

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“EFECTIVIDAD IN VITRO DE LOS COMPONENTES PLATA COLOIDAL,
PROPÓLEO Y SANGRE DE DRAGO FRENTE A LA FOSFOMICINA SOBRE
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO EN EL HUMANO”**

Estudio comparativo, analítico transversal realizado en las especies de bacterias
E. coli, Proteus sp, y Klebsiella sp obtenidas de urocultivos captados por el
“Laboratorio Clínico Control Biológico”

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Jonathan Alexander Polanco
Henry Yodasir Odonel Marroquín Barrera

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- | | | |
|---|-----------|---------------|
| 1. Jonathan Alexander Polanco | 200517590 | 2598878620101 |
| 2. Henry Yodasir Odonel Marroquín Barrera | 200717761 | 1698984820101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"EFECTIVIDAD IN VITRO DE LOS COMPONENTES: PLATA COLOIDAL, PROPÓLEO Y SANGRE DE DRAGO FRENTE A LA FOSFOMICINA SOBRE BACTERIAS GRAM NEGATIVAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL HUMANO"

Estudio comparativo, analítico transversal realizado en las especies de bacterias E coli, Proteus sp. y Klebsiella sp obtenidas de urocultivos captados por el "Laboratorio Clínico Control Biológico"

Trabajo asesorado por la Licda. María Elena Estrada y revisado por el Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el nueve de julio del dos mil dieciocho


DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO


DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

 **USAC** 
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|---|-----------|---------------|
| 1. Jonathan Alexander Polanco | 200517590 | 2598878620101 |
| 2. Henry Yodasir Odonel Marroquín Barrera | 200717761 | 1698984820101 |

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**"EFECTIVIDAD IN VITRO DE LOS COMPONENTES: PLATA COLOIDAL,
PROPÓLEO Y SANGRE DE DRAGO FRENTE A LA FOSFOMICINA SOBRE
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO EN EL HUMANO"**

Estudio comparativo, analítico transversal realizado en las especies de bacterias
E coli, Proteus sp. y Klebsiella sp obtenidas de urocultivos captados por el
"Laboratorio Clínico Control Biológico"

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro, y al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los nueve días de julio del año dos mil dieciocho.

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5950

"ID Y ENSAÑADO A TODOS"

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



Guatemala, 9 de julio del 2018

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. Jonathan Alexander Polanco
2. Henry Yodasir Odonel Marroquín Barrera



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

"EFECTIVIDAD IN VITRO DE LOS COMPONENTES: PLATA COLOIDAL,
PROPÓLEO Y SANGRE DE DRAGO FRENTE A LA FOSFOMICINA SOBRE
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO EN EL HUMANO"

Estudio comparativo, analítico transversal realizado en las especies de bacterias
E coli, Proteus sp. y Klebsiella sp obtenidas de urocultivos captados por el
"Laboratorio Clínico Control Biológico"

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Revisor: Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos
Reg. de personal 20100161



Paul Antulio Chinchilla Santos
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 3154

Asesora: Licda. María Elena Estrada



LIC. MARIA ELENA ESTRADA
DEL SANDOVAL
Químico-Biólogo
Colegiado 1526

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la efectividad in vitro de los componentes: plata coloidal, propóleo y sangre de drago para inhibir el crecimiento de las bacterias *Escherichia coli*, *Proteus* sp. Y *Klebsiella* sp. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio de tipo analítico, transversal, realizado en 5 urocultivos de *Proteus* sp. 5 urocultivos de *Klebsiella* sp. Y 5 urocultivos de *E. coli*, todos ellos sensibles a fosfomicina. Se colocaron sensidiscos impregnados con: plata coloidal, sangre de drago y propóleo; en los cuales se estudió la capacidad antimicrobiana comparando su efecto ante el antibiótico fosfomicina. **RESULTADOS:** Se determinó que existe actividad antimicrobiana de los componentes estudiados, sin embargo, esta fue menor que la de fosfomicina; debido a que al momento de estudiar el diámetro de inhibición de cada uno de los compuestos estudiados, queda por debajo del diámetro de inhibición formado por la fosfomicina para cada una de las bacterias estudiadas, siendo éstos: *Klebsiella* 18.8 milímetros, *Proteus* sp. 33 milímetros, *E. coli* 25.8 milímetros. Los diámetros formados del sensidisco impregnado con plata coloidal son: *E. coli* 7.6 milímetros, *Proteus* sp. 6.6 milímetros, *Klebsiella* 6.2 milímetros; los diámetros del halo de inhibición de propóleo fueron: *E. coli* 6.6 milímetros, *Proteus* sp. 7.6 milímetros, y 7.0 milímetros para *Klebsiella*, y por último, los diámetros formados alrededor del sensidisco impregnado con sangre de drago fueron: *E. coli* 5.2 milímetros, *Proteus* sp. 5.6 milímetros, y 4.6 milímetros para *Klebsiella* sp. **CONCLUSIONES:** De los compuestos estudiados todos tienen actividad antimicrobiana frente a las bacterias *E. coli*, *Proteus* sp. y *Klebsiella* sp., pero mostraron menor efectividad que la fosfomicina.

PALABRAS CLAVE: Efectividad, in vitro, sangre de drago, fosfomicina, bacterias.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA	5
2.1 Marco de antecedentes.....	5
2.2 Marco teórico	7
2.3 Marco conceptual.....	9
2.4 Marco geográfico	24
2.5 Marco demográfico	25
2.6 Marco institucional	25
2.7 Marco legal	27
3. OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo general	29
3.2 Objetivos específicos	29
4. HIPÓTESIS	31
4.1 Plata coloidal.....	31
4.2 Sangre de drago	31
4.3 Propóleo.....	31
5. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	33
5.1 Enfoque y diseño de investigación	33
5.2 Unidad de análisis y de información	33
5.3 Población y muestra:.....	33
5.4 Selección de sujetos de estudio	34
5.5 Operacionalización de las variables	35
5.6 Recolección de datos.....	38
5.7 Procesamiento y análisis de datos	42
5.8 Alcances y límites de la investigación	45

5.9 Aspectos éticos de la investigación	46
6. RESULTADOS.....	47
7. DISCUSIÓN	51
8. CONCLUSIONES.....	55
9. RECOMENDACIONES	57
10. APORTES	59
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
12. ANEXOS	71

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias son una consulta constante en los servicios de salud de todo el mundo, con predominio en el género femenino sin distinción de raza, edad ni etnia. Las infecciones urinarias son causadas en su mayoría por bacterias gram negativas de las cuales las más patógenas para esta enfermedad son: *Escherichia coli*, siendo ésta una bacteria comensal del intestino grueso en el humano; dicha bacteria ocupa un 70% de los casos de infección del tracto urinario, mientras que las bacterias *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.* ocupan un 14% de infecciones del tracto urinario.^{1,2}

Debido a la complejidad bioquímica de las bacterias en mención, es necesario administrar medicamentos antibióticos para garantizar la eliminación del patógeno causante de la enfermedad, sin embargo, debido a los altos costos que estos medicamentos representan y al poco apego a los antibióticos comunes han sido factores que predisponen la generación de resistencia bacteriana a los antibióticos comunes. Por lo cual se han realizado diversos estudios que prueben la efectividad antimicrobiana de productos naturales, siendo uno de estos estudios la inhibición de bacterias aisladas de muestras clínicas por cinco especies de plantas con actividad antimicrobiana.³

De las bacterias gram negativas causantes de la mayoría de las infecciones del tracto urinario, la más patógena es la *Escherichia coli* serotipo 0157:H7 también conocida como *E. coli* entero-hemorrágica debido a que puede desencadenar cuadros de diarrea, colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica, siendo éstas las complicaciones más severas de infección por la bacteria mencionada^{4,5}, los síntomas comunes de infección del tracto urinario corresponden a: poliuria (excreción abundante de orina), disuria (dolor al acto de miccionar), hematuria (presencia de sangre en la orina) y piuria (presencia de pus en la orina).⁶

En Guatemala los datos estadísticos sobre casos de infecciones urinarias y de infecciones transmitidas por *E. coli* son escasos y de difícil acceso. Sin embargo, según

datos del Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CPCE) en Estados Unidos se estima que existen entre 10,000 y 20,000 casos de infección causada por *E. coli* cada año.⁵

En la actualidad y con los avances en la ciencia de microbiología y la farmacología se ha logrado comprender el mecanismo de resistencia antimicrobiana, llevando a buscar nuevas formas de tratamiento para las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos comunes.⁷

Una alternativa muy eficiente ante las infecciones urinarias pero que aún hoy es poco utilizada por los médicos es la fosfomicina; debido a su buena penetración a nivel renal así mismo que no es muy utilizada, es poco frecuente encontrar resistencia de bacterias a este fármaco, por lo cual actualmente es una alternativa muy factible para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.^{8,9}

Actualmente existen pocos estudios científicos que avalen el uso de productos naturales, únicamente consultas con naturópatas y terapeutas que trabajan medicina natural, sin embargo, estos no son datos estadísticos puesto que no hay estudios propiamente científicos que respalden el uso de estos tratamientos naturales en infecciones del tracto urinario, sin embargo, quienes creen en la medicina alternativa recurren a este tipo de elementos para el tratamiento de diversas patologías.⁵

Considerando que los componentes de origen natural son de menor costo y más accesibles para la población en general respecto a los antibióticos tradicionales se decidió estudiar la capacidad antimicrobiana de plata coloidal (como producto de origen mineral) debido a que desde la antigüedad ha sido conocida como producto antibiótico puesto que civilizaciones antiguas la utilizaban evitar el contagio de infecciones a través del agua.¹⁰; de igual manera se seleccionó el propóleo (como producto de origen animal) puesto que es muy utilizado en civilizaciones del sur de América como antibiótico.^{11, 12} Por último se decidió utilizar sangre de drago puesto que se conoce que es un medicamento muy utilizado en medicina alternativa para tratar diferentes infecciones bacterianas de diversa índole.¹³

Debido a lo antes mencionado respecto a la resistencia antimicrobiana de patógenos causantes de infección urinaria surgió la pregunta de investigación ¿Cuál es la efectividad de los compuestos estudiados, plata coloidal, propóleo, sangre de drago para inhibir el crecimiento in vitro de las bacterias gram negativas E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp?

Con el fin de responder la pregunta de investigación se planteó el objetivo general: “Determinar la efectividad de los componentes plata coloidal, propóleo y sangre de drago para inhibir el crecimiento de las bacterias E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp.” el cual orientó a realizar un estudio con diseño experimental, enfoque de tipo cuantitativo en el que se estudió el crecimiento bacteriano de las bacterias E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp. que fueron sembradas en medios de cultivo, para posteriormente colocar sensidiscos impregnados con los componentes naturales plata coloidal, propóleo y sangre de drago.

El presente estudio se realizó con el fin de determinar la efectividad de los componentes en cuestión para inhibir el crecimiento bacteriano y así de esta forma sentar un precedente para la creación de nuevos componentes antimicrobianos basados en productos naturales.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

A lo largo de la historia, con el uso de los antibióticos modernos y el uso desmesurado de éstos las bacterias causantes de infecciones han aprendido a crear resistencia a los medicamentos y así poder persuadir la actividad farmacológica de los antibióticos que; en gran parte están destinados a evitar su crecimiento o a matar los patógenos infecciosos.

Esta resistencia ha creado gran interés en la comunidad científica y ha llevado la búsqueda de nuevos antibióticos capaces de matar las bacterias (acción bactericida) o de evitar que éstas se repliquen (actividad bacteriostática). Los medicamentos comunes y que ya no son efectivos se han quedado poco a poco en el olvido lo que ha creado una brecha importante para la búsqueda de nuevas alternativas que cumplan con cualquiera de las dos acciones bacterianas antes descritas.

2.1.1 En el mundo

En el año 1997 en la Habana, Cuba se realizó un estudio sobre la eficacia del propóleo en heridas sépticas de diez pacientes con diversas especies de bacterias; en el estudio quedo demostrada la eficacia del propóleo ya que el 90% de los pacientes presentó una total mejoría en los primeros siete días de tratamiento.¹⁴

En el año 1999 en la Universidad de Brigham Young se propuso y comprobó la eficacia de la plata coloidal in vitro sobre bacterias gram negativas en comparación a los antibióticos más usados de la época, demostrando que la plata coloidal superaba a dichos antibióticos.¹⁵

En México en el año 2006 se realizó un estudio sobre la efectividad de la sangre de drago y otros componentes antibióticos naturales frente a infecciones hospitalarias causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a múltiples antibióticos, dentro de los cuales figuran: beta lactámicos, cefalosporinas y quinolonas; dicho estudio determinó que la sangre de drago si presenta actividad antimicrobiana en las bacterias estudiadas.¹⁶

En España en el año 2007, se estudió la efectividad de extractos naturales orgánicos obtenidos del propóleo para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el tracto urinario obteniendo resultados positivos, determinando que el propóleo es efectivo frente a infecciones urinarias.¹⁷

En el año 2009 en Ecuador se estudió la efectividad de las partículas de plata coloidal sobre infecciones causadas por bacterias, dentro de las cuales se estudió: Staphylococcus, Enterobacterias, Klebsiella y Proteus; en el estudio se comprobó que si existe actividad antimicrobiana de las partículas de plata coloidal frente a las bacterias mencionadas.¹⁸

En el año 2010 en México, se estudiaron las nanopartículas de plata coloidal como antibióticos y su actividad como antirretrovirales, puesto que se estudió la efectividad para inhibir la replicación del VIH, así mismo como su efectividad frente a infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples antibióticos; las bacterias estudiadas fueron: Staphylococcus aureus meticilin resistentes, E. coli O157:H7 resistente a la ampicilina, en la investigación mencionada se comprobó la efectividad de las partículas de plata para inhibir la replicación del VIH, así mismo inhibe el crecimiento de las bacterias gram positivas y gram negativas resistentes a antibióticos.¹⁹

En el año 2013 en Ecuador se realizó un estudio comparativo entre la efectividad del propóleo versus el antibiótico amoxicilina-ácido clavulánico. En infecciones post parto en ganado vacuno. En el resultado se observó que no existe la misma eficacia entre el extracto de propóleo y el antibiótico estudiado mostrando que es más efectiva la amoxicilina-ácido clavulánico que el propóleo.²⁰

2.1.2 En Guatemala

En el año 2008 se realizó un estudio sobre la inhibición de Mycobacterium tuberculosis y M. smegmatis por extractos etanólicos de plantas, comúnmente utilizadas para las infecciones respiratorias, dentro de los componentes estudiados se encontraba el propóleo. Dicho estudio determinó que si existe actividad antimicrobiana del propóleo frente a las bacterias mencionadas.²¹

En Guatemala en el año 2012 se estudió el extracto de plantas con actividad antimicrobiana, entre las cuales se encontraban: sangre de drago y propóleo; en bacterias causantes de las infecciones nosocomiales en el Hospital Roosevelt, las bacterias estudiadas corresponden a E. coli y Klebsiella. El estudio determinó que si existe actividad antimicrobiana de los componentes estudiados. ²²

2.2 Marco teórico

En la actualidad, la práctica médica se ha expandido en todo el mundo, así mismo es conocido por los profesionales de la salud que la medicina ha cambiado de rol de ser preventiva ha pasado a ser curativa, y esto se debe a la falta de cultura poblacional en evitar las enfermedades, lo cual indica que, en su mayoría, los pacientes consultan con el profesional de la medicina cuando padecen alguna dolencia crónica.

