



UNIVERSIDAD PARTICULAR DE CHICLAYO
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA



TESIS

**EFFECTO INHIBITORIO DE *PLANTAGO MAJOR* Y *ALLIUM CEPA* EN
ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO
EXTENDIDO.**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORAS

MARÍN ACUÑA CINTHYA DEL ROCÍO
RIVAS ROJAS ANA DE LOS ÁNGELES

ASESOR

DR. CHUMIOQUE CAMPODÓMICO ALBERTO

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

MEDICINA TRADICIONAL, ALTERNATIVA Y COMPLEMENTARIA:

Evaluación de plantas o extractos naturales

CHICLAYO - PERÚ

2021



UNIVERSIDAD PARTICULAR DE CHICLAYO
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA



TESIS

**EFEECTO INHIBITORIO DE PLANTAGO MAJOR Y ALLIUM CEPA
EN ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO
EXTENDIDO.**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORAS

MARÍN ACUÑA CINTHYA DEL ROCÍO

RIVAS ROJAS ANA DE LOS ÁNGELES

ASESOR

DR. CHUMIOQUE CAMPODÓMICO ALBERTO

MEDICINA TRADICIONAL, ALTERNATIVA Y COPLEMENTARIA:

Evaluación de plantas o extractos naturales

CHICLAYO - PERÚ

2021

DEDICATORIAS

A Dios y a la Virgen de Guadalupe por guiarme y mostrarme día a día que con esfuerzo, paciencia y humildad es posible transformas nuestros sueños en metas palpables.

A mis padres Gloria y Manuel, que siempre tienen palabras de aliento y de inculcarme que los valores, la responsabilidad y el esfuerzo son pilares para lograr mis metas, por creer en mí. Éste es nuestro triunfo.

Cinthy del Rocío

A Dios y a la Virgen por ser guías en mi camino hacia la optencion de mis objetivos.

A Marco y Piero, por quienes lucho cada día y lograr mis metas y sueños, porque son un ejemplo a seguir, por estar siempre pendientes de mi bienestar ,por amarme y brindarme, apoyo y comprensión incondicional. Este sueño cumplido es nuestro..

Ana de los Ángeles

AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Virgen de Guadalupe, por guiar mi camino, darme fuerzas para seguir adelante y haberme permitido llegar hasta el final de mi formación profesional.

A Gloria y Manolo, mis padres, a quienes amo con toda mi alma; son mis tesoros más valiosos, gracias por su apoyo incondicional durante toda mi carrera, ahora sí podemos decir que los grandes sacrificios conllevan a enormes recompensas.

Cinthya del Rocío

A Dios por ser la guía y el camino que me permitió lograr y culminar mi carrera profesional, que es para mí la mejor herencia para mi hijo Piero.

A mi familia, por su apoyo incondicional y por guiarme y acompañarme en la realización de este sueño.

Ana de los Ángeles

INDICE GENERAL

CARATULA	
CONTRACARATULA	
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
INDICE GENERAL	5
INDICE DE TABLAS	6
INDICE DE GRAFICOS	7
LISTA DE ABREBIATURAS	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
I. INTRODUCCIÒN	11
II. MARCO TEORICO	14
III. MATERIAL Y METODO	22
IV. RESULTADOS	28
V. DISCUSIÒN	32
VI. CONCLUSIONES	38
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
IX. ANEXOS	44

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: halo de Inhibición por fármaco en *cepa Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque **28**

Tabla N° 2: Halo de Inhibición de Plantago Major-Llantén, Allium Ceba-Cebolla y Mezcla Extractos en *cepa Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque **29**

Tabla N° 3: Sensibilidad de Plantago Major, Allium cepa, Mezcla de Extractos Versus Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen en *cepa Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque **29**

Tabla N° 4: Resistencia de Plantago Major, Allium cepa y Mezcla de Extractos Versus Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen en *cepa Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque **30**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1: halo de Inhibición por fármaco en cepa *Escherichia coli* 30
betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos
en el Hospital Regional de Lambayeque

Figura N°2: Halo de Inhibición de Plantago Major-Llantén, Allium Cepa-Cebolla y 30
Mezcla Extractos en cepa *Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido*
aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de
Lambayeque

LISTA DE ABREVIATURAS

E. coli	Escherichia coli
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
ITU	Infección del tracto urinario
OMS	Organización mundial de la salud
OPS	Organización panamericana de la salud
GLASS	sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
S. neumoniae	Streptococcus neumoniae
PBP	Sitio diana B- lactámico
NCCLA	Tablas estandarizadas de halos de inhibición y susceptibilidad antimicrobiana.
K. neumoniae	Klebsiella pneumoniae
P. auriginosa	Pseudomonas aeruginosa
S. aureus	Staphylococcus aureus
MDR	multidrogorresistente
XDR	Extremo resistente
MARS	Staphylococcus aureus meticilino resistente
UCI	Unidad de cuidados intensivos
AMPC	Betalactamasa cromosómica

RESUMEN

El presente estudio evaluó el efecto inhibitorio de *Plantago major* “Llantén” y *Allium cepa* “Cebolla” en *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos, a través de un estudio cuantitativo con diseño cuasi experimental, donde se utilizó el extracto etanólico del *Plantago major*, *Allium cepa* y cepas de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aisladas en el laboratorio del Hospital Regional de Lambayeque, realizando la difusión en agar Müller Hinton con los extractos etanólicos comparando la sensibilidad y resistencia a través de la medición de los halos de inhibición con los estándares dados en la Escala Duraffourd , así mismo se hizo la comparación de la susceptibilidad bacteriana de la cepa con los antibióticos Nitrofurantoína, Amikacina y Meropenem verificándolos con las tablas NCCLA; observándose una sensibilidad para *Plantago major* de 66.7%, *Allium cepa* de 47.8% y la mezcla de ambos extractos un 72.2%; una resistencia para *Plantago major* de 7.8%, *Allium cepa* de 17.8% y la mezcla de ambos extractos un 11.1%; comparando los extractos con los antibióticos trabajados se determina que existen similitudes en la acción biológica que provoca sensibilidad para la destrucción del agente patógeno con un nivel de significancia del 0.05 ($p=0.05$); concluyéndose que existe efecto inhibitorio de *Plantago major* y *Allium cepa* sobre cepas de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido por tanto se demostró que existe eficacia antibiótica in vitro de los extractos etanólicos sobre las cepas bacterianas estudiadas.

Palabras claves: *Escherichia coli*, betalactamasa de espectro extendido, *Allium cepa*, *Plantago major*, sensibilidad, resistencia, extracto etanólico.

ABSTRACT

The present study evaluated the inhibitory effect of *Plantago major* "Llantén" and *Allium cepa* "Cebolla" on extended spectrum *Escherichia coli* beta-lactamase isolated from urine cultures of diabetic patients, through a quantitative study with a quasi-experimental design, where the ethanolic extract of *Plantago major*, *Allium cepa* and extended spectrum *Escherichia coli* beta-lactamase strains isolated in the laboratory of the Regional Hospital of Lambayeque were used, The diffusion in Müller Hinton agar with the ethanolic extracts was carried out, comparing the sensitivity and resistance through the measurement of the inhibition halos with the standards given in the Duraffourd Scale, as well as the comparison of the bacterial susceptibility of the strain with the antibiotics Nitrofurantoin, Amikacin and Meropenem, verifying them with the NCCLA tables; showing a sensitivity for *Plantago major* of 66.7%, *Allium cepa* 47.8% and the mixture of both extracts 72.2%; a resistance for *Plantago major* of 7.8%, *Allium cepa* 17.8% and the mixture of both extracts 11.1%; comparing the extracts with the worked antibiotics it is determined that there are similarities in the biological action that causes sensitivity for the destruction of the pathogenic agent with a significance level of 0.05 ($p=0.05$); concluding that there is an inhibitory effect of *Plantago major* and *Allium cepa* on strains of *Escherichia coli* extended spectrum beta-lactamase; therefore, it was demonstrated that there is in vitro antibiotic efficacy of the ethanolic extracts on the bacterial strains studied.

Key words: *Escherichia coli*, extended spectrum beta-lactamase, *Allium cepa*, *Plantago major*, sensitivity, resistance, ethanolic extract.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad problemática

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad de la humanidad, por lo que la introducción de los antibióticos en la década de los cuarenta para uso clínico supuso uno de los descubrimientos más trascendentales en la historia de las ciencias médicas con un gran impacto social y aumento de la esperanza de vida del hombre; sin embargo 10 años después de su introducción se dieron los primeros reportes de resistencia a dichos compuestos tanto a nivel hospitalario como comunitario.

En la actualidad, la resistencia de las bacterias patógenas a los antibióticos constituye un grave problema de salud pública en todo el planeta; asimismo, debido al abuso y uso irracional de los antibióticos ha cambiado el mecanismo de dicha resistencia haciéndola inherente o adaptativa constituyéndola como la causa más importante de la situación que enfrentamos hoy; numerosas investigaciones en los últimos 30 años, han identificado que los mecanismos de resistencia bacteriana más importantes son los mecanismos adquiridos, que junto con el su uso irracional de medicamentos la resistencia bacteriana aumenta cada día.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe del 29 de enero del 2018 expone que las resistencias bacterianas ante infecciones graves son elevadas tanto en países desarrollados como subdesarrollados en un 45%, así mismo el sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS), revelando que en 22 países existen infecciones bacterianas no curadas o agravadas por la presencia de resistencia

antimicrobiana sobre todo por bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella spp*; confirmando que existe una situación crítica en el mundo, dicho sistema indicó que en el Perú existe 100 casos nuevos de MDR, 1500 casos nuevos XDR a antibióticos de uso clínico, resistencia de *S. aureus* – MARS es de 50% a nivel hospitalario, 70% corresponde a UCI. Las enterobacteria BLEE donde el 70% es a *E. coli* y 60-70% a *Klebsiella*. ⁽²⁾

El GLASS también determinò que a nivel mundial existe una resistencia antibiótica para quinolonas en 34%, aminoglucòsidos 13-16%, cefalosporinas 15%, carbapenemos 2-5%. ⁽²⁾

En caso de microorganismos altamente resistentes como en las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido tienen niveles de resistencia extraordinariamente altas a las quinolonas y aminoglucòsidos; sin embargo publicaciones realizadas desde hace 10 años las bacterias BLEE como *E. coli* son inhibidas in vitro por el ácido clavulánico, colistina, nitrofurantoína, para lo cual serían la elección clave en enfermedades graves y en aquellos pacientes en que ha fallado la terapéutica multiantibiótica. ⁽³⁾

Se han realizado muchas investigaciones sobre *E. coli* debido que es el agente patógeno más frecuente no sólo en enfermedades gastrointestinales sino también en enfermedades uro – nefrológicas, donde la resistencia antimicrobiana a diferentes antibióticos denominados de alta efectividad han sido poco útiles en la resolución de infecciones urinarias y más bien el uso de antibióticos de baja complejidad y denominados de bajo efecto como Nitrofurantoína, sulfametoxazol han sido especialmente efectivas en la eliminación de la bacteria. ⁽⁴⁾

