



**Universidad Nacional
"Hermilio Valdizán"**

Facultad de Medicina

**FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR E. COLI
PRODUCTORA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN EL HOSPITAL II ESSALUD HUÁNUCO - 2012**

Tesistas:

**Dávila Salazar, Wilhelm
Palomino Figueredo, Carlos Alberto
Mamani Acuña, Diana Silvia**

**Para Optar el Título Profesional de
Médico Cirujano**

**Huánuco – Perú
2015**

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a Dios quien supo guiarnos por el buen camino y poder lograr nuestros objetivos. A nuestros padres por brindarnos su apoyo incondicional, al darnos fuerza para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se nos presentaban, y a nuestros maestros por toda la sabiduría derramada en nosotros.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por bendecirnos para llegar hasta donde hemos llegado, al hacer realidad este sueño anhelado.

A nuestra asesora de tesis, Dra. Rosa Guzmán Díaz, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado ser nuestra guía y mentora.

También queremos agradecer a la Tecnóloga médica Lucy Mendoza Vilca y Sonia Sara y Rojas quienes gentilmente nos apoyaron con su granito de arena para el desarrollo de esta investigación.

**FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR E. COLI
PRODUCTORA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL
HOSPITAL II ES SALUD HUANUCO – 2012**

RESUMEN

Objetivo: Determinar que el uso previo de antibiótico, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE en los cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012.

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles, incluyó a 278 pacientes con diagnóstico de infección por E. Coli, los cuales fueron divididos según resultado de laboratorio de microbiología del hospital en E. Coli BLEE (+)=casos (139) y E. Coli BLEE (-)=controles (139). Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS 15.0, la medida de asociación fue chi cuadrado para las variables cualitativas y para la asociación estadística de variables cuantitativas y cualitativas fue la prueba de U de Mann-Whitney.

Resultados: el análisis descriptivo demostró que 162 (81,7%) pacientes usaron antibiótico previo, 16 (5,8%) pacientes emplearon algún tipo de dispositivo invasivo y 134 (48,2%) de ellos presentaban alguna morbilidad concomitante; además se encontró resistencia a Cefalosporinas de primera a cuarta generación y una alta resistencia para

ampicilina (97,1%), trimetropim/sulfametoxazol (78,8%), Aminoglucósidos, levofloxacino (71,9%) y Ciprofloxacino (71,2%). El análisis inferencial demostró que el uso previo de antibióticos obtuvo un OR de 2,32 ($p=0,001$), el empleo de dispositivo invasivo mostró un OR de 7,67 ($p=0,002$) y la morbilidad concomitante mostró un OR de 3,97 ($p=0,000$).

Conclusión: El uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE. Demostrando que la presencia de BLEE debe evaluarse tras la sospecha diagnóstica de E. Coli para hacer un mejor manejo de los pacientes.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the prior antibiotics use, use invasive device and concomitant morbidity are risk factors caused by E. Coli infection producers of extended spectrum betalactamase (ESBL) in the period January to December 2012.

Methods: we performed a cases and controls study, included 278 patients with diagnosis of E. Coli Infection, which were divided as a result of the hospital microbiology laboratory in E. Coli ESBL(+) = cases (139) and E. Coli ESBL(-) = control (139). For data analysis SPSS 15.0 was used, the extent of association was chi-squared test for qualitative variables, statistical association of qualitative and quantitative variables Mann Whitney U test was used.

Results: Descriptive analysis showed that 162 (81.7%) patients used prior antibiotic, 16 (5.8%) patients used some form of invasive device and 134 (48.2%) of them had some morbidity concomitant; furthermore, resistance was found to cephalosporins first to fourth generation and high resistance to ampicillin was found (97.1%), trimethoprim / sulfamethoxazole (78.8%), aminoglycosides, levofloxacin (71.9%) and ciprofloxacin (71.2%). The inferential analysis showed that prior antibiotics use obtained an OR of 2.32 ($p = 0.001$), invasive device use showed an OR of 7.67 ($p = 0.002$) and concomitant morbidity showed an OR of 3.97 ($p = 0.000$).

Conclusion: The prior antibiotics use, invasive device use and morbidity concomitant are risk factors for infection by E. Coli ESBL producer. Demonstrating that the presence of ESBL should be evaluated after the suspected diagnosis of E. Coli to make better management of patients.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO:.....	2
1.1 ANTECEDENTES.....	2
1.2 BASES TEÓRICAS.....	4
CAPITULO II: METODOLOGÍA.....	13
2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
2.2 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	13
2.3 OBJETIVOS.....	15
2.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	16
2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	18
2.6 DISEÑO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
2.7 DETERMINACIÓN DE LA POBLACIÓN.....	20
2.8 SELECCIÓN DE MUESTRA.....	20
2.9 TAMAÑO MUESTRAL Y MUESTREO.....	22
2.10 INSTRUMENTO EMPLEADO.....	23
2.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
2.12 ASPECTOS ÉTICOS.....	28
CAPITULO III: RESULTADOS.....	29
CAPITULO IV: DISCUSIÓN.....	31

CONCLUSIONES.....	37
SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	38
LIMITACIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
ANEXOS.....	45

INTRODUCCIÓN

Numerosas especies de la familia de Enterobacterias son causa frecuente de infecciones en los humanos, de ellos la especie *E. Coli* ha tenido un protagonismo como bacteria capaz de desarrollar resistencia por varios mecanismos. El mecanismo importante en la actualidad es la producción de enzimas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, y antibióticos que contengan el anillo β -lactámico, promoviendo su inactivación y por lo tanto la generación de resistencia a ese tipo de antimicrobianos. Por otra parte, se ha observado resistencia a drogas no relacionadas al anillo β -lactámico, tales como los aminoglucósidos, cloramfenicol, trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclinas y fluoroquinolonas, reduciendo así las opciones terapéuticas (1).

En el Perú se ha informado frecuencias elevadas de *E. Coli* productoras de BLEE, ello podría deberse al uso poco racional de las cefalosporinas y a tratamientos empíricos inadecuados. Se han señalado como factores asociados a adquirir cepas productoras de BLEE: la exposición previa a antibióticos, especialmente oximino-cefalosporinas, brotes nosocomiales, procedimientos invasivos, catéter venoso central, ventilación mecánica, admisión a UCI, inmunosupresión, comorbilidades, hospitalizaciones en el año previo y tiempos hospitalarios prolongados (2).

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

La rápida emergencia de la resistencia antimicrobiana debida a las bacterias productoras de BLEE tiene un impacto significativo en la salud pública. En los últimos 24 años ha suscitado un gran interés por el conocimiento de bacterias productoras de BLEE, esta explosión de publicaciones abarca a todos los continentes y más de 30 países, actualmente es motivo de preocupación y se considera un problema de salud pública (2).

Las infecciones por E. Coli productoras de BLEE son factores de riesgo independiente para la mortalidad por bacteriemia, además un hallazgo interesante es el origen de la infección, encontrándose que el origen comunitario es mayor que el nosocomial, y se podrían deber al uso excesivo de Cefaloporinas de amplio espectro y la falta de control de uso de antibióticos en nuestra realidad (3). Se ha descrito que el 67,2% de las cepas de E. Coli productoras de BLEE son de origen comunitario y esta situación hace que sea preocupante ya que la mayoría de estas infecciones de la comunidad se tratan con antimicrobianos que no son activos frente a estas cepas, lo que se asociaría a mayor mortalidad (4).

El amplio uso de los antibióticos, el incremento de la expectativa de vida, incluso con enfermedades crónicas y la aparición de la unidad de cuidados intensivos (UCI), son factores que inciden directamente en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, y en

el aumento de las infección nosocomial (5, 6). La frecuencia de infecciones intrahospitalarias en pacientes de UCI está asociado al alto consumo de antimicrobianos, el cual es aproximadamente 10 veces mayor en la UCI que en el resto de las áreas intrahospitalarias y a las características de los pacientes allí hospitalizados, como su prolongada estadía y características medio ambientales propias (6).