- **Inicio de la teoría patogénica:** en el año 300 A. C. el famoso médico y filósofo Herófilo, analizaba la orina de sus pacientes en la búsqueda de turbiedad y de problemas con posibles cálculos o bien patógenos que alteraban la orina causando fiebre interna. En esa década el médico propuso que las infecciones del tracto urinario eran causadas por cálculos recubiertos de entes microscópicos que acidificaban la orina. ²³
- **Inicio de la teoría antimicrobiana de las plantas:** en el siglo I D.C. Dioscórides Pedanius de Anazarbos de Tarso en Cilicia, describió los efectos terapéuticos de más de 900 plantas, explicando de ese modo que la naturaleza poseía un don inexplicable para la curación de enfermedades infecciosas. Así también propuso la posibilidad de confeccionar medicamentos con dichos argumentos botánicos. ²³
- **Teoría germinal de las enfermedades infecciosas:** en el año 1865, el científico Luis Pasteur propuso la teoría de las enfermedades infecciosas, basándose en la observación de la fermentación de la cebada el cual hasta en ese momento se creía que era puramente un proceso químico, el Dr. Luis Pasteur propuso “Todas las enfermedades en el ser humano son causadas por microorganismos los cuales alteran las flemas internas causando una fiebre interna” ²⁴

- **Teoría teúrgica:** no se tienen datos sobre quien postuló la presente teoría, pero se sabe que, para los antiguos griegos y los egipcios, las enfermedades eran causadas por un castigo divino. ²⁵
- **Teoría miasmática:** teoría formulada por Hipócrates, en el año 200 A.C. quien postuló que las enfermedades se transmitían por miasmas (contagio), puesto que él creía que el viento llevaba las enfermedades. ²⁵
- **Teoría de contagium vivum:** posterior a la teoría miasmática, formulada por Hipócrates quien en el año 185 A.C. se dio cuenta que las enfermedades no se contagiaban por miasmas sino por contagio con un organismo vivo. ²⁵
- **Teoría microbiana:** formulada por Roberto Koch en el siglo XIX, indicando que las enfermedades eran causadas por bacterias, las cuales predisponen y alteran el sistema natural de defensas del organismo alterando y creando infecciones. ²⁵
- **Teoría antimicrobiana de la plata coloidal:** en el año 1999 el Profesor Revelli de la Universidad de Brigham Young, estipuló que la plata coloidal podía servir como antibiótico contra una gran gama de bacterias ¹⁵
- **Teoría antimicrobiana del propóleo:** en el año 1997 en la Habana, Cuba el Dr. Jorge Diaz estipuló que el propóleo podría ser útil en el tratamiento de heridas sépticas faciales. ¹⁴
- **Teoría antimicrobiana de la sangre de drago:** en el año 1979 los científicos Bettolo y Scapeti, determinaron que la sangre de drago sería efectiva para tratar enfermedades propias de la piel, posteriormente propusieron ante la comunidad científica europea que dicha salvia, sería efectiva frente a infecciones causadas por una gama amplia de bacterias incluidas gram positivas y gram negativas. ²⁶
- **Teoría de método antibiograma:** en el año 1947 los científicos Bondi y Col, fueron los primeros en incorporar un agente antimicrobiano impregnado en un disco de papel y, colocarlo en las placas de inoculación en donde estudiaban el crecimiento

bacteriano, para que de esta forma determinar si había crecimiento de las bacterias en estudio cerca de donde se encontraba el papel previamente impregnado. ²⁷

2.3 Marco conceptual

2.3.1 Infección de Tracto Urinario (ITU).

Se refiere a la presencia de patógenos, que estén infectando todo el tracto urinario, el término bacteriuria significativa indica que el número de bacterias en la orina emitida supera el número que podría esperarse por la contaminación de la uretra anterior (es decir mayor a 100,000 bacterias por mililitro), por lo cual se diagnostica una infección urinaria cuando existe al menos una cantidad razonablemente mayor a 10^5 bacterias por cada mililitro de orina ⁸

2.3.1.1 Clasificación

Las infecciones urinarias pueden clasificarse por la estructura específica del tracto urinario que afectan. Las afecciones son:

- **Cistitis:** a toda aquella entidad que comprenda disuria, polaquiruria, tenesmo y en ciertas ocasiones sensación dolorosa en el área púbica, sin embargo, dicha sintomatología puede estar relacionada de igual forma con otra entidad clínica llamada uretritis.
- **Uretritis:** es la colonización de bacterias en el área comprendida por la uretra, y ésta, generalmente puede ser causada por clamidias o por gonococo.⁸
- **Pielonefritis:** esta se refiere a la infección propiamente dicha de las nefronas, lo que indica que la lesión ya ha ascendido hacia el riñón y esto generalmente causa fiebre, dolor en la fosa renal (ya sea derecha o izquierda), según el riñón que se encuentre más afectado, lo cual es claramente observable por dolor a la puño-percusión, generalmente causa dolor y ardor a la micción y deseo constante de orinar.⁸

- **Pielonefritis crónica:** esta se refiere a la infección propiamente dicha de las nefronas, lo que indica que la lesión ya ha ascendido hacia el riñón y esto generalmente causa fiebre, dolor en la fosa renal (ya sea derecha o izquierda) según el riñón que se encuentre más afectado, lo cual es claramente observable por dolor a la puño-percusión, generalmente cursa con dolor, ardor y deseo constante de orinar. ⁵
- **Uro-sepsis:** es el síndrome clínico de sepsis (infección generalizada) que tuvo inicio como una infección urinaria y que ésta por no haber sido tratada correctamente se diseminó por la vía hematógena hacia el resto de los órganos. ⁸

Esta enfermedad está caracterizada por presentar al menos dos de los siguientes síntomas:

- Temperatura superior a 38°C o bien inferior a 36°C.
- Frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o PaCo₂ menor de 32 mmHg.
- Recuento de leucocitos mayor de 12,000 o menor de 4,000 o más de 10% de cayados. ⁵

2.3.1.2 Etiología

Los microorganismos causantes de las infecciones urinarias son muy variados, en su libro Medicina Interna, Harrison enumera por orden de frecuencia los patógenos que más causan problemas en dicha entidad, siendo estos los que más problemas causan las bacterias gram negativas entre los cuales se encuentran:

- *E. coli* con una frecuencia de 80% de los casos de infecciones agudas.
- *Proteus* y *Klebsiella* con frecuencia de 10% de los casos, en el caso de *Proteus* colonizan gracias a la producción de ureasa, y en el caso de *Klebsiella* mediante la formación de moco extracelular y polisacáridos, por lo cual se han relacionado directamente con la formación de cálculos puesto que se han aislado con gran frecuencia en los enfermos con litiasis renal.

- *Serratia* y *Pseudomonas* con un 3% de casos de infecciones urinarias.⁵

Sin embargo, otros patógenos que también pueden causar infecciones urinarias corresponden a bacterias cocos gram positiva de las cuales las más comunes encontradas en cultivos de orina son:

- *Staphylococcus saprophyticus* corresponde a una frecuencia del 10-15% de las infecciones sintomáticas agudas en mujeres jóvenes.
- *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* son otros de los patógenos comunes encontrados en ITU.⁸

En un menor porcentaje se pueden encontrar otro tipo de patógenos:

- *Chlamidia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Virus del Herpes simple*
- *Ureaplasma urealyticum*⁵

2.3.1.3 Factores bacterianos de virulencia

Existen varias cepas de *E. coli*, las cuales solo unas cuantas tienen la capacidad de infectar las vías urinarias, esto se debe a la capacidad que tienen éstas cepas para introducirse por el tracto urinario y al mismo tiempo evadir las vías de defensa innatas y adaptativas del cuerpo humano, las cepas de *E. coli* que más se han encontrado en urocultivos corresponden a los serogrupos O, K y H puesto que estas cepas han desarrollado una serie de genes de virulencia que se han encontrado estrechamente ligados en el cromosoma bacteriano específicamente en los islotes de patogenicidad y estos lo que causan es la aparición de fimbrias (apéndices en forma de pelo), que facilitan la unión a los receptores específicos en las células epiteliales del tracto urinario⁵, las cepas patógenas de *E. coli* a menudo secretan hemolisina y aerobactina las cuales son compuestos que impiden la oxidación del hierro y estas son resistentes a la actividad bactericida innata de las inmunoglobulinas del suero humano y, de esta forma evaden la capacidad del organismo para defenderse de infecciones.

2.3.1.4 Vías de Infección

Existen tres vías principales de infección del tracto urinario:

- Vía ascendente: se debe a la colonización netamente de las bacterias que se encuentran normalmente en el meato urinario, esto se debe al uso de medicamentos espermicidas como nonoxinol-9, al uso de preservativo, al masaje de la uretra durante el coito, el cual obliga a las bacterias a ascender por la uretra causando infección. Esto es muy común en las mujeres también por el tamaño propiamente dicho de la uretra puesto que por la anatomía femenina es más corta que la uretra varonil, así también influye la cercanía con el área perineal.
- Vía hematógena: se debe a la colonización de bacterias en el riñón cuando se produce la filtración de la sangre, y a esta llega una pequeña porción de sangre que ha sido infectada previamente en otro órgano, un claro ejemplo de esta vía se refiere a la colonización de *Staphylococcus aureus*, cuando existe una endocarditis bacteriana o bien otro ejemplo de pielonefritis por inyección intravenosa y no se ha realizado correctamente una asepsia y de esta forma se introducen bacterias al torrente circulatorio.
- Vía linfática: se produce una infección la cual llega al tracto urinario por el sistema linfático el cual se encuentra interconectado con otros órganos. ⁸

2.3.2 Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico natural que fue utilizado a principios del año 1969, la cual presentaba el más bajo peso de todos los antibióticos después de la cicloserina, inicialmente fue sintetizado a partir de una cepa del hongo *Streptomyces fradiae*, este antibiótico fue creado principalmente del hongo antes mencionado, pero actualmente se crea especialmente por la vía química.

Está formado esencialmente de tres moléculas de carbono que son hidrosolubles, la acción antibiótica se debe esencialmente al enlace epoxi el cual es óptimo en un pH demasiado amplio (de 4 a 11) con una acción óptima a 6.2; la sustitución de dos enlaces de hidrogeno por uno de sodio o de calcio, hacen de una sal que puede ser administrada por vía parenteral. ⁹

2.3.2.1 Farmacología de la fosfomicina

La acción antibacteriana del antibiótico se debe a que actúa en la primera etapa de la síntesis de peptidoglicano de la pared bacteriana funcionando como antibiótico bacteriostático, siendo a la vez bactericida puesto que influye a nivel de la síntesis del DNA de la bacteria, causando que éste se traduzca de una manera incorrecta y de ésta forma causa su muerte, siendo muy efectivo frente a *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes así también como a los Enterococos con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos.⁸

Tiene sinergia aditiva con otros antibióticos como lo son los glucopéptidos, linezolid, betalactámicos, aminoglucósidos, nitroimidazoles, y quinolonas; es muy efectivo en infecciones urinarias, respiratorias, abdominales, gineco-obstétricas y neurológicas.⁸

Farmacodinámica: la fosfomicina es activa frente a bacterias gram negativas así como bacterias gram positivas causantes de múltiples infecciones sistémicas, entre ellas infecciones de tracto urinario; es un antibiótico que tiene muy poca resistencia debido al poco uso que se le ha dado a éste en dichas patologías, al momento de su administración ya sea por vía oral o parenteral, la fosfomicina se une a las proteínas plasmáticas, las cuales la transportan hacia el hígado en donde es metabolizada por las proteínas CYP2D6 para luego ser excretadas por medio de riñón, alcanzándose 2/3 de su excreción por medio de ésta vía y 1/3 siendo excretado por las heces.⁸

La concentración inhibitoria mínima de la fosfomicina es muy amplia, a grandes rasgos es necesaria entre 6 mg/l y 22 mg/l la cual se logra administrando una dosis de 25-50 mg/kg/día, con intervalos entre seis a ocho horas.⁸

Las indicaciones para prescribir dicho medicamento son: cistitis de la mujer, bacteriuria en el embarazo y bacteriuria infantil no complicadas.⁹