La prevalencia de las infecciones de las vías urinarias a nivel mundial es de 69-90% dentro

de los cuales del 25-30% se producen en personas diabéticas cuya etología es *E. coli* y de un 15% por BLEE; según MINSA las infecciones urinarias ocasionadas por *E. coli* representan el 70% y las infecciones por BLEE de un 55% , además revela que existe un incremento de la resistencia bacteriana a diversos antibióticos de uso rutinario, lo que produce que las infecciones tratadas en consulta ambulatoria lleguen a la hospitalización supurando el 50 % en pacientes con problemas agravados por la baja sensibilidad de los antimicrobianos. Para el 2019 la prevalencia de ITU fue de 84% donde *E. coli* representa el 90%.⁵⁾

La diabetes mellitus en el Perú afecta a casi 2 millones de personas y es la décimo quinta causa de morbi - mortalidad lo que representa una prevalencia de 6.1% entre los 20 a 79 años para el 2016; en el 2018 la prevalencia fue de 3 143 600 casos de DM2, indicando que existe una clara tendencia en el incremento de esta enfermedad, su aumento también agrega mayor susceptibilidad a estas personas a infecciones urinarias esto explicado en diversos estudios, los cuales también indican una clara relación entre diabetes mellitus e infecciones urinarias con una prevalencia 26-43%, principalmente en mujeres cuya tendencia a desarrollar la enfermedad es 2-3 veces superior a la detectada en la población general. La prevalencia del 2019 es de 8.4% mayor a la del 2018 es decir, 1 de cada 12 personas tiene Diabetes mellitus.⁽⁶⁾

La Organización Panamericana de Salud (OPS), puntualizó que las infecciones del tracto urinario se producen con alta frecuencia en personas diabéticos que, en la población general, con un riesgo relativo de 1,5 a 4 según el patógeno encontrado; además precisó que entre los factores de riesgo que benefician la incidencia de infecciones del tracto urinario en diabéticos son : género, cantidad de glucosa en sangre y orina, edad avanzada, alteración

immune, modificación del urotelio y disfunción neurológica aguda o crónica de la vejiga como los más importantes dentro de las infecciones urinarias desarrolladas en la comunidad y en el ámbito hospitalario.⁽⁷⁾

Estudios realizados por la OMS sobre la clínica, epidemiología etiológica y tratamiento de las ITU (Infección del Tracto Urinario) en diabéticos han identificado que estos son análogos a los de la población general, lo que ha traído a correlación que la diabetes mellitus ya no sea considerada como un factor de riesgo o criterio de definición de ITU en diabéticos sino como factor decisivo para el desarrollo de complicaciones como cistitis enfisematosa, abscesos renales, necrosis papilar renal, pielonefritis xantogranulomatosa y enfisematosa, con una mortalidad alrededor del 40%. Así mismo se hace hincapié que ambas enfermedades relacionadas entre sí hayan desarrollado problemas que tienen que ver directamente con el éxito terapéutico y, por ende, tratamientos largos, así como una alta frecuencia de microorganismos resistentes tales como enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC- β -lactamasas, carbapenemasas y resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos.⁽⁸⁾

1.2. Formulación del problema

¿Existe efecto inhibitorio del extracto de *Plantago major* y *Allium cepa* en *Escherichia coli* *betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos?

1.3. Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar el efecto inhibitorio de *Plantago major* “Llantén” y *Allium cepa* “Cebolla” en *Escherichia coli* *betalactamasa de espectro extendido* aislada de urocultivos de pacientes diabéticos.

Objetivos específicos:

- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *E.coli* BLEE frente a Nitrofurantoína aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *E.coli* BLEE frente a Amikacina aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *E.coli* BLEE frente a Meropenem aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Determinar el efecto inhibitorio in vitro del extracto etanólico de *Plantago major* “Llantén” en cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Determinar el efecto inhibitorio in vitro del extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla” en cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Determinar el efecto inhibitorio in vitro de la mezcla de los extractos etanólicos de *Allium cepa* “Cebolla” y *Plantago Major* “Llantén” en cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- Comparar los perfiles in vitro de susceptibilidad de *E. coli* BLEE con Nitrofurantoína, Amikacina y Meropenem y con los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “cebolla” y la mezcla de ambos extractos.

1.4. Hipótesis

H0: No existe efecto inhibitorio de *Plantago major* y *Allium cepa* sobre cepas de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido.

H1: Si existe efecto inhibitorio de *Plantago major* y *Allium cepa* sobre cepas de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Durán, en el año 2018 en Chile, estudió la “Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario en los pacientes del servicio de Medicina Interna de la Clínica Las Condes en Santiago de Chile” y concluyó que la resistencia antimicrobiana es un problema global creciente, cuyas consecuencias afectan a pacientes que cursan con cuadros de ITU por diversos agentes etiológicos que producen mayor morbilidad sin un tratamiento adecuado, más aún si no se puede evitar la exposición innecesaria a antibióticos, para lo cual es necesario realizar un diagnóstico oportuno, así como elegir y ajustar la dosis del tratamiento.⁽⁹⁾

Gordillo-Altamirano en el año 2018, en Ecuador, realizó un estudio sobre el “Perfil de resistencia de uropatógenos en pacientes con diabetes en Quito, Ecuador”, inquietante panorama, donde trabajaron con 42 urocultivos con bacteriuria sintomática, trabajada en antibiogramas en agar Mueller-Hinton utilizando el procedimiento Kirby-Bauer de difusión de discos, los cuales reportaron diferentes microorganismos patógenos como *Escherichia coli* como agente etiológico predominante; además *Klebsiella oxytoca* y *Enterococcus spp.* Así mismo los resultados de la lectura de antibiograma fueron que *E. coli* presenta resistencia a ampicilina en más del 50%, a trimetoprim/sulfametoxazol, resistencia del 20% y resistencia a ciprofloxacino de 56.8%, aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) presentaron baja resistencia (19.4 y 3.6%, respectivamente), por último el 72.5% de cepas de *E. coli* fueron resistentes a múltiples fármacos lo que es un hallazgo temible ya que las infecciones causadas

por *Enterobacteriaceae* multidrogorresistentes se relacionan con mayor morbimortalidad.⁽¹⁰⁾

Palacios, en el año 2018, en Perú, investigó sobre “Expresión fenotípica de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima- Perú entre los años 2012-2016”, realizando una tesis de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo usando el análisis documental, recopiló los resultados de la base de datos del servicio de infectología del HNAL; con una población de 930 muestras, identificándose 4 fenotipos de betalactamasas, dentro de las cuales la de mayor prevalencia fueron las BLEE con 61,3%, determinada por *Escherichia coli* 70%, *Klebsiella pneumoniae* 12% y *Pseudomonas aeruginosa* 7%, siendo para BLEAs, Carbapenemasas y AmpC el 30.4%, 5.3%, 2% respectivamente; la especie con mayor expresión de carbapenemasa: *Pseudomonas aeruginosa* 65.3%. Además se identificó que las enterobacterias BLEE (+) tienen alta sensibilidad a Ciprofloxacino (89.1%), y Amikacina (70%); siendo en las AmpC (+) mayor la sensibilidad a Amikacina (94.7%) y Gentamicina (68.4%); y en las Carbapenemasa (+) a Ciprofloxacino (91.8%) y a Amikacina 89.8% y Gentamicina 73.5%. concluyendo que existe una relación clínica positiva entre factores de riesgo y perfil de sensibilidad al momento de prescribir la terapia antibiótica correspondiente.⁽¹¹⁾

Fiestas, en el año 2018, en Perú, en su tesis sobre “Extracto hidroalcohólico de *Plantago major* y su efecto antibacteriano sobre cultivos de *Streptococcus pyogenes* estudios in vitro”, que tuvo como población a la comunidad de Marcahuasi, se identificaron los metabolitos alcaloides, flavonoides, taninos, compuestos fenólicos y

cumarinas, realizándose cromatografía del extracto *Plantago major* hidroalcohólico, se utilizó *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 como cepa patógena, se evaluó la actividad antibacteriana por el método de difusión en agar y se concluyó que el extracto *Plantago major* hidroalcohólico en concentración de 50 % tiene poca actividad antibacteriana, la de 75 % moderada actividad antibacteriana y al 100 % se acreditó buena actividad antimicrobiana por lo que la concentración al 100 % la que presentó superiores resultados en la medida de los halos de inhibición frente a los cultivos de *Streptococcus pyogenes*.⁽¹²⁾

Ramos, en el año 2018, en Perú, realizó un estudio “ Efecto in-vitro del extracto acuoso de *Allium cepa* – “cebolla” sobre cultivos de *klebsiella pneumoniae*, *pseudomona aeruginosa* y *escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee)”, realizó un estudio cuantitativo con enfoque experimental, con una población conformada por 3 cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* control y BLEE que brindó el Laboratorio de Microbiología de la Universidad San Martín de Porres, utilizándose el extracto acuoso de cebolla morada (*Allium cepa*) a concentraciones al 25%, 50%, 75% y 100%, los resultados obtenidos fueron que la *Allium cepa* produjeron un halo de inhibición total en las cepas control y BLEE de *E. coli*; para *K. pneumoniae* los halos de inhibición solo se desarrollaron en las cepas control y para *P. aeruginosa* no hubo ningún efecto inhibitorio., así mismo la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para *E. coli* BLEE es 65 mg/ml y su concentración Mínima Letal (CML) es 130 mg/ml; concluyendo que el extracto acuoso de *A. cepa* presentó gran actividad inhibitoria sobre los cultivos de *E. coli* BLEE, aunque dependiente de la concentración utilizada.⁽¹³⁾

2.2. Bases teóricas

Resistencia bacteriana es la capacidad de un microorganismo de soportar condiciones físicas, químicas y biológicas adversas, debido a su gran capacidad de adaptación, haciendo uso de mecanismos de resistencia natural o intrínseca donde las bacterias carecen de blanco ante un antibiótico y la resistencia adquirida la cual es la más importante desde un punto de vista clínico, provocada por la modificación de la carga genética bacteriana, apareciendo por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética los cuales inactivan a los antibióticos por medio de enzimas, modificación del punto diana o alteración propia de la bacteria.⁽¹⁴⁾

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de amplio espectro que en la actualidad presentan un grave problema, ya que al ser el grupo de antimicrobiano más usado en la práctica clínica, las bacterias han desarrollado 3 sistemas o mecanismos totalmente independientes que actúan formando una sinergia interrelacionada de resistencia bacteriana los cuales son: modificación del sitio diana, alteración de la membrana externa o de la permeabilidad de membrana y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas).⁽¹⁵⁾

- Alteración de la permeabilidad de membrana se debe la disminución de la expresión de porinas, importante en la unión con diferentes tipos de betalactamasas.⁽¹⁵⁾
- Modificación del sitio diana de acción: cambio en la expresión de un gen codificador del sitio diana del betalactámico (PBP), codificándose genes diferentes principalmente el gen *mecA* que produce resistencia en todos los betalactámicos sobretodo al estar su regulación mediada por plásmidos.⁽¹⁵⁾
- La formación de genes mosaico que se producen al unirse fragmentos de material

genético de otro microorganismo produciendo la transformación y recombinación homóloga generando genes en parches homologas a la existentes; un ejemplo es el PBP de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y las PBP modificadas de *Neisseria gonorrhoeae*, donde se han detectado fragmentos con secuencias de alta homología con las PBP de b-lactámico. ⁽¹⁵⁾

