veces/año)</b>	5	29,41
<b>Moderada (3-5 veces/año)</b>	4	23,53
<b>Frecuente (&gt;5 veces/año)</b>	0	0,00
<b>Total</b>	17	100

**Tabla 4. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

<b>NIVEL SOCIOECONÓMICO</b>	<b>RECuento</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
<b>Clase marginal</b>	0	0
<b>Clase obrera</b>	3	17,65
<b>Clase media baja</b>	5	29,41
<b>Clase media alta</b>	5	29,41
<b>Clase alta</b>	4	23,53
<b>Total</b>	17	100

## ENFERMEDADES QUE OCASIONARON LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS



**Figura 7. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

**Tabla 5. Distribución de las Cepas Según la Variable Patrones de Resistencia de *Escherichia coli* Comensal a los Antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

ANTIBIÓTICO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD		
		SENSIBLE	INTERMEDIA	RESISTENTE
AMPICILINA (AM)	Número	2	1	35
	Porcentaje	5,26	2,63	92,11
AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO (AMC)	Número	20	14	4
	Porcentaje	52,63	36,84	10,53
CEFALEXINA (CL)	Número	11	17	10
	Porcentaje	28,95	44,74	26,31
CEFUROXIME (CXM)	Número	18	20	0
	Porcentaje	47,37	52,63	0,00
CEFOTAXIME (CTX)	Número	36	2	0
	Porcentaje	94,74	5,26	0,00
CEFTAZIDIME (CAZ)	Número	38	0	0
	Porcentaje	100	0,00	0,00
CEFEPIME (FEP)	Número	38	0	0
	Porcentaje	100	0,00	0,00
IMIPENEM (IPM)	Número	38	0	0
	Porcentaje	100	0,00	0,00
AZTREONAM (ATM)	Número	37	0	1
	Porcentaje	97,37	0,00	2,63
TOTAL	Número	238	54	50
	Porcentaje	69,59	15,79	14,62

**Tabla 6. Fenotipos de Resistencia de las Cepas de *Escherichia coli* Comensal. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Enero de 2012 – Febrero de 2013**

<b>Fenotipo de Resistencia</b>	<b>Nº de Cepas</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>AM</b>	24	68,57
<b>AM/CL</b>	6	17,14
<b>AM/AMC</b>	1	2,86
<b>AM/AMC/CL</b>	3	8,57
<b>AM/CL/ATM</b>	1	2,86
<b>Total</b>	35	100

AM: Ampicilina; CL: Cefalexina, AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico;  
ATM: Aztreonam

**Tabla 7. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”, Junio de 2012 - Febrero de 2013**

FRECUENCIA DE USO DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		AM				AMC			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Ninguno</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	17 100	17 100	8 47,06	9 52,94	0 0,00	17 100
<b>Escasa</b>	Número % de fila	0 0,00	1 8,33	11 91,67	12 100	4 33,33	4 33,33	4 33,33	12 100
<b>Moderada</b>	Número % de fila	2 22,22	0 0,00	7 77,78	9 100	8 88,89	1 11,11	0 0,00	9 100
<b>Frecuente</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	2 5,26	1 2,63	35 92,11	38 100	20 52,63	14 36,84	4 10,53	38 100

AM: Ampicilina AMC; Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 8. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

FRECUENCIA DE USO DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		1ra Generación CL				2da Generación CXM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Ninguno</b>	Número Porcentaje	5 29,41	9 52,94	3 17,65	17 100	6 35,29	11 64,71	0 0,00	17 100
<b>Escasa</b>	Número Porcentaje	1 8,33	6 50,00	5 41,67	12 100	4 33,33	8 66,67	0 0,00	12 100
<b>Moderada</b>	Número Porcentaje	5 55,56	2 22,22	2 22,22	9 100	8 88,89	1 11,11	0 0,00	9 100
<b>Frecuente</b>	Número Porcentaje	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número Porcentaje	11 28,95	17 44,74	10 26,31	38 100	18 47,37	20 52,63	0 0,00	38 100

CL: Cefalexina; CXM: Cefuroxime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 9. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio 2012 - Febrero 2013**

FRECUENCIA DE USO DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD											
		3ra Generación								4ta Generación FEP			
		CTX			CAZ				FEP				
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Ninguno</b>	Número % de fila	16 94,12	1 5,88	0 0,00	17 100	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100
<b>Escasa</b>	Número % de fila	11 91,67	1 8,33	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100
<b>Moderada</b>	Número % de fila	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100
<b>Frecuente</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	36 94,74	2 5,26	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100

CTX: Cefotaxime CAZ: Cefotaxidime FEP: Cefepime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 10. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Frecuencia de Uso de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio 2012 - Febrero 2013**

FRECUENCIA DE USO DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		IPM				ATM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Ninguno</b>	Número % de fila	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100	16 94,12	0 0,00	1 5,88	17 100
<b>Escasa</b>	Número % de fila	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100
<b>Moderada</b>	Número % de fila	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100
<b>Frecuente</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	37 97,37	0 0,00	1 2,63	38 100

IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 11. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GÉNERO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		AM				AMC			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>MASCULINO</b>	Número % de fila	0 0,00	1 6,67	14 93,33	15 100	10 66,67	3 20,00	2 13,33	15 100
<b>FEMENINO</b>	Número % de fila	2 8,70	0 0,00	21 91,30	23 100	10 43,48	11 47,82	2 8,70	23 100
<b>Total</b>	Número % de fila	2 5,26	1 2,63	35 92,11	38 100	20 52,63	14 36,84	4 10,53	38 100

AM: Ampicilina AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 12. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GÉNERO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		1ra Generación CL				2da Generación CXM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>MASCULINO</b>	Número % de fila	3 20,00	8 53,33	4 26,67	15 100	6 40,00	9 60,00	0 0,00	15 100
<b>FEMENINO</b>	Número % de fila	8 34,79	9 39,13	6 26,08	23 100	12 52,17	11 47,83	0 0,00	23 100
<b>Total</b>	Número % de fila	11 28,95	17 44,74	10 26,31	38 100	18 47,37	20 52,63	0 0,00	38 100

CL: Cefalexina CXM: Cefuroxime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 13. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4da Generación) y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GÉNERO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD											
		3ra Generación								4ta Generación			
		CTX				CAZ				FEP			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>MASCULINO</b>	Número % de fila	14 93,33	1 6,67	0 0,00	15 100	15 100	0 0,00	0 0,00	15 100	15 100	0 0,00	0 0,00	15 100
<b>FEMENINO</b>	Número % de fila	22 95,65	1 4,35	0 0,00	23 100	23 100	0 0,00	0 0,00	23 100	23 100	0 0,00	0 0,00	23 100
<b>Total</b>	Número % de fila	36 94,74	2 5,26	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100

CTX: Cefotaxime CAZ: Ceftazidime FEP: Cefepime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 14. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Género. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GÉNERO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		IPM				ATM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>MASCULINO</b>	Número % de fila	15 39,47	0 0,00	0 0,00	15 100	15 100	0 0,00	0 0,00	15 100
<b>FEMENINO</b>	Número % de fila	23 60,53	0 0,00	0 0,00	23 100	22 95,65	0 0,00	1 4,35	23 100
<b>Total</b>	Número % de fila	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	37 97,37	0 0,00	1 2,63	38 100

IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 15. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GRUPOS DE EDADES		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		AM				AMC			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Recién nacidos</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	3 100	3 100	2 66,67	1 33,33	0 0,00	3 100
<b>Lactantes menores</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	11 100	11 100	6 54,55	5 45,45	0 0,00	11 100
<b>Lactantes mayores</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	7 100	7 100	2 28,57	3 42,86	2 28,57	7 100
<b>Pre-escolares</b>	Número % de fila	2 11,76	1 5,88	14 82,35	17 100	10 58,82	5 29,41	2 11,77	17 100
<b>Total</b>	Número % de fila	2 5,26	1 2,63	35 92,11	38 100	20 52,63	14 36,84	4 10,53	38 100

AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 16. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GRUPOS DE EDADES		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		1ra Generación CL				2da Generación CXM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Recién nacidos</b>	Número % de fila	0 0,00	2 66,67	1 3,33	3 100	2 66,67	1 33,33	0 0,00	3 100
<b>Lactantes menores</b>	Número % de fila	4 36,36	5 45,45	2 18,18	11 100	1 9,09	10 90,90	0 0,00	11 100
<b>Lactantes mayores</b>	Número % de fila	1 14,29	4 57,14	2 28,57	7 100	6 85,71	1 14,29	0 0,00	7 100
<b>Pre-escolares</b>	Número % de fila	6 35,29	6 35,29	5 29,42	17 100	9 52,94	8 47,06	0 0,00	17 100
<b>Total</b>	Número % de fila	11 28,95	17 44,74	10 26,31	38 100	18 47,37	20 52,63	0 0,00	38 100

CL: Cefalexina CXM: Cefuroxime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 17. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/cefalosporinas (2da y 3ra Generación) y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GRUPOS DE EDADES		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD											
		3ra Generación								4ta Generación			
		CTX				CAZ				FEP			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Recién nacidos</b>	Número % de fila	3 100	0 0,00	0 0,00	3 100	3 100	0 0,00	0 0,00	3 100	3 100	0 0,00	0 0,00	3 100
<b>Lactantes menores</b>	Número % de fila	10 90,91	1 9,09	0 0,00	11 100	11 100	0 0,00	0 0,00	11 100	11 100	0 0,00	0 0,00	11 100
<b>Lactantes mayores</b>	Número % de fila	7 100	0 0,00	0 0,00	7 100	7 100	0 0,00	0 0,00	7 100	7 100	0 0,00	0 0,00	7 100
<b>Pre-escolares</b>	Número % de fila	16 94,12	1 5,88	0 0,00	17 100	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100
<b>Total</b>	Número % de fila	36 94,74	2 5,26	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100

CTX: Cefotaxime CAZ: Ceftazidime FEP: Cefepime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 18. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los B-lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Grupos de Edades. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

GRUPOS DE EDADES		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		IPM				ATM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Recién nacidos</b>	Número % de fila	3 100	0 0,00	0 0,00	3 100	3 100	0 0,00	0 0,00	3 100
<b>Lactantes menores</b>	Número % de fila	11 100	0 0,00	0 0,00	11 100	10 90,90	0 0,00	1 9,09	11 100
<b>Lactantes mayores</b>	Número % de fila	7 100	0 0,00	0 0,00	7 100	7 100	0 0,00	0 0,00	7 100
<b>Pre-escolares</b>	Número % de fila	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100	17 100	0 0,00	0 0,00	17 100
<b>Total</b>	Número % de fila	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	37 97,37	0 0,00	1 2,63	38 100

IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 19. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

NIVEL SOCIOECONÓMICO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		AM				AMC			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Clase marginal</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Clase obrera</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	8 100	8 100	6 75,00	2 25,00	0 0,00	8 100
<b>Clase media baja</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	2 22,22	5 55,56	2 22,22	9 100
<b>Clase media alta</b>	Número % de fila	2 16,6 7	0 0,00	10 83,33	12 100	8 66,67	4 33,33	0 0,00	12 100
<b>Clase alta</b>	Número % de fila	0 0,00	1 11,11	8 88,89	9 100	4 44,44	3 33,33	2 22,22	9 100
<b>Total</b>	Número % de fila	2 5,26	1 2,63	35 92,11	38 100	20 52,63	14 36,84	4 10,53	38 100

AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 20. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

NIVEL SOCIOECONÓMICO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		1ra Generación CL				2da Generación CXM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Clase marginal</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Clase obrera</b>	Número % de fila	1 12,50	4 50,00	3 37,50	8 100	2 25,00	6 75,00	0 0,00	8 100
<b>Clase media baja</b>	Número % de fila	3 33,33	4 44,44	2 22,22	9 100	5 55,55	4 44,44	0 0,00	9 100
<b>Clase media alta</b>	Número % de fila	4 33,33	6 50,00	2 16,67	12 100	8 66,67	4 33,33	0 0,00	12 100
<b>Clase alta</b>	Número % de fila	3 33,33	3 33,33	3 33,33	9 100	3 33,33	6 66,67	0 0,00	9 100
<b>Total</b>	Número % de fila	11 28,95	17 44,74	10 26,32	38 100	18 47,37	20 52,63	0 0,00	38 100

CL: Cefalexina CXM: Cefuroxime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 21. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

NIVEL SOCIOECONÓMICO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD											
		3ra Generación								4ta Generación			
		CTX				CAZ				FEP			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Clase marginal</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Clase obrera</b>	Número % de fila	8 100	0 0,00	0 0,00	8 100	8 100	0 0,00	0 0,00	8 100	8 100	0 0,00	0 0,00	8 100
<b>Clase media baja</b>	Número % de fila	8 88,89	1 11,11	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100
<b>Clase media alta</b>	Número % de fila	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100
<b>Clase alta</b>	Número % de fila	8 88,89	1 11,11	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100
<b>Total</b>	Número % de fila	36 94,74	2 5,26	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100

CTX: Cefotaxime CAZ: Ceftazidime FEP: Cefepime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 22. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Nivel Socioeconómico. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

NIVEL SOCIOECONÓMICO		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		IPM				ATM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Clase marginal</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Clase obrera</b>	Número % de fila	8 100	0 0,00	0 0,00	8 100	8 100	0 0,00	0 0,00	8 100
<b>Clase media baja</b>	Número % de fila	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	8 88,89	0 0,00	1 11,11	9 100
<b>Clase media alta</b>	Número % de fila	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100	12 100	0 0,00	0 0,00	12 100
<b>Clase alta</b>	Número % de fila	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100	9 100	0 0,00	0 0,00	9 100
<b>Total</b>	Número % de fila	38 100	0 0,00	0 0,00	38 100	37 97,37	0 0,00	1 2,63	38 100

IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 23. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/penicilinas y penicilina/inhibidor de  $\beta$ -lactamasas y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

ENFERMEDADES QUE OCASIONARON LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		AM				AMC			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Infección Respiratoria</b>	Número % de fila	2 10,53	1 5,26	16 84,21	19 100	12 63,16	5 26,31	2 10,53	19 100
<b>Diarrea</b>	Número % de fila	2 40,00	0 0,00	3 60,00	5 100	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100
<b>Infección Urinaria</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100
<b>Infección de Piel</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	1 50,00	1 50,00	0 0,00	2 100
<b>Infección Ocular</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	4 14,29	1 3,57	23 82,14	28 100	18 64,29	6 21,43	4 14,28	28 100

AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 24. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (1ra y 2da Generación) y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		1ra Generación CL				2da Generación CXM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Infección Respiratoria</b>	Número % de fila	6 31,58	7 36,84	6 31,58	19 100	10 52,63	9 47,37	0 0,00	19 100
<b>Diarrea</b>	Número % de fila	4 80,00	1 20,00	0 0,00	5 100	5 100	0 00,00	0 0,00	5 100
<b>Infección Urinaria</b>	Número % de fila	0 0,00	1 50,00	1 50,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección de Piel</b>	Número % de fila	1 50,00	0 0,00	1 50,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección Ocular</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	11 39,29	9 32,14	8 28,57	28 100	19 67,86	9 22,14	0 0,00	28 100

CL: Cefalexina CXM: Cefuroxime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 25. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/cefalosporinas (3ra y 4ta Generación) y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”. Junio de 2012 - Febrero de 2013**