Es importante recalcar que la fosfomicina es segura de utilizar a cualquier edad, incluso en mujeres que se encuentran en edad fértil, puesto que pertenece a la clasificación B, de medicamentos que se pueden utilizar en periodo de gestación.⁸

En el presente estudio se ha decidido utilizar fosfomicina como antibiótico de comparación puesto que por su doble mecanismo de acción antes descrito reduce las

posibilidades de crear resistencia, esto sumado, a su excreción renal como metabolito activo, y a un estudio que se realizará en el año 2013 el cual revela que dicho antibiótico tiene buena capacidad farmacológica frente a infecciones causadas por bacterias con múltiples resistencias antibióticas, y su baja frecuencia de resistencia en infecciones urinarias complicadas.²⁸

2.3.3 Propóleo

El propóleo es una sustancia gomo-resinosa, balsámica verde pardo, castaño o incluso casi negro (el color depende del origen botánico), sabor acre fuertemente amargo y de olor agradable y dulce. A temperatura ambiente es de consistencia dura y se va tornando cada vez más maleable conforme sobrepasa los 105°C, el punto de fusión varía de la zona en la cual haya sido obtenido o bien creado por las colmenas, así como a la altura a la cual éstas lo secretaron, se toma como un rango promedio entre los 60°C-70°C.¹¹

Las abejas crean el propóleo de las resinas de ciertas plantas entre las cuales están: álamo, sauce, abedul, aliso, castaño silvestre. Estas resinas las obtiene la abeja mezclándolas con las enzimas de su saliva y las transporta en sus patas hacia la colmena, en donde las otras abejas separan la resina, la mezclan con su saliva para separar los componentes y la dejan fermentando por un lapso de aproximadamente dos semanas. Para luego utilizarla para recubrir la colmena en su parte interior y evitar la contaminación de microorganismos invasores.¹¹

Es una sustancia utilizada por las abejas como: sellador natural cuando ocurren grietas en la colmena, como un antibiótico natural, agente antiviral y antimicótico protegiendo la colmena de la entrada de estos agentes.¹¹

La recolección del propóleo para uso medicinal ocurre cuando se realiza la extracción de la miel de las colmenas por los apicultores, la realizan raspando el propóleo encontrado junto con el cual obtienen una sustancia resinosa que no es propóleo, es cera de abeja. Posteriormente se introduce el propóleo en agua hervida, proceso para separar el propóleo de la cera, la cual debe de ascender en el recipiente debido a la diferencia de densidades de estos componentes. Posterior a ello el propóleo está listo para ser procesado y crear con éste diferentes compuestos farmacológicos.¹¹

2.3.3.1 Composición química de propóleo

Su composición es muy compleja ya que depende de su origen botánico y de las condiciones geográficas y climáticas donde se encuentren las plantas que producen las resinas.¹¹

En la composición de propóleos figuran: resinas, bálsamos, ceras, polen, aceites esenciales, además de aminoácidos, vitaminas y minerales. Se han identificado más de 160 compuestos de los cuales el 50% corresponde a compuestos fenólicos²⁹. Muchas de las sustancias que caracterizan la actividad biológica de propóleos, se asocian a la presencia de sustancias fenólicas como los flavonoides se han descrito también elementos asociados a formas proteicas como lo son: aluminio, calcio, cobalto, cobre, yodo, litio, manganeso, magnesio, plata, níquel, potasio, silicio, zinc, entre otros.^{30,31}

Tabla 2.1

Composición química de Propóleo

ELEMENTOS	PORCENTAJE
Resinas y bálsamos	50-55
Cera	30-40
Aceites volátiles Aromáticos	5-10
Pólen	5
Sustancias orgánicas y minerales	5

Fuente: Origen botánico y composición de propóleos, según su región.³¹

2.3.3.2 Usos terapéuticos

El propóleo posee una gran variedad de propiedades medicinales, entre las cuales se pueden mencionar su capacidad cicatrizante, anestésica, antiinflamatoria, antibacteriana, antimicótica y antiviral, vaso protectora y antitumoral. El propóleo también es antioxidante.^{32,12} Se pueden distinguir innumerables usos para su aplicación en variadas industrias: farmacéutica (tanto en medicina humana como medicina veterinaria), agrícola y en la industria alimentaria.³³ En esta última, puede actuar como protector en material de embalaje de alimento.

2.3.3.3 Mecanismo de acción antimicrobiana del propóleo.

La compleja composición le confiere al propóleo capacidad antibacteriana, antimicótico y antiviral dichas afirmaciones están respaldadas por algunos estudios que han reportado actividad biológica contra microorganismos orales de ciertos flavonoides; así mismo mencionaron que el propóleo inhibe in vitro la actividad de la formación del glucano y la glucosiltransferasa demostrando la actividad antibacteriana contra el *Staphylococcus mutans* y *Sobrinus*.³⁴

El ácido caféico es uno de los compuestos que intervienen en la actividad del propóleo contra *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Helminthosporium* sp., es poco activo frente a *Bacillus bombicis*, el *Streptococcus bombicis*, y es inactivo frente a *E. coli*, *Streptococcus apis* y *Bacillus larvae*, la actividad antibacteriana del propóleo es mucho más notable en bacterias gram positivas que sobre las bacterias Gram negativa³⁵.

Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 y el advenimiento de los modernos antibióticos, se empezó a dejarlo de lado, paradójicamente en la actualidad esa tendencia ha comenzado a revertirse. Cuanto más se avanza en el descubrimiento de antibióticos más poderosos, más se necesitan conocer las propiedades terapéuticas del propóleo, que, a través de sus extractos parciales o totales, se ha mostrado efectivo contra cepas de gérmenes patógenos que ya adquirieron resistencia a los antibióticos tradicionales y que curiosamente con el tiempo no han mostrado resistencia al propóleo.³⁶

La acción antibacteriana del propóleo se ha comprobado frente a un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas, como son:

- *Staphylococcus aureus*.
- *Streptococcus hemolyticus*.
- *E. coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus* sp.
- Algunos virus
- *Cándida albicans*^{25,37,38}.

2.3.4 Plata coloidal

Desde tiempos remotos, la plata ha sido un metal precioso, escaso sobre la superficie de la tierra pero un poco más abundante que otros metales preciosos como el caso el oro; la plata como tal tiene históricamente efectos bacteriostáticos y bactericidas, un ejemplo es que las civilizaciones antiguas acostumbraban a introducir monedas de plata al agua pura, para estabilizarla y hacerla apta para el consumo humano, así mismo como guardar el agua en vasijas de plata para mantenerlas libre de bacterias y de virus.¹⁰

Se conoce que en la industria del agua y en los pozos que abastecen de este vital líquido a las ciudades modernas se mezclan partículas de plata para curar el agua y así mantenerlas libre de patógenos.³⁹

El término coloide de plata o plata coloidal se refiere a partículas de plata ultra finas en un rango aproximado de 0.005 a 0.015 micrones de diámetro, dichas partículas no pueden ser vistas debido a su minúsculo tamaño, cabe destacar que las partículas de plata desde el momento que se obtiene el coloide quedan cargadas eléctricamente lo cual activa la función antibiótica de la plata.⁴⁰

Actualmente se comercializan en el mercado cuatro tipos de plata coloidal, varían únicamente en la concentración de cada una, así como el método fisicoquímico al que se someten las partículas de plata para cargarlas eléctricamente. Estos tipos son:

- Plata electrocoloidal: este producto es elaborado mediante electrólisis, se encuentra usualmente en concentraciones entre tres y cinco partes por millón, pero algunas veces es mayor de 100 ppm, el cual consiste en partículas microscópicas de plata elemental disuelta en un determinado medio, usualmente agua purificada con el fin de asegurar la no presencia de otros elementos.
- Proteína suave de plata: este producto amarra partículas microscópicas de plata y proteínas en una molécula, es usualmente encontrada en concentraciones entre 20 y 40 ppm.
- Sales de plata: estos productos pueden ser obtenidos químicamente o electroquímicamente y usualmente crean una forma de plata que se “disuelve” en agua.

Los rangos de concentración están entre 50 y 500 ppm. Las partículas de plata llevan una carga positiva, pero casi invariablemente, estos productos contienen otros productos o componentes además de la plata.

- Plata en polvo: este producto fue desarrollado por los rusos y es hecho cuando un cable de plata pura es rápidamente desintegrado por una corriente de alto voltaje. El polvo microscópico de plata es recogido disuelto en agua o adicionado a ungüentos y cremas para uso de actualidad. El rango de concentración está entre 100 y 500 ppm.⁴⁰ De estos productos el más comercial ha sido hasta el momento, la plata en polvo, puesto que se utiliza en los hospitales en forma de crema con un compuesto llamado: sulfadiazina de plata, la cual se aplica en quemaduras de 2° y 3° para mantener libre de infecciones las áreas, así también se han comercializado los compuestos de colirios de plata diluida para aplicar en los ojos de los recién nacidos en los hospitales y así evitar las infecciones oculares que pueden ser contraídas al momento de pasar por el canal vaginal al momento de nacimiento.

La plata coloidal es un sistema de equilibrio mediante el cual las partículas de plata están en suspensión en un medio acuoso, sin tender a su acumulación ni en la superficie ni en el fondo. La plata coloidal está formada por minúsculas partículas de plata cargada eléctricamente que se mantienen en suspensión gracias a la diminuta carga eléctrica de cada una de ellas. Estas partículas tienen un tamaño suficientemente grande que impide sean disueltas en el líquido, pero al mismo tiempo son lo bastante pequeñas como para penetrar fácilmente en cualquier tejido y viajar a lo largo del cuerpo multiplicando su eficacia.⁴¹

2.3.4.1 Farmacología de la plata coloidal

La interacción de un virus, hongo o bacteria con la plata coloidal causa que se inactiven las enzimas necesarias para el metabolismo del oxígeno, daña el ADN de las bacterias, virus y hongos, daña la formación de la membrana celular de los microorganismos patógenos causando que éstos mueran. Debido a su mecanismo de acción no se conocen hasta el momento bacterias u hongos que sean resistentes a este compuesto.

2.3.4.1.1 Mecanismo de acción de la plata coloidal

- Las partículas de la plata coloidal dañan las paredes celulares y las membranas de las bacterias patógenas.
- Las partículas de plata se unen al ADN de las células de los microorganismos patógenos inhibiendo su replicación.
- La plata coloidal inhibe la actividad enzimática a la vez que se combina con las proteínas celulares de los microbios.
- La plata interfiere con el metabolismo de los fosfatos, impidiendo que los patógenos produzcan energía.
- Las partículas de plata tienden a formar complejos con grupos de electrones que contienen varios elementos vitales para la supervivencia de los microorganismos, lo que les provoca la muerte.⁴¹

Además, la plata coloidal es efectiva contra muchos patógenos de los cuales un gran número de bacterias muestran susceptibilidad frente a la plata coloidal a diversas concentraciones, entre las cuales figuran:

- *Staphylococcus aureus*: bacteria común encontrada en infecciones de neumonía, infecciones oculares y de la piel - furúnculos, impétigo, celulitis, heridas postoperatorias-, toxic shock syndrome, meningitis, intoxicación alimentaria, osteomielitis, y muchas otras; se inhibe con una concentración de plata coloidal de 2.5 partes por millón y muere a 5 partes por millón.
- *Shigella boydii*: causa dolor abdominal severo y diarrea con sangre; se inhibe con una concentración de plata coloidal de 1.25 partes por millón y muere a 2.5 partes por millón.
- *Salmonella typhi*: se encuentra comúnmente en intoxicación alimentaria, se inhibe con una concentración de plata coloidal de 2.5 partes por millón y muere a 5 partes por millón.

- *Salmonella paratyphi*: causa de intoxicación alimentaria y fiebre entérica se inhibe con una concentración de plata coloidal de 2.5 partes por millón y se mata a 5 partes por millón.
- *E. coli*: (intoxicación alimentaria, infecciones urinarias, diarrea del viajante, diarrea en niños, infecciones respiratorias y heridas infectadas) se inhibe y muere a 2.5 partes por millón.
- *Haemophilus influenzae*: (otitis media -infección de oídos, pneumoniae, meningitis, sinusitis, infecciones de garganta, artritis supurativa en niños) se inhibe y muere a 1.25 partes por millón.
- *Klebsiella ozaenae*: (infecciones del aparato respiratorio, infecciones adquiridas en los hospitales, infecciones de las vías urinarias, heridas infectadas y bacteremia) se inhibe y muere a 2.5 ppm.
- *Klebsiella oxytoca*: (similar a las infecciones causadas por *K. pneumoniae*) se inhibe y muere a 2.5 ppm.
- *Pseudomonas aeruginosa*: (infecciones de heridas y quemaduras, queratitis, pneumonia, meningitis, infecciones adquiridas en hospital, infecciones urinarias, etc.) se inhibe con una concentración de plata coloidal de 2.5 ppm y muere a 5 ppm.
- *Streptococcus pneumoniae*: (pneumonia, meningitis, sinusitis, otitis media -infección en los oídos) se inhibe con una concentración de plata coloidal de 2.5 ppm y muere a 5 ppm.
- *Streptococcus pyogenes*: (infecciones de la piel, impétigo, laringitis, fiebre escarlata, etc.) se inhibe y muere a 1.25 ppm. ⁴¹

2.3.5 Sangre de drago (*croton lechleri*).

Es un árbol perteneciente a la familia de las euforbiáceas, nativo de Sur América (especialmente de la selva amazónica, Colombia, Ecuador, Bolivia y Perú), de tamaño mediano de tres a cinco metros de altura, tronco de corteza fina y de color castaño grisáceo que al ser herido exuda un látex color rojizo. El árbol tiene follaje verde claro de hojas simples con forma

acorazonada, alternas y bordes lisos. Esta especie de árbol crece muy bien en suelos húmedos donde es muy común encontrarlos a las orillas de los pantanos o de los ríos. ¹³