La mayoría de microorganismos productoras de BLEE están asociados al ingreso a UCI, cirugías recientes, cateterismo, sondaje urinario, hospitalización prolongada, utilización previa de Cefaloporinas y Aminoglucósidos (4, 7). Así, pacientes con sonda urinaria permanente son importantes reservorios de microorganismos multiresistentes, entre las que se incluyen los gram negativos productores de BLEE tanto en el hospital como en la comunidad, dificultando su tratamiento empírico si la infección urinaria es grave (8, 9).

La aparición de cepas productoras de BLEE están relacionadas al mal uso de las Cefaloporinas de amplio espectro (5). El uso de dos familias diferentes de antimicrobianos en los 30 días previos a presentar una bacteriemia, está asociada de forma independiente con la identificación de bacterias E. Coli productoras de BLEE (7, 10, 11,). La detección precoz de bacterias E. Coli BLEE positivo y la aplicación de medidas de control adecuado favorecen a la erradicación de estos brotes (5, 7).

1.2 BASES TEÓRICAS

1.2.1 Epidemiología

Los primeros informes de bacterias productoras de BLEE procedían de Alemania en 1985, y posteriormente se dió a conocer en todo el mundo, en general la propagación de las infecciones por bacterias productoras de BLEE ha sido mayor en los países con recursos económicos bajos y se puede explicar varias razones como bajas condiciones sociales y económicas, hospitales con alta frecuencia de pacientes (12).

El problema epidemiológico de las bacterias productoras de BLEE es de extraordinaria magnitud. En el mes de marzo del 2006 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosa (IDSA) publicó una “lista de choque” para enfatizar sobre la importancia de seis gérmenes de alto riesgo no sólo por su virulencia sino por ser resistentes a la mayoría de antibióticos que disponemos. Dentro de ellos se mencionó a la *E. coli*, así mismo está demostrado que la mortalidad se incrementa por un tratamiento antibiótico incorrecto, por lo tanto el tratamiento empírico debe basarse en nuestro mapa epidemiológico de resistencia y susceptibilidad, que nos permita realizar una selección antibiótica empírica así como implementar las medidas preventivas correspondientes (13, 14).

A nivel nosocomial, la *E. Coli* productoras de BLEE son consideradas como causas importantes del incremento de la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados,

de la estancia hospitalaria prolongada y del aumento de los costos globales de salud (13).

En México como en otros países latinoamericanos como Bolivia, El Salvador, Chile y Brasil, el tratamiento con antimicrobianos sigue siendo la herramienta de elección para disminuir la severidad de la diarrea de un infante o de un adulto y de otras enfermedades infecciosas. Pero el abuso y uso indiscriminado del tratamiento, incrementa el proceso de selección de la resistencia no sólo en patógenos bacterianos sino también en bacterias de la flora normal del tracto gastrointestinal, que podrían adquirir resistencia a diferentes antibióticos debido a la frecuente exposición a los mismos. (15)

1.2.2 Escherichia Coli y su mecanismo de resistencia bacteriana

La E. Coli es un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo del sistema digestivo perteneciente a la familia enterobacteriaceae. En individuos sanos, es decir, si la bacteria no adquiere elementos genéticos que codifican factores virulentos, la bacteria actúa como un comensal formando parte de la flora intestinal y ayudando así a la absorción de nutrientes. La E. Coli coloniza el tracto gastrointestinal de un neonato en las primeras 40 horas tras el nacimiento, siendo la bacteria ingerida juntamente con el agua, alimentos u obtenida directamente de otros individuos en contacto con el recién nacido, éste bacilo es considerado un microorganismo de flora normal, pero hay cepas que pueden ser patógenas y causar daño produciendo diferentes cuadros clínicos (16).

La E. Coli es una especie bacteriana de considerable importancia científica, económica y médica. Están incluidas en esta especie, cepas no patógenas y otras que son capaces de causar enfermedades (17). Las cepas patógenas de E. Coli pueden producir infecciones intestinales o extraintestinales (infecciones urinarias, bacteriemias, meningitis, peritonitis, abscesos, mastitis e infecciones pulmonares) (18, 19). Una de las infecciones extraintestinales causadas por E. Coli de mayor relevancia por su complejidad son las bacteriemias, siendo la primera causa de bacteriemia adquirida en la comunidad y la tercera más común en bacteriemia nosocomial (20, 21).

La E. Coli en términos generales, es el agente responsable por medio de una variedad de cepas de provocar una porción importante de gastroenteritis agudas pero es la primera causa de gastroenteritis bacteriana infantil, siendo responsables del 30 al 40% de los casos de diarrea en menores de un año (22, 23, 24).

Las cepas de E. Coli asociadas con las infecciones de las vías urinarias se conocen como cepas E. Coli uropatógenas y son un subconjunto de las cepas llamadas cepas patógenas E. Coli extraintestinales (25, 26). A diferencia de las cepas comensales que colonizan el intestino grueso de los seres humanos, las cepas de E. Coli uropatógenas se seleccionan principalmente sólo en el tracto urinario. La E. Coli abarca más de 250 serotipos sobre la base de O, H, y antígenos K. Las cepas de E. Coli uropatógenas son los microorganismos más frecuentemente aislados en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad (70 a 90%) y entre los más frecuentemente aislado en infecciones urinarias

nosocomiales (50%), incluyendo infecciones urinarias asociada a catéter (26). Las cepas de *E. Coli* uropatogenas pueden ser clasificados en cuatro grupos filogenéticos, designados como A, B1, B2, y D, las cepas clasificadas como B2 y D son las que generalmente causan más infecciones extraintestinales incluyendo infecciones del tracto urinario como las infecciones urinarias asociado a catéter (26).

El uso de antibióticos se ha extendido de sobremanera, tanto en el campo de la medicina humana como en veterinaria y agricultura lo cual, ha traído consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones: las resistencias bacterianas (27). Los antibióticos están presentes en la naturaleza como productos metabólicos de algunos microorganismos, de manera que la resistencia a los mismos puede surgir como un fenómeno natural que permite su supervivencia (27).

La resistencia a betalactámicos está mediada por varios mecanismos: 1) Alteración de la diana (PBP), 2) Disminución de la permeabilidad, 3) Mecanismos de expulsión del antibiótico, y 4) Inactivación enzimática por betalactamasas; este tipo de mecanismo se subclasifica en a) Betalactamasas cromosómicas y b) Betalactamasas plasmídicas; dentro de la cual se encuentra las Betalactamasas de espectro extendido (27, 28). La producción de betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, sería el principal mecanismo de resistencia en gran negativos (27, 28).

La *E. Coli* son especies que han tenido y siguen teniendo un protagonismo como bacterias capaces de desarrollar resistencia por varios mecanismos, entre los que se

encuentra la inactivación enzimática del antibiótico, que es un mecanismo adquirido por transferencia en muchos casos de plásmidos R entre cepas de una misma especie y entre distintas especies bacterianas, adquiriendo resistencia a antibióticos como los betalactámicos, monobactámicos y aminoglucosidos a través de enzimas denominadas betalactamasas de espectro extendido, que inactivan antibióticos betalactámicos con un grupo oximino como las cefalosporinas de cualquier generación (excepto cefamicina), penicilinas y aztreonam. En algunos casos las cepas de E. Coli productoras de betalactamasas de espectro extendido presentan resistencia adicional a aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol, reduciendo las opciones terapéuticas de las infecciones nosocomiales (27, 29, 30, 31).

La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2, SHV-1 y oxacilin, aunque en los últimos años han surgido BLEE pertenecientes a otras muchas familias. Estas modificaciones de la cadena aminoacídica que surgen como respuesta al amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los betalactámicos. Actualmente se conocen más de trescientos tipos de BLEE, que se clasifican en base a su secuencia aminoacídica (27, 28, 32).

La transmisión de cepas de E. Coli productores de BLEE se produce fundamentalmente a través de las manos del personal sanitario y en menor grado por contaminación de

superficies y material sanitario. La presencia de E. Coli productoras de BLEE se asoció inicialmente a brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en áreas de cuidados intensivos y quirúrgicas. Sin embargo, los últimos trabajos publicados centran su atención en los aislamientos en infecciones adquiridas en la comunidad, brotes en unidades de cuidados crónicos y asilos, así como en muestras de orina y heces de portadores sanos (4, 27, 30).