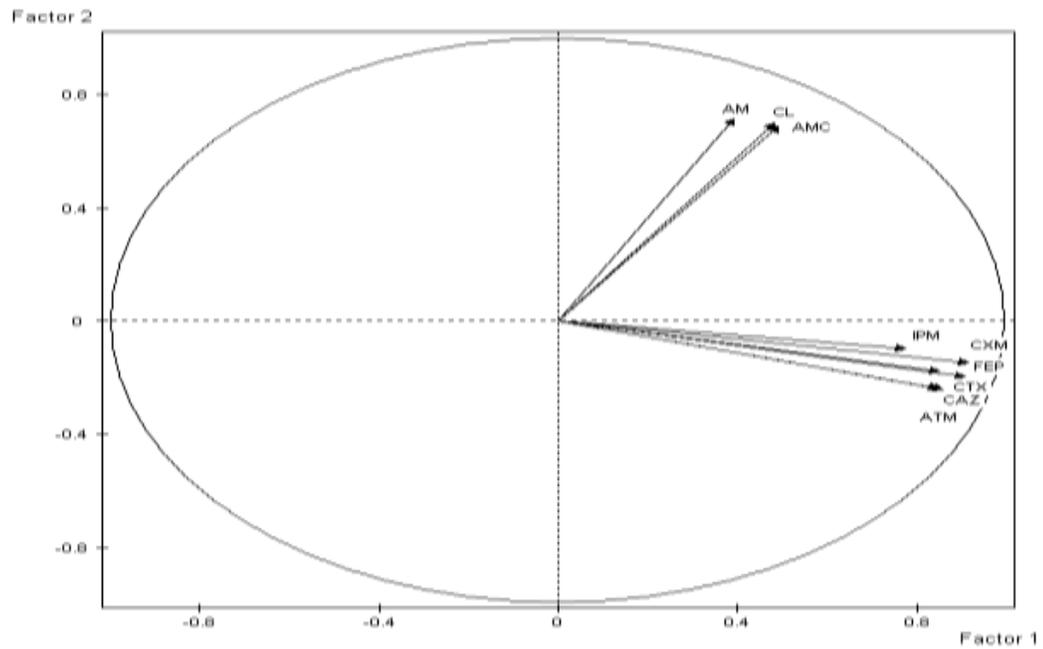
ENFERMEDADES QUE OCASIONARON LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD											
		3ra Generación								4ta Generación			
		CTX				CAZ				FEP			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Infección Respiratoria</b>	Número % de fila	18 94,74	1 5,26	0 0,00	19 100	19 100	0 0,00	0 0,00	19 100	19 100	0 0,00	0 0,00	19 100
<b>Diarrea</b>	Número % de fila	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100
<b>Infección Urinaria</b>	Número % de fila	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección de Piel</b>	Número % de fila	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección Ocular</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	27 96,42	1 3,57	0 0,00	28 100	28 100	0 0,00	0 0,00	28 100	28 100	0 0,00	0 0,00	28 100

CTX: Cefotaxime CAZ: Ceftazidime FEP: Cefepime  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente

**Tabla 26. Análisis de Contingencia de la Variable Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos/carbapenemos y monobactámicos y la Variable Enfermedades que Ocasionaron la Prescripción de Antibióticos. Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada”, Junio de 2012 - Febrero de 2013**

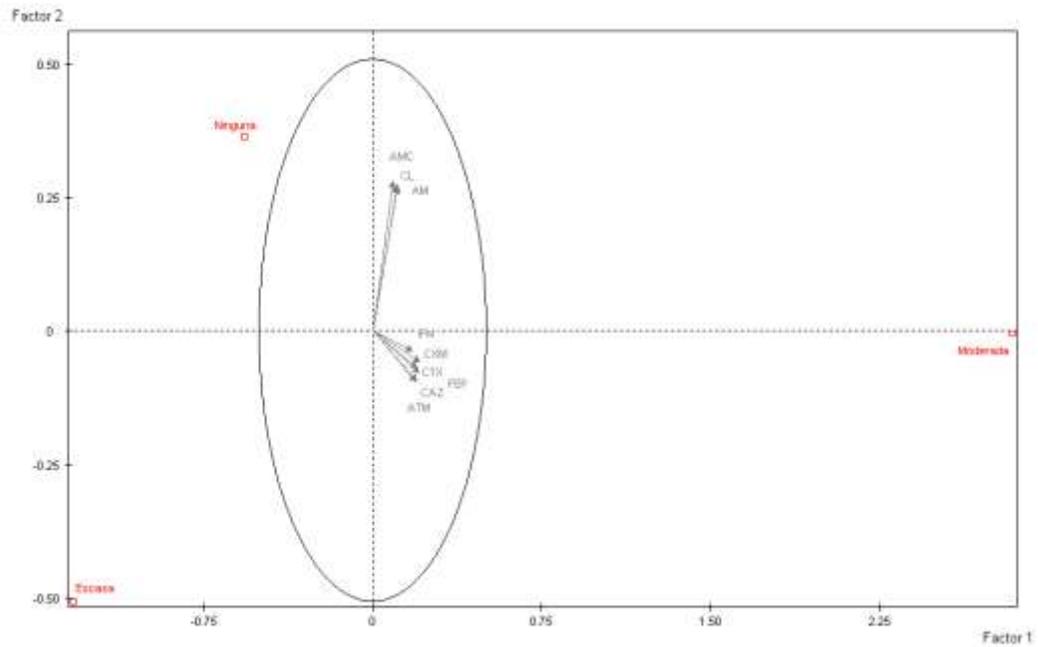
ENFERMEDADES QUE OCASIONARON LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS		PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD							
		IPM				ATM			
		S	I	R	Total	S	I	R	Total
<b>Infección Respiratoria</b>	Número % de fila	19 100	0 0,00	0 0,00	19 100	19 100	0 0,00	0 0,00	19 100
<b>Diarrea</b>	Número % de fila	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100	5 100	0 0,00	0 0,00	5 100
<b>Infección Urinaria</b>	Número % de fila	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección de Piel</b>	Número % de fila	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100	2 100	0 0,00	0 0,00	2 100
<b>Infección Ocular</b>	Número % de fila	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00
<b>Total</b>	Número % de fila	28 100	0 0,00	0 0,00	28 100	28 100	0 0,00	0 0,00	28 100

IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam  
S: Sensible; I: Sensibilidad Intermedia; R: Resistente



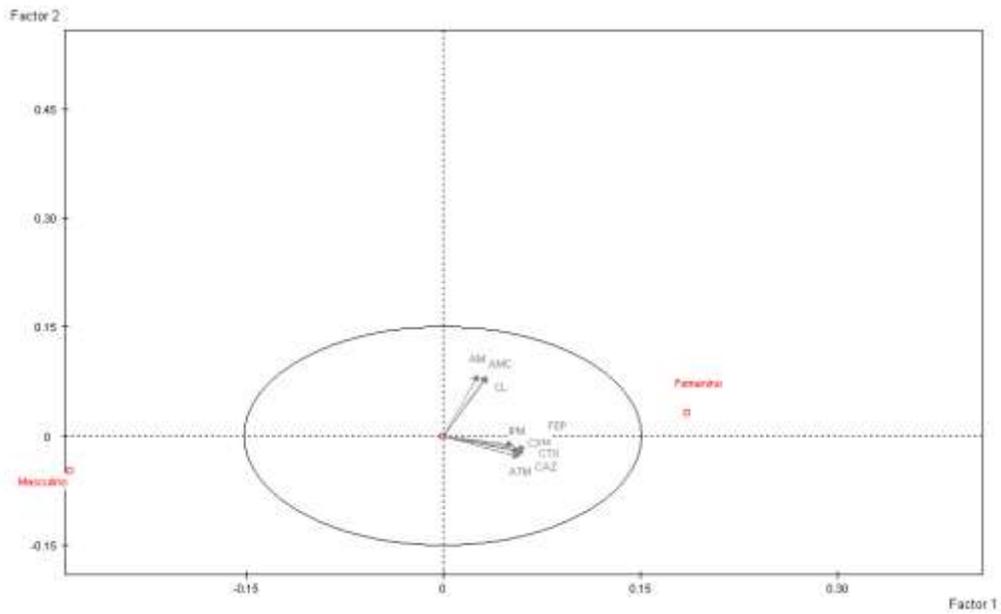
**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime;  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