La savia del árbol de drago (*croton lechleri*), es un producto que ha tenido mucho auge en los últimos años, debido a su amplio uso en medicina tradicional, desde los aborígenes en las selvas remotas del Amazonas hasta las grandes civilizaciones europeas, puesto que hasta 1979, éste se conocía y se utilizaba únicamente por indígenas de ésta selva hasta que en este año dos científicos, el botánico Bettolo y el físico Scapeti se interesaron por las propiedades medicinales atribuidas al látex obtenido de éste árbol. ¹³

2.3.5.1 Formación de la sangre de drago

Debido a la temperatura en la cual crece el árbol, en la corteza del drago se abren unas hendiduras longitudinales por las que se vierte un líquido blanco verdoso de sabor amargo que se condensan en el mismo árbol, por evaporación de la parte acuosa del árbol formándose gotas o lágrimas resinosas que por oxidación tomando una apariencia rojiza característica de este compuesto. ⁴²

2.3.5.2 Extracción de sangre de drago.

Para obtener la savia antes descrita los que se dedican a la recolección de la sangre de drago hieren la corteza del árbol de drago, realizando finos cortes en su sección longitudinal, posteriormente colocan recipientes limpios en la parte inferior del árbol para que en dicho recipiente se deposite la savia que ésta planta secreta para cicatrizar la herida que se le realiza. Posteriormente la savia obtenida se transporta en recipientes sellados para evitar su contaminación y asegurar el transporte hacia un laboratorio en donde se esteriliza para luego ser comercializado como producto medicinal. ⁴²

2.3.5.3 Propiedades físicas de sangre de drago

El látex de la sangre de drago (*Croton lechleri*) presenta un aspecto similar al de la sangre humana y, algunas propiedades físicas son comunes entre sí. Es una sustancia líquida, roja, ligeramente densa y de gran viscosidad; al contacto con el aire se endurece rápidamente dejando una mancha apreciable en el sitio de la aplicación, al ser agitada o friccionada sobre la

piel, deja abundante espuma, tiene un gran poder de adhesión, su olor es agradable, no así su sabor que es amargo no es miscible en agua, pero sí en alcohol a temperatura ambiente, siendo su punto de ebullición 91°C, y el de congelación 0°C. No es inflamable.⁴³

2.3.5.4 Composición química de sangre de drago

Látex: tiene la presencia de esteroides, cumarinas, alcaloides (tipo isoquinoléico y fenantrénico) (taspina) con una concentración del 9%, flavonoides, taninos (54%), saponinas (baja concentración), antocianinas, proantocianidina, proantocianidina, proantocianidina SP-303, antracenos; compuestos reductores (4%) como lactosa, galactosa y ramnosa, triterpenoides, compuestos fenólicos (ácido gálico); además contiene vitamina A, E Y C; contiene ácidos orgánicos de carácter débil, almidón, celulosa, grasas, lignanos (dihidrobenzofurano 3,4-O-dimetilcedrusina y dihidrobenzofurano 4-O-metilcedrusina), mucílagos, proteínas, catequinas (epicatequina, gallocatequina, epigallocatequina).⁴⁴

2.3.5.5 Propiedades terapéuticas de sangre de drago

Respecto a la actividad antibacteriana y antiviral de la sangre de drago, existen numerosos estudios que avalan su uso terapéutico para infecciones causadas por bacterias, puesto que se ha descrito que como componente antibacteriano de la sangre de drago: proantocianidina, llamada SP-303 la cual en pruebas in-vitro se ha demostrado la inhibición de ADN y ARN, especialmente en bacterias gram negativas y algunas gram positivas siendo efectiva contra *Klebsiella s.p.* y contra *Proteus s.p.* no teniendo efectividad contra *E. coli*.

Se ha descrito en ensayos realizados in vitro su efectividad contra Citomegalovirus, Herpes Virus (tipo uno y dos), virus de la influenza y parainfluenza; puesto que tiene afectividad bloqueando el ARN y de esta forma inhibir su replicación.⁴⁴

En estudios realizados por la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, en el año 2009 se confirmó su eficacia frente al tratamiento con *Helicobacter pylori*, bacteria a quien se le atribuyen diferentes patologías gástricas como, por ejemplo: gastritis, enfermedad ulcerosa, y ciertos tipos de cáncer gástrico puesto que se ha descrito que la infección previa por *Helicobacter pylori* tiene relación sobre el desarrollo de cáncer en el estómago.

Los resultados de este estudio demostraron que la sangre de drago tiene una actividad antibacteriana frente a la *Helicobacter pylori*; así mismo se ha demostrado que el producto concentrado de este producto tiene efecto bactericida y no únicamente bacteriostático. ⁴⁴

2.3.6 Métodos de determinación de sensibilidad antimicrobiana

Los métodos de determinación de sensibilidad antimicrobiana y están constituidos por las técnicas mediante las cuales puede establecerse la sensibilidad de las bacterias hacia los antimicrobianos. Entre los cuales se puede mencionar:

- Macrodilución en caldo.
- Microdilución en caldo.
- Epsilon test (E test).
- Métodos automatizados.
- Pruebas especiales (Reacción en cadena de la polimerasa).
- Dilución en agar (método de Kirby-bauer) ⁴⁵

2.3.6.1 Método de Kirby-Bauer

El método Kirby-Bauer es el conjunto de técnicas normalizadas de antibiogramas por difusión para microorganismos de crecimiento rápido (bacterias), en que se pueden observar zonas de inhibición alrededor del disco impregnado con un agente quimioterapéutico, generalmente un antibiótico, lo cual indica que el patógeno a estudio, en este caso una bacteria, tiene una sensibilidad o resistencia al antibiótico evaluado. ⁴⁶

2.3.6.1.1 Técnica para utilizar método Kirby-Bauer

El microorganismo a investigar se inocula en una o varias placas de agar Müller-Hinton (medio de cultivo rico en nutrientes, diseñado especialmente para hacer crecer las bacterias en estudio), posteriormente se inocula las bacterias con un aza de cultivo (instrumento fabricado de metal en forma de círculo, el cual se utiliza para realizar la siembra de bacterias en el medio

de cultivo), de esta forma se asegura que la siembra de bacterias en el medio Müller-Hinton es uniforme. A continuación, se colocan los discos de papel filtro impregnados previamente con el medicamento que se desea estudiar, el cual ha sido esterilizado. Se incuban las placas durante un tiempo de 16-24 horas entre 35°C y 37°C, y al cabo de este tiempo se estudia el crecimiento bacteriano en las placas de agar Müller-Hinton, así también sobre el crecimiento alrededor de los discos sensibilizados con antibiótico o con el medicamento en estudio, posteriormente se valora el diámetro de la zona de inhibición que se forma alrededor de cada disco y se compara con las referencias oportunas publicadas por el NCCLS. Con esta referencia se puede informar si el microorganismo es sensible, intermedio o resistente (S, I, R) a cada uno de los antibióticos ensayados en las placas. ⁴⁶

2.4 Marco geográfico

El presente estudio se realizó en la ciudad de Guatemala, siendo ésta una región urbana dividida en 23 zonas, que se determinaron de manera espiral, partiendo del centro de la ciudad (zona 1) la cual cuenta con regiones extensas. La zona 16 tiene colindancia con las zonas: 5, zona 17 y la zona 15. ⁴⁷

En la región central de Guatemala se contabilizó en el 2014 con una población de 993,816 habitantes, los cuales conforman la totalidad de la población urbana. Durante el año 2014 consultaron un total de casos de 15,981 por infección urinaria, de los cuales 2,516 eran hombres y 13,465 fueron mujeres. No se cuentan con datos específicos sobre los casos consultados por zonas específicas.

En Guatemala, la incidencia de las infecciones urinarias en la población esta encabezando por la E. coli, causando 70% de los casos diagnosticados, mientras que, la Klebsiella pneumoniae y Proteus vulgaris causan el 17%, ¹ por último otros tipos de bacterias menos comunes causan el restante 13%, que por no ser parte del estudio no se profundizará en ellas. ¹

2.5 Marco demográfico

Las infecciones urinarias, son causadas en su mayoría por bacterias gram negativas, en la presente investigación se estudiaron las bacterias causantes de infección del tracto urinario: E. coli, causando el 80% de las infecciones, seguidas por Proteus y Klebsiella, quienes en igual cantidad de apareamiento causan un 10% de los casos, mientras que el resto son causantes por bacterias que no son muy comunes en infecciones del tracto urinario por lo tanto no son indicadas para el estudio, debido a ello, el presente estudio se describió únicamente el uso de la plata coloidal, el propóleo y la sangre de drago para el tratamiento alternativo en infecciones causadas por las bacterias ya mencionadas.

2.6 Marco Institucional

2.6.1 Laboratorio Clínico Control Biológico.

Laboratorio clínico privado, ubicado en la zona 17, cuenta con: sala de espera, recepción, sala de toma de muestras con insumos descartables, departamento de bacteriología con su respectiva incubadora de bacterias, zona de almacenamiento fría para los medios de cultivo, microscopios, y una zona de almacenamiento de reactivos e insumos descartables. Seguidamente se encuentra ubicado el departamento de química sanguínea, que cuenta con el dispositivo encargado de la cuantificación de las pruebas químicas, una bodega para reactivos de dicha máquina, un espectrofotómetro, y diversas mesas de trabajo. Seguidamente se encuentra el departamento de hematología, que cuenta con un microscopio, una mesa de trabajo, y un aparato para la medición de hematologías las cuales se obtienen de forma automatizada. En el pasillo siguiente se encuentra una sala de reuniones con una mesa y sillas. Seguido encuentra la oficina de la gerencia. En este laboratorio trabajan dos técnicos de laboratorio clínico, quienes están avalados por el Ministerio de Salud Pública y una licenciada en Química Biológica.

Este laboratorio cumple con los estándares de calidad los cuales son evaluados internamente por personal del mismo laboratorio como externamente mediante controles mensuales realiza el Colegio de Químicos Biólogos de Guatemala, los controles internos consisten en calibración de cada uno de los instrumentos como, espectrofotómetro, evaluación de la calidad de enfoque de los microscopios, evaluación y medición de la temperatura de instrumentos de incubación (en el área de microbiología); los controles externos se realizan mediante evaluación de pruebas serológicas, microbiológicas y de química sanguínea, los

cuales deben confirmar los valores que se obtuvieron previamente en el departamento de control de calidad de laboratorios clínicos privados.

- Espectrofotómetro: con sueros control que envía al laboratorio la empresa ROCHE quienes son los que distribuyen los instrumentos para la realización de pruebas de química sanguínea.
- Evaluación del estado de microscopios.
- Calibración de centrifugas.

Se realizan controles externos mensualmente los cuales consisten en muestras que envían de la Asociación de Químicos Biólogos de Guatemala, quienes evalúan los resultados que se envían del laboratorio, este procedimiento con el fin, de comparar con los valores que se manejan en la asociación, así como los datos obtenidos en el laboratorio.

Respecto a los controles en el área de microbiología, se siguieron los lineamientos y protocolos descritos para la correcta identificación de bacterias, y de esta forma reducir de la mayor manera identificar una bacteria que no corresponda a la unidad de estudio. Utilizando el método Kirby-Bauer. Dentro de las medidas a tomar para reducir el riesgo de identificación de bacterias no necesarias en el estudio se encuentran.

- Identificación de la muestra
- Re-siembra de muestras en caldo de cultivo soya-tripticase hasta alcanzar temperatura de incubación de 35°C.
- Evaluar la turbidez comparándola con medio de cultivo McFarland.
- Inocular la placa de Agar Müller-Hilton, rayando la superficie de crecimiento. Para dejar inocular a temperatura de 37°C.

Se realizó identificación bacteriana de la unidad de análisis, pasándola por una batería de identificación bacteriana, con el fin de reducir al mínimo la utilización de bacterias que no sean necesarias en el estudio.

2.7 Marco legal

2.7.1 Constitución política de la República de Guatemala

La constitución política de la República en su Artículo 2 establece que: “Es deber del Estado garantizar a los habitantes de la República la vida, la libertad, la justicia, la seguridad, la paz y el desarrollo integral de la persona”. En el Artículo 3 consigna que: “El estado garantiza y protege la vida humana desde su concepción, así como la integridad y la seguridad de la persona”.⁴⁸ Lo cual rige explícitamente que el estado es el obligado en garantizar la salud en la población sin distinción de edad, sexo ni raza lo cual se puede comprobar en el Artículo 4 de la Constitución lo cual declara: “en Guatemala todos los seres humanos son libres e iguales en dignidad y derechos. El hombre y la mujer, cualquiera que sea su estado civil, tienen iguales oportunidades y responsabilidades. Ninguna persona puede ser sometida a servidumbre ni a otra condición que menoscabe su dignidad. Los seres humanos deben guardar conducta fraternal entre sí”.⁴⁸

2.7.2 Código de salud (Decreto 90-97)

En el código de salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en el Artículo 1 hace referencia a que todo individuo tiene derecho a la salud, en el artículo 4 del mismo código refiere que es el estado en ente encargado de velar por la salud de la población, así también en el capítulo 7mo. En el artículo 34 hace referencia a la promoción de la investigación garantizando que el estado velará por la promoción de la investigación científica y desarrollo tecnológico creando políticas para llevar a cabo dicha investigación.⁴⁹

2.7.3 Bases legales institucionales

En el caso de la presente investigación se desarrolló en una entidad privada que cuenta con los requerimientos legales para su ejercicio. Los cuales fueron aprobados según la resolución 292618 en febrero del año 2014 en la patente de comercio del “Laboratorio Clínico Control Biológico”, el cual fue inscrito con el registro 536416 en el Folio 460 y Libro 498 de empresas mercantiles.