Se han identificado como factores que aumentan el riesgo de producción de E. Coli productores de BLEE; una estancia hospitalaria prolongada, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (33, 34), hospitalizaciones en el año previo, brotes nosocomiales, inmunosupresión, administración de múltiples ciclos de tratamiento antibiótico especialmente oximino-cefalosporinas de amplio espectro, procedimientos invasivos, inserción de catéteres, drenajes biliares, sondas urinarias, intubación y ventilación mecánica y ciertas enfermedades de base como neoplasia y fallo cardíaco (3, 27, 30, 33).

Las enterobacterias multirresistentes (principalmente E. Coli) que producen BLEE, han surgido en el entorno de la comunidad como una causa importante de las infecciones urinarias. Informes recientes también han descrito a la E. Coli productores de BLEE como una causa de infección de bacteriemia asociadas con infecciones urinarias adquiridos en la comunidad (35, 36). Se ha señalado que cerca del 30% de las bacteriemias son causadas por gérmenes productores de BLEE (3).

Este patrón de multirresistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico (32, 37).

Si a ello unimos la tendencia restrictiva en cuanto al número de nuevas moléculas de antibiótico aprobadas por la Dirección de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en los últimos años, podemos vislumbrar cuán importante es evitar la aparición de resistencias (38, 39).

Los tres inhibidores de la actividad de las betalactamasas con aplicación clínica son: el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Estos tres inhibidores son eficaces contra las penicilinasas de estafilococos y tienen eficacia variable contra las betalactamasas cromosómicas de las bacterias Gram negativas (29). El clavulanato y el tazobactam, tienen mayor actividad contra betalactamasas transferidas por plásmidos de bacterias Gram negativas incluidas las BLEE que el sulbactam (29).

1.2.3 Detección de BLEE en el laboratorio de microbiología

La producción de BLEE es un importante mecanismo de resistencia frente a antibióticos betalactámicos en enterobacterias. La identificación de estas enzimas por medio de pruebas fenotípicas es la estrategia más comúnmente utilizada en los laboratorios de microbiología clínica (40). Sin embargo, la detección de bacterias productoras de BLEE puede ser problemática porque, en muchos casos, no se alcanzan los puntos de corte

propuestos para la interpretación de la sensibilidad/resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Además, a causa de sus diferentes propiedades enzimáticas, los productores de BLEE se diferencian en sus capacidades para hidrolizar específicamente los betalactámicos (41, 42).

Se usan diversos criterios y pruebas con diferentes niveles de sensibilidad y especificidad. Podemos mencionar al examen de aproximación en disco, la prueba E-test y la prueba de extrapolación de concentración inhibitoria mínima. También existen sistemas automáticos como MicroScan, Vitek y Phoenix, el cual es de nuestro interés ya que nuestra investigación utilizará estos sistemas (29).

Estos sistemas utilizan una determinación turbidimétrica de la rapidez de crecimiento del microorganismo en presencia de agentes antimicrobianos para obtener un análisis de regresión lineal y posteriormente determinar un algoritmo derivado de la concentración inhibitoria mínima. Comienzan con la recepción de la muestra biológica y su siembra en placas de agar, dependiendo del tipo de muestra; las cuales son incubadas por 24 horas a $35 \pm 2^\circ$ C. Posteriormente se revisa el desarrollo de colonias en las placas sembradas, con las cuales se procede a la inoculación en tarjetas de identificación bioquímica y de susceptibilidad. Ambas tarjetas son ingresadas al equipo computarizado para iniciar el análisis, el cual automáticamente realiza lecturas de las muestras, indicando los resultados finales. Por último, se procede a la redacción del informe del resultado de los

exámenes, el mismo que deberá ser entregado dentro de los plazos establecidos de acuerdo a cada tipo de muestra biológica estudiada (29, 43).

Se han diseñado distintas combinaciones de antibióticos para la detección de BLEE, aspecto de gran importancia en la sensibilidad de los métodos diseñados. Los paneles del sistema BD Phoenix utilizan cefpodoxima, ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona solas y en presencia de ácido clavulánico. A diferencia, las tarjetas del sistema Vitek 2 usan cefepime, cefotaxima y ceftriaxona solas (44, 45).

CAPITULO II: METODOLOGÍA

2.1 Formulación del Problema

Dada la importancia hospitalaria que reviste la detección de E. Coli productora de BLEE, es relevante conocer los factores de riesgo locales al respecto. En esta perspectiva y llevados por nuestra curiosidad, es que se decidió investigar la siguiente interrogante:

¿El uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por Escherichia Coli productora de betalactamasa de espectro extendido en el Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012?

2.2 Hipótesis de Investigación

2.2.1 Hipótesis de Investigación:

El uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE en cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012.

2.2.2 Hipótesis Específicas:

H₁: El uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en el Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

H₀: El uso previo de antibióticos no es un factor de riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en el Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

H₂: El empleo de dispositivo invasivo es un factor de riesgo para la infección de E. Coli productora BLEE en el Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

H₀: El empleo de dispositivo invasivo no es un factor de riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en el Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

H₃: La morbilidad concomitante es un factor asociado para la infección de E. Coli productora de BLEE en el Hospital II Es -Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

H₀: La morbilidad concomitante no es un factor riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en los pacientes del Hospital II Es-Salud Huánuco en el periodo Enero-Diciembre 2012

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivos Investigación:

Determinar que el uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE en los cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012

2.3.2 Objetivos Específicos:

- Determinar que el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012
- Determinar que el empleo de dispositivo invasivo es un factor riesgo para la infección de E. Coli productora de BLEE en cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012
- Determinar que la morbilidad concomitante es un factor riesgo para la infección E. Coli productora de BLEE en cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012

2.4 Definición Operacional de Variables

2.4.1 Variable Dependiente:

- **Infección por E. Coli;** Contaminación de cualquier sistema del organismo por bacilo gram negativo denominado Escherichia Coli, encontrados en urocultivo, coprocultivo, hemocultivo y cultivo de secreción vaginal, del laboratorio del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero – Diciembre 2012.

2.4.2 Variables Independientes:

- **Uso previo de antibióticos;** antibióticos pertenecientes a la familia de Betalactámicos, Carbapenem, Aminoglicosidos y Quinolonas prescritos por el médico para eliminar o disminuir el desarrollo bacteriano, cuyas dosis han sido administradas un mes previo a la toma de muestra.
- **Empleo de dispositivo invasivo;** instrumento que se usa quirúrgicamente o ambulatoriamente como tratamiento; catéter venoso central, sonda urinaria, catéter peritoneal, catéter de hemodiálisis, dispositivos post operatorios, un mes previo a la toma de muestra.
- **Morbilidad Concomitante;** presencia de enfermedades crónicas, tales como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Cardiopatías, Anemias e Insuficiencia renal crónica, que se encuentra presentes durante la infección por E. Coli.