**Figura 8. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos en el plano factorial**



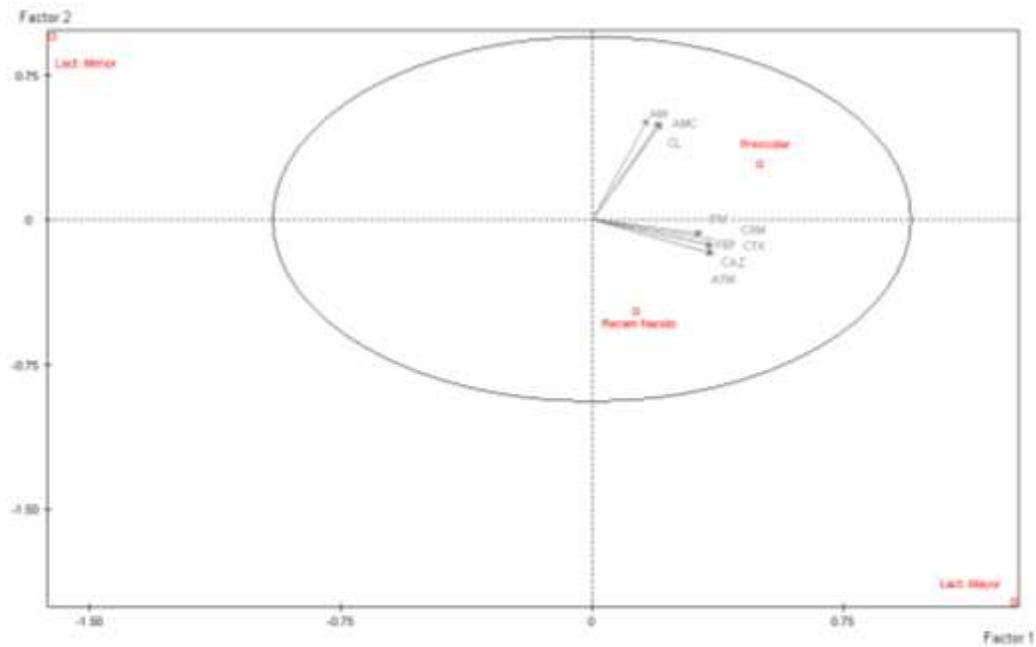
**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime;  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

**Figura 9. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Frecuencia de uso de los antimicrobianos**



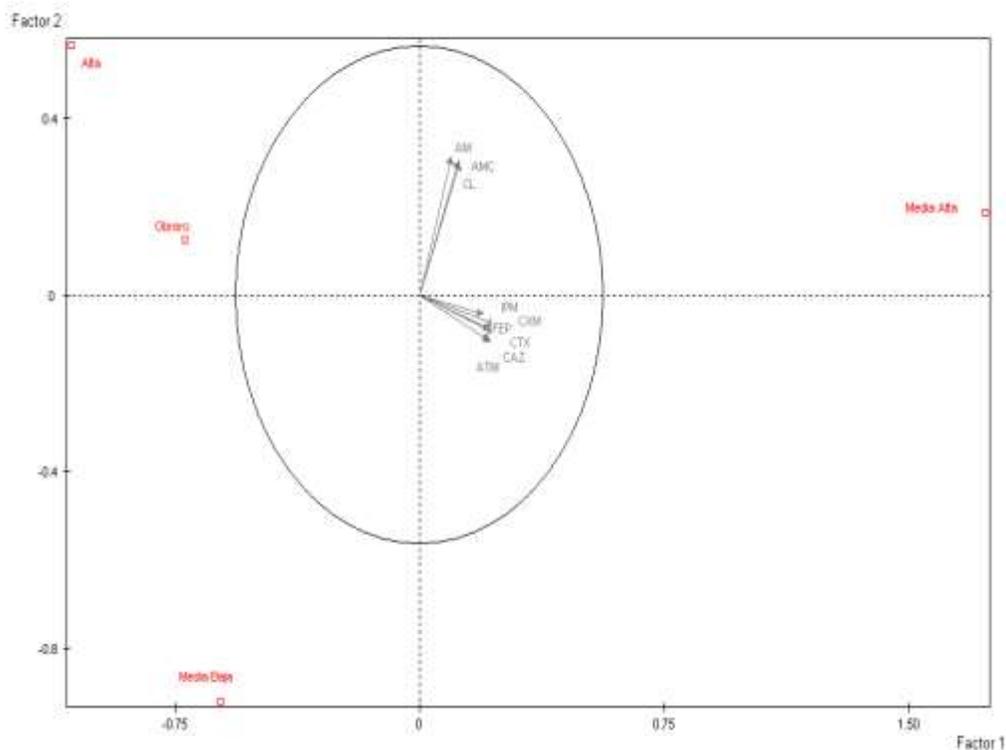
**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime;  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

**Figura 10. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Género**



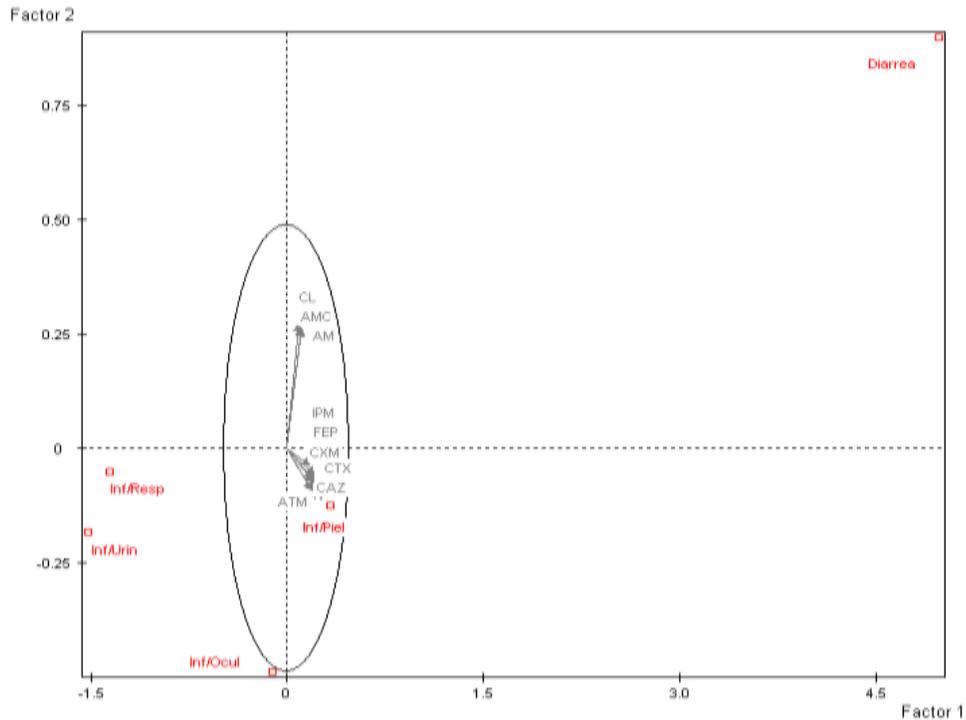
**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime;  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

**Figura 11. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Grupo de edades**



**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime;  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam

**Figura 12. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Nivel Socioeconómico**



**Grupo 1:** AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulánico CL: Cefalexina  
**Grupo 2:** CXM: Cefuroxime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; FEP: Cefepime  
 IPM: Imipenem; ATM: Aztreonam  
 Inf/Resp: Infección respiratoria; Inf/Urin: Infección urinaria; Inf/Piel: Infección de piel  
 Inf/Ocul: Infección Ocular

**Figura 13. Análisis de componentes principales. Halo de inhibición a los antimicrobianos vs Enfermedades que ocasionaron la prescripción de antibióticos.**

## DISCUSIÓN

En este estudio multivariante, dicotómico, multifactorial, bicategorico y multicategorico se estudiaron los patrones de resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, asociados al uso de antimicrobianos y a los factores clínico-epidemiológicos en los niños sanos que asistieron al Consultorio Pediátrico “La Cruz Dorada” desde Junio de 2012 hasta Febrero de 2013. Las variables intervinientes se consideraron con la finalidad de encontrar factores de riesgo que pudiesen incrementar el hipotético poder causal del uso de antimicrobianos sobre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Para tal fin, se utilizó un instrumento de recolección de datos clínico-epidemiológicos, la técnica del hisopado rectal, el método convencional para el aislamiento e identificación de enterobacterias y el método de Kirby Bauer.