El laboratorio cuenta con la regulación y acreditación del Ministerio de Salud. Según el decreto 90-97 con licencia sanitaria número 11214, número de registro 056-2015 libro 05-LC-II en el folio 175 con número de expediente 427-2015 y que permite el libre ejercicio de sus actividades competentes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la efectividad in vitro de los componentes: plata coloidal, propóleo y sangre de drago para inhibir el crecimiento de las bacterias *E. coli*, *Proteus* sp, y *Klebsiella* sp, en muestras obtenidas de urocultivos captados por laboratorio clínico Control Biológico durante agosto y septiembre de 2017.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Identificar cuál de los componentes estudiados tienen actividad antimicrobiana in vitro sobre las bacterias gram negativas *E. coli*, *Proteus* sp y *Klebsiella*.

3.2.2 Calcular la diferencia del halo inhibitorio de los componentes estudiados y del control positivo.

4. HIPÓTESIS

4.1 Plata coloidal

H0: El diámetro del halo inhibitorio de la plata coloidal es menor o igual al diámetro inhibitorio de la fosfomicina

Ha: El diámetro del halo inhibitorio de la plata coloidal es mayor que el diámetro de inhibición de la fosfomicina

4.2 Sangre de drago

H0: El diámetro del halo inhibitorio de la sangre de drago es menor o igual al diámetro inhibitorio de la fosfomicina

Ha: El diámetro del halo inhibitorio de la sangre de drago es mayor que el diámetro de inhibición de la fosfomicina

4.3 Propóleo

H0: El diámetro del halo inhibitorio del propóleo es menor o igual al diámetro inhibitorio de la fosfomicina

Ha: El diámetro del halo inhibitorio del propóleo es mayor que el diámetro de inhibición de la fosfomicina

5. POBLACIÓN Y MÉTODOS

5.1 Enfoque y diseño de investigación

5.1.1 Enfoques

Analítico.

5.1.2 Diseños de investigación

Transversal.

5.2 Unidad de análisis y de información

5.2.1 Unidad de análisis

Diámetro de los halos de inhibición de crecimiento bacteriano obtenidos por un disco de papel filtro estéril impregnado con el extracto estudiado en un antibiograma

5.2.2 Unidad de información

Antibiograma realizado con los sensidiscos impregnados con los componentes plata coloidal, sangre de drago, propóleo, fosfomicina y control, en los cultivos de bacterias gram negativas identificadas en urocultivos captados por “Laboratorio Clínico Control Biológico” durante agosto y septiembre del año 2017

5.3 Población y muestra

5.3.1 Población diana

Todas las bacterias gram negativas causantes de infecciones urinarias en el ser humano. Todos los extractos orgánicos e inorgánicos usados en el tratamiento de infecciones bacterianas.

5.3.2 Población de estudio

Todas las muestras de urocultivos que dieron positivo para bacterias gram negativa E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp, captados en “Laboratorio Clínico Control Biológico”. Los compuestos plata coloidal, sangre de drago y propóleo.

5.3.3 Muestra

Por conveniencia debido a los elevados costos de cada cultivo se utilizarán cinco antibiogramas de cada especie de bacteria captada para confirmar el resultado del antibiograma base de cada sepa de bacterias

5.3.3.1 Marco muestral

Se contó con solo la unidad primaria de muestreo: las bacterias gram negativa E. coli, Proteus y Klebsiella causantes de infecciones urinarias en el humano y los compuestos plata coloidal, sangre de drago y propóleo.

5.3.3.2 Tipo y técnica de muestreo

Tamaño de la muestra: por los altos costos que representa cada antibiograma, se decidió realizar cinco antibiogramas de cada especie de bacteria captada para confirmar el resultado del antibiograma base de cada sepa de bacterias

5.4 Selección de sujetos de estudio

5.4.1 Criterios de inclusión

Todos los urocultivos positivos en humanos por bacterias gram negativas E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp, captados por “Laboratorio Clínico Control Biológico” durante los meses de agosto y septiembre del año 2017

5.4.2 Criterios de exclusión

- Se descartaron las muestras contaminadas
- No se tomaron en cuenta las muestras con múltiples especies de bacterias
- Las bacterias resistentes a fosfomicina no fueron tomadas en cuenta para el estudio

5.5 Operacionalización de las variables

Macro variables	Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterio de clasificación
Actividad antimicrobiana	Actividad antimicrobiana de todos los compuestos estudiados	Capacidad de los compuestos estudiados para matar, destruir o inactivar microorganismo, impedir su proliferación o bien impedir su acción patógena ⁵¹	Presencia de un halo de inhibición que rodea a un sensidisco impregnado con cualquiera de los compuestos estudiados	Categórica Dicotómica	Nominal	Tiene actividad antimicrobiana No tiene actividad antimicrobiana
Halo de Inhibición	Halo de inhibición de la fosfomicina	Área física que rodea al sensidisco impregnado con la fosfomicina en el cual se inactiva el crecimiento del microorganismo, se impide su proliferación o bien su acción patógena ⁵¹	Medida en mm de diámetro del halo de inhibición que rodea a un sensidisco impregnado con fosfomicina determinada con un vernier	Numérica Discreta	Razón	Milímetros
	Halo de inhibición de la plata coloidal	Área física que rodea al sensidisco impregnado con la plata coloidal en el cual se inactiva el crecimiento del microorganismo, se impide su proliferación o bien su acción patógena ⁵¹	Medida en mm de diámetro del halo de inhibición que rodea a un sensidisco impregnado con plata coloidal determinada con un vernier	Numérica Discreta	Razón	Milímetros
	Halo de inhibición de la Propóleo	Área física que rodea al sensidisco impregnado con propóleo en el cual se inactiva el crecimiento del microorganismo, se impide su proliferación o bien su acción patógena ⁵¹	Medida en mm de diámetro del halo de inhibición que rodea a un sensidisco impregnado con propóleo determinada con un vernier	Numérica Discreta	Razón	Milímetros

	Halo de inhibición de la Sangre de drago	Área física que rodea al sensidisco impregnado con la sangre de drago en el cual se inactiva el crecimiento del microorganismo, se impide su proliferación o bien su acción patógena ⁵¹	Medida en mm de diámetro del halo de inhibición que rodea a un sensidisco impregnado con sangre de drago determinada con un vernier	Numérica Discreta	Razón	Milímetros
	Halo de inhibición del disco control	Área física que rodea al sensidisco disco control en el cual se inactiva el crecimiento del microorganismo, se impide su proliferación o bien su acción patógena ⁵¹	Medida en mm de diámetro del halo de inhibición que rodea a un sensidisco no impregnado determinada con un vernier	Numérica Discreta	Razón	Milímetros
Diferencias de halo de Inhibición	Diferencia del halo de inhibición de la plata coloidal	El resultado de la operación aritmética o matemática de restar dos cantidades. ⁵¹	El resultado de la resta del diámetro en milímetros del halo inhibitorio de la fosfomicina y el halo inhibitorio de plata coloidal	Numérica Discreta	Continua	Milímetros
	Diferencia del halo de inhibición de la sangre de drago	El resultado de la operación aritmética o matemática de restar dos cantidades. ⁵¹	El resultado de la resta del diámetro en milímetros del halo inhibitorio de la fosfomicina y el halo inhibitorio de sangre de drago	Numérica Discreta	Continua	Milímetros
	Diferencia del halo de inhibición del propóleo	El resultado de la operación aritmética o matemática de restar dos cantidades. ⁵¹	El resultado de la resta del diámetro en milímetros del halo inhibitorio de la fosfomicina y el halo inhibitorio del propóleo	Numérica Discreta	Continua	Milímetros

Efecto Inhibitorio	Efecto inhibitorio de plata coloidal	Capacidad de los compuestos estudiados para matar, destruir o inactivar microorganismo, impedir su proliferación o bien impedir su acción patógena ⁵¹	Diámetro en milímetros del halo formado por la plata coloidal es mayor que el diámetro en milímetros del halo formado por la fosfomicina	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Efecto Inhibitorio	Efecto inhibitorio de sangre de drago	Capacidad de los compuestos estudiados para matar, destruir o inactivar microorganismo, impedir su proliferación o bien impedir su acción patógena ⁵¹	Diámetro en milímetros del halo formado por la sangre de drago es mayor que el diámetro en milímetros del halo formado por la fosfomicina	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
Efecto Inhibitorio	Efecto inhibitorio de Propóleo	Capacidad de los compuestos estudiados para matar, destruir o inactivar microorganismo, impedir su proliferación o bien impedir su acción patógena ⁵¹	Diámetro en milímetros del halo formado por el propóleo es mayor que el diámetro en milímetros del halo formado por la fosfomicina	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No

5.6 Recolección de datos

5.6.1 Técnica de recolección de datos

Las dos técnicas de recolección de datos que se utilizaron en el presente estudio son la observación y la medición de los halos de inhibición de crecimiento bacteriano en las muestras.

5.6.2 Procesos:

- Se elaboró el protocolo de investigación.
- Se presentó el protocolo ya elaborado para su revisión en COTRAG de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala.
- Se hicieron las correcciones respectivas al protocolo.
- Se presentó el protocolo de investigación al director de COTRAG para su aprobación.
- Uno de los investigadores cuenta con el título de Técnico en Laboratorio Clínico, por lo cual fue el encargado de dar entrenamiento a su compañero y sirvió de supervisor inmediato en los procedimientos dentro del laboratorio
- El personal del “Laboratorio Clínico Control Biológico” y la asesora, realizaron la labor de supervisión permanente a los investigadores durante el trabajo de campo.
- Se inició el trabajo de campo:

o Selección de bacterias

- El personal del “Laboratorio Clínico Control Biológico” realizó esta parte del proceso.
- Recibieron muestras de orina.
- Realizaron el urocultivo y sensibilidad a fosfomicina de dichas muestras
- Identificaron y seleccionaron tres urocultivos positivos de bacterias gram negativas, E. coli, Proteus sp y Klebsiella que fueron sensibles a fosfomicina, uno por cada especie de bacteria.
- Almacenaron los cultivos seleccionados para que los investigadores puedan utilizarlos.

○ **Preparación de sensidiscos**

- Los investigadores realizaron esta parte del proceso.
- Se adquirieron los sensidiscos estériles en blanco.
- Se limpió de manera estricta una habitación dentro de las instalaciones del “Laboratorio Clínico Control Biológico”.
- Utilizando una micro pipeta debidamente calibra a seis micro litros se procedió a impregnar los sensidiscos con los compuestos estudiados.
- Los sensidiscos fueron dejados reposar durante 30 minutos para permitir la evaporación del líquido excedente.
- Se almacenaron en contenedores estériles para su posterior uso.

○ **Preparación del Inoculo**

- Los investigadores llevaron a cabo este proceso en el “Laboratorio Clínico Control Biológico”.
- Se adquirió un tubo con turbidez estándar de 0.5 McFarlan mediante un distribuidor de equipo de laboratorio.
- Se colocaron con cuatro o cinco mililitros de un medio de cultivo de soya tripticasa en un tubo de ensayo.
- Se identificaron los tubos de ensayo con la especie de la bacteria a incubar.
- Se recibieron los cultivos previamente seleccionados e identificados por el personal del “Laboratorio Clínico Control Biológico”.
- Todas las muestras son sensibles a fosfomicina.
- Se transfirieron de tres a cinco colonias bien aisladas y del mismo tipo morfológico a los tubos previamente identificados.
- Se incubaron los tubos de ensayo con el caldo de cultivo y las colonias de bacterias en una incubadora a una temperatura de 35°C hasta que alcanzaron o excedieron la turbidez del estándar 0.5 McFarland.

○ **Inoculación de las placas y colocación de los sensidiscos**

- Se adquirieron placas de agar Müller-Hilton prefabricadas con sus respectivas cajas de Petri.

- Los investigadores realizaron este proceso en el “Laboratorio Clínico Control Biológico”.
- Se introdujo una torunda de algodón en el caldo de cultivo ajustado al estándar 0.5 McFarland.
- Se rayaron dos o más veces la superficie de crecimiento de la placa de agar Müller-Hilton prefabricada, rotando la placa aproximadamente 60° cada vez para asegurar distribución constante del inóculo incluyendo los bordes.
- Se dejó la tapa de la caja de Petri entreabierta de tres a cinco minutos para permitir que el exceso de humedad se absorbiera.
- Se colocaron los sensidiscos, que incluyeron un sensidisco sin impregnar, uno de antibiótico fosfomicina, un sensidisco impregnado con plata coloidal, un sensidisco impregnado con sangre de drago y un sensidisco impregnado de propóleo.
- Se cubrió con la tapa.
- Cada caja de Petri se colocó de manera invertida en una incubadora a 35°C durante 72 horas.
- Este proceso se repitió cinco veces para cada especie de bacteria.

○ **Proceso de recolección de datos**

- Los investigadores realizaron este proceso.
- Se extrajeron las cajas de Petri de la incubadora.
- Se procedió a identificar la especie de bacteria y clasificar las cajas de Petri por especie.
- Se observaron cuáles de los sensidiscos crearon halo de inhibición a su alrededor y se anotaron en el instrumento de recolección de datos.
- Se midió cada halo de inhibición utilizando el instrumento de medición.
- Se anotó el resultado en el instrumento de recolección de datos.
- Se tabularon los datos obtenidos.
- Se transcribieron los resultados a una base de datos creada en el programa Excel versión 2016.

5.6.3 Instrumento de medición y recolección de datos.

5.6.3.1 Instrumento de medición

Se utilizó para la medición del halo de inhibición un vernier analógico de acero inoxidable marca Truper con capacidad mínima de 0.02mm y máxima de 150 mm.