2.4.3 Variables intervinientes:

- **Género;** ser humano que se diferencia fenotípicamente.
- **Edad;** cantidad de años transcurridos hasta la fecha de aplicación de estudios.
- **Origen de la infección;** lugar de la incorporación del microorganismo al cuerpo humano, puede ser intrahospitalario o extrahospitalario.
- **Tipo de muestra;** sustancias sólidas o líquidas eliminadas por diferentes sistemas del organismo, analizadas en el laboratorio

2.5 Operalización de Variables

TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIA O UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR	FUENTE
DEPENDIENTE	Infección por E. Coli	Contaminación del organismo por bacilo gram negativo denominado Escherichia Coli	...	Contaminación de cualquier sistema del organismo por bacilo gram negativo denominado Escherichia Coli, encontrados en urocultivo, coprocultivo, hemocultivo y cultivo de secreción vaginal, del laboratorio del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero - Diciembre 2012	Cualitativo Dicotómico	Nominal	Positivo.- Presencia de bacterias productoras de BLEE Negativo.- No presencia de bacterias produvtoras de BLEE	Antibiograma	Reporte de laboratorio
	Uso previo de antibióticos	Consumo de antibióticos para contrarrestar una infección	Antibióticos pertenecientes a la familia de Betalactámicos, Carbapenem, Aminoglicosidos y Quinolonas prescritos por el médico para eliminar o disminuir el desarrollo bacteriano, cuyas dosis han sido administradas un mes previo a la toma de muestra.	Cualitativo Dicotómica	Nominal	SI.- Uso de cualquier antibiótico No.- Ningún uso de antibiótico	Receta Médica Indicación médica	Historia clínica
	Empleo de dispositivos invasivos	Objeto que penetra parcial o completamente el cuerpo	...	Instrumento que se usa quirúrgicamente o ambulatoriamente como tratamiento, ya sea por un orificio corporal o través de una superficie corporal, un mes previo a la toma de muestra	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI.- Uso de cualquier dispositivo invasivo No.- Ningún uso de cualquier dispositivo invasivo	Identificación en las Historias clínicas	Historia Clínica
	Morbilidad Concomitante	Ocurrencia simultánea de dos o mas enfermedades en una misma persona	...	Presencia de enfermedades crónicas, tales como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Cardiopatías, Anemias e Insuficiencia renal crónica, que se encuentra presentes durante la infección por E. Coli.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	SI.- Presencia de alguna Morbilidad Concomitante NO.- Ninguna Morbilidad Concomitante	Identificación en las Historias clínicas	Historia Clínica

TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSION	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORIA O UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR	FUENTE
INTERVINIENTE	Género	Sexo biológico con que se nace	Ser humano que se diferencia fenotípicamente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino	Fenotipo	Historia Clínica
	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años	Cantidad de años transcurridos hasta la fecha de aplicación de estudios	Cuantitativa Discreta	Intervalo	años cumplidos en el momento de la muestra	Cálculo a partir de la fecha de nacimiento	DNI Historia Clínica
	Origen de la infección	Lugar de la incorporación del microorganismo al cuerpo humano	Extrahospitalario	Infección adquirida en la comunidad	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Comunitario	Identificación en las Historias clínicas	Historia Clínica
			Intrahospitalario	Infección adquirida en un tiempo de hospitalización mayor de 72 horas			Nosocomial		
Tipo de muestra	Sustancia sólida o líquida obtenida por diferentes sistemas del organismo	Sustancias sólidas o líquidas eliminadas por diferentes sistemas del organismo, analizadas en el laboratorio	Cualitativa Politémica	Nominal	Urocultivo vaginal Hemocultivo	Secreción Coprocultivo Otros	Reporte del laboratorio	Reporte del laboratorio

2.6 Diseño General de la Investigación

Teniendo en cuenta nuestras limitaciones y para poder lograr nuestros objetivos se empleo el diseño de CASOS Y CONTROLES, entre sus ventajas tenemos que son de corta duración y de coste bajo.

2.7 Determinación de la Población o Universo

Nuestra población fue todo paciente atendido en el laboratorio del Hospital II Es-Salud Huánuco con cultivo de E. Coli positivo en el periodo Enero- Diciembre 2012

2.8 Selección de la Muestra: Criterios de Inclusión y Exclusión

2.8.1 Criterios de Inclusión:

CASOS:

- Todo paciente con cultivo de E. Coli productora de BLEE atendido en el laboratorio y analizado por el VITEK 2 COMPACT del Hospital II Es Salud Huánuco en el periodo Enero- Diciembre 2012.
- Todo paciente con cultivo de E. Coli BLEE positivo resistente a Cefalosporinas de primera a cuarta generación identificado en el antibiograma.

CONTROLES:

- Todo paciente con cultivo de E. Coli no productora de BLEE atendido en el laboratorio y analizado por el VITEK 2 COMPACT del Hospital II Es Salud Huánuco en el periodo Enero- Diciembre 2012.
- Todo paciente con cultivo de E. Coli sensible a Cefalosporinas de primera a cuarta generación identificado en el antibiograma.

2.8.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes referidos de otros Centros de Salud con cultivo E. Coli BLEE positivo o negativo atendidos en el laboratorio del Hospital II Es Salud Huánuco en el periodo Enero- Diciembre 2012.
- Pacientes con cultivo E. Coli BLEE positivo o negativo atendidos en el laboratorio del Hospital II Es Salud Huánuco en el periodo Enero- Diciembre 2012, sin ubicación de Historia Clínica en los archivos del Hospital.
- Pacientes con cultivo de E. Coli BLEE positivo o negativo atendidos en el laboratorio y analizados por el VITEK 2 COMPACT del Hospital II Es Salud Huánuco en el periodo Enero- Diciembre 2012 pero con Historia Clínica de corto período (< 2 años).

2.9 Tamaño Muestral y Muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra se probaron los datos de artículos originales que tuvieron el mismo diseño, evaluamos sus datos para cada factor y se analizó con el EPIDAT 4.0, de todas ellas se seleccionó el artículo (6) con mayor tamaño de muestra. Así mismo, se empleo la fórmula de Casos y Controles de dos colas, obteniéndose de ambas formas el mismo valor, donde 139 sujetos fueron del grupo casos y 139 sujetos del grupo control, haciendo un total de 278 sujetos.

Utilizamos el método de muestreo NO PROBABILÍSTICO; tipo consecutivo, por dos motivos:

- Al realizar la prueba piloto durante el proceso de la investigación, se observó que durante los años anteriores, el Vitek 2 Compact no estuvo funcionando de manera consecutiva a excepción del año 2012, reduciendo así nuestra población de estudio.
- Además que éste tipo de muestreo es de fácil acceso, bajo coste y la que menos tiempo lleva realizar.

2.10 Instrumento Empleado:

Empleamos una Ficha de Recolección de Datos elaborada en base de opinión de expertos. Esta ficha fue sometida a una prueba de validación por ellos mismos, obteniéndose un puntaje de 85.8.

Nº	EXPERTOS	PUNTAJE
1	Med. Jimmy Curo Niquén	80
2	Med. Juan Motta Rodriguez	90
3	Med. Juan Najera Gómez	85
4	Tec. Méd. Lucy Mendoza Vilca	84
5	Microb. Celso Tomi Balbin	90
TOTAL		429
$429 : 5 = 85.8$ ptos.		

Como ya se mostró esta ficha obtuvo un puntaje que la hace aplicable. Por lo tanto, empleamos la ficha de recolección de datos en mención y la mostramos a continuación:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del Recolector:

N° DNI:.....

Fecha:

Ficha N°:.....

OBJETIVOS:

Recolectar información de la historia clínica y de reporte de laboratorio del paciente para el procesamiento de las variables y así estimar la asociación de los factores relacionados a la infección por Escherichia. Coli productoras de betalactamasas de espectro extendido

INSTRUCCIONES AL RECOLECTOR:

Lea detenidamente las preguntas. Conteste de acuerdo a la información obtenida en la historia clínica y reporte de laboratorio. En las preguntas con alternativas; cada una de ellas solo contiene una respuesta, marque con una (X) sobre los recuadros. Rellene los espacios en blanco con letra legible.

1.- PACIENTE CON CULTIVO DE E. COLI:

BLEE (-)	0
BLEE (+)	1

2.- N° HISTORIA CLÍNICA:

N° DNI :.....