- Hidrólisis enzimática o producción de enzimas inactivantes: mecanismo implicado en la inactivación de los a través de la acción de enzimas (betalactamasas), siendo el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos. ⁽¹⁵⁾

Escherichia coli es una de las bacterias más comunes de la microbiota intestinal; es un comensal del intestino humano a las pocas horas del nacimiento y es aislada en varias enfermedades, es una bacteria gran negativa anaerobia facultativa, que no forma esporas, presenta flagelos peritricos lo que le permite movilidad, mide alrededor de 0.5 µ de ancho por 3 µ de largo, catalasa positivos, oxidasa negativa, además de reducir nitratos a nitritos, fermenta glucosa y lactosa produciendo gas. ⁽¹⁶⁾

En su estructura antigénica:

- Antígenos somáticos o antígenos O: cadenas de polisacárido del LPS (Lipopolisacárido) capsular presentes en las bacterias gramnegativas; otorga especificidad serológica. ⁽¹⁶⁾
- Antígenos flagelares o antígenos H: proteínas localizadas en los flagelos. ⁽¹⁶⁾
- Capsulares o antígenos K: se encuentran en cepas con capsula, constituyen una barrera defensiva disminuyendo la capacidad de los anticuerpos para unirse a la bacteria, son un factor de virulencia fundamental porque impide la fagocitosis. ⁽¹⁶⁾

Existen varias cepas de *E. coli* que provocan enfermedades en el ser humano, debido a su marcada patogenicidad definida por antígenos superficiales y toxinas que actúan sobre sus fimbrias brindándole alta capacidad de adherencia celular, los antígenos O y K cuyas propiedades antifagocitarias e inhibidoras de sustancias bactericidas son responsables de la virulencia de las cepas invasivas, así mismo la formación de endotoxinas ligadas al lipopolisacarido de membrana producen acción pirógena dando como resultado alteraciones vasculares que se producen en las infecciones generalizadas y por último la síntesis de exotoxinas dada por la presencia de plásmidos (plásmidos Ent), que a su vez pueden producir genes asociados con la capacidad de adherencia y otras propiedades como la fabricación de colicinas, hemolisinas que finalmente son usadas como mecanismos de resistencia antibiótica por la propia bacteria.⁽¹⁷⁾

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se identifican entre 1983 y 1986 por el uso intensivo de antibióticos como cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam, las BLEE representan a una familia productoras de enzimas a través de mutaciones puntuales desarrolladas por cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.* Y *Enterobacter spp.* e incluso bacterias no fermentadoras como *P. aeruginosa*.⁽¹⁵⁾

Escherichia coli llega a producir enzimas betalactamasas cromosómicas o extra cromosómicas (mediadas por plásmidos), las cuales confieren resistencia a los betalactámicos a excepción de las cefamicinas y a los carbapenémicos; además los plásmidos que codifican BLEE presentan genes de resistencia llamados transposones a otros antibacterianos como aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol, produciendo un fenómeno de resistencia cruzada altamente eficaz por lo cual el tratamiento de infecciones

producidas por estas cepas son difíciles de eliminar, además la resistencia a las fluorquinolonas representa el 10% debido a la formación de enzimas que alteran los genes cromosómicos.⁽¹⁸⁾

La diabetes es una enfermedad endocrinológica y metabólica caracteriza por el aumento de la glicemia, siendo consecuencia de la alteración en la secreción y /o acción de insulina, la cronicidad de la hiperglicemia en la DM se asocia a lesiones multiorgánicas teniendo como órganos blanco a los ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos, produciendo enfermedades como retinopatía, nefropatía diabética, neuropatías entre otras, lesión crónica provocada por la perenne elevación de glucosa en sangre provoca una tendencia en alza de infecciones en los pacientes diabéticos, siendo esta 3 a 4 veces más elevada en mujeres diabéticas quienes desarrollan bacterias asintomáticas a comparación de los hombres.⁽⁷⁾

La mayor incidencia de ITU en diabéticos son en aquellos con enfermedad avanzada, causado por las complicaciones y altos niveles de hemoglobina glicosilada, identificando a la diabetes mellitus como criterio independiente de infección urinaria nosocomial; por lo cual la terapéutica utilizada es la de amplio espectro, causando mayor resistencia.⁽⁷⁾

Las infecciones del tracto urinario (ITU) caracterizada por la proliferación de microorganismos patógenos los cuales infestan e infectan el aparato urinario provocando menoscabo de la función renal a largo plazo, así como ser la puerta de entrada de bacteriemias, sepsis de foco urinario que deterioran al paciente e incrementan su morbimortalidad. Por lo general la infección bacteriana del tracto urinario proviene de bacterias propias del tracto intestinal, siendo las más frecuentes por ende los las

Enterobacterias, cuyo representante más importante es *Escherichia coli* que interviene en el 80% de las infecciones urinarias en pacientes de cualquier edad y sexo; así mismo la frecuencia de ITU comunitaria, extrahospitalaria, además de pacientes con patologías inmunodepresoras o sometidos a instrumentación es creciente. .⁽¹⁹⁾

La infección urinaria se produce por 3 vías; la ascendente es decir los gérmenes ingresan al tracto urinario desde la uretra distal y este tipo de mecanismo el más frecuente, además es el mecanismo más importante de ITU en mujeres sobre todo por la colonización de *Escherichia coli*; otra vía de ingreso es la hemática dada por la existencia de enfermedades generalizadas como sepsis, un tercer mecanismo es el producido por vía linfática, aunque es muy rara.⁽¹⁹⁾

En la ejecución del estudio se enfrentó cepas de *Escherichia coli* BLEE a 3 fármacos: nitrofurantoína, Amikacina y meropenen que serán descritos a continuación:

Nitrofurantoína: nitrofurano antibacteriano utilizado contra microorganismos gram-negativos y algunos gram-positivos; su principio activo está dado por la formación de un grupo nitro (NO₂) unido a un anillo heterocíclico de 2 carbonos; su mecanismo de acción bacteriostática es inhibir la acetil-coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impide la formación de la pared celular, su acción depende de la acidez de la orina, sin embargo, también ejerce acción bactericida en altas concentraciones; es sensible a dosis bajas sobre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria*, y *Staphylococcus epidermidis*, sin embargo las enterobacterias, *Klebsiella* y cepas resistentes requieren dosis

altas; en patógenos sensibles se requiere concentraciones inhibitorias de hasta 25 µg/ml, mientras que en gérmenes resistentes se requiere de 100 µg/ml o más.⁽²⁰⁾

Su farmacocinética inicia post su administración vía oral, de absorción rápida, con una biodisponibilidad que aumenta con el consumo de alimentos, circula unida a proteínas plasmáticas (60%), vida media de 20 minutos; 2/3 del fármaco es rápidamente metabolizados principalmente en el hígado y en casi todos los tejidos; es excretada por la orina en su mayoría de forma activa (inalterada) y el resto como metabolitos menos activos; atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. Contraindicación: hipersensibilidad al fármaco o si presentan una alteración importante de la función renal. Reacciones adversas: gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), polineuritis, exantema, hepatitis crónica, ictericia colestásica.⁽²⁰⁾

,

Amikacina: antibacteriano aminoglúcido de amplio espectro sobretodo para infecciones por gram negativos resistentes, su principio activo es el compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con amino azúcares cíclicos unidos por enlaces glicosídicos; su acción bactericida esta mediada al inhibir la síntesis proteica de la bacteria, actúa a nivel intracelular acoplándose de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, interfiriendo con el complejo de iniciación en la formación de péptidos, induce lecturas erróneas del modelo ARNm durante la translocación disminuyendo la síntesis proteica y por ultimo degrada los polisomas en monosomas no funcionales.⁽²⁰⁾

Su farmacocinética viene determinada por su escasa liposolubilidad y poca capacidad de atravesar las barreras corporales, tiene varias vías de administración (oral, intramuscular e

intravenosa), circulan unidas a la albumina (menor 10%), no se metaboliza en el organismo, su vida media es de 2 a 3 horas, es excretado principalmente por la orina (80-90%) y vía biliar. Sus principales reacciones adversas son la ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular.⁽²⁰⁾

Meropenem: antibiótico bactericida semisintético perteneciente a los carbapenemos, cuyo principio activo es el azufre endocíclico del anillo betalactámico está sustituido por un grupo metileno utilizado por vía intravenosa, su acción es inhibir la formación de la pared celular, provocando la lisis bacteriana. En su farmacocinética nos indica que se absorbe en varios tejidos, cruza la barrera placentaria, líquido amniótico, bilis, etc; se distribuye unido a proteínas plasmáticas, tiene una vida media de 1 hora; se excreta por orina como metabolitos inactivos. Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco u otras drogas de la misma clase, anafilaxia a beta-lactámicos. Reacciones adversas: flebitis, dolor en el sitio de inyección, fiebre, rash cutáneo, hipotensión transitoria, diarrea, etc.⁽²⁰⁾

En el desarrollo de la investigación in vitro también se utilizó los extractos etanólicos de *Plantago major* y *Allium cepa*.

Plantago major (llantén): Las hojas contienen taninos, glucósido cromogénico iridoide denominado aucubósido (aucubina) y otro glucósido llamado catapol que actúan como principio activo ejerciendo acción catabólica de las proteínas de la pared celular bacteriana y produce hidrólisis formando un dialdehído que actúa como bactericida desnaturalizando las proteínas de membrana nuclear de las bacterias, además contiene mucílagos, ácidos fenil-carboxílicos, cumarina, pectina, sales minerales silícicas, potásicas y de zinc, esteres

osídicos del ácido caféico y flavonoides, azúcares reductores y no reductores; aparte de su acción antibiótica también tiene acción antiinflamatoria, diurética, astringente, antihemorrágica, antialérgica, expectorante, hipocolesteronizante por lo que es utilizada ancestralmente en enfermedades como gastroenteritis, faringitis, bronquitis y procesos infecciosos renales (Cistitis, pielonefritis), así como también en procesos hematóxicos y metrorragias.⁽²¹⁾

***Allium cepa* (cebolla):** Planta bulbosa, herbácea, oriunda de zonas templadas de Asia Occidental y Palestina. Sus principios activos están dados por el aceite esencial rico en azufre (cepaenos), S-óxido de 2-progenetol (lacrimógeno), propanal, 4,5 ditiooctano, Fructosanos, flavonoides (quercetol), enzimas (peroxidasas, fosfatasa y pectinesterasas), fitoesteroles (estigmasterol, B-sitosterol), aminoácidos azufrados, ácidos fenil-carboxílicos (ácidos caféico y clorogénico), aldehído tiopropiónico, sales minerales (sodio, potasio, hierro, calcio, fósforo, azufre, fluor) y pectina; que ejercen acción bactericida, además de ser diurético, clorúrico, antifúngico, hipocolesteremiante, hipolipemiante, anticoagulante, broncodilatador y antihelmíntico; utilizado en procesos inflamatorios de la conjuntiva, mucosa nasal, faringe, laringe, salpingitis y otitis media y en la neuritis paroxística que se producen en las amputaciones.⁽²²⁾

III. METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño de investigación

- **El enfoque de la investigación:** Cuantitativo

- **La finalidad de la investigación:** Básica
- **El alcance de la investigación:** Relacional
- **El periodo en el que se capta la información:** Prospectivo
- **El periodo en el que se realiza la investigación:** Longitudinal
- **El tipo de inferencia de la investigación:** Hipotético – deductivo
- **Diseño de la investigación:** Cuasi Experimental

b. Población, muestra y muestreo

La población estudiada estuvo constituida por las 753 cepas de *Escherichia coli* obtenidas de urocultivos de pacientes diabéticos con infección del tracto urinario, de los servicios de consultorio externo y emergencia durante los meses de marzo 2019 – enero 2020.