Los datos clínicos y epidemiológicos se obtuvieron a partir de la encuesta realizada a los padres de los niños incluidos en el estudio. Para tal fin, se interrogó a los padres de acuerdo al cuestionario propuesto en el instrumento de recolección de datos. En concordancia con lo descrito por Kalter y col. (2010)<sup>7</sup>, quienes expresaron que el método más sensible para detectar el uso de antimicrobianos es preguntar sobre “cualquier uso de antibióticos”.

Mathai y colaboradores (2008)<sup>4</sup>, con el objetivo de investigar la resistencia de *E. coli* comensal, tomaron sólo una cepa de esta bacteria por cada individuo estudiado. Dichos autores plantearon que esta situación puede conducir a una estimación de la prevalencia real de la resistencia en la microbiota intestinal<sup>4</sup>. No obstante, aunque seleccionar una sola cepa de *Escherichia coli* comensal no limita la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos<sup>4</sup>, también es posible analizar varias a la vez, procedentes de un mismo individuo, tal como se hizo en esta investigación, lo cual pudo no

sobreestimar la prevalencia del patrón de resistencia, dada la variabilidad de los fenotipos.

En este estudio se obtuvieron resistencias altas para la ampicilina y para la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico. Específicamente, la resistencia a la ampicilina fue de 92,11% y amoxicilina/ácido clavulánico, 10,53%. Asimismo, algunos autores<sup>2,3,7</sup> que han evaluado un grupo de estudio similar, han reportado resistencias para la ampicilina que van desde 47% hasta 95% y en contraste una resistencia baja para amoxicilina/ácido clavulánico (3,48%)<sup>4</sup>. En esta investigación, el principal antibiótico utilizado por los infantes, según la información suministrada por los padres, fue amoxicilina/ácido clavulánico. Por lo tanto, se puede considerar que la resistencia alta obtenida para este antibiótico, puede ser causada por el incremento en el consumo del mismo. Adicionalmente, como ya se ha descrito, *E. coli* comensal es el microorganismo predominante de la microbiota intestinal. En este sentido, la resistencia a la ampicilina obtenida en este estudio, guarda relación a lo reportado por Bartoloni y col (2006)<sup>3</sup>, quienes encontraron una resistencia del 95% para la ampicilina, describiendo que la microbiota predominante era quien portaba esta resistencia.

Es importante señalar que la resistencia alta a la ampicilina no solamente confirma el abuso en la frecuencia de uso de este antibiótico, sino que contribuye a seleccionar a las cepas que también desarrollarán resistencia a los inhibidores suicidas. En tal sentido, Mathai y col<sup>4</sup> en el grupo de cepas de *Escherichia coli* comensal resistentes a la ampicilina encontraron una resistencia alta a la amoxicilina/ácido clavulánico (61,8%). Adicionalmente, Barreto y col<sup>6</sup> encontraron que las cepas ampicilino-resistentes tienen genes bla (TEM, SHV, CTX-M), por lo tanto, si la presión selectiva con  $\beta$ -lactámicos aumenta, la aparición de resistencia a las cefalosporinas será inevitable. Por ejemplo, se ha reportado la aparición de BLEE en zonas urbanas, como

consecuencia del uso frecuente de cefalosporinas<sup>4</sup>. Además, se ha demostrado que este mecanismo de resistencia es más frecuente en países latinoamericanos comparado con otras regiones del mundo<sup>37</sup>.

En cuanto a las cefalosporinas, en esta investigación, las cepas sólo fueron resistentes a la cefalexina (26,31%). Sin embargo, la sensibilidad intermedia encontrada para el cefuroxime (52,63%) y cefotaxime (5,26%) predice el incremento de la resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, respectivamente. En contraste, otros autores<sup>3,7</sup> encontraron que la resistencia para una cefalosporina de 3ra generación (Ceftriaxone) varió entre 0,6 y 0,9% en las cepas de *Escherichia coli* comensal en poblaciones latinoamericanas de bajo nivel socioeconómico. Probablemente, esto se asocia a la precaria disponibilidad económica para adquirir cefalosporinas debido a su costo elevado.

En cuanto a la resistencia a los demás grupos de  $\beta$ -lactámicos, la literatura revisada no ha descrito patrones de susceptibilidad a los carbapenemos y monobactámicos en la microbiota comensal. Sin embargo, este estudio ha revelado que no existe resistencia al imipenem y que la resistencia al aztreonam es baja 1/38 (2,63%). Al respecto, esta cepa resistente al aztreonam, presentó sensibilidad intermedia para cefuroxime y cefotaxime. Posiblemente, como lo han descrito García y col<sup>37</sup>, esta resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación pudiese estar mediada por la producción de BLEE, lo cual también confiere resistencia al aztreonam.

Los niños con consumo de antibióticos predominaron sobre quienes no presentaron este antecedente (55,26% vs 44,74%, respectivamente). Contradictoriamente, quienes no habían recibido antibióticos, presentaron mayor resistencia a la ampicilina. Específicamente, todas las cepas de este grupo de individuos eran resistentes a la ampicilina, sin embargo, para los

niños que habían consumido antibióticos, la resistencia a dicho antibiótico fue menor. No es el comportamiento esperado, por eso, Jernberg y col<sup>5</sup>, señalaron que la microbiota puede ser positiva o negativamente afectada por el consumo de antibióticos. Por otra parte, la resistencia a la amoxicilina/ácido clavulánico, cefalexina, cefuroxime y cefotaxime, aumentó en el grupo con consumo escaso de antibióticos. En este sentido, se puede afirmar que las bacterias que soportan la presión selectiva de un bajo volumen de antibióticos y que posteriormente no se expongan a futuros tratamientos antimicrobianos, pueden transferir sus genes de resistencia. Concretamente, porque según Jernberg y colaboradores<sup>5</sup>, este proceso ocurre a largo plazo. Por el contrario, las bacterias que resisten la presión de los antimicrobianos, desarrollan genes de resistencia, pero al exponerse a otras terapias con antimicrobianos, pueden ser destruidas y en consecuencia, no la transfieren. Sin embargo, de acuerdo con Bartoloni y col<sup>1</sup> la resistencia antimicrobiana puede producirse independientemente de la presión selectiva generada por el uso de agentes antimicrobianos.

Mathai y colaboradores<sup>4</sup> afirmaron que las diferencias de la resistencia a los antimicrobianos en cuanto al género, son poco probables y que sería innovador y práctico el abordaje de este particular. Por eso, la unidad de investigación de este trabajo también fue clasificada en cuanto al género. Así, se encontraron resistencias altas a la ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalexina en los infantes de sexo masculino y femenino, pero dichos porcentajes fueron similares en ambos grupos. En contraste, Bartoloni<sup>3</sup> y colaboradores observaron mayores tasas de resistencia en los varones; esto no pudo ser verificado en esta investigación.