5.6.3.2 Instrumentos de recolección de datos

El instrumento de recolección de datos está constituido por una hoja de papel bond impresa en ambos lados, en la cara anterior se encuentran dos tablas, la primera corresponde a los datos obtenidos de las cinco repeticiones del ensayo en la bacteria *E. coli*, que consta de seis columnas y nueve filas. En la primera fila se colocó la identificación de la bacteria y en la fila siguiente se anotaron los encabezados de cada columna, en las subsiguientes filas se colocaron enumerados los ensayos del uno al cinco que corresponden a las repeticiones del mismo, en la segunda columna se anotó el diámetro del halo de inhibición del sensidisco impregnado con fosfomicina medido en mm, en la tercera columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con plata coloidal medido en mm, en la cuarta columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con sangre de drago medido en mm y en la última columna se anotó el diámetro del halo de inhibición del sensidisco impregnado con propóleo medido en mm. En la fila número ocho se anotó el número de halos observados para cada columna, finalmente en la fila número nueve se anotó el número de sensidiscos que no formaron halo para cada una de las columnas.

La segunda tabla corresponde a los datos obtenidos de las cinco repeticiones del ensayo en la bacteria *Proteus SP*, que consta de seis columnas y nueve filas. En la primera fila se colocaron los encabezados, en las subsiguientes filas se colocaron enumerados los ensayos del uno al cinco que corresponden a las repeticiones de este, en la segunda columna se anotarán las medidas de halo del sensidisco impregnado con fosfomicina medido en mm. En la tercera columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con plata coloidal medido en mm, en la cuarta columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con sangre de drago medido en mm y en la última columna se anotó el diámetro del halo de inhibición del sensidisco impregnado con propóleo medido en mm. En la fila número ocho se anotó el número de halos observados para cada columna, finalmente en la fila número nueve se anotó el número de sensidiscos que no formaron halo para cada una de las columnas.

En la cara posterior se encuentran dos tablas. La tercera tabla corresponde a los datos obtenidos de las cinco repeticiones del ensayo en la bacteria *Klebsiella* SP, que consta de seis columnas y nueve filas. En la primera fila se colocaron los encabezados, en las subsiguientes filas se colocaron enumerados los ensayos del uno al cinco que corresponden a las repeticiones de este, en la segunda columna se anotarán las medidas de halo del sensidisco impregnado con fosfomicina medido en mm. En la tercera columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con plata coloidal medido en mm, en la cuarta columna se anotó el diámetro de inhibición del sensidisco impregnado con sangre de drago medido en mm y en la última columna se anotó el diámetro del halo de inhibición del sensidisco impregnado con propóleo medido en mm. En la fila número ocho se anotó el número de halos observados para cada columna, finalmente en la fila número nueve se anotó el número de sensidiscos que no formaron halo para cada una de las columnas.

La cuarta tabla consta de dos columnas y cinco filas, en la primera columna se encuentra la identificación de bacterias gram negativas, y en la segunda columna se anotó el número de urocultivos positivos para la bacteria especificada en la columna anterior. (ver anexo 12.1 Instrumento de recolección 12.1)

5.7 Procesamiento y análisis de datos

5.7.1 Procesamiento

- Inicialmente se tabularon los resultados clasificando los mismos por la especie de bacteria.
- De cada especie de bacteria se tabularon y contaron los halos formados alrededor de cada sensidisco y se anotaron en una hoja de cálculo del programa Excel versión 2016 en una columna para cada compuesto estudiado.
- De cada especie de bacteria se tabularon y contaron los sensidiscos que no formaron halo de Inhibición y se anotaron en una hoja de cálculo del programa Excel versión 2016 en una columna para cada compuesto estudiado
- A continuación, se anotaron en la misma hoja de cálculo en un nuevo espacio el valor medido en milímetros, que correspondió al diámetro del halo de inhibición que rodea a cada sensidisco en tablas divididas por especie de bacteria y compuesto estudiado
- Finalmente, la hoja de cálculo se trasladó al programa Epi Dat 4.1
- Ejemplo (ver anexo 12.2 Captura 12.2)

5.7.2 Análisis de datos

Objetivos específicos

Primer objetivo específico

- Con la finalidad de comprobar cuales compuestos estudiados tienen actividad antimicrobiana se observó y anotó en el instrumento de recolección de datos cuales sensidiscos formaron halo de inhibición en las diferentes bacterias estudiadas, y cuales sensidiscos no formaron halo de inhibición.

Segundo objetivo específico

- Para el segundo objetivo específico inicialmente se midió el diámetro de los halos de inhibición formados alrededor de los sensidiscos impregnados con los compuestos estudiados y la fosfomicina, para cada una de las especies de bacterias y todas sus repeticiones.
- Se midieron los halos de inhibición usando el instrumento de medición
- Se anotaron en el instrumento de recolección de datos
- Se procedió expresar estos resultados en una tabla para cada bacteria y cada compuesto evaluado
- A continuación, se calcularon la media del diámetro de los halos de inhibición de cada compuesto estudiado y la fosfomicina de todas las repeticiones para cada especie de bacterias
- Seguidamente se procedió a realizar la resta entre la media del diámetro de inhibición formado por el sensidisco de fosfomicina y la media del halo de inhibición de los sensidiscos impregnado con los compuestos estudiados.

Objetivo general

- Inicialmente se determinó si los datos obtenidos son paramétricos o no paramétricos, de esta manera se decidió cual tipo de prueba estadística aplicará para el presente estudio.
- Para determinar si los datos obtenidos son paramétricos o no paramétricos se realizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk. Se aplicó una prueba de Shapiro-Wilk para cada especie de bacteria. Se comprobó la normalidad de los datos; por lo que se realizó la prueba paramétrica t de student (ver anexo 12.3 Diagrama 12.3).

Prueba de Shapiro-Wilk

- Inicialmente se obtuvieron las medidas de la de los diámetros de los halos de inhibición de cada compuesto estudiado por cada especie de bacterias. Se colocaron en la tabla para calcular Shapiro-Wilk que corresponde a cada bacteria estudiada, con lo que se buscó confirmar de manera estadística la normalidad de los datos para poder realizar pruebas paramétricas o bien realizar la prueba no paramétrica. Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, ya que cada especie de bacteria contó solamente con 15 datos (los diámetros de inhibición de: el propóleo, la sangre de drago y la plata coloidal sumando las tres repeticiones de cada especie de bacteria). Por lo tanto, se realizó un total de tres pruebas de Shapiro-Wilk

- Ejemplo

i	X_i	$X_{(n-i+1)}$	$X_{(n-i+1)} - X_i$	a_i	$a_i [X_{(n-i+1)} - X_i]$	$(x_i - \bar{x})^2$
1						
2						
...						
36						
media		Total			$B = \sum a_i [X_{(n-i+1)} - X_i]$	$\sum (x_i - \bar{x})^2$

- Ejemplo

$$W = b^2 / \sum (x_i - \bar{x})^2$$

- Para aceptar la hipótesis alternativa que los diámetros de los halos siguen una distribución estándar.
- Se comprobó la normalidad de los datos por lo que se procedió a realizar la prueba de t. Student.

- Se calculó la media de los diámetros de los halos de inhibición de cada compuesto y la media de los diámetros de los halos de inhibición de la fosfomicina en cada una de las bacterias.

- Se calcularon las varianzas de los diámetros de los halos de inhibición encontrados para cada compuesto en cada especie de bacterias usando la ecuación

$$S_x = \sqrt{(1/n-1) (\sum (X_i - \bar{x})^2)}$$

- Seguidamente se calcularon el valor t. con la ecuación:

$$T = \bar{x} - \mu / (S_x / \sqrt{n})$$

- Se determinaron los grados de libertad con la ecuación:

$$GL = n - 1.$$

- Se determinó el nivel de significancia que para estudios de investigación siempre fue del 0.05

- Utilizando la tabla de distribución de t. student se ubicó el valor correspondiente de las zonas de rechazo
- Se determinó el valor de cada cola de rechazo de la hipótesis.
- Si el valor de t. student se encuentra dentro de los valores de aceptación se acepta la hipótesis que los halos de inhibición de los compuestos estudiados son mayores o iguales a los halos de inhibición de la fosfomicina.

Se interpretaron como si t. student está dentro de los valores de rechazo entonces se acepta la hipótesis nula

- Finalmente se generaron los cuadros y gráficas para la presentación de resultados.

5.8 Alcances y límites de la investigación

5.8.1 Obstáculos

- Durante el ejercicio del trabajo de campo, se rompió el cristal de la campana bacteriológica, causando un retraso en la siembra de urocultivos y análisis de estos.
- El proceso de recolección de las muestras fue difícil, debido a que se tuvo que realizar antibiograma para determinar que las bacterias obtenidas fueran sensibles a fosfomicina.

5.8.2 Alcances

El presente estudio buscó determinar si las tres sustancias que actualmente se utilizan para tratar diversas infecciones fuera de la práctica médica tradicional, tienen actividad antimicrobiana para las principales bacterias gram negativas causantes de infecciones urinarias en el ser humano actualmente en la ciudad de Guatemala, y principalmente en los lugares cercanos al “Laboratorio Clínico Control Biológico”. Tomando en cuenta que actualmente existen numerosos casos documentados de multi resistencia a antibióticos de bacterias gram negativas y principalmente provenientes de infecciones urinarias, con vistas hacia el futuro pretende proveer una alternativa en la búsqueda de tratamientos para infecciones urinarias.

5.9 Aspectos éticos de la investigación

5.9.1 principios éticos generales

5.9.1.1 Respeto por las personas.

Debido a que el estudio fue in vitro las personas se vieron protegidas ya que ni su identidad o su persona fueron expuestas a ningún estudio y la información personal obtenida durante la investigación, no fue revelada al público. No se expuso a ninguna persona a peligro alguno aun siendo vulnerables a daños o abusos.

5.9.1.2 Beneficencia.

Este estudio buscó beneficiar a la población en general usando alternativas más económicas para el tratamiento de las infecciones urinarias y a su vez buscar alternativas para tratar infecciones urinarias causadas por bacterias multi resistentes. El beneficio para los participantes directos de la prueba radicó principalmente en la comunicación de los resultados obtenidos para su infección en particular, para que con esta información busque las estrategias adecuadas para tratar su padecimiento junto a su médico tratante.

5.9.1.3 Justicia.

Cada persona fue tratada con igualdad y a su vez fue evaluada la viabilidad de utilizar su muestra en este estudio, sin hacer distinción de raza, edad, género, posición económica, credo o religión.

5.9.2 Categorías de riesgo

El presente estudio perteneció a la categoría II de la clasificación (riesgo mínimo), ya que conlleva trabajar con métodos diagnósticos sobre agentes patógenos.

5.9.3 consentimiento informado

Debido a que el estudio fue realizado in vitro no necesitó de consentimiento informado.

6. RESULTADOS

El personal del laboratorio clínico Control Biológico recopiló y seleccionó las muestras de bacterias gram negativas: *E. Coli*, *Proteus sp* y *Klebsiella sp*, que dieron positivo en urocultivos y fueron sensibles a fosfomicina, para ser entregadas a los estudiantes investigadores, quienes realizaron cultivos y antibiogramas de dichas bacterias con sensidiscos impregnados con los compuestos: plata coloidal, sangre de drago y propóleo. Tras 48 horas de incubación los investigadores midieron los halos de inhibición formados alrededor de los sensidiscos y con esos resultados realizaron los análisis estadísticos que a continuación se detallan.

Tabla 6.1
Número de halos de inhibición formados alrededor de los sensidiscos impregnados con plata coloidal, sangre de drago y propóleo en antibiogramas realizados en bacterias *E. coli*, *Proteus sp* y *Klebsiella sp* de agosto a octubre del año 2017

	<i>E. coli</i>	<i>Proteus sp</i>	<i>Klebsiella sp</i>	Total
Plata coloidal	5	5	5	15
Propóleo	5	5	5	15
Sangre de drago	5	5	5	15
Total	15	15	15	45

En esta tabla se observó el número de halos de inhibición formados en los antibiogramas por los compuestos estudiados sobre las bacterias analizadas demostrando de esta manera que todos los compuestos presentaron actividad antimicrobiana frente a todas las bacterias usadas en el estudio.

Tabla 6.2

Medias de los diámetros de los halos de inhibición formados alrededor de los sensibilizadores impregnados con plata coloidal, sangre de drago, propóleo y la media de los halos de inhibición de fosfomicina en antibiogramas realizados en bacterias E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp de agosto a octubre del año 2017

	E. coli	Proteus sp	Klebsiella sp
Plata coloidal	7.6	6.6	6.2
Propóleo	6.6	7.6	7
Sangre de drago	5.2	5.6	4.6
fosfomicina	25.8	33	18.8

La tabla muestra las medias de los diámetros de los halos de inhibición de los compuestos estudiados y cada una de las bacterias gram negativas estudiadas, en ella se observa que la fosfomicina presentó significativamente mayor actividad antimicrobiana en Proteus sp, mientras que los compuestos estudiados presentaron actividad antimicrobiana similar en todas las bacterias estudiadas.

Tabla 6.3

Diferencia de medias en halos de inhibición formados alrededor de los sensibilizadores impregnados con plata coloidal, sangre de drago, propóleo y la media de los halos de inhibición de fosfomicina en antibiogramas realizados en bacterias E. coli, Proteus sp y Klebsiella sp de agosto a octubre del año 2017

	E. coli	Proteus sp	Klebsiella sp
Plata coloidal	18.2	26.4	12.6
Propóleo	19.2	25.4	11.8
Sangre de drago	20.6	27.4	14.2

La tabla muestra las diferencias calculadas entre los halos de inhibición de los compuestos estudiados y la fosfomicina. La cual muestra una tendencia a presentar menores diferencias en la bacteria Klebsiella sp., mientras que la bacteria Proteus sp., muestra mayores diferencias en sus halos de inhibición.

Tabla 6.4

Valor de prueba de normalidad Shapiro-wilks tomada de los halos de inhibición de antibiogramas de E. coli realizados en el laboratorio control biológico durante los meses de agosto septiembre y octubre del año 2017.

N	Valor critico 5%	Valor de p
15	0.881525	0.174979

El valor de p de Shapiro-Wilks se encuentra dentro de la zona de aceptación por debajo del valor critico motivo que comprueba la normalidad de los datos para la bacteria E. coli.