La muestra estudiada estuvo constituida por 90 cepas de *Escherichia coli* BLEE positivas aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos con infección del tracto urinario, de los servicios de consultorio externo y emergencia durante los meses de marzo 2019 – enero 2020.

La muestra de estudio se determinó mediante la siguiente formula:

$$N Z^2 PQ$$

$$n = \frac{N Z^2 PQ}{(N-1) E^2 + Z^2 PQ}$$

$$(N-1) E^2 + Z^2 PQ$$

$$753(1.96)^2 (0.50) (0.50)$$

$$n = \frac{753(1.96)^2 (0.50) (0.50)}{(753-1) (0.05)^2 + (1.96)^2 (0.50) (0.50)}$$

$$(753-1) (0.075)^2 + (1.96)^2 (0.50) (0.50)$$

$$n= 86.093$$

En este estudio para determinar el tamaño de muestra se asumió un nivel de confianza del 95% ($Z=1.96$), una precisión del 7.5% ($E=0.075$). Como no se conoce con exactitud la proporción de positivos de *Escherichia coli* BLEE en la población se está asumiendo un valor de $P=0.5$. En este estudio se está trabajando con un tamaño de muestra de 90 cepas.

c. Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- Cepas de *Escherichia coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos con infección del tracto urinario, de los servicios de consultorio externo y emergencia.
- Urocultivos positivos para *Escherichia coli* BLEE de pacientes sin tratamiento antibiótico mínimo 7 días antes.

Criterios de exclusión:

- Cepas de *Escherichia coli* BLEE aisladas urocultivos positivos de pacientes pediátricos.
- Cepas de *Escherichia coli* BLEE aisladas de urocultivos positivos de pacientes gestantes.
- Urocultivos positivos para *Escherichia coli* BLEE de pacientes que estén recibiendo tratamiento antibiótico.

d. Variables de estudio y su operacionalización

VARIABLE	INDICADOR	SUBINDICADOR	ESCALA
Variable Independiente: Extracto Plantago major	Halo de inhibición	Resistencia: < 8	Nominal
		Sensible >= 8	
Extracto Allium cepa Mezcla de extractos	Halo de inhibición	Resistencia: < 8	Nominal
		Sensible >= 8	
		Resistencia: < 8	
		Sensible >= 8	
Variable Dependiente: Nitrofurantoína Amikacina Meropenem	Halo de inhibición	Resistencia: <= 14mm	Nominal
		Sensibilidad: >= 17mm	
	Halo de inhibición	Resistencia: <= 14mm	Nominal
		Sensibilidad: >= 17 mm	
	Halo de inhibición	Resistencia: <= 19mm	Nominal
		Sensibilidad: >= 23 mm	

e. Métodos, técnicas y procedimientos

Material Biológico:

- Cepa de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido de urocultivos positivos de pacientes diabéticos de los servicios de emergencia y consultorio externo aisladas en el laboratorio del Hospital Regional de Lambayeque.
- 4 kilos de *Plantago major* (llantén) y 2 kg de *Allium cepa* (cebolla).

Material No Biológico:

- Cajas Petri, discos de antibióticos, mortero, pipetas.
- Equipos: Cámara de bioseguridad de microbiología, estufa.
- Técnicas e Instrumentos: La técnica a utilizar será la observación. Se utilizó instrumentos como: cuaderno de registro de urocultivos, cámara fotográfica.

Métodos y Procedimientos

- Identificación de urocultivos positivos para *Escherichia coli* BLEE de pacientes diabéticos de los servicios de consultorio externo y emergencia.
- Obtención de cepa de *Escherichia coli* BLEE de urocultivos positivos aislada por el personal de laboratorio del Hospital Regional de Lambayeque.
- Obtención de extracto de *Plantago major* “llantén” y *Allium cepa* “cebolla roja” en el laboratorio de investigación de la Universidad Particular de Chiclayo.

1° FASE

Extracto etanólico de *Plantago major* – “Llantén”

A. Tratamiento y obtención del extracto etanólico de *Plantago major* “llanten”²³

a) Tratamiento:

- Se utilizó 500 gr de hojas frescas de *Plantago major* “llanten” y se procesó utilizando guantes esterilizados y se colocaron en un recipiente limpio para ser lavados con abundante agua.
- Después se procedió a la desinfección con 2 ml de lejía (Clorox) en 1 litro de agua.

b) Obtención del extracto puro:

- Después del tratamiento las hojas de *Plantago major* “llantén” las hojas fueron trituradas en un mortero estéril, posterior a su filtración el producto obtenido fue el extracto puro.

Extracto etanólico de *Allium cepa* - “Cebolla roja”

A. Tratamiento y obtención del extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla roja”²³

a) Tratamiento

- Se utilizó 500 gr de catáfilas de *Allium cepa* “cebolla roja”, así mismo se procedió usando guantes esterilizados y se colocaron en un recipiente limpio para ser lavados con abundante agua.
- Después se procedió a la desinfección con 2 ml de lejía (Clorox) en 1 litro de agua.

b) Obtención del extracto puro:

- Después del tratamiento las catáfilas de *Allium cepa* “cebolla roja” fueron trituradas en un mortero estéril, posterior a su filtración el producto obtenido fue el extracto puro.

B. Preparación de Solución Madre del extracto *Plantago major* “llantén” y *Allium cepa* “cebolla roja”²³.

- En un recipiente esterilizado se colocó 50 mL de extracto puro de *Plantago major* “llantén” y se adicionó 50 ml de alcohol al 75%; de esta manera se obtuvo una solución madre al 100 %.
- En un recipiente esterilizado se colocó 50 mL de extracto puro de *Allium cepa* “cebolla roja” al cual se le adicionó 50 mL de alcohol al 75%; de esta manera se obtuvo una solución madre que contiene 100 %.

2° FASE

A.- Determinación del efecto inhibitorio in vitro de *E.coli* BLEE a Amikacina Meropenem, Nitrofurantoína y el extracto etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa*.

(24)

1.- Preparación de discos de susceptibilidad

- Se utilizó papel filtro del cual se obtuvieron discos de 5 mm de diámetro con ayuda de un perforador, que luego serán esterilizados en autoclave.
- Se dejaron secar en horno a 60°C por 24 horas.
- Posteriormente los discos se embebieron en la solución madre del extracto etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa* se dejaron en reposo por 5 minutos luego se realizó la prueba de susceptibilidad.

2.- Preparación y estandarización de la suspensión bacteriana.

- Se utilizó cepas aisladas en el laboratorio del hospital, que fueron sembradas en

caldo nutritivo y se incubaron a una temperatura de 37°C por 24 horas.

- La estandarización de la suspensión bacteriana se realizó según el método descrito por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la densidad poblacional es igual al tubo N° 0.5 del Nefelómetro de Mac Farland (1.5 x 10⁸ bacterias/mL), para lo cual se empleó como control el método cuantitativo en placa.
- Se colocó los discos de sensibilidad de los antibióticos: Amikacina, Meropenem y Nitrofurantoina en la placa de antibiograma.
- Posteriormente se llevaron las placas a incubación a 37°C por 24 horas. Transcurrido el tiempo se midieron los halos de inhibición (mm), registrando la medida para cada una de las cepas.

B.- Determinación del efecto inhibitorio in vitro del extracto etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa*.⁽²⁴⁾

1.- Preparación de discos de susceptibilidad

-Se utilizó papel filtro del cual se obtuvieron discos de 5 mm de diámetro con ayuda de un perforador, que luego serán esterilizados en autoclave.

- Se dejaron secar en horno a 60°C por 24 horas.

-Posteriormente los discos se embebieron en la solución madre del extracto etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa* se dejaron en reposo por 5 minutos luego se realizó la prueba de susceptibilidad.

2.- Prueba de susceptibilidad bacteriana según el método modificado de difusión de Kirby Bauer.⁽²⁴⁾

- En placas Petri previamente esterilizadas se sirvió 10 mL de agar Müller Hinton, se dejó solidificar y se realizó el control de esterilización llevándolas a incubación a 37 °C por 24 horas.
- Luego se introdujo un hisopo esterilizado dentro del inóculo estandarizado, eliminando el exceso por rotación firme contra la pared interna del tubo.
- El inóculo se sembró superficialmente por estría en tres direcciones diferentes, con el fin de cubrir toda la superficie del agar, luego se dejó secar durante cinco minutos y se colocaron los discos impregnados con el extracto etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa* a una distancia de 15 -20mm.
- Se colocaron los discos de sensibilidad ya preparados.
- Posteriormente se llevaron las placas a incubación a 37°C por 24 horas. Transcurrido el tiempo se midieron los halos de inhibición (mm), registrando la medida para cada una de las cepas.

f. Análisis y procesamiento de datos

Se elaboró un registro de observación del perfil de susceptibilidad de las cepas de *E. coli* BLEE para los antibióticos y extractos utilizados en la investigación, ejecutándose la medición de los halos de inhibición obteniendo la sensibilidad, resistencia e intermedio.

La hipótesis fue contrastada utilizando 2 tablas elaboradas por la NCCLA ⁽²⁵⁾ comparando los diámetros del halo de inhibición y fijando criterios de calificación como: sensible (S), intermedia (I), y resistente (R) según registre la tabla en el anexo 1.

Así mismo la contrastación de los halos de inhibición para las plantas se realizará utilizando la escala de Durafourt⁽²⁶⁾ con patrones estandarizados a nivel mundial. Anexo 2

Para el análisis estadístico de los datos se realizó tablas de frecuencias absolutas y relativas porcentuales de los diferentes fármacos y extractos estudiados.

Para Comparar los perfiles in vitro de susceptibilidad de *E. coli* BLEE con Nitrofurantoína, Amikacina y Meropenem y con los extractos etanólico de *Plantago major* y *Allium cepa* y a la mezcla de ambos extractos, se realizó prueba de hipótesis estadísticas para proporciones entre cada extracto y cada fármaco, asumiendo un nivel de significancia del 5%.