El grupo de edad predominante fue el pre-escolar (41,18%), sin embargo, la resistencia fue menor para este grupo. En efecto, como ya han señalado algunos autores, la resistencia es mayor en los niños pertenecientes a los

grupos de edades más jóvenes, pero disminuye con la edad de los mismos<sup>3</sup>. Por otra parte, Tenaillon y col<sup>23</sup>, describen que las primeras cepas durante la infancia pueden provenir de la microbiota fecal materna o del personal de enfermería de la maternidad, esto puede explicar la resistencia alta a la ampicilina encontrada en el recién nacido estudiado. Sin embargo, la resistencia a la amoxicilina/ácido clavulánico, cefalexina, cefuroxime, cefotaxime y aztreonam fue mayor en los lactantes menores que en los recién nacidos. Posiblemente, porque estos lactantes comienzan a tener contacto con las bacterias que se encuentran en el ambiente a través de la transmisión intrafamiliar de bacterias resistentes<sup>7</sup>. Además, según Bartoloni y col<sup>3</sup>, la dieta rica en leche contiene abundante lactoferrina, por eso, hipotéticamente se favorece la presencia de cepas que expresan sistemas de captación de hierro (aerobactina o enterobactina) que son codificados por plásmidos que también transportan genes de resistencia, lo cual ayuda a la transmisión de los mismos.

En general, en este estudio la resistencia a los antibióticos fue menor en la clase media alta y la clase alta. Una de las posibles causas es que este grupo posee más recursos económicos, y puede adquirir antibióticos más potentes y más nuevos, lo cual evitaría la formación de mutantes resistentes a corto plazo. De manera similar, algunos autores<sup>7,15,38</sup>, afirman que las poblaciones que conviven en baja condición socioeconómica, son más susceptibles de portar cepas de *E. coli* resistentes a los antimicrobianos.

Una variable estudiada en esta investigación y que también se ha relacionado frecuentemente por otros autores con la resistencia a los antibióticos, fue el conjunto de enfermedades que ocasionaron la prescripción de los antibióticos, con el fin de verificar la asociación con la aparición de las resistencias de *Escherichia coli* comensal. Al respecto, la resistencia para la ampicilina fue mayor en las cepas provenientes de niños

cuyo consumo de antibióticos fue causado por infección urinaria e infección de piel. Además, se observaron resistencias más altas para la amoxicilina/ácido clavulánico y para la cefalexina en las cepas procedentes de los niños con el antecedente de infección urinaria. Probablemente, porque *E. coli* es el principal microorganismo causante de estas infecciones y en consecuencia, los antibióticos administrados causarán la producción de resistencias en este grupo de bacterias. Finalmente, es importante destacar que la frecuencia de uso de antibióticos en un grupo de edad determinado influye sobre el incremento de cepas resistentes, y esta influencia particular es reforzada por causas indirectas. Específicamente, influyen de manera indirecta el consumo masivo de antibióticos por la población de manera injustificada o por el incremento de las enfermedades infecciosas, así como, el uso desmedido de antibióticos para mejorar la producción ganadera.

La resistencia a los antimicrobianos de *Escherichia coli* comensal es un indicador centinela de la evolución de este problema. A la vez, el conocimiento de la dinámica en el tiempo de este fenómeno en la población particular y general permitirá definir la política de uso de antibióticos. También, conducirá a una prescripción dirigida y no a la indicación de antibióticos de manera injustificada sin haber comprobado la existencia de un patógeno o al menos respaldarla con un diagnóstico presuntivo y epidemiológico. Por eso, continuar y enriquecer el diseño propuesto en esta investigación es un llamado y una necesidad para los investigadores que se sientan sensibilizados por este problema.

## CONCLUSIONES

1. Es evidente que el transporte de resistencias a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos está presente en la mayoría de las comensales de *E. coli*, ya que el 92% de las cepas de este grupo de bacterias mostraron resistencia a la ampicilina.
2. Las comensales de *E. coli* mostraron alta sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de amplio espectro, pudiendo estar implicados mecanismos de resistencia característicos de las bacterias patógenas, como por ejemplo la producción de BLEE.
3. La mayor parte de la población estudiada usó antibióticos y además, se encontraron resistencias altas para la ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalexina. En consecuencia, se refleja la tendencia de probable asociación entre el consumo de antibióticos y la aparición de la resistencia en las comensales de *E. coli*.
4. El uso de amoxicilina/ácido clavulánico podría ser un factor para la aparición de resistencia y sensibilidad intermedia alta a este antibiótico, en un grupo de la población infantil de la ciudad de Mérida.
5. No existen diferencias considerables entre la resistencia de *E. coli* comensal a los antimicrobianos de las cepas aisladas de los niños del género masculino y del género femenino.
6. Las cepas de *E. coli* comensal que se aislaron de un recién nacido, presentaron resistencia a la ampicilina, probablemente estos bacilos estén asociados a la microbiota materna.
7. Los individuos de nivel socioeconómico más bajo, presentaron mayores resistencias en sus comensales de *E. coli*.
8. A pesar de que la infección respiratoria fue la enfermedad más prevalente que ocasionó el consumo de antibióticos, la infección urinaria fue la que

originó mayores tasas de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. Probablemente, asociadas a los factores de virulencia de los uropatógenos o, porque *E. coli* es el principal microorganismo responsable de las infecciones urinarias.

9. Queda demostrado, a partir de la microbiota comensal representada por *E. coli*, que la problemática de la resistencia a los antimicrobianos se encuentra presente en la ciudad de Mérida y debe ser vigilada para evitar el incremento de la misma.

## RECOMENDACIONES

- Es importante realizar otras investigaciones con una muestra mayor de niños sanos con el fin de obtener resultados de mejor alcance en cuanto a la vigilancia de la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos.
- Incluir en este estudio, muestras de heces de niños de la clase marginal. Para tal fin, se pueden tomar las muestras en zonas de la población donde se considere que el nivel socioeconómico es bajo.
- Realizar este estudio en una unidad de investigación similar pero en una zona rural del Estado Mérida. Específicamente, para evaluar las diferencias de la resistencia de *E. coli* comensal entre las zonas rurales y urbanas y establecer las posibles causas de la resistencia.
- Realizar esta investigación en otros grupos de edades para ampliar el conocimiento sobre la resistencia.
- Adicionalmente, para conocer los mecanismos que causan las resistencias encontradas, se puede realizar el análisis molecular para la caracterización de las cepas de *E. coli* aisladas (A y B1 como comensales). También, se puede realizar el análisis molecular de los genes de resistencia y los factores de virulencia que estas cepas pudiesen poseer.
- La elección de un antibiótico para su administración terapéutica, debe realizarse, mientras sea posible, en relación con el resultado de un antibiograma. De manera preferencial, se debe utilizar un solo antibiótico, con mecanismo de acción bactericida, de baja toxicidad y con bajo índice de producción de mutantes resistentes.
- Evitar la automedicación en general, pero en particular de antibióticos, ya que debemos cuidar los antibióticos disponibles porque la síntesis de nuevas drogas no va la par con el incremento de la resistencia. Al

- respecto, no se pueden controlar los mecanismos moleculares de la resistencia a los antimicrobianos, pero podemos controlar la diseminación de los microorganismos con las buenas prácticas higiénicas.
- Regular de manera estricta la venta de antibióticos, es decir, que el dispendio de los mismos se realice sólo a quienes presenten una orden médica debidamente sellada y firmada.
- Hacen falta más estudios relacionados con la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos para controlar el uso de antibióticos y en consecuencia, la resistencia a los mismos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Dell Amico E, Roselli M, Strohmeyer M, Baraona H, Barrón V, Paradisi F, Rossolini G. High Prevalence of Acquired Antimicrobial Resistance Unrelated to Heavy Antimicrobial Consumption. *JID* 2004; 189: 1291-1294.
2. Macías A, Herrera L, Muñoz J, Medina H. *Escherichia coli* fecal resistente a antibióticos en niños sanos. ¿Inducción por uso de antibióticos? *Rev. Invest. Clín* 2002; 54(2): 108-112.
3. Bartoloni A, Pallecchi L, Benedetti M, Fernandez C, Vallejos Y, Guzman E, Villagran AL, Mantella A, Lucchetti C, Bartalesi F, Strohmeyer M, Bechini A, Gamboa H, Rodríguez H, Falkenberg T, Kronvall G, Gotuzzo E, Paradisi F, Rossolini GM. Multidrug-resistant comensal *Escherichia coli* in Children, Peru and Bolivia. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(6): 907-913.
4. Mathai E, Chandy S, Thomas K, Antoniswamy B, Joseph I, Mathai M, Sorensen TL, Holloway K. Antimicrobial resistance surveillance among commensal *Escherichia coli* in rural and urban areas in Southern India. *Tropical Medicine and International Health* 2008; 13(8): 41-45.
5. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223.
6. Barreto A, Gulmaraes B, Radhouani H, Araujo C, Goncalves A, gaspar E, et al. Detection of antibiotic resistant *E. coli* and *Enterococcus* spp. in stool of healthy growing children in Portugal. *Journal of Basic Microbiology* 2009; 49(6): 503-512.
7. Kalter H.D, Gilman RH, Moulton JH, Cullotta AR, Cabrera L, Velapatiño B. Risk Factors for Antibiotic-Resistant *Escherichia coli*

Carriage in Young Children in Peru: Community-Based Cross-Sectional Prevalence Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 82(5) 879-888.