Tabla 6.5

Valor de prueba de normalidad Shapiro-wilks tomada de los halos de inhibición de antibiogramas de Proteus sp realizados en el laboratorio control biológico durante los meses de agosto septiembre y octubre del año 2017.

N	Valor critico 5%	Valor de p
15	0.881525	0.082403

El valor de p Shapiro-Wilks se encuentra dentro de la zona de aceptación por debajo del valor critico motivo que comprueba la normalidad de los datos para la bacteria Proteus sp.

Tabla 6.6

Valor de prueba de normalidad Shapiro-wilks tomada de los halos de inhibición de antibiogramas de Klebsiella sp realizados en el laboratorio control biológico durante los meses de agosto septiembre y octubre del año 2017.

N	Valor critico 5%	Valor de p
15	0.881525	0.277770

El valor de p Shapiro-Wilks se encuentra dentro de la zona de aceptación por debajo del valor critico motivo que comprueba la normalidad de los datos para la bacteria Klebsiella sp.

Tabla 6.7

Valor de prueba T student tomada de los halos de Inhibición formados alrededor de los sendiscos Impregnados con fosfomicina y los compuestos estudiados en urocultivos de *Klebsiella sp*, *Proteus sp* y *E. coli* de agosto a octubre del año 2017.

Bacteria	Compuestos	GI	Límite inferior	Límite superior	Valor P
E. coli	Plata coloidal	4	-21.024	-15.376	0.009
	Propóleo	4	-12.663	-10.937	0.396
	Sangre de drago	4	-23.498	-17.702	0.044
Klebsiella sp	Plata coloidal	4	-13.52	-11.948	1
	Propóleo	4	-12.663	-10.937	0.396
	Sangre de drago	4	-14.929	-13.471	0.705
Proteus sp	Plata coloidal	4	-29.409	-25.391	0.035
	Propóleo	4	-28.409	-24.391	0.009
	Sangre de drago	4	-22.024	-16.376	0.009

En la tabla se pueden observar los resultados de todas las t student realizadas entre la fosfomicina y cada uno de los compuestos estudiados para cada una de las bacterias estudiadas. En ella se puede apreciar como el valor de p siempre quedo fuera de los valores de límites superiores e inferiores de la t student. Por lo cual se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alternativa en cada uno de los compuestos estudiados para cada bacteria estudiada.

7. DISCUSIÓN

Las infecciones urinarias son una consulta constante en los servicios de salud de todo el mundo, con predominio en el género femenino y sin mostrar preferencia por edades. En Guatemala el 70% de los casos de infección urinaria son causados por la bacteria gram negativa *E. coli*, mientras que *Proteus sp* y *Klebsiella sp* ocupan un 14% de las infecciones urinarias. Debido a que el mayor número de bacterias multi resistentes pertenecen al grupo de las bacterias gram negativas, es importante investigar alternativas a los antibióticos utilizados en la práctica clínica habitual.^{1,2}

Los tipos de bacterias que más comúnmente infectan corresponden a las bacterias gram negativas, dentro de las cuales la más importante es la *E. coli*, que causa más incidencia en dichas infecciones es un habitante normal del intestino en el hombre. Es el microorganismo aerobio cultivable más importante de la microbiota intestinal humana.²

Según estimaciones, cada año se producen en los Estados Unidos de Norte América entre 10,000 a 20,000 casos de infección por *E. coli*. Los centros para la prevención y el control de las enfermedades (CPCE) reconocen a *E. coli* un agente emergente causante de enfermedades transmitidas por los alimentos.⁵

Alrededor del mundo se han elaborado múltiples estudios en los cuales se ha demostrado la efectividad de terapias alternativas para el tratamiento múltiples infecciones causadas por bacterias gram negativas. En esta investigación se logró demostrar que la totalidad de los compuestos estudiados: plata coloidal, sangre de drago y propóleo, tienen actividad antimicrobiana frente a las bacterias *E. coli*, *Klebsiella sp* y *Proteus sp* puesto que todos ellos formaron halo de inhibición en el antibiograma realizado para cada bacteria como se puede observar en la tabla 6.1 de los resultados. En comparación la investigación realizada en la universidad de Cuenca, Ecuador, en la cual se probó la efectividad del propóleo en infecciones post parto de ganado vacuno comparándolos con el antibiótico amoxicilina más ácido clavulanico. Con la cual se demostró que los extractos de propóleo del 10% y 30% presentaran actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* formando halo de inhibición, mientras que para las bacterias *E. coli* no formó halo de inhibición. Existe una discrepancia importante entre los resultados del Dr. Galarza y los resultados de la presente investigación, puesto que en el antibiograma realizado se formó halo de inhibición al rededor del sensidisco impregnado con propóleo. La actividad antimicrobiana del propóleo también quedó demostrada en la tesis realizada en La Habana, Cuba, donde se confirmó que las heridas

infectadas con bacterias gram positivas pueden ser tratadas con tintura de propóleo al 5% con una efectividad del 90% de las heridas tratadas con ese producto¹⁴, la información disponible señala que el propóleo presenta actividad antimicrobiana frente a bacterias gram negativas y positivas.

De igual manera que con el propóleo, en este estudio, la plata coloidal también formó halo de inhibición en los antibiogramas a los cuales fue expuesto demostrando de esta forma que cuenta con actividad antimicrobiana frente a las bacterias estudiadas, lo cual concuerda con la investigación del año 2009 en Ecuador donde se estudió la efectividad de las partículas de plata coloidal sobre infecciones causadas por bacterias, dentro de las cuales se estudió: *Staphylococcus*, *Enterobacterias*, *Klebsiella* y *Proteus*; en ese estudio se comprobó que la plata coloidal con una concentración de 20 microgramos por mililitro causa la muerte del 99.9% de las bacterias aisladas en 40 minutos, con lo cual demuestran que la plata coloidal es un elemento con alto poder bactericida¹⁸.

Con relación a sangre de drago, la presente investigación demostró que cuenta con actividad antimicrobiana frente a las bacterias gram negativas estudiadas, puesto que de igual forma que los compuestos naturales anteriormente descritos esta también formó halo de inhibición alrededor del sensidisco impregnado. Concordando con el estudio realizado en el 2012 por la Licda. Gilma Torres en su tesis, la cual propuso que la sangre de drago, junto a otras plantas, presentan con actividad antimicrobiana frente a bacterias causantes de infecciones nosocomiales en el Hospital Roosevelt.²²

En cuanto a la diferencia calculada entre la actividad antimicrobiana de los compuestos naturales estudiados y el control de fosfomicina; se determinó que la media en el diámetro del halo de inhibición de la fosfomicina fue menor en la *Klebsiella* sp. Siendo esta de 18.8 mm. entre tanto que en *Proteus* fue de 33 mm. y en *E. coli* fue de 25.8 mm. Denotando, que la fosfomicina tiene menor actividad antimicrobiana frente a infecciones urinarias causadas por la bacteria *Klebsiella* sp. Por otro lado, las medias de los halos de inhibición de sangre de drago, propóleo y plata coloidal fueron similares entre sí, para cada una de las bacterias estudiadas.

Analizando los datos expuestos anteriormente se constató que, la diferencia de medias entre la fosfomicina y los compuestos estudiados fue mayor en los antibiogramas de *Proteus* sp. que en las demás bacterias estudiadas.

Según el estudio de la Universidad de Nuevo León, existe actividad antimicrobiana de la plata coloidal frente a bacterias gram negativa como la *E. coli*, sin embargo la concentración de

plata coloidal debe ser mayor que para las bacterias gram positivas.¹⁹ En esta investigación la actividad antimicrobiana de la plata coloidal fue comparada con la de la fosfomicina, utilizando la t student, demostrando que la actividad antimicrobiana de la plata coloidal es menor que la actividad antimicrobiana de la fosfomicina ya que el halo de inhibición de la plata coloidal no supera el halo de inhibición de la fosfomicina. Ya que tanto en *Proteus* sp, *Klebsiella* sp y *E. coli* las medias del halo de inhibición fueron menores que las medias de los halos de inhibición de la fosfomicina. Estos hallazgos fueron confirmados estadísticamente por el cálculo de t student con el que se rechazó la hipótesis nula y se aceptó la alternativa para cada una de las bacterias.

En el estudio de la Universidad de Cuenca se comparó la actividad antimicrobiana del propóleo frente al ácido clavulánico, demostrando que el propóleo no presentó actividad antimicrobiana frente a la *E. coli* ya que no se formó halo de inhibición alrededor del sensidisco impregnado con este compuesto natural, mientras que para la bacteria *Staphylococcus aureus* el propóleo presentó actividad antimicrobiana sin embargo en menor medida que la amoxicilina más ácido clavulánico ya que si formó halo de inhibición alrededor del sensidisco impregnado con propóleo sin embargo este fue menor al halo de inhibición formado por la amoxicilina más ácido clavulánico. De igual manera en la presente investigación los compuestos estudiados presentaron menor actividad antimicrobiana que la fosfomicina, formando halo de Inhibición de menor tamaño que el de la fosfomicina y confirmado con una t student tanto en *Proteus* sp, *Klebsiella* sp como también en *E. coli*.²⁰

Por su parte la sangre de drago también probó que tenía actividad antimicrobiana frente a *Proteus* sp, *Klebsiella* sp y *E. coli*, pero a su vez también demostró que su capacidad antimicrobiana es menor que el de la fosfomicina ya que la comparación de las medias de sus sensidiscos control fue menor que los de la fosfomicina y esto se comprobó con su respectiva t student para cada bacteria.

En cuanto a los beneficios a largo plazo de la presente investigación se deben considerar la utilización y estudio de la plata coloidal el propóleo y la sangre de drago como posibles alternativas en el tratamiento en infecciones bacterianas debido a su actividad antimicrobiana. Pueden profundizar la investigación en busca de alternativas científicas al uso empírico de estos compuestos de origen natural.

A pesar de las múltiples limitaciones que presenta este estudio, el mismo pudo comprobar la actividad antimicrobiana de los tres compuestos estudiados frente a las bacterias

gram negativas: *Proteus* sp, *Klebsiella* sp y *E. coli*, a su vez que logra determinar la capacidad antimicrobiana frente a las mismas bacterias utilizando la fosfomicina como elemento de comparación, demostrando que todos los compuestos estudiados presentan actividad antimicrobiana frente a todas la especies de bacteria estudiadas sin embargo la misma no supera la actividad antimicrobiana de la fosfomicina. La presente tesis podrá ser utilizada como un punto de partida en futuras investigaciones como las descritas en el párrafo anterior.

8. CONCLUSIONES

8.1 La sangre de drago, plata coloidal y propóleo, tienen actividad antimicrobiana frente a las bacterias *E. coli*, *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.* causantes de infección del tracto urinario en el humano, sin embargo, los compuestos mencionados mostraron menor efectividad que la fosfomicina debido a que su halo de inhibición fue menor al halo de inhibición formado por el antibiótico control.

8.2 La sangre de drago, plata coloidal y propóleo, presentan actividad antimicrobiana frente a las bacterias *E. coli*, *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.*, debido a que todos los sensidiscos impregnados con los compuestos ya mencionados formaron halo de inhibición alrededor de los mismos,

8.3 La diferencia de los halos de inhibición de la fosfomicina y los compuestos estudiados en los cultivos de *Proteus sp.* Son mayores que en las demás bacterias, mientras que la diferencia de los halos de inhibición de *Klebsiella sp.* son menores, finalmente, la diferencia de los halos de inhibición de los compuestos en *Proteus sp.* son similares a los de *Klebsiella sp.* pero levemente mayores. Todo esto debido a que la actividad antimicrobiana de los compuestos estudiados es mayor en la *Klebsiella sp.* que en el resto de las bacterias, mientras que la fosfomicina mantuvo el diámetro de inhibición en las 3 bacterias.

9. RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- 9.1 Profundizar la investigación de sangre de drago, plata coloidal y propóleo, como antibióticos naturales debido a que los mismos mostraron actividad antimicrobiana frente a las bacterias E. Coli, Proteus sp y Klebsiella sp,

A la Universidad San Carlos de Guatemala:

- 9.2 Estimular en mayor medida las investigaciones de productos de origen natural para el tratamiento de paciente así como también impulsar las investigaciones de medicamentos tradicionales utilizados por la población en general y que hasta la fecha no cuentan con respaldo científico suficiente para su segura utilización.

A los futuros investigadores:

- 9.3 Utilizar para futuros estudios, un antibiótico control diferente que forme un halo de inhibición de menor tamaño que el de la fosfomicina, debido a que por su actividad antimicrobiana el halo de inhibición de esta es mucho mayor al de los compuestos estudiados.

Al laboratorio clínico Control Biológico:

- 9.4 Continuar impulsando las investigaciones independientes y que brindan valiosos hallazgos para el control y tratamientos de enfermedades.
- 9.5 Aumentar el espacio para el proceso de incubación de cultivos y de esta manera aumentar su capacidad para realizar estos procedimientos.

A la población en general

- 9.6 No utilizar sangre de drago, plata coloidal y propóleo como antibiótico natural debido a que no se cuenta con el respaldo científico que avale su uso frente infecciones del tracto urinario.

10. APORTES

El informe final del presente trabajo de investigación es fundamental ya que con el presente estudio se ha comprobado que los compuesto sangre de drago, plata coloidal y propóleo presentan actividad antimicrobiana frente las bacterias E. Coli, Proteus sp y Klebsiella sp. causantes de infecciones en el tracto urinario humano, sin embargo, estos efectos no superan a los efectos antimicrobianos de la fosfomicina. Con estos hallazgos puede profundizar la investigación de los compuestos naturales ya mencionados para así ser utilizados como futuros medicamentos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en humanos.