Para el procesamiento de los datos se ha utilizado el programa estadístico: SPSS24.

g. Consideraciones éticas

- Al investigar, debe prestarse atención a los factores que perjudican el medio ambiente y debe cuidarse el material biológico que se utilizará en los experimentos.
- El o los investigadores deben regirse por los protocolos de bioseguridad, para salvaguardar el medio ambiente y al investigador al manipular las cepas al realizar en la investigación.
- La investigación en medicina se justifica cuando existen probabilidades razonables de que la población, en la que se realiza la investigación se beneficiará de sus resultados.
- Se debe respetar el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad, para lo cual debe tenerse en cuenta precauciones para salvaguardar la intimidad de los individuos, confidencialidad de la información y disminuir las

consecuencias de la investigación sobre los individuos.

- Los autores tienen plena libertad para la publicación de los resultados obtenidos en su investigación, siempre que sea bajo normas estrictas y protocolizadas.
- El proyecto fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Regional de Lambayeque.
- El proyecto fue aprobado y evaluado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Odontología (FAMO).

IV. RESULTADOS

Tabla N° 1: Halo de Inhibición por fármaco en cepa *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque

Halo de Inhibición	Fármaco					
	Nitrofurantoína		Amikacina		Meropenem	
	N	%	N	%	N	%
Sensible	59	65.6	63	70.0	87.0	96.7
Resistente	12	13.3	7	7.8	0.0	0.0
Intermedia	19	21.1	20	22.2	3.0	3.3
Total	90	100	90	100	90	100

Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

En la tabla N°1 se observa la susceptibilidad antimicrobiana a través del promedio y número absoluto de los diámetros de la zona de inhibición que se obtuvieron en las lecturas de los discos difusión, obteniéndose diferentes niveles de susceptibilidad antimicrobiana.

Tabla N° 2: Halo de Inhibición de *Plantago major*-Llantén, *Allium cepa*-Cebolla y Mezcla Extractos en cepa *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque

Halo de Inhibición	Plantago Major		Allium Cepa		Mezcla
	Extractos				
	N	%	N	%	N
		%			
Sensible	60	66.7	43	47.8	65
	72.2				
Resistente	7	7.8	16	17.8	10
	11.1				
Intermedia	23	25.6	31	34.4	15
	16.7				
Total	90	100	90	100	90
	100				

Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

La Tabla N° 02, muestra los valores absolutos y promedios de la medida de los diámetros de los halos de inhibición que se obtuvieron en las lecturas de los discos de difusión en una a concentración de solución madre al 100% de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén” con sensibilidad, *Allium cepa* “cebolla y la mezcla de ambos extractos etanólicos.

Tabla N° 3: Sensibilidad de *Plantago major*, Amikacina, Mezcla Extractos Versus Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen en cepa *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque

Fármaco	Valor de Z	Valor de p	Conclusión
Plantago Major vs. Nitrofurantoina	0.00000	1.00000	NO
Plantago Major vs. Amikacina	0.32050	0.74860	NO
Plantago Major vs. Meropenen	5.00083	0.00000	SI
Allium Cepa vs. Nitrofurantoina	1.36960	0.17090	NO
Allium Cepa vs. Amikacina	1.99860	0.45700	NO
Allium Cepa vs. Meropenen	6.41171	0.00000	SI
Mezcla Extractos vs. Nitrofurantoina	0.80500	0.42088	NO
Mezcla Extractos vs. Amikacina	0.16440	0.86940	NO
Mezcla Extractos vs. Meropenen	4.31870	0.00000	SI

Total

Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

La tabla N° 3, muestra que la sensibilidad de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “Cebolla” y la mezcla de ambos extractos no tienen el mismo efecto antibacteriano con Meropenen, caso contrario tienen el mismo efecto antibacteriano que Nitrofurantoina y Amikacina con un nivel de significancia del 0.05 ($p=0.05$).

Tabla N°4: Resistencia de *Plantago major*, Amikacina, Mezcla Extractos Versus Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen en cepa *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido aislada de urocultivos de pacientes diabéticos en el Hospital Regional de Lambayeque

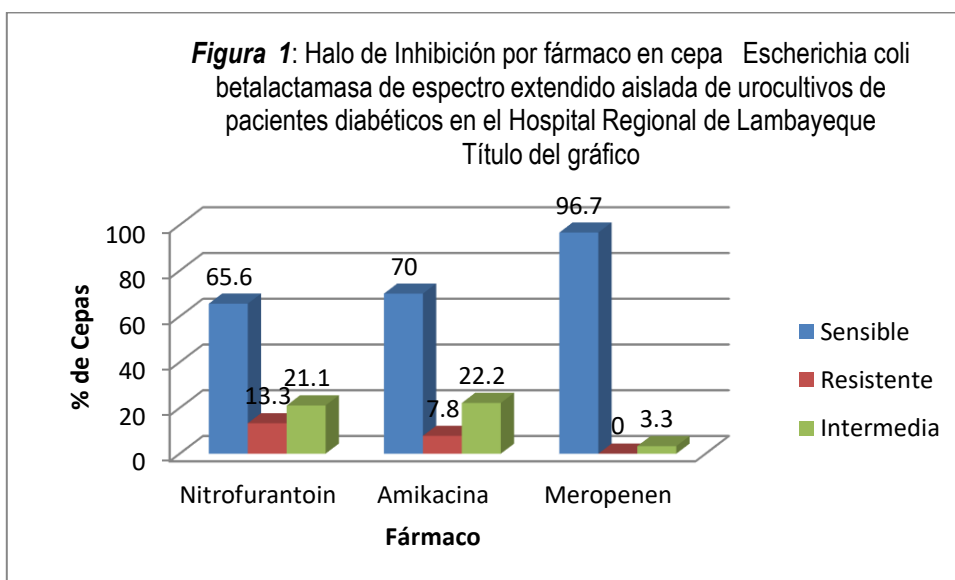
Fármaco	Valor de Z	Valor de p	Conclusión
Plantago Major vs. Nitrofurantoina	-1.21	0.2263	NO
Plantago Major vs. Amikacina	0.00	1.0000	NO
Plantago Major vs. Meropenen	2.70	0.0069	SI
Allium Cepa vs. Nitrofurantoina	0.82	0.4122	NO
Allium Cepa vs. Amikacina	2.01	0.0444	SI
Allium Cepa vs. Meropenen	4.19	0.00000	SI

Mezcla	Extractos	vs.	5.02	0.0000	SI
Nitrofurantoina					
Mezcla	Extractos vs.	Amikacina	5.99	0.0000	SI
Mezcla	Extractos vs.	Meropenen	7.52	0.00000	SI
Total					

Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

La tabla N° 4, representa la resistencia de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “Cebolla” y la mezcla de ambos extractos en relación a los antibióticos Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen, donde la resistencia de los extractos etanólicos es comparable a la resistencia que produce Amikacina y Meropenen con un nivel de significancia del 0.05 ($p=0.05$).

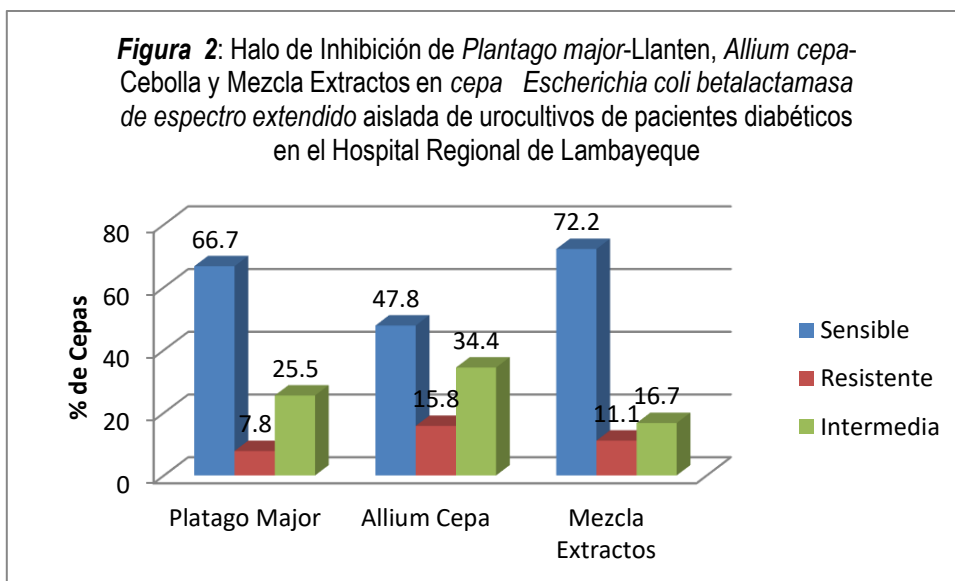
Figura N°1



Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

La Figura N°1, muestra el porcentaje de sensibilidad de *E. coli* BLEE A Nitrofurantoína, Amikacina y Meropenen a través del grafico de barras, siendo el de mayor porcentaje de inhibición el antibiótico Meropenen por ser de amplio espectro y la sensibilidad más baja dado por la Nitrofurantoína.

Figura N°2:



Fuente: Datos obtenidos de laboratorio

La figura N° 2, categoriza la sensibilidad de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “cebolla” y a la mezcla de ambos extractos etanólicos; siendo el de mayor porcentaje de inhibición la mezcla de ambos extractos etanólicos seguidos del extracto etanólico de *Plantago major* “Llantén” y con menor porcentaje de sensibilidad de *Allium cepa* perse.

V. DISCUSIÓN

La investigación que se realizó para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana, fue utilizando los antibióticos más comunes en la práctica clínica para las infecciones urinarias en nuestro medio, determinando la medida de los halos de inhibición y comparándolos con las tablas de NCCLA (ANEXO 1), que según estos estándares *Escherichia coli* *betalactamasa de espectro extendido* es muy sensible a Meropenem en un 96.3%, una sensibilidad intermedia del 3% y una resistencia 0% de una muestra de 90 cepas, con lo que podemos inferir que el antimicrobiano Meropenem es una excelente opción terapéutica en infecciones graves debido a que su acción terapéutica es amplio espectro por tener en su estructura anillo principal β -lactámico condensado con un grupo metilo en C1 y un grupo dimetilcarbamoilpirrolidintio en C2 que sustituye a la cadena lateral tio-alquílica del imipenem que incrementa su actividad bactericida⁽²⁷⁾; sin embargo se debe tener en consideración que debe ser utilizado con precaución para evitar la resistencia que a pesar que en nuestra investigación es de 0% la Asociación Interamericana de resistencia bacteriana indica que la resistencia a los Carbapenémicos es de un 3,5% en países de Latinoamérica⁽²⁸⁾; también se pudo determinar en los experimentos in vitro que el halo de inhibición de mayor diámetro es de 38mm; así mismo se comprobó la sensibilidad frente a Nitrofurantoina es de 65.6%, 21.1% sensibilidad intermedia y 13.3% de resistencia , observándose que su sensibilidad no es muy alta en comparación con los otros fármacos debido a que no alcanzan niveles séricos apropiados para tratar infecciones sistémicas por lo que es utilizado típicamente en la prevención de infecciones urinarias, según la asociación Interamericana de Resistencia bacteriana indica que la resistencia antibacteriana

es muy bajo (0.6-0.9%)⁽²⁷⁾ debido a que el uso de Nitrofurantoina ha quedado relegado por el uso de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de infecciones urinarias sobre todo las desarrolladas dentro de los hospitales.