8. Hernández-Sampieri R. Definición del alcance de la investigación a realizar. Exploratoria, descriptiva, correlacional o explicativa. En: *Metodología de la Investigación*. 5ta ed. Chile: Mc Graw Hill; 2010. P. 78-87.
9. Palella S, Martins F. La Metodología o Marco Metodológico. En: *Metodología Cuantitativa*. 2da ed. Caracas: FEDUPEL; 2006. p. 87-96.
10. Bartoloni A, Pallecchi L, Fiorelli C, Di Maggio T, Fernandez C, Villagran AL, Mantella A, Bartalesi F, Strohmeyer M, Bechini A, Gamboa H, Rodriguez H, Kristiansson C, Kronvall G, Gotuzzo E, Paradisi F, Rossolini GM. Increasing Resistance in Comensal *Escherichia coli*, Bolivia and Peru. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14(2): 338-340.
11. Bartoloni A, Benedetti M, Pallecchi L, Larsson M, Mantella A, Strohmeyera M, Bartalesi F, Fernandez C, Guzman E, Vallejo Y, Villagran AL, Guerra H, Gotuzzo E, Paradisi F, Falkenberg T, Rossolini GM, Kromvall G. Evaluation of rapid screening method for detection of antimicrobial resistance in the commensal microbiota of the gut. *J Trop Med Hyg* 2006; 100: 119-125.
12. Datta N. Drug resistance and R factor in the bowel bacteria of London patients before and after admission to hospital. *Br Med J* 1969; 2: 404-411.
13. Moorhouse E. Transferable drug resistance in enterobacteria isolated from urban infants. *Br Med J* 1969; 2: 405-407.
14. Linton K, Lee P, Richmond M, Gillespie W. Antibiotic resistance and transmissible R-Factors in the intestinal coliform flora of healthy adults

and children in an urban and a rural community. J Hyg (Lond.) 1972; 70: 99-104.

15. Lester S, Pla M, Wang F, Pérez-Schael I, Jiang H, O'Brien T. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas (Venezuela), and in Qin Pu, China. N Engl J Med 1990; 323 (5): 285-9.
16. Bartoloni A, Cutts F, Leoni S, Austin C, Mantella A, Guglielmetti P. Patterns of antimicrobial use and antimicrobial resistance among healthy children in Bolivia. Trop Med int Health 1998; 3: 116-23.
17. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 5ta ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. p. 291-312.
18. Chambers HF. Penicilinas. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 5ta ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. p. 321-337.
19. Karchmer AW. Cefalosporinas. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 5ta ed. Buenos Aires: Panamericana. p; 2002. 337-358.
20. Chambers HF. Otros antibióticos betalactámicos. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 5ta ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. p. 358-367.
21. Sanz Y, Collado M.C, Haros M, Dalmau J. Funciones metabólicas nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. Acta Pediatr Esp 2004; 62: 520-526.
22. Bedani R, Rossi E.A. Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. GE- J Port Gastreenterol 2009; 16:19-28.

23. Tenailon O, Skurnik D, Bertrand P, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. Nature Reviews 2010; 8: 207-217.
24. Méndez-Castellano H, Méndez, de M. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado. Arch. Venez. Pueric. Pediatr 1986; 49 (3/4): 93-104.
25. Mendez Castellano, H. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Mendez Castellano. Caracas: Fundacredasa; 1994.
26. González-Trigos, E. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena y la procedencia de las cepas en niños, adolescentes y adultos. [Tesis de pregrado]. Mérida: Universidad de Los Andes; 2011.
27. Calvo J, Martínez-Martínez, L. 2009. Mecanismo de acción de los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 27 (1): 44-52.
28. Martínez-Martínez, L. 2008. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 26 (8): 481-4.
29. Navarro, F., Miró, E., Mirelis, B. 2002. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol. 20 (5) : 225-34.
30. Palella S, Martins F. La investigación cuantitativa, las variables. En: Metodología Cuantitativa. 2da ed. Caracas: FEDUPEL; 2006. p. 73-81.
31. Palella S, Martins F. Introducción a la Investigación. En: Metodología Cuantitativa. 2da ed. Caracas: FEDUPEL; 2006. p. 39-49.
32. Barrios M, Gutiérrez L, Becerra L, Vásquez, Orellana A. De la Naturaleza de los Trabajos de Grado de Especialización y Maestría y las Tesis Doctorales. En: Manual de Trabajos de Grado de Trabajos Grado de Especialización y Maestría y tesis Doctorales. 4ta ed. Caracas: FEDUPEL; 2010. P. 17-21.

33. Hernández-Nieto R. Antecedentes del Problema, necesidad de un nuevo coeficiente. En: Contribuciones al análisis estadístico: coeficientes Cvp y Cvc. 1ra ed. Mérida: ULA, IESINFO; 2002. p. 82-92.
34. Velasco J, Longa A. Diagnóstico microbiológico de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA). Coprocultivo. En: Manual práctico de bacteriología clínica. 1ra ed. Mérida: Universidad de Los Andes Vicerrectorado Académico, CODEPRE; 2008. p. 103-117.
35. Araque M. Prueba de susceptibilidad antimicrobiana. En: Manual práctico de bacteriología clínica. 1ra ed. Mérida: Universidad de Los Andes Vicerrectorado Académico, CODEPRE; 2008. p. 25-30.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2011). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol 31 No 1. M100-S21. January 2011.
37. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. Acta Med Per 2012; 29(3): 163-169.
38. Nys S, Okeke I, Kariuki S, Dinant G, Driessen C, Stobberingh E. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* from healthy volunteers from eight developing countries. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004; (54): 952-955.

**ANEXOS**

Anexo 1

Resistencia de *Escherichia coli* Comensal a los  $\beta$ -lactámicos Monsalve, Jerez y Hernández



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
LABORATORIO DE SÍNDROMES  
GASTROINTESTINALES Y URINARIOS  
“LCDA. LUISA VIZCAYA”**



**RESISTENCIA DE *Escherichia coli* COMENSAL A LOS  
 $\beta$ -LACTÁMICOS ASOCIADA AL USO DE ANTIMICROBIANOS Y  
FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN NIÑOS SANOS**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Realizado por:**

Jhon Claude Monsalve Araujo

C.I: 18912905

Carlos Alberto Jerez Carrillo

C.I: 18309118

**Tutor**

Dr. José Gregorio Hernández

**Cotutora**

Espec. Tulia Mariela Díaz de Rivas

**Anexo 1**

**Parte I. Datos de Identificación**

Número de identificación.....\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

Ciudad Centro N° Participante

**A1. Identificación**

Nombre:.....
Dirección:.....
.....
Teléfono:.....
Dirección (Familiar cercano):.....
.....
Teléfono:.....