3.- EDAD DEL PACIENTE:

4.- GÉNERO DEL PACIENTE:

FEMENINO	0
MASCULINO	1

5.- ORIGEN DE LA INFECCIÓN:

INTRAHOSPITALARIA	0
EXTRAHOSPITALARIA	1

6.- TIPO DE MUESTRA

UROCULTIVO	0
SECRECIÓN VAGINAL	1
COPROCULTIVO	2
HEMOCULTIVO	3
OTROS	4

7.- MANEJO PREVIO CON ANTIBIÓTICOS, CUYAS DOSIS ADMINISTRADAS DURANTE EL MES PREVIO A LA TOMA DE MUESTRA:

NO	0
SI	1

8.- USO DE DISPOSITIVO INVASIVO, DURANTE EL MES PREVIO A LA TOMA DE MUESTRA:

NO	0
SI	1

En caso de SI pasar a ítem 8.1 en caso de NO pasar a ítem 9

8.1.- Especifique el/ los dispositivos, marcar "0" si es NO y marcar "1" si es SI:

CATETER VENOSO CENTRAL	0	1
SONDA URINARIA	0	1
CATETER PERITONEAL	0	1
CATETER DE HEMODIALISIS	0	1
DISPOSITIVOS POST-OPERATORIOS	0	1

9.- MORBILIDAD CONCOMITANTE A LA INFECCIÓN:

NO	0
SI	1

En caso de SI pasar a ítem 9.1 en caso de NO pasar a ítem 10

9.1.- Identificar la morbilidad concomitante, marcar "0" si es NO y marcar "1" si es SI:

DIABETES MELLITUS	0	1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	0	1
CARDIOPATÍAS	0	1
ANEMIA	0	1
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	0	1
OTRA MORBILIDAD	0	1

10.- IDENTIFICAR LOS ANTIBIÓTICOS A LOS QUE LA BACTERIA CULTIVADA MOSTRÓ SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA. MARCAR "0" SI ES SENSIBLE, "1" SI ES INTERMEDIO Y "2" SI ES RESISTENTE .

1	Ampicilina	0	1	2
2	Ampicilina/sulbactam	0	1	2
3	Cefazolina	0	1	2
4	Cefoxitina	0	1	2
5	Ceftazidima	0	1	2
6	Ceftriaxona	0	1	2
7	Cefepime	0	1	2
8	Ertapenem	0	1	2
9	Imipenem	0	1	2
10	Amikacina	0	1	2
11	Gentamicina	0	1	2
12	Tobramicina	0	1	2
13	Ciprofloxacino	0	1	2
14	Levofloxacino	0	1	2
15	Nitrofurantoína	0	1	2
16	Trimetoprim/sulfametoxazol	0	1	2

2.11 Análisis Estadístico

La información se registró en un formato de captura que se almacenó posteriormente en una base de datos del programa Microsoft Excel. Se empleó el software estadístico EPIDAT 4.0 y SPSS 15.0 para el procesamiento de datos. En el análisis univariado para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes; en la variable cuantitativa (edad) se utilizó la media y la desviación estándar. En el análisis bivariado, se utilizó la prueba Chi cuadrado porque nuestras variable dependiente como independiente son cualitativas. Se tomó en cuenta un valor de $p < 0,05$, como nivel de significancia estadística e intervalo de confianza de 95%.

OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLE	CRUCE DE VARIABLES	TABULACIÓN DE VARIABLE
Determinar que el uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE en los cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero - Diciembre 2012	El uso previo de antibióticos, el empleo de dispositivo invasivo y la morbilidad concomitante son factores de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE en cultivos del Hospital II Es-Salud Huánuco en el período Enero-Diciembre 2012	Dependiente: Infección por E. Coli	➤ Infección por E. Coli productora de BLEE / Uso previo de antibióticos	➤ CHI CUADRADO
		Independiente:	➤ Infección E. Coli productora de BLEE / Empleo de dispositivo invasivo	➤ CHI CUADRADO
		➤ Uso previo de antibiótico de dispositivo invasivo ➤ Morbilidad Concomitante	➤ Infección E. Coli productora de BLEE / Morbilidad Concomitante	➤ CHI CUADRADO

2.12 Aspecto Éticos

Antes de comenzar el estudio, se presentó el protocolo de investigación al Hospital II Es Salud y a la Universidad Nacional Hermilio Valdizán para que sea revisado por sus respectivos Comités de Investigación y Ética.

Para proteger la integridad, la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos de investigación, sólo los investigadores principales manejamos los datos de la Historia Clínica; para tal fin, se solicitó el consentimiento informado de los médicos tratantes.

El proceso de recolección de datos se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización del comité de ética e investigación de la RED ASISTENCIAL Es Salud Huánuco y el consentimiento informado de los médicos tratantes; de la misma forma se espero la autorización del comité de ética e investigación de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán.

CAPITULO III: RESULTADOS

La investigación fue realizada en el Hospital II Es Salud Huánuco durante el año 2012 comprendido del 1 de Enero al 31 de Diciembre. Se incluyó 278 pacientes, de los cuales 139 fueron considerados casos y 139 controles.

En la Tabla 1 se muestran las características epidemiológicas de los pacientes de nuestra investigación.

Como se observa en la Tabla 2, se han identificado las características clínicas de los pacientes. Además, un hallazgo interesante mostrado en la Tabla 3 de nuestro estudio, fue la alta resistencia que presentan los pacientes a algunos antibióticos, por ejemplo se encontró que 270 (97,1%) pacientes eran resistentes a ampicilina, 219 (78,8%) resistentes a trimetropim/sulfametoxazol, 200 (71,9%) resistentes a levofloxacino y 198 (71,2%) a ciprofloxacino, independientemente de ser E. Coli productor o no de BLEE.

Se realizó el análisis bivariado para evaluar la asociación entre la infección por E. Coli productora de BLEE y los factores de riesgo, descritos en el capítulo anterior, cuya medida de asociación fue odds ratio (OR) con un $p < 0,05$ e intervalo de confianza de 95%. En el análisis se encontró que el uso previo de antibióticos obtuvo un OR de 2,32 (IC: 1,42-3,78; $p=0,001$), demostrando de esta manera que los pacientes tienen 2,32 veces más riesgo de padecer una infección por E. Coli productora de BLEE. El empleo de dispositivo invasivo obtuvo una OR de 7,67 (IC: 1,71-34,43; $p=0,002$) concluyendo

que su uso es 7,67 veces más riesgo de sufrir una infección por E. Coli productora de BLEE y finalmente la morbilidad concomitante obtuvo un OR de 3,97 (IC: 4,41-6,53; $p=0,000$) demostrando que los pacientes tienen 3,97 veces más riesgo de padecer infección por E. Coli productora de BLEE. Mostradas en la Tabla 4.

En la Tabla 5, se muestra el análisis bivariado con otros factores de riesgo a la infección por E. Coli productoras de BLEE.

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

El hospital II Es Salud Huánuco cuenta con un total de 39 204 personas aseguradas activas para el año 2012, siendo hospital de referencia de todo el departamento de Huánuco para los asegurados. Tiene una población variada, ya que Huánuco cuenta con una parte sierra y otra selva, haciéndola de características particulares y a su vez propenso a diferentes patologías. Las infecciones por E. Coli en nuestra ciudad han ido en incremento, especialmente infecciones de la vía urogenital y el tracto gastrointestinal, sumado a ello aparece un factor importante para incrementar la virulencia de esta bacteria como es la producción de betalactamasa de espectro extendido, afectando negativamente los resultados clínicos de nuestros pacientes.

En este primer estudio realizado en el Hospital II Es-Salud acerca de los factores de riesgo para la infección por E. Coli, el análisis de los resultados demostró que el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para la infección por E. Coli productora de BLEE. Confirmándose dichos resultados en otros estudios, tal es así; el estudio de casos y controles realizado en USA por Eileen M. y col. en donde describen que el uso previo de antibióticos como; cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol tienen un riesgo a desarrollar infecciones por microorganismo productores de BLEE. Mostrando un O.R=7,17; IC 95% 2,59 a 19,8 y $p < 0,001$ para cefalosporinas de tercera generación, un O.R=2,65; IC 95% 1,15 a 6,09 y $p = 0,02$ para aminoglucósidos y un O.R= 8,84; IC 95% 3,07 a 25,5 y $p < 0,001$ para