Por último, la Amikacina tiene una sensibilidad de 70.0%, sensibilidad intermedia 22.2%, resistencia 7.8%, es considerado un aminoglucósido de gran espectro y utilizados contra bacterias que incluso son resistentes a otros aminoglucósidos.

La diferencia de promedios entre la sensibilidad de un antibiótico con otro como se muestra en la gráfica N°1 depende de factores que tienen que ver con sus características químicas, su espectro de acción, factores propios del paciente como la edad, el estado inmunológico o si presenta o no otra comorbilidad que de acuerdo a nuestra investigación los pacientes con Diabetes Mellitus presentan en gran proporción infecciones urinarias adquiridas en la comunidad por cepa *Escherichia coli* BLEE, por lo que se inicia su terapéutica con antibióticos de amplio espectro pero un punto importante es el uso indiscriminado de antibióticos produciendo que cada vez se utilicen antibióticos de mayor espectro como Meropenem (Carbapenem) como opciones terapéuticas ocasionado la aparición de cepas resistentes de bacterias ante diferentes patologías, incluso las que son adquiridas en la comunidad, porque a pesar que de forma natural las bacterias mutan y se transforman para ser capaces de resistir los efectos de los antibióticos logrando crecer y multiplicarse.

Al analizar La tabla N° 3, muestra que la sensibilidad de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “Cebolla” y la mezcla de ambos extractos no tienen el mismo efecto antibacteriano con Meropenem ya que éste es un antibiótico de amplio espectro que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana como otros

antibióticos betalactámicos. Es altamente resistente a la degradación por betalactamasas o cefalosporinas. Las resistencias pueden aparecer debido a mutaciones en las proteínas fijadoras de penicilina (en inglés PBP penicillin binding proteins), producción de o por resistencia a la difusión a través de la membrana externa bacteriana, sin embargo tienen el mismo efecto antibacteriano que Nitrofurantoína y Amikacina con un nivel de significancia del 0.05 ($p=0.05$) por lo que en in vitro podemos demostrar que hay sensibilidad de tal manera que sería una opción terapéutica.

En la actualidad la resistencia bacteriana que existe frente a las cepas de *Escherichia coli* BLEE aumenta las tasas de morbi -mortalidad, generado por el uso de antibióticos de amplio espectro como opciones terapéuticas empíricas sin hacer uso de cultivos y antibiogramas como herramientas útiles en la elección del fármaco idóneo para la eliminación de dicha bacteria; razón por la cual muchas de las terapias empíricas no surten el efecto deseado provocando muchas veces que la enfermedad avance y se agrave ya que por lo general no se tiene en cuenta que las infecciones urinarias son tan comunes, punto crítico no tomado en cuenta sobre todo por personal no médico que indican el inicio de la administración de terapia empírica creando resistencia través de la mutación de genes bacterianos ante antibióticos denominados de amplio espectro.

La investigación que se realizó utilizando el extracto etanólico de *Plantago major* “llantén” presentó una sensibilidad 66.7%, sensibilidad intermedia 25.6% y una resistencia del 7.8%, lo que nos indica actividad inhibitoria en las cepas estudiadas determinado por un halo de sensibilidad que superan los 20 mm; así mismo al enfrentar la cepa estudiada al extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla” presentando una sensibilidad de 47.8% (43), intermedia

34.4% (31) y resistencia del 17.8% (16)., lo que demuestra que existe una inhibición bacteriana que se pudieron observar en los halos de inhibición que superaban 16mm (Tabla N°2).

Al evaluar la sensibilidad de ambos extractos resulta indicar que altamente beneficiosa comparada con el uso de Nitrofurantoína y Amikacina ya que ambos pudieron inhibir varios sistemas enzimáticos que participan en la producción de la pared celular y en la síntesis proteica de la membrana nuclear de la cepa de *E. coli* BLEE, siendo la más importante la producida por el extracto etanólico de Plantago Major “Llantén” que como se observa tanto en la tabla como en el gráfico N°2 su inhibición fue mayor, esto explicado por la presencia de diferentes sustancias químicas como mucílagos, pectinas, flavonoides, taninos, un glucósido cromogénico iridoide denominado aucubósido (aucubina) y otro glucósido llamado catapol que actúan como principio activo de mayor relevancia en el proceso catabólico de las proteínas de la pared celular bacteriana convirtiéndolo en un excelente bacteriostático además de producir hidrolisis formando un dialdehído que actúa como bactericida que desnaturaliza las proteínas de membrana nuclear de las bacterias²⁸, por lo tanto podemos inferir que la acción bactericida del Plantago mayor bloquea la formación de la pared celular bacteriana como la síntesis proteica de la misma produciendo finalmente la muerte de la bacteria demostrando su efectivo bacteriostático y bactericida.

En cuanto al extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla”, formada por aminoácidos azufrados, (cepaenos, alicina), enzimas (peroxidasas, fosfatasas y pectinesterasas), ácidos fenil-carboxílicos (ácidos caféico y clorogénico), aldehído tiopropiónico, cuyo efecto es inhibir sistemas enzimáticos que contiene en su estructura enzimas de composición sulfhídrica alterando la acción patógena de las bacterias formando ureasa, colina estereasa,

hexocinasa, triosafosfatodeshidrogenasa, carboxilasas, adenosin trifosfatasa y β -amilasa que destruyen la formación proteica de la membrana nuclear bacteriana por lo que podemos inferir que el extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla” es un buen bactericida.⁽²⁸⁾

Las características químicas de los extractos etanólicos de las plantas estudiadas, han demostrado su gran poder bactericida y bacteriostático es comparable con los fármacos Nitrofurantoina y Amikacina, haciendo uso de estas sustancias cuyos componentes son similares e incluso homologas produciendo la destrucción de la pared celular de la bacteria, así como la desnaturalización de las proteínas de membrana y la transformación de genes codificadores bacterianos para que puedan ser degradados por los principios activos de los extractos acciones que también son provocadas por los antibióticos estudiados ante el ingreso de un patógeno al organismo.

Así mismo en el experimento in vitro también se determinó la sensibilidad antimicrobiana que tendría la mezcla de los extractos etanólicos de *Plantago major* “Llanten” y *Allium cepa* “cebolla”, encontrándose que existe una alta sensibilidad de 72.2% (comparable con la provocada por Meropenem y Amikacina; lo que demuestra la asociación de ambos extractos formando sinergia antibiótica capaz de inhibir la multiplicación bacteriana, debido que dentro de las propiedades químicas de ambos extractos existen similitudes tal como los flavonoides, sales minerales (potasio y zinc), resinas, esteroides, bases aminadas y compuestos azufrados y azúcares que al combinarse con el principio activo de cada extracto forman un efecto multiplicador evitando el crecimiento de las cepas *E. coli* BLEE in vitro, lo que nos indica que las propiedades antibacterianas de los extractos utilizados en esta investigación pueden emplearse como terapéutica efectiva en la disminución de

procesos infecciosos, además de tener propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes, antitúxicas, antihemolíticas y cicatrizantes, lo que lo hace un compuesto con alto potencial de comercialización, no solo por su fácil obtención y preparación, sino por su acción biológica, ayudando en el desarrollo de nuevas estrategias para disminuir y/o contener la resistencia antimicrobiana, implementando el uso de la fitomedicina como estrategia para incrementar la tasa de éxito en combatir la resistencia bacteriana combinando 2 o más compuestos con diferentes mecanismos de acción pero al mismo tiempo complementarios y compatibles, produciendo que la suma de la actividad antibacteriana sea mayor a la que se desarrollaría por separado, de modo que la presencia de uno potencie al otro por lo que se necesitaría menos dosis terapéutica para alcanzar el efecto inhibitor, disminuyendo posibles efectos adversos o citotóxicos que si podrían causar los fármacos convencionales.

En la última década, el consumo de extractos medicinales ha experimentado un incremento notable en el mundo, esto debido a estudios realizados en todo el mundo donde se demuestra la eficacia de los extractos de plantas en el tratamiento de ciertas patologías, se caracteriza a las plantas como un fármaco convencional debido a su comportamiento antibacteriano y la síntesis de sustancias químicas capaces de producir una actividad biológica o similar o incluso más potente que un fármaco sintético lo que nos lleva a contestarnos una pregunta importante ¿tenemos alternativas para combatir a las nuevas súper bacterias creadas por el uso indiscriminado de antibióticos químicos?, pues la respuesta es sí, a través del uso reglamentario y estandarizado de extractos medicinales, ya que desde antaño la formulación de fármacos antibióticos también han sido elaborados en base a plantas.

En la experimentación in vitro que se realizó hemos podido demostrar que existen ciertos beneficios en el uso de extractos medicinales (utilización de extractos etanólicos de *Plantago major* “Llantén”, *Allium cepa* “Cebolla y la mezcla de ambos extractos) tal como se puede observar en la Tabla N°3 donde se demostró que existe una sensibilidad similar comparable con los fármacos Nitrofurantoína y Amikacina con un nivel de significancia de 0.05; cuya interpretación nos muestra que los extractos al contener sustancias químicas complejas tienen una gran actividad biológica en los seres humanos, lo que se traduce en la inhibición del crecimiento de *E. coli* BLEE con similar o la misma potencia que lo harían los antibióticos modernos ya que los extractos de plantas medicinales tienen la capacidad de intervenir sobre el complejo ciclo celular, el crecimiento bacteriano y demás estructuras celulares y funciones metabólicas del microorganismos sin dañar el material genético celular; por tanto pueden ser utilizados en la lucha contra la sobre administración de antibióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) los medicamentos herbarios o fitomedicamentos se definen como: “productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal (extractos, jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante o combinaciones de éstos), en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales que contienen excipientes naturales e ingredientes activos, que no generan resistencia, además de favorecer la estimulación de mecanismos naturales de eliminación bacteriana y favorecen el funcionamiento y regeneración celular de diferentes tejidos y órganos, inhibir y disminuir el crecimiento de los microorganismos patógenos y

eleva las defensas del organismo humano, mientras que los antibióticos sintéticos suelen bajarlas, así como crear resistencia bacteriana por el uso en su fabricación de excipientes para estabilizar la molécula activa del fármaco, trayendo consigo también reacciones adversas con frecuencia a diferencia de los fitomedicamentos.⁽²⁹⁾

Finalmente se comparó la sensibilidad de los extractos etanólicos contra los antibióticos Nitrofurantoina, Amikacina y Meropenen, con lo que se pudo determinar que entre menor potencialidad tiene el fármaco tiene similitud en la sensibilidad de los extractos etanólicos frente a las cepas de *E. coli* BLLE sin embargo el fármaco Meropenen tiene una sensibilidad farmacológica muy superior a los extractos debido a su composición química y la interacción química con las células del organismo humano; así mismo la resistencia es comparable con la obtenida con los fármacos ya que al tener productos químicos análogos con los extractos medicinales se crea una equivalencia acción dependiente con las cepas de *E. coli* BLEE donde las bacterias formulan sus propias defensas ante los fármacos y los extractos en un porcentaje parejo; teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de los extractos son complejos.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que es necesario reconocer que a pesar de tener diversos y excelentes beneficios de los extractos etanólicos de las plantas, es también importante hacer hincapié en los riesgos de activar procesos que dañen las células, tejidos y órganos ya que el conocimiento químico, físico y de interacción planta – célula no ha sido estudiado a profundidad; a pesar de que existen plantas con excelente poder antibiótico directo, regenerador epitelial, antioxidante, zinc, potasio y otras sales que a la larga disminuyen considerablemente los procesos infecciosos sino también reducen los síntomas,

duración de hospitalización y de la enfermedad.