Iniciales.....\_\_ \_\_ \_\_ \_\_  
(Apellidos y Nombres)

**A2.** Fecha de admisión al estudio.....\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

Día Mes Año

**Parte II. Información General**

**B1.** Fecha de Nacimiento .....\_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

**B2.** Edad .....\_\_ \_\_

**Parte III. Criterios de Inclusión**

**C1.** Cumple con los criterios de inclusión: (1) Sí (2) No.....\_\_

- Niños sanos con edades comprendidas entre cero y cinco años.
- Niños que no hayan recibido antibióticos siete días previos a la toma de muestra.

**Parte IV. Antecedentes Clínicos**

**D1. Frecuencia de uso de los antimicrobianos:**

- Ninguno (o veces/año)..... \_\_\_\_\_
- Escaso (<3 veces/año)..... \_\_\_\_\_
- Moderado (3-5 veces/año)..... \_\_\_\_\_
- Frecuente (>5 veces/año)..... \_\_\_\_\_

**D2. Enfermedades que motivaron la prescripción de los antibióticos:**

**1. Infecciones respiratorias:**

- Tracto respiratorio superior:
  - Amigdalitis..... \_\_\_\_\_
  - Otitis..... \_\_\_\_\_
  - Sinusitis..... \_\_\_\_\_
- Tracto respiratorio inferior:
  - Bronconeumonía..... \_\_\_\_\_
  - Neumonía..... \_\_\_\_\_

Tipo de antibiótico \_\_\_\_\_

**2. Diarrea:**

- Inflamatoria..... \_\_\_\_\_
- No inflamatoria..... \_\_\_\_\_

Tipo de antibiótico \_\_\_\_\_

**3. Infección urinaria**

Tipo de antibiótico \_\_\_\_\_

**4. Infecciones de piel**

Tipo de antibiótico \_\_\_\_\_

**5. Infección ocular**

Tipo de antibiótico \_\_\_\_\_

**Anexo 1**

**Parte V. Antecedentes Epidemiológicos**

**E1. Grupos de edades:**

- Recién nacidos (0-29 días).....\_\_\_\_\_
- Lactantes menores (1 mes - 11 meses).....\_\_\_\_\_
- Lactantes mayores (12 meses – 23 meses).....\_\_\_\_\_
- Pre-escolares (2 años – 5 años).....\_\_\_\_\_

**E2. Nivel socioeconómico (método de Graffar modificado)**

A.- Profesión del jefe de la familia.....\_\_\_\_\_

- 1.- Universitario
- 2.- Técnico
- 3.- Empleado o pequeño comerciante
- 4.- Obrero especializado
- 5.-Obrero no especializado

B.- Instrucción de la madre.....\_\_\_\_\_

- 1.- Universitario o equivalente
- 2.- Secundaria completa o Técnico superior
- 3.- Secundaria incompleta o Técnico inferior
- 4.- Educación primaria o alfabeto
- 5.- Analfabeta

C.- Fuente de ingreso.....\_\_\_\_\_

- 1.- Rentas
- 2.- Ganancias-beneficios-honorarios
- 3.- Sueldo (mensual)
- 4.- Salario (semanal-diario-por tareas)
- 5.- Donaciones-trabajos ocasionales

D.- Alojamiento.....\_\_\_\_\_

- 1.- Optimo con lujo
- 2.- Optimo sin lujo
- 3.- Buenas condiciones sanitarias (espacios reducidos)
- 4.- Algunas deficiencias sanitarias (c/s espacios reducidos)
- 5.- Condiciones inadecuadas (rancho)

Puntaje \_\_\_\_\_

**Clasificación:**

- 1.- Clase alta (0-6 pts)    2.- Media alta (7-9 pts)    3.- Media baja (10-12 pts)
- 4.- Obrera (13-15 pts)    5.- Marginal (16-20 pts)

**Anexo 1**

Resistencia de *Escherichia coli* Comensal a los  $\beta$ -lactámicos Monsalve, Jerez y Hernández

**E3. Género:**

- Femenino.....\_\_\_\_\_

- Masculino.....\_\_\_\_\_

**Parte VI. Muestra**

**F1. Fenotipos de resistencia detectados**

- Fenotipo de resistencia

\_\_\_\_\_

- Fenotipo de sensibilidad

\_\_\_\_\_

- Fenotipo de resistencia intermedia

\_\_\_\_\_

**Parte VII. Final de la Evaluación**

**G1. Fecha**.....\_\_\_\_\_

Día Mes Año

**G2. Comentarios**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Responsable (s): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 2**  
**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS**  
**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**  
**LABORATORIO DE SÍNDROMES GASTROINTESTINALES Y URINARIOS**  
**"LCDA. LUISA VIZCAYA"**  
**PROYECTO RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y MICROBIOTA COMENSAL**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

En la facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes se está realizando el proyecto de investigación científica titulado "Resistencia de *Escherichia coli* Comensal a los  $\beta$ -lactámicos Asociada al Uso de Antimicrobianos y Factores Clínico-Epidemiológicos en Niños Sanos" con el objeto de comprobar la asociación entre la resistencia de este grupo de bacterias a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico- epidemiológicos de los niños participantes en este estudio.

Yo, \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Nacionalidad, \_\_\_\_\_ Estado Civil, \_\_\_\_\_

Domiciliado en: \_\_\_\_\_

Siendo mayor de 18 años, en pleno uso de mis facultades mentales, sin que medie coacción ni violencia alguna y en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con este estudio, declaro mediante la presente:

1.- Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, por parte del grupo de investigadores Jhon Claude Monsalve Araujo C.I. V-18912905 y Carlos Alberto Jerez Carrillo C.I. V-18309118 coordinados por el Dr. José Gregorio Hernández C.I. V-5368849 de todos los aspectos relacionados con este proyecto de investigación.

2.- Tener conocimiento claro de que el objetivo de este estudio es: comprobar la asociación entre la resistencia de *Escherichia coli* comensal a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, el uso de antimicrobianos y los factores clínico-epidemiológicos de los niños participantes en este estudio

3. Que la participación de mi representado: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad no implica riesgo ni inconveniente alguno para su salud.

4.- Que esta participación implica una toma de muestra fecal a mi representado por medio de la técnica de hisopado rectal y que la misma será realizada por una persona capacitada.

5.- Que la muestra que acepto donar así como la información que suministre al equipo de investigadores será utilizada única y exclusivamente para cumplir con el objetivo del estudio descrito anteriormente.

6.- Que el equipo de investigadores me ha garantizado la confidencialidad de identidad y cualquier información relativa a mi persona y a la de mi representado, a la que tengan acceso por concepto de nuestra participación en este estudio.

7.- Que estoy de acuerdo en el uso, para fines académicos, de los resultados obtenidos en esta investigación.

**Anexo 2**  
**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS**  
**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**  
**LABORATORIO DE SÍNDROMES GASTROINTESTINALES Y URINARIOS**  
**"LCDA. LUISA VIZCAYA"**

**PROYECTO RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y MICROBIOTA COMENSAL**

8.- Que cualquier pregunta que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por parte del equipo de investigadores antes mencionado con quienes me puedo comunicar por el teléfono 0416-7150512 con el bachiller Jhon Claude Monsalve Araujo, por el 0416-0910951 con el bachiller Carlos Alberto Jerez Carrillo o por el 0414-7463648 con el Dr. José Gregorio Hernández.

9.- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir algún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación y que los resultados de las pruebas me serán entregados oportunamente.

**DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO:**

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria acuerdo:

A.- Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar a este equipo de investigadores para que realicen el referido estudio sobre la muestra obtenida de mi representado.

B.- Reservarme el derecho de revocar esta autorización así como mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona o la de mi representado.

Firma del Voluntario \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Firma de los Investigadores:

Jhon Claude Monsalve Araujo C.I. 18912905 \_\_\_\_\_

Carlos Alberto Jerez Carillo C.I. 18309118 \_\_\_\_\_

Dr. José Gregorio Hernández C.I. 5368849 \_\_\_\_\_

Lugar \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_