trimetropin/sulfametoxazol (46). Así como también en el estudio de casos y controles realizado en Barcelona por Fernandez O. y col. en donde también describen que el uso previo de diferentes familias de antibióticos (más de dos), en pacientes con bacteriemias por *E. coli* o *K. pneumoniae* incrementa el riesgo de desarrollar infecciones por estas enterobacterias productoras de BLEE ($p < 0,001$) (10). Matthew E. y col. En un estudio de casos y controles realizado en USA, según el análisis bivariado concluyeron que la exposición a las penicilinas antipseudomonas ($P=0,004$), carbapenems ($P=0,01$), quinolonas ($P < 0,001$) y glicopéptidos ($P < 0,001$) se asociaron con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y según en el análisis multivariado concluyeron que la exposición a las fluoroquinolonas (OR 4,54; IC 95% 1,78 a 11,54; $P=0,001$) y la exposición a las penicilinas antipseudomonal (OR=2,57; IC 95% 1,00 a 6,71; $P=0,04$) fueron factores de riesgo independientes para las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE (47). Mientras que se ha descrito lo contrario en estudios como; un casos y controles realizado en USA por Hyle E. y col. donde mencionan que el uso previo de antibióticos no se asoció de forma independiente con la multidrogoresistencia por *E. coli* productora de BLEE, mostrando un $p=0,37$ y de la misma manera con el uso previo de agentes antimicrobianos específicos, no mostrando ninguna asociación a dicha infección, por ejemplo; trimetropin/sulfametoxazol ($p=0,30$), aminoglucósidos ($p=0,29$), cefalosporinas de tercera generación ($p=0,58$), inhibidores de betalactamasas ($p=0,60$) y agentes antianaeróbicos (0,07) (48). Y en un estudio transversal realizado en

Japón por Ikeda Y. y col. se mostró en el análisis bivariado una “p” no significativo al uso de cefalosporinas (1°, 2°, 3°,4° generación), carbapenems, aminoglucosidos y fluorquinolona con respecto a infecciones por E. Coli (49). Entonces, se concluye en nuestro estudio que el uso previo de antibióticos tiene mayor frecuencia en aquellos pacientes que presentaron una infección por E. Coli productora de BLEE, debido probablemente a una selección inadecuada o uso indiscriminado y prolongado de los antibióticos en el hospital II Es SALUD.

El empleo de dispositivo invasivo viene a ser un factor de riesgo para la infección por E. Coli productoras de BLEE; así como se ha descrito en otros estudios: Schwaber M y col demostraron que el uso de catéter venoso central (45% versus 20%; $p= 0.001$), catéter urinario (81% versus 60%; $p = 0.002$), son los dispositivos que se encuentran asociados a dicha infección (50). Escalante J y col concluyeron que dentro de las características clínicas estudiadas, los métodos invasivos ocupan un lugar importante en la infección por bacterias productoras de BLEE, los principales métodos invasivos descritos en el presente estudio son la sonda nasogástrica y la sonda vesical (ambos con 40,7%) (51). Javed y col mostró significancia sólo para el uso de catéter urinario con una $p<0,001$ (43). No obstante, en contraposición a esto hay estudios donde se muestran resultados no significativos como el de Kang C y col donde concluyeron que el cateterismo venoso central ($p = 0,498$), sonda vesical permanente ($p = 0,391$) no mostraron asociación a dicha infección (52); Falagas M y col quienes evaluaron factores de riesgo entre ellos el

catéter venoso central, catéter urinario y sonda nasogástrica ($p=1,00$) no mostraron significancia estadística (47). Serefhanoglu K, en un estudio de casos y controles sobre infecciones del torrente sanguíneo y factores de riesgo encontró que catéter urinario ($OR= 0.22$, $CI= 95\% 0.00-18.69$, $p= 0.507$), catéter venoso central ($OR= 1.04$, $CI= 95\% 0.08-13.46$, $p= 0.977$) no tienen significancia alguna (53). En conclusión en el presente estudio se observa que todos los pacientes del hospital II Es-Salud que emplearon algún tipo de dispositivo invasivo presentaron infección por E. Coli productoras de BLEE, demostrándose así, que esta variable es un factor de riesgo importante.

La morbilidad concomitante viene a ser un factor de riesgo para la infección por E. Coli productoras de BLEE y de entre ellos la Diabetes Mellitus es una morbilidad concomitante más significativa; así como se ha descrito en otros estudios: Peralta G y col demostraron en su estudio de cohorte multicéntrico que la morbilidad asociada a la infección por E.Coli productoras de BLEE son la insuficiencia renal crónica ($RR: 1,54$; $IC 95\%$, $1-2,37$; $p<0,05$), la cirrosis hepática ($RR: 1,92$; $IC 95\%$, $1,23-3$; $p=0,009$) (54), Adrianzén D y col en un estudio sobre mortalidad por E.Coli productoras de BLEE demostró que el desequilibrio electrolítico estuvo asociado a una mayor frecuencia de BLEE ($p=0,005$) (3). Mientras encontrándose otros estudios que difieren con nuestros resultados en comparación a los anteriores como en un estudio observacional prospectivo realizado en España por Gudiol C. y col. donde concluyen que no hay una asociación de la comorbilidad y la infección por E. coli productoras de BLEE,

encontrándose una $p=0.78$ para la comorbilidades en general y una $p= 0.26$ para diabetes mellitus (55). De igual manera en Japón en un estudio transversal realizado por Ikeda Y. y col. Encontraron en el análisis bivariado una “p” no significativa para las comorbilidades con respecto a la infección por E. Coli productora de BLEE (49). En conclusión en el presente estudio se observa que todos los pacientes que tuvieron alguna morbilidad concomitante presentaron infección por E. Coli productora de BLEE sobre todo aquellos pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, por tal motivo esta variable vendría a ser un factor de riesgo a dicha infección.

En nuestro estudio, se demostró que las infecciones intrahospitalarias es un factor de riesgo a la infección por E. Coli productora de BLEE. Confirmando dichos resultados en otros estudios; tal es así; en un estudio de cohortes retrospectiva por Schwaber M. y col. Sobre la bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, se encontró que la bateriemia nosocomial con respecto a la mortalidad de los pacientes en estudio era significativa con un $OR=3,4$, y $p<0,001$, IC 95% (1,7 -7,0)(50). En una cohortes multicéntrico realizado en 19 hospitales de España demuestran que las infecciones nosocomiales son un factor de riesgo para infecciones por E. Coli productoras de BLEE con un $RR=2$, $p<0,001$ y IC 95%(1,36-2,93)(54). Y en un estudio de casos y controles realizado en Barcelona por Ferrández O. demuestran que la infección causada por E. Coli es un factor de riesgo para infecciones nosocomiales con una $p=0,001$ (10). Mientras que se ha descrito lo contrario en otros estudios como, un estudio de cohortes

retrospectiva realizado en Lima-Perú por Adrianzén A. y col. donde describen que el origen nosocomial de la bacteremia por E. Coli es indiferente con una $p=0,073(3)$. Así como en un estudio de casos y controles realizado en Arabia Saudita por Memon J. y col. Demostró en un análisis bivariado que no hay asociación, con una $p=0,82(43)$. Y en un estudio de casos y controles donde evaluaron la multidrogoresistencia de E. Coli productoras de BLEE se identificó que hay asociación con una $p=0,06(48)$.

CONCLUSIONES

1. La producción de BLEE por E. Coli en pacientes del hospital II Es-Salud Huánuco durante el periodo Enero - Diciembre 2012 tuvo asociación estadística significativa con uso previo de antibióticos, empleo de dispositivo invasivo y morbilidad concomitante, el cual coincide con otros estudios a nivel mundial.
2. La infección por E. Coli es más frecuente en el género femenino independientemente de la edad.
3. Dentro de las morbilidades concomitantes, la más asociada a infección por E. Coli productora de BLEE es Diabetes Mellitus.
4. Al detectarse E. Coli productora de BLEE en el hospital II Es SALUD debería ser considerada como resistente a todas las Cefalosporinas y un posible tratamiento de elección para ellas sería Amikacina y Carbapenems, así como lo demuestran otros estudios a nivel mundial.
5. La importancia de nuestro estudio, es que cada uno de estos factores identificados son susceptibles de intervenir y modificarlos para disminuir la incidencia de infección por E. Coli productora de BLEE en hospital II Es SALUD.

SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

1. En la actualidad el hospital II Es-Salud de Huánuco no cuenta con un protocolo para el uso adecuado de antibióticos, y teniendo en cuenta los hallazgos de nuestro estudio de alta resistencia, sugerimos aplicar medidas que disminuyan la infección por E. Coli productora de BLEE, tales como lavado de manos, restringir el uso de Cefalosporinas de tercera generación y/o usar Amikacina, Nitrofurantoína y Carbapenems como terapia de elección para el tratamiento de E. Coli productora de BLEE.
2. Se recomienda hacer un buen seguimiento de aquellos pacientes que utilizan algún tipo de dispositivo invasivo o presentan alguna morbilidad concomitante, ya que ellos están predispuestos a infecciones por E. Coli productora de BLEE.
3. Por último, se sugiere la realización de estudios con mayor nivel de evidencia en nuestro medio, para controlar los posibles sesgos que condicionan la realización de un trabajo como el realizado.

LIMITACIONES

1. Hubiera sido interesante realizar un estudio más amplio en cuanto al tiempo se refiere, debido a que el Vitek 2 Compact no estuvo funcionando de manera consecutiva en el año 2010 y 2011, por lo tanto sólo se estudió el año 2012.
2. Al tener una población limitada y haciéndose imposible la aleatorización, es que recurrimos al muestreo no probabilístico tipo consecutivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cano M, Pérez M, Cervantes V, Durazo M, Dorame C, Cano C. Identificación de cepas de *Escherichia Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*, Sospechosas de Producir B-Lactamasas De Espectro Extendido En El Hospital Infantil Del Estado De Sonora. 2009. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2010; 27(2): 108-112.
2. Salim M, Pedro M. Emergencia de la resistencia antibiótica debida las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Infec.* 2009; 11(1): 23-35.
3. Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia Coli* y *Klebsiella spp.* productoras de betalactamasas de espectro extendido: Cohorte retrospectiva en un Hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013; 30(1): 18-25.
4. Díaz M, Ramón H, Martínez M, Rodríguez B, Pascual A. *Escherichiacoli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(9): 503–510.
5. Albarado Y, García J, Rodríguez E, Carpio C, Salazar E, Flores F. Frecuencia de Enterobacterias Nosocomiales productoras de b-lactamasas de espectro extendido, Cumaná, Venezuela. *NOVA publ cient.* 2009; 7(11): 52-59.
6. García H, García V, Gómez G, Canteras A, Hernandez T, Ruiz G. Bacteriemia por *Escherichia coli*: factores predictivos de presencia de bacterias productoras de betalactamasa. *Medic Clín.* 2011; 136 (2): 56-60.
7. Acuña A, Benadof F, Rodríguez G, Herrera L. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82 (3): 198-203.
8. Rodríguez B, Navarro M, Romero L, Muniain M, Cueto M, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14:180–3.
9. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 (3): 328-41.
10. Ferrandez Q, Grau C, Luque P. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoni*. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(4): 370-376.
11. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing

- Enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 534-42.
12. Villegas M, Kattan J, Quinteros M, Casellas J. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (1): 154–158.
 13. Paz R, Ponce de León P, Ramírez P. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú, 2004-2006. *Acta Med Per.* 2008; 25(3): 140-147.
 14. Spellberg B, Guidos R. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the infectious diseases society of america. *Clin Inf Dis.* 2008; 46: 155-164.
 15. Chávez B, Rivera T, Castañeda R, Gil J, Ochoa H, Cedillo R. Multiresistencia Antimicrobiana De Escherichia Coli Enteropatógena Y Enterotoxigénica, Detectadas En Muestras Clínicas Mediante Reacción En Cadena De La Polimerasa. *Rev Cienc biomed.* 2012; 3(1): 40-48.
 16. Todar K. Bacterial structure in relationship to pathogenicity: The importance of the bacterial surface. University of Wisconsin Department of Bacteriology 2008.
 17. Lázaro F. Formación de biopelículas por “escherichia coli” y su correlación con factores de virulencia: prevención y actividad de antimicrobianos frente a organismos planctónicos y asociados a biopelículas, Naves, Madrid. 2010.
 18. García S, Aguirre E, Aguado G, Alarcón G, Alonso P, Alvar E, et al. Farreras-Rozman. *Medicina Interna.* 17ª edición. 2012.
 19. Dobrindt U, Hacker J. Targeting virulence traits: potential strategies to combat extraintestinal pathogenic E. coli infections. *Curr Opin Microbiol.* 2008; 11(5): 409-13.
 20. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M. Analysis of 4758 escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J antimicrob chemother.* 2009; 63(3): 568-74.
 21. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN Surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36(5): 309-32.
 22. Kaper J, Nataro J, Mobley H. Pathogenic Escherichia coli. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 2(2): 123-140.
 23. Ochoa T, Barletta F, Contreras C, Mercado E. New insights into the epidemiology of enteropathogenic Escherichia coli infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(9): 852–856.
 24. Boisen N, Scheutz F, Rasko D, Redman J, Persson S, Simon J, et al. Genomic characterization of Enteroaggregative Escherichia coli from children in Mali. *J Infect Dis.* 2012; 205: 431-444.

25. Mazariego E, Cruz A, Ledesma M, Ochoa S, Xicohtencatl C. Longus, a TypeIV Pilus of Enterotoxigenic *Escherichia coli*, is involved in adherence to Intestinal epithelial cells. *J Bacteriol.* 2010; 192: 2791-2800.
26. Jacobsen M, Stickler D, Shirliff M. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(1): 26-59.
27. García H, García V, Hernández T, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J. Bacteriemias por *Escherichiacoli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter.* 2011; 24(2): 57-66.
28. Pitout J, Gregson D, Campbell L, Laupland K. Molecular Characteristics of Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates Causing Bacteremia in the Calgary Health Region from 2000 to 2007: Emergence of Clone ST131 as a cause of Community-Acquired Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 2846-51.
29. García J, Rodríguez E, Carpio C, Albarado Y, Salazar E, Flores F. Susceptibilidad Antimicrobiana in vitro de enterobacterias nosocomiales productoras de betalactamasas de espectro expandido. Cumaná, estado Sucre. *Kamera.* 2009; 37(1): 38 – 50.
30. Mosqueda J, Montañó A, Rolón A, Cervantes A, Bobadilla del Valle M, Silva J. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* A case - control study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2008; 12: 653 – 659.
31. Sepp E, Stsepetova J, Loivukene K, Trusalu K, Koljalg S, Naaber P, Mikelsaar M. The occurrence of antimicrobial resistance and class 1 integrons among commensal *Escherichia coli* isolates from infants and elderly persons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8(34).
32. Cantón R. Prevalence and spread of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(1): 144-153.
33. Superti S, Augusti G, Zavascki A. Risk factors for and mortality of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Ins Med Trop Sao Paulo.* 2009; 51(4): 211-6.
34. Umbarello M, Sali M, Treccarichi E, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors for inadequate antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(9): 2344-52.
35. Pitout J, Laupland K. “Extended-Spectrum β -lactamase-Producing Enterobacteriaceae: an Emerging Public- Health Concern”, *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3): 159-66.