Finalmente, estudios como el que hemos realizado se hacen de suprema importancia en una sociedad donde la resistencia bacteriana se incrementa en todo el mundo y a pasos agigantados poniendo en peligro la salud de las personas, debido que infecciones comunes como ITU, neumonía, TBC, septicemias se vuelven difíciles de tratar evidenciándose en las altas tasas de resistencia antibiótica que presenta la OMS y las sociedades internacionales de vigilancia de resistencia bacteriana y no solo su tratamiento es difícil sino su identificación y los protocolos de acción; siendo el principal contribuyente la expedición de antibióticos sin receta médica, así como seguir erróneamente las instrucciones de uso y la poca adherencia al tratamiento antibiótico ; de tal que el conocimiento de las causas de esta resistencia y de sus factores riesgo nos ayudaría a protocolizar estándares de acción y de expedición de los mismo.

Es preciso mencionar que nuestro trabajo hubiera mayor representatividad si hubiéramos podido realizar los experimentos no solo in vitro sino también in vivo (animales) y poder identificar y caracterizar la acción de los extractos en un organismo vivo así como poder deducir las dosis a la que los extractos ejercerían su acción antibiótica, lamentablemente por la coyuntura actual no ha podido realizarse los experimentos en animales y se tuvo que determinar la acción farmacológica a través de la experimentación in vitro.

Lo que demuestra que nuestra investigación hace hincapié en que deben realizarse investigaciones en el área de la fitomedicina en tiempos modernos, de esta manera su empleo con fines curativos sería una práctica no sólo cultural sino también en el ámbito de

la medicina moderna.

VI. CONCLUSIONES

- ❖ El extracto etanólico de *Plantago* mayor “Llantén”, *Allium cepa* “Cebolla” y la mezcla de ambo extractos inhibe el crecimiento in vitro de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido formando halos de inhibición que superan los 16 mm lo que indica que su acción biológica es altamente eficaz como bactericida y bacteriostático sobre el germen patógeno estudiado.
- ❖ Se determinó que la Nitrofurantoína es un antibiótico bacteriostático con sensibilidad aceptable frente a *E. coli* BLEE aislada de urocultivos de los pacientes diabéticos.
- ❖ Se determinó que la Amikacina es un antibiótico bactericida de amplio espectro con alta sensibilidad frente a *E. coli* BLEE aislada de urocultivos de los pacientes diabéticos.
- ❖ Se determinó que Meropenem es un antibiótico bacteriostático y bactericida de amplio espectro con una sensibilidad muy alta frente a *E. coli* BLEE aislada de urocultivos de los pacientes diabéticos.
- ❖ Se determinó que el extracto etanólico de *Plantago* mayor “Llantén” presenta una sensibilidad medianamente alta frente a cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos

de pacientes diabéticos.

- ❖ Se determinó que el extracto etanólico de *Allium cepa* “cebolla” presenta una relativamente baja frente a cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- ❖ Se determinó que la mezcla de los extractos etanólicos de *Allium cepa* “Cebolla” y *Plantago Major* “Llantén” presentan una alta sensibilidad frente a cepas de *E. coli* BLEE aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos.
- ❖ Se determinó que existe inhibición bacteriana y susceptibilidad frente a cepas de *E. coli* BLEE por parte de los extractos etanólicos de *Plantago* mayor “Llantén”, *Allium cepa* “cebolla” y la mezcla de ambos extractos con una comparación equivalente en acción biológica de los fármacos Nitrofurantoína, Amikacina y Meropenem.
- ❖ Se acepta la hipótesis alterna (H_1); es decir, si existe efecto inhibitorio de *Plantago* mayor y *Allium cepa* sobre cepas de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido.

VII. RECOMENDACIONES

- ❖ La fitoterapia establece uno de los puntos más importantes en la medicina alternativa y su práctica constituye un área no controlada de las terapias farmacológicas, a pesar de presentar beneficios muy buenos para la salud, por lo

cual es necesario el estudio experimental in vivo de diferentes especímenes vegetales para la obtención de datos de su acción biológica sobre el ser humano.

- ❖ Se recomienda el aislamiento de los principios activos responsables de la acción antibacteriana de forma individualizada, para desarrollar alternativas nuevos antibióticos de origen natural y con la suficiente potencia para inhibir el crecimiento del germen patógeno.
- ❖ Se hace hincapié en que es de suma importancia reconocer por estudios in vivo la toxicidad, efectos adversos de los principios activos de los extractos etanólicos estudiados, así como determinarla dosis correcta; con la finalidad de comprobar la estabilidad de sus componentes frente agentes químicos y físicos presentes en los seres humanos, interacciones con fármacos convencionales que pueden interferir en la actividad antimicrobiana descrita en esta investigación.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- García Apac Coralith. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. Acta Med Per [Internet]. 2017 [13 de junio Del 2019]; 29(2): 309-317 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-591720120002000100
- 2.- OMS/OPS. Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo. Rev. OMS Pub [Internet]. 2018 [13 de junio Del 2019]; 19(2): 309-317 Disponible en: [https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/..](https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/)

3.- Castrillón Spitia Juan Daniel, achado-Alba Jorge Enrique M, Gómez Idarraga Stefania, Gómez Gutierrez Manuela, Remolina León Natalia, Ríos Gallego Juan José. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. Revista Infectio [Internet]. 2018 [14 de junio Del 2019]; 23(1): 45-51 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v23n1/0123-9392-inf-23-01-00045.pdf>

4.- Urquizo Ayala Guillermo, Arce Chuquimia Jackeline, Alanoca Mamani Gladys Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. Rev Med La Paz. [Internet]. 2018 [14 de junio Del 2019]; 24(2): 77-83 Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v24n2/v24n2_a12.pdf

5.- Valdez Fernandez Baca L. Escherichia coli productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes. Rev Med Hered. [Internet]. 2017 [14 de junio Del 2019]; 28(3): 139-141 Disponible en:<http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v28n3/a01v28n3.pdf>

6.-Saz Peiró Pablo, Saz Tejero Shila, Ortiz Lucas María. Medios sencillos y naturales de prevención y tratamientos en infecciones de vías urinarias bajas. [Internet]. 2014 [14 de junio Del 2019]; 5(2): 75-79. Disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-MediosSencillosYNaturalesDePrevencionYTratamientos-369544620\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-MediosSencillosYNaturalesDePrevencionYTratamientos-369544620(1).pdf)

7.- Lucas P Elsa, Franco Q Cristóbal y Castellano G Maribel. Infección urinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: frecuencia, etiología, susceptibilidad antimicrobiana y factores de riesgo. Kasmera. . [Internet]. 2018 [15 de junio Del 2019];46(2): 3-14. 141 Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3730/373061528005/html/index.html>

8.- González A, Dávila R, Acevedo O, Ramírez M, Gilbaja S, Valencia C. et al. Infección

de las vías urinarias: prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Endocrinol. [Internet]. 2019[15 de junio Del 2019];25(2):57-65. Disponible en : http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000200003

9.- Durán Luisa. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2018 [13 de junio del 2019]; 29(2): 117-264. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-resistencia-antimicrobiana-e-implicancias-el-S0716864018300294>

10.- Gordillo-Altamirano Fernando y Barrera-Guarderas Francisco. Perfil de resistencia de uropatógenos en pacientes con diabetes en Quito, Ecuador, inquietante panorama. Salud Pública Mex [Internet]. 2018 [13 de junio del 2019]; 60(1): 97-98. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2018.v60n1/97-98/es>

11.- Palacios Pinillos Fiorella Cecilia. Expresión fenotípica de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima- Perú entre los años 2012-2016. [Tesis]. Perú: Universidad Privada San Juan Bautista. Facultad de Ciencias de la salud. Escuela Profesional de Medicina Humana; 2018

12.- Fiestas Jacinto Isabel Y Huanca Huamani Fredy. Extracto hidroalcohólico de Plantago major L. y su efecto antibacteriano sobre cultivos de Streptococcus pyogenes estudios in vitro. [Tesis]. Perú: Universidad Inca Garcilaso de la Vega. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica; 2018

13.- Ramos Calderon, Katherine Milagros. Efecto in-vitro del extracto acuoso de Allium

cepa – “cebolla” sobre cultivos de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) [Tesis]. Perú: Universidad San Martín de Porres. Facultad de Medicina Humana; 2018

14.- J. Pallarésa, A. López, A. Canoa, J. Fábrega, J. Mendivea. La infección urinaria en el diabético. [Internet]. 2014 [14 de junio Del 2019]; 21(9): 593-649. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-urinaria-el-diabetico-1513>

15.- Hernández Álvarez Elena. *Escherichia coli* productores de blee aislados de urocultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. [Tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina Humana; 2016

16.- Guadalupe Rodríguez-Angeles. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. [Internet]. 2016 [14 de junio Del 2019]; 44(5): 464-475. Disponible en: https://www.adiveter.com/ftp_public/E.coli.pdf

17.- Maria Del Rayo García Varillas , Fabiola Avelino Flores, Elsa I. Castañeda Roldán. Identificación de tres factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* aisladas en Humanos. [Internet]. 2017[15 de junio Del 2019]; 27(4): 114-117. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2007/ei074c.pdf>

18.- Miranda García María. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. [Internet]. 2017[15 de junio Del 2019]; 69(4): 244-248 Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v69n4/original2.pdf>

19.- Andrés Wurgaft K. Infecciones del tracto urinario. Rev. Med. Clin. CONDES.

[Internet]. 2016 [14 de junio Del 2019]; 21(4): 620-633 Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-591720060001000006&script=sci_arttext&tlng=en

20.- Nicandro Mendoza Patiño. Farmacología médica. 8° edición. Editorial Médica panamericana: México; 2008

21.- Blanco Bárbara. Descripción anatómica, propiedades medicinales y uso potencial de Plantago major (llantén mayor). [Internet]. 2016 [14 de junio Del 2019]; 21(2): 17-24 Disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-DescripcionAnatomicaPropiedadesMedicinalesYUsoPote-483550%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-DescripcionAnatomicaPropiedadesMedicinalesYUsoPote-483550%20(1).pdf)

22.- Coloma Gómez Diana Carolina. Cebolla (*Allium cepa* L.). [Internet]. 2016 [14 de junio Del 2019]; 2(1): 2-6 Disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-LasEspeciesDelGeneroAlliumConInteresMedicinalEnExt-2518664%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-LasEspeciesDelGeneroAlliumConInteresMedicinalEnExt-2518664%20(1).pdf)

23.- Vergara Espinoza, MarthaTenorio Pizarro, Anthony EdieEstrada Romero, Jean Antony. Efecto inhibitorio in vitro del extracto etanólico de *Tropaeolum majus* “mastuerzo” sobre *Escherichia coli* aislada de pacientes con Infecciones del Tracto Urinario. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de biología; 2017

24.- Ramírez Heredia Rosa Candelaria y Soto Macetas, Rudy Wider. Efecto antibacteriano del aceite esencial de las hojas de molle (*schinus molle* l.) frente a cepas de *Escherichia coli*” in vitro. [Tesis]. Perú: Universidad Inca Garcilazo de la Vega. Facultad de Medicina; 2018

25.- Clinical and Laboratory Atandards Institute. Performance Standars for Antimicrobial

Susceptibility Testing - NCCLA. 29º edition. Vol 39(1). EEUU.

26.- Cañihueral Salvador. Fitoterapia como Herramienta Terapeutica. 10º edición. Editorial Barcelona: España; 2015

27.- Laurence L. Bruton y Randa Hilal – Dandan. Manual de Farmacología y Terapeutica. 2º edición. McGraw-Hill: España; 2014

28.- Vanaclocha B y Cañigueral S. FITOTERAPIA – VADEMECUM DE PRESCRIPCIÓN. 6ª. Ed. Edit. Masson: España; 2015

29.- Fortunato Escobar Mamani, Félix Pompeyo Ferro Mayhua, Nelly Martha Rocha Zapana y Alicia Magaly Leon Tacca. Seminario Internacional “resistencia a antibióticos”: Amenaza global a la salud pública - Universidad Nacional del Altiplano, Puno – Perú. Revista de investigaciones Altoandinas [Internet]. 2019 [16 de octubre Del 2020]; 22(1): 7-24 Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/ria/v22n1/2313-2957-ria-22-01-7.pdf>

IX. ANEXOS

Anexo 01: Tabla para contrastación de hipótesis

Table 2A. *Enterobacteriaceae* (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL				Comments
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
CARBAPENEMS (Continued)											
B	Meropenem	10 µg	≥23	—	20–22	≤19	≤1	—	2	≥4	(35) Breakpoints are based on a dosage regimen of 1 g administered every 8 h.
AMINOGLYCOSIDES											
(36) WARNING: For <i>Salmonella</i> spp. and <i>Shigella</i> spp., aminoglycosides may appear active <i>in vitro</i> but are not effective clinically and should not be reported as susceptible.											
A	Gentamicin	10 µg	≥15	—	13–14	≤12	≤4	—	8	≥16	
A	Tobramycin	10 µg	≥15	—	13–14	≤12	≤4	—	8	≥16	
B	Amikacin	30 µg	≥17	—	15–16	≤14	≤16	—	32	≥64	
O	Kanamycin	30 µg	≥18	—	14–17	≤13	≤16	—	32	≥64	
O	Netilmicin	30 µg	≥15	—	13–14	≤12	≤8	—	16	≥32	
O	Streptomycin	10 µg	≥15	—	12–14	≤11	—	—	—	—	

Table 2A. *Enterobacteriaceae* (Continued)

Table 2A. Enterobacteriaceae (Continued)											
Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL				Comments
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
FOSFOMYCINS											
U	Fosfomycin	200 µg	≥16	—	13–15	≤12	≤64	—	128	≥256	(49) Disk diffusion and MIC breakpoints apply only to <i>E. coli</i> urinary tract isolates and should not be extrapolated to other species of <i>Enterobacteriaceae</i> . (50) The 200-µg fosfomycin disk contains 50 µg of glucose-6-phosphate. (51) The only approved MIC method for testing is agar dilution using agar media supplemented with 25 µg/mL of glucose-6-phosphate. Broth dilution MIC testing should not be performed.
NITROFURANS											
U	Nitrofurantoin	300 µg	≥17	—	15–16	≤14	≤32	—	64	≥128	

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; eCIM, EDTA-modified carbapenem inactivation method; ESBL, extended-spectrum β-lactamase; I, intermediate; mCIM, modified carbapenem inactivation method; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; PK-PD, pharmacokinetic-pharmacodynamic; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible; SDD, susceptible-dose dependent; UTI, urinary tract infection.

Anexo 02: Escala de Duraffourd y lapraz, creada en 1983

Evaluación del Efecto Antibacteriano

La evaluación cuantitativa por medición numérica de los halos de inhibición,

- ❖ Nula (-): para un diámetro inferior a 8 mm.
- ❖ Sensibilidad límite (sensible = +): para un diámetro comprendido entre 8 a 14 mm.
—
- ❖ Medio (muy sensible = ++): para un diámetro entre 14 y 20 mm.
- ❖ Sumamente sensible (+++): para un diámetro superior a 20 mm.

Anexo N° 03: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

cepa	edad	sexo	nitrofurant	amikac	meropene	Planta	Alliu	Mezcla
	d	o	oína	ina	n	go major - llanten	m cepa - ceboll a	extract os
Cepa 1								
Cepa 2								
Cepa 3								
Cepa 4								
Cepa 5								
Cepa 6								
Cepa 7								

Cepa 8								
Cepa 9								
Cepa 10								

ANEXO N° 4: DISCTAMEN DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

COORDINACION DEL CENTRO DE INVESTIGACION CIENTIFICA

DICTAMEN N° 052-2019-CIC-FM-UDCH

DICTAMEN DE APROBACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION CIENTIFICA

La Coordinadora del Centro de Investigación que suscribe, dictamina la aprobación del Proyecto de Investigación Científica titulado:

"EFECTO INHIBITORIO DE PLANTAGO MAJOR Y ALLIUM CEPA EN ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO. HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE, 2019-2020."

Presentado por :

- MARIN ACUÑA, CINTHYA DEL ROCIO
- RIVAS ROJAS, ANA DE LOS ANGELES

Siendo el asesor el **DR. CHUMIOQUE CAMPODONICO, ALBERTO**

Por lo que, se encuentran aptas para continuar con el trámite que se establece en el Reglamento para optar el Grado Académico de Bachiller en Medicina y Título de Médico Cirujano de esta Facultad.

Chiclayo, 04 de Febrero del 2019



DRA. CARMEN ROSA MONGRUT VILCHEZ
Coordinadora del Centro de Investigación Científica
Facultad de Medicina y Odontología

ANEXO N° 5: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

**UNIVERSIDAD
CHICLAYO**

**FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLÓGIA
FAMO**

RESOLUCION N°131-2019-D-FAMO-UDCH

Chiclayo, 22 de Noviembre del 2019

VISTO:

El Dictamen N°052-2019-CIC-FM-UDCH de fecha 04 de Febrero del 2019, emitido por la Coordinadora del Centro de Investigación Científica de la Facultad de Medicina Humana y Odontología de la Universidad Particular de Chiclayo; donde dictamina la aprobación del Proyecto de Investigación Científica presentado por los alumnos **MARIN ACUÑA, CINTHYA DEL ROCIO y RIVAS ROJAS, ANA DE LOS ANGELES** titulado: **"EFECTO INHIBITORIO DE PLANTAGO MAJOR Y ALLIUM CEPA EN ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO. HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE, 2019-2020"**, teniendo como Asesor al **Dr. CHUMIOQUE CAMPODONICO, ALBERTO**.

CONSIDERANDO:

Que, la Coordinación del Centro de Investigación con fecha 04 de Febrero del 2019, emite el dictamen N°052-2019-CIC-FM-UDCH aprobando el referido Proyecto;

Que el expediente de los alumnos **MARIN ACUÑA, CINTHYA DEL ROCIO y RIVAS ROJAS, ANA DE LOS ANGELES** se encuentra conforme a las normas del Reglamento de Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano y el Reglamento de Grados y Títulos vigente aprobado por Resolución N° 176-2018-D-FAMO-UDCH; por consiguiente, el Decano con cargo a dar cuenta a la Comisión de Gobierno de la Facultad de Medicina Humana y Odontología de la Universidad Particular de Chiclayo, aprueba en vía de regularización el Proyecto que se indica en la parte resolutive del presente documento;

Que, en uso de las atribuciones que la Ley Universitaria 30220 y el Estatuto de la Universidad Particular de Chiclayo, confieren al Decano;

SE RESUELVE:

Artículo 1: APROBAR, en vía de regularización el Proyecto de tesis titulado: **"EFECTO INHIBITORIO DE PLANTAGO MAJOR Y ALLIUM CEPA EN ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO. HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE, 2019-2020"**, presentado por los alumnos **MARIN ACUÑA, CINTHYA DEL ROCIO y RIVAS ROJAS, ANA DE LOS ANGELES**

Artículo 2: DAR a conocer la presente Resolución al Centro de Investigación de la Facultad de Medicina y Odontología, Comisión de Grados y Títulos, Profesor Asesorado e Interesados.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE



Dr. Cleysser Antonio Custodio Polar
Decano de la Facultad de Medicina Humana y Odontología

**UNIVERSIDAD
UDCH**

074 - 208348

medicina@udch.edu.pe

www.udch.edu.pe

Campus Universitario
Av. 3.3 - Cercado a Pimentel

ANEXO N° 6: CONSTANCIA DE REVISIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN – HOSPITAL REGIONAL DE LAMBAYEQUE



GOBIERNO REGIONAL DE LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
"Año de la lucha contra la corrupción e impunidad"



CONSTANCIA DE REVISIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL SISTEMA ANTI PLAGIO DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HRL

El encargado de la revisión de los proyectos de Investigación de la Unidad de Publicación de la Información del Hospital Regional Lambayeque, hace constar que:

El proyecto de investigación titulado:

"Efecto inhibitorio de *Plantago* mayor y *Allium* cepa y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* Betalactamasa de Espectro Extendido aisladas de urocultivos de pacientes diabéticos. Hospital Regional Lambayeque, Marzo 2019 – Enero 2020"

presentado por:

- Marín Acuña Cinthya del Rocío.
- Rivas Rojas Ana de los Ángeles.

Observaciones realizadas y señaladas en el texto del proyecto que a continuación se detalla:

- 1- En el trabajo en mención, no se encontraron faltas mayores en cuanto a plagio.

Se expide la presente, a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Chiclayo, 04 de Noviembre de 2019



Ing. Ytalo Carrillo Liza

Unidad de Publicación de la Información

Dirección de Investigación - HRL

ANEXO N°7: FOTOGRAFÍAS

a) preparación de los extractos etanólicos



b) Preparación y sembrado de las cepas patógenas.



C) incubación de cepa patógena a 37°C por 24 horas.



C) preparación del inóculo en tubos de ensayo y comparación visual según el estándar de Mac Farland



d) Observación de la formación de los halos de inhibición y del crecimiento bacteriano.