36. Rodriguez B, Navarro M. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(1): 104-10.
37. Mosqueda G, Montaña L, Rolón A, Cervantes C, Bobadilla del Valle J, Silva-Sánchez J, et al. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiellapneumoniae*. A case-control study. *Int J Infec Dis.* 2008; 12(6): 653-9.
38. Coredey R, Roberts C, Cooper S, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infec.* 2008; 68(2): 108-15.
39. Martínez M, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gram negativos: Situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 2: 25-31.
40. Mercedes T, Martínez L, Romero J, Varón C, Moldes L, García R, et al. Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas Vitek 2 y Phoenix. *Rev. Chil. Enferm Infecci y Microbiol Clín.* 2009; 27(10): 566-570.
41. Espino H, Álvarez V, Zayas T, Contreras A. Detección de cepas productoras de b-lactamasas de espectro extendido por el sistema DIRAMIC: Comparación con los métodos doble difusión con discos y E-test. *Rev Chil Infect.* 2010; 27(6): 544-550.
42. Essack S. Laboratory detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBL's) the need for a reliable, reproducible method. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 37: 293-5.
43. Memon J, Rehmani R, Ahmed M, Elgendy A, Nizami I, Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteriemia. *Saudi Med J.* 2009. 30(6).
44. Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2009; 32: 1085-9.
45. Álvarez E, Zayas A, Castillo I, González L, Contreras R. Detección de aislados clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de β -lactamasas de espectro extendido mediante el sistema DIRAMIC. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2009; 41(3): 195-199.
46. Eileen M, Preston K, Evans A, Venezia R. Risk factors associated with extended-spectrum b-lactamase producing organisms at a tertiary care hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010; 56: 139-145.
47. Falagas M, Rafailidis P, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglu F, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* infections: a matched case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009; 60: 1124-1130.
48. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis A, Nachamkin L, Fishman N, Bilker W, et al. Risk Factors for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum b-

- Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 40: 1317–24.
49. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Koseki T, Akihiro M, Nabeshima T. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *Nagoya J Med Sci*. 2012; 74: 105 -114.
 50. Schwaber M, Navon S, Kaye K, Rome A, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended- Spectrum--Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009; 1257–1262.
 51. Escalante J, Sime A, Díaz C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Epidemiología* abril. 2013; 17(1): 6.
 52. Kang C, Mi Y, Lee M, Soo K, Ryeon D, Ran K, Yong R, Hoon J. Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 312–317.
 53. Serefhanoglu K, Turan H, Timurkaynak F, Arslan H. Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: Risk Factors for Multidrug-Resistance. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009; 13(6): 403-407.
 54. Peralta G, Lamelo M, Álvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada J. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Bacteremia. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12: 245.
 55. Gudiol C, Calatayud L, Garcia C, Tamayo L, Císnal M, Duarte A. Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *Journal Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 333–341.

Anexo N° 02

Tabla 1. Característica Epidemiológica de los pacientes con infección por E. Coli del Hospital Es-Salud II-Huánuco-2012

Característica	Frecuencia (n=278)	Porcentaje (100%)
Género		
Femenino	231	83,1
Masculino	47	16,9
Edad (x +/- DS)	41,22 +/-25,69	
Origen de Infección		
Intrahospitalario	8	2,9
Extrahospitalario	270	97,1
Tipo de muestra		
Urocultivo	227	81,7
Secreción Vaginal	25	9,0
Coprocultivo	13	4,7
Hemocultivo	4	1,4
Otros	9	3,2

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 2. Características Clínicas de los pacientes con infección por E. Coli del Hospital Es Salud II-Huánuco-2012

Característica	Frecuencia n=278	Porcentaje (%)
Uso previo de ATB	162	58,3
Empleo de dispositivo	16	5,8
Catéter Venoso Central	4	1,4
Sonda urinaria	12	4,3
Catéter Peritoneal	0	0,0
Catéter de Hemodiálisis	3	1,1
Post Operatorio	2	7,0
Morbilidad Concomitante	134	48,2
Diabetes Mellitus	16	5,8
Hipertensión Arterial	25	9,0
Cardiopatías	2	7,0
Anemia	6	2,2
IRC	7	2,5
Otras morbilidades	106	38,1

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 3. Antibiograma de los pacientes con infección por E. Coli del Hospital Es-Salud II-Huánuco-2012

Antibiograma	Frecuencia (Porcentaje)					
	Sensible (%)		Intermedio (%)		Resistente (%)	
Ampicilina	5	(1,8)	3	(1,1)	270	(97,1)
Ampicilina / Sulbactan	33	(11,9)	52	(18,7)	193	(69,4)
Cefazolina	124	(44,6)	0	0	154	(55,4)
Cefoxitina	53	(19,1)	35	(12,6)	190	(58,3)
Ceftazidima	134	(48,2)	1	(4,0)	143	(51,4)
Ceftriaxona	136	(48,9)	1	(4,0)	141	(50,7)
Cefepime	140	(50,4)	2	(7,0)	136	(48,9)
Ertapenem	271	(97,5)	7	(2,5)	0	0
Imipenem	273	(98,2)	5	(1,8)	0	0
Amikacina	210	(75,5)	64	(23)	4	(1,4)
Gentamicina	113	(40,6)	4	(1,4)	161	(57,9)
Tobramicina	92	(33,1)	4	(1,4)	182	(65,5)
Ciprofloxacino	80	(28,8)	0	0	198	(71,2)
Levofloxacino	76	(27,3)	2	(7,0)	200	(71,9)
Nitrofurantoina	199	(71,6)	59	(21,2)	20	(7,2)
Trimetropim/sulfametoxazol	59	(21,2)	0	0	219	(78,8)

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4. Análisis Inferencial de los factores de riesgo para la infección por E. Coli. BLEE en el Hospital Es-Salud II Huánuco- 2012

Característica	BLEE(+)	BLEE(-)	p	OR	IC 95%	
	n=139 (%)	n=139 (%)			Inferior	Superior
Uso previo de antibióticos	95 (68.35)	67(48,21)	0,001	2,32	1,42	3,78
Empleo de dispositivo invasivo	14 (10.07)	2 (1,42)	0,002	7,67	1,71	34,43
Morbilidad Concomitante	90(64.75)	44(28,78)	0,000	3,97	4,41	6,53

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 5. Análisis Inferencial de otros factores de riesgo para la infección por E. Coli. BLEE en el Hospital Es-Salud II Huánuco- 2012

Característica	BLEE(+)	BLEE(-)	P	OR	IC 95%	
	n=139 (%)	n=139 (%)			Inferior	Superior
Intrahospitalario	7 (5,04)	1 (0,71)	0,031	7,318	0,888	60,292
Diabetes Mellitus	12 (8,63)	4(2,88)	0,039	3,189	1,002	10,145
Edad(años), ($\bar{X} \pm DS$)	46,57 \pm 25,75	35,88 \pm 24,59	0,001	---		

Fuente: Elaboración Propia



DECANATO

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

En la ciudad de Huánuco, ciudad Universitaria de Cayhuayna, a los seis días del mes de febrero del dos mil quince, siendo las 16:00 horas, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la UNHEVAL, se reunieron en el auditorium de la Facultad de Medicina, los miembros integrantes del Jurado Calificador de Tesis, designados con Resolución N° 0032-2015/UNHEVAL-FM-D de fecha 30 de enero 2015, para proceder a la Sustentación de tesis colectiva titulada **"FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR E. COLI PRODUCTORA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL II ESSALUD HUÁNUCO 2012"**, elaborados por los Bachilleres en Medicina Humana de la Facultad de Medicina **Wilhelm DÁVILA SALAZAR, Carlos Alberto PALOMINO FIGUEREDO y Diana Silvia MAMANI ACUÑA**, para obtener el TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO, conformado el Jurado por los siguientes docentes:

- | | |
|------------------------------------|-------------|
| - Méd. Juan Carlos NÁJERA GÓMEZ | Presidente |
| - Méd. Miguel Ángel PACO FERNÁNDEZ | Secretario |
| - Méd. Germán GUIASOLA LOBON | Vocal |
| - Mg. Joel TUCTO BERRIOS | Accesitario |

Finalizado el acto de sustentación de Tesis Colectiva, el Presidente del Jurado Evaluador indica a los sustentantes y al público presente retirarse de la sala de sustentación por un espacio de cinco minutos para deliberar y emitir la calificación final, quedando los sustentantes **Wilhelm DÁVILA SALAZAR, Carlos Alberto PALOMINO FIGUEREDO y Diana Silvia MAMANI ACUÑA**, *A PROBADOS* con la nota de *17* equivalente a *MUY BUENO* con lo cual se da por concluido el proceso de sustentación de Tesis a las *19:10* horas en fe de la cual firmamos.

Cayhuayna, 06 de febrero de 2015

Méd. Juan Carlos NÁJERA GÓMEZ
PRESIDENTE

Méd. Miguel Ángel PACO FERNÁNDEZ
SECRETARIO

Méd. Germán GUIASOLA LOBON
VOCAL

- Bueno (14,15,16)
- Muy Bueno (17,18)
- Excelente (19 y 20)