A la población participante del estudio se le entregó resultado de antibiograma realizado de su urocultivo, demostrando que la bacteria causante de su infección era sensible a fosfomicina. Con lo cual podría tener tratamiento específico y exitoso para su infección urinaria y que al no formar parte del grupo de antibióticos estandarizados en los urocultivos le brinda a su médico tratante más información a la esperada.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guate.com, Infecciones urinarias [en línea]. Guatemala: DeGuate; 2015 [citado 07 Feb 2013] Disponible en: http://www.deguate.com/artman/publish/salud_nino/Infecci_n_urinaria_en_ni_os_876.shtml#.WJqnj_SRLMw.
2. Rozman C, Cardellach F. Manual de medicina interna. 3 ed. Barcelona: Reverté; 2002.
3. Canel Y. Actividad antimicrobiana de extracto de 5 plantas del género vermonia nativas del suroccidente de Guatemala. Guatemala: Editorial Universitaria; 2005.
4. Lawrence M. Diagnóstico clínico y tratamiento. 21 ed. México: El Manual Moderno; 1999.
5. Kasper M, Fauci J, Hauser A, Longo R, Jameson S, Loscalso B. Principios de medicina interna. 19 ed. México: McGraw-Hill; 2010.
6. Jawetz M, Melnick J, Adelberg. Microbiología médica. 4 ed. México: El Manual Moderno; 2007.
7. Jancel T, Dudas V. Manejo de infecciones del tracto urinario sin complicaciones. West J Med [en línea]. 2011 [citado 25 Mar 2017]; 176 (1): 51-55 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1071654/>.
8. Mandell S, Douglas R, Bannet A. Enfermedades infecciosas. 7 ed. España: Elsevier 2012.
9. Gobernado M. Fosfomicina. Rev Esp Quimio terap [en línea]. 2003 [citado 07 Nov 2016]; 16(1): 15-40. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/1/15.pdf>

10. Russell A, Pharm F, Hugo W. Antimicrobial activity an action of silver. Prog med chem [en línea]. 1994 [citado 25 Mar 2017]; 31 (1) 351-370. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079646808700249>
11. Montenegro G, Timmermann B, Valcic S, Avila G, Sotolongo L, Mujica A. Origen botánico y composición química de propóleos de la Zona Central de Chile. En: XL Reunión anual Sociedad de Biólogos de Chile. Santiago de Chile: Editorial Pucón; 1997. p. 25-34.
12. García P, Martinez J, Garcia C, Gil J, Durango D. Phycochemical characterization and antimicrobial activity of propolis from Municipality of the unión. Rev Fac Nac Agron Medellin [en línea]. 2014 [citado 12 de Oct 2016]; 2 (1) 152-155. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0304-28472010000100013
13. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y su situación en chile. Rev Med Chile [en línea]. 2010 [citado 15 oct 2016]; 138: 1288-1293. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100014.
14. Nuris L. Efectos antipsoriásico, antiinflamatorio y analgésico del propóleo rojo colectado en Cuba. Rev Cubana Farm. 1997; 30(1): 4-6.
15. Positive E. Plata coloidal ayer hoy y siempre [en línea]. España: EAU; 2016 [citado 10 mar 2017]. Disponible en: <https://www.eau-positive.es/la-plata-coloidal-ayer-y-hoy>.
16. Lujan C. Actividad antibacteriana de extractos vegetales en cepas hospitalarias de Staphylococcus aureus con resistencia múltiple biológicas. Guadalajara: Universidad de Guadalajara; 2006.

17. Ramayoni S. Estudio de la actividad antimicrobiana de extractos naturales y ácidos orgánicos. Posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento. [tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Veterinaria; 2007.
18. Cunduri R. Evaluación "in vitro" e "in vivo" de la actividad de nanoplate sobre microorganismos oportunistas de la sarna sarcóptica en "cavia porcellus". [tesis de Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Escuela de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias; 2009.
19. Núñez N. Nanopartículas de plata como microbicidas: actividad y mecanismo de acción contra la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y diferentes bacterias resistentes a antibióticos. [tesis Doctoral]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas; 2010.
20. Galarza Alvarez L R. Determinación del poder antibiótico in vitro del extracto etanólico del propóleo sobre *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* presentes en metritis puerperal bovina [tesis de Maestría]. Cuenca: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Agropecuarias; 2013.
21. Sarán M. Inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium smegmatis* por extractos etanólicos de plantas utilizadas popularmente para el tratamiento de infecciones respiratorias farmacia [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008.
22. Hernández G. Espectro de inhibición de bacterias aisladas de muestras clínicas por cinco especies de plantas con actividad antimicrobiana [Licenciado Químico Biólogo]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2012.

23. Mendoza I. Aproximaciones en urología en el mundo antiguo [en línea]. Caracas: Caibco; 2007 [citado 25 Mar 2017]. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeintiseis/MedicinaenelTiempo/ArchivosHTM/aprox.htm>.
24. Jiménez A. Teoría antimicrobiana de la enfermedad [en línea]. Santo Domingo, República Dominicana: es.slideshare.net; 2015 [citado 03 Mar 2017]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/Altajimenez/teoria-microbiana-de-la-enfermedad-52187361>.
25. Camila C. Historia de la microbiología [en línea]. México: blogspot; 2014 [citado 03 Mayo 2017]. Disponible en: <http://fromthepapertotheweb.blogspot.com/2014/09/microbiologia-historia.html>.
26. Alaica T. Comparación del efecto cicatrizante de tintura de guarango y sangre de drago aplicada en ratones [en línea]. Ecuador: Educativa; 2015 [citado 16 Oct 2016]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4009/1/56T00532%20UDCTFC.pdf>.
27. Val D. Microinmunología. Historia y métodos de antibiogramas. [en línea]. Buenos Aires: UBA; 2014 [citado 22 Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/SeminarioAntibioticos.htm>.
28. Fariñas M, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2013 [citado 22 Mayo 2017]; 31(6): 402-409. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X13000955?via=sd>.
29. Moler A. Propóleos: El oro púrpura de las abejas. 2 ed. La Habana Cuba: Editorial Agropecuaria; 1996.

30. Bankova V. A new lignan from brazilian propolis. Brasil: Editorial Educativa; 1996.
31. Marcucci M, Rodriguez J, Ferreres F, Bankova V. Chemical composition of Brazilian propolis from Sao Paulo State. Zeitschrift für Naturforschung C. [en línea]. 1998 [citado 12 Mayo 2017]; (53): 117-119 Disponible en: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/znc.1998.53.issue-1-2/znc-1998-1-220/znc-1998-1-220.pdf>
32. Matsuka M. Criteria of propolis in Japan, Diversity of propolis: production, preparation, and consumption. En: XXXth apimondia, Japan Health food and Nutrition Food Association; Japan congress. Japón: Japan Health food and Nutrition Food Association; 2000. p. 18-27.
33. Fierro Morales W. Evidencia científica del propóleo desde el punto de vista médico [en línea]. Santiago de Chile: Apitel: 2011 [citado 12 Oct. 2016]. Disponible en: http://www.apitel.cl/productos/propoleo/cientificospropolis/walter_fierro.pdf
34. Necato V, Segundo F. Uso de extracto etanólicos de propóleo para el control de Staphylococcus aureus in vitro obtenidos de leche de vacas con mastitis [tesis Químico Biólogo en línea]. Ecuador: Facultad de Ciencias Agropecuarias, Escuela politécnica del ejército “grad. Carlomagno Andrade Paredes”, 2005 [citado 12 Oct 2016]. Disponible en: <http://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/2593/1/T-ESPE-IASA%20I-002858.pdf>.
35. Samara-Ortega N, Benites-Campo N, Cabezas-Fajardo F. Antibacterial activity and qualitative composition propolis from two climatic regions Cauca. Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial [en línea]. 2011 [citado 12 Oct 2016]; 9 (1): 08-16. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bsaa/v9n1/v9n1a02.pdf>.
36. Bastos E, Galbiati C, Loureir E, Scoaris D. Psychochemical indicators and antibacterial activity of brown propolis against Escherichia coli. Arquivo Brasileiro de

Medicina Veterinária e Zootecnia [en línea]. 2011 [citado 12 Oct 2016]; 63 (5). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352011000500032&script=sci_arttext.

37. Russell A. Progress in medicinal chemistry, antimicrobial activity and action of silver. Pro Med Chem [en línea]. 1994 [citado 12 Oct 2016]; 31(7): 351-370. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079646808700249?via%3Dihub>
38. Barahona S. Sorprendentes propiedades de la sangre de drago. Discovery Salud [en línea]. 2010 Dic [citado 15 Jun 2018]; (133) [aprox. 12 pant.] Disponible en: <https://www.dsalud.com/reportaje/sorprendentes-propiedades-de-la-sangre-de-drago/>
39. Pierre L. Closer look at colloidal silver [en línea]. Nueva York: Elixia; 2015 [citado 17 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.elixa.com/silver/lindmn.htm>.
40. Árbol D. Plata coloidal, el antimicrobiano universal [en línea]. San José: Diana; 2010 [citado 11 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.dianaarbol.org/tienda/plata-coloidal/>.
41. Gómez M. dieta metabólica [en línea]. Madrid: Dietética; 2010 [citado 11 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.dietametabolica.es/platacoloidal.htm>.
42. Bernal M. El Antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-bauer. Biomed [en línea]. 1984 [citado 12 Oct 2016]; 4(3-4): 112-121. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1891>
43. Alaica P. comparación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de guarango y sangre de drago aplicados en ratones [en línea]. Ecuador: Educativa; 2015 [citado 16 Oct 2016]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4009/1/56T00532%20UDCTFC.p>

df.

44. Barahona S. sorprendentes propiedades de la sangre de drago [en línea]. Santiago de Chile: Salud; 2010 [citado 15 Oct. 2016]. Disponible en: <http://www.dsalud.com/index.php?pagina=articulo%c=1553>.
45. Herrera D. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana, metodología del laboratorio. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. 1999 Jun; 34(12): 20-24.
46. López J, Boronat R. El antibiograma, un recurso en el laboratorio de educación secundaria. Eureka Ens Div Cienc [en línea]. 2011 [citado 14 Oct 2016]; 8 (3): 353-357. Disponible en:
47. Pitan E. La razón de por qué no existen las zonas 20,22 y 23 en la capital. Prensa Libre [en línea]. 27 Abr 2017 [citado 04 Mayo 2017]; Urbanismo [aprox. 1 pant.] Disponible en: <http://www.prensalibre.com/ciudades/guatemala/sabe-por-que-no-existen-las-zonas-20-22-y-23-en-la-ciudad>
48. Constitución Política de Guatemala. Reformada por acuerdo legislativo 18-93. [en línea]. Guatemala: Asamblea Constituyente; 1993 [citado 25 Mar 2017]. Disponible en: https://www.oas.org/juridico/mla/sp/gtm/sp_gtm-int-text-const.pdf.
49. Guatemala. Ministerio de Finanzas [en línea]. Guatemala: Ministerio de Finanzas; 1997 [citado 03 Mayo 2017]. Disponible en: <http://transparencia.minfin.gob.gt/transparencia/BibliotecaDigital/Documentos%20Ar%20Social/CodSalud.pdf>.
50. Copeland H. The classification of lower organism. Palo Alto, California: Pacific Books; 1956.

51. Shiva M. Estudio de la actividad antimicrobiana de extractos naturales y ácidos orgánicos. Posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento [tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Veterinaria; 2007.
52. Diccionario Larousse [en línea]. México: Larousse; 2016 [citado 12 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.larousse.mx/>.
53. Organización Mundial de la Salud ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos? [en línea]. Ginebra: OMS; 2014 [citado 18 Ago 2016]. Disponible en: www.who.int/features/qa/75/es/
54. Pigrau C. Infección del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2013 [citado 10 Oct 2016]; 31 (9): 16-24. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-del-tracto-urinario-nosocomiales-S0213005X12004375>
55. Potenziani J. Historia de la urología, Aproximaciones en urología en el mundo antiguo. *Academia Biomédica Digital* [en línea]. 2006 Ene-Mar [citado 25 Mar 2017]; (26): [aprox. 40 pant.] Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_196.pdf
56. Cervantes G. Teoría y práctica de las infecciones nosocomiales o intrahospitalarias. [tesis Bioingeniero en línea]. Chile: Universidad de Playa Ancha; 2012. [citado 25 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.bioingenieria.edu.ar/grupos/geic/biblioteca/Trabypres/T02TCCh01.pdf>
57. Long D, Kasper D, Jameson J, Harrison, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Principios de medicina interna [en línea]. México: Mc Graw-Hill; 2010. [citado 25 Oct 2016]. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>

58. Eaupositive.es. La plata coloidal ayer y hoy [en línea]. Madrid: eau-positive.es; 2016 [citado 24 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.eau-positive.es/la-plata-coloidal-ayer-y-hoy>.

12. ANEXOS



Instrumento de recolección 12.1 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS



Instrucciones: a continuación, encontrará una tabla en la cual deberá anotar la medición del halo (en milímetros), previamente sembrado en los urocultivos correspondiente a cinco cepas diferentes de cada una de las bacterias a estudiar.

Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria <i>E. coli</i>				
Número de muestra	Milímetros del halo de disco de propóleo	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago
1				
2				
3				
4				
5				
Total, sensidiscos con halo				
Total, sensidiscos sin halo				

Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria <i>Proteus sp.</i>				
Número de muestra	Milímetros del halo de disco de propóleo	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago
1				
2				
3				
4				
5				
Total, sensidiscos con halo				
Total, sensidiscos sin halo				

Instrumento de recolección 12.1
INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria <i>Klebsiella</i> sp.				
Número de muestra	Milímetros del halo de disco de propóleo	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago
1				
2				
3				
4				
5				
Total, sensidiscos con halo				
Total, sensidiscos sin halo				

Especie de bacteria	Número de urocultivos positivos
E. coli	
Klebsiella	
Proteus	
Otras bacterias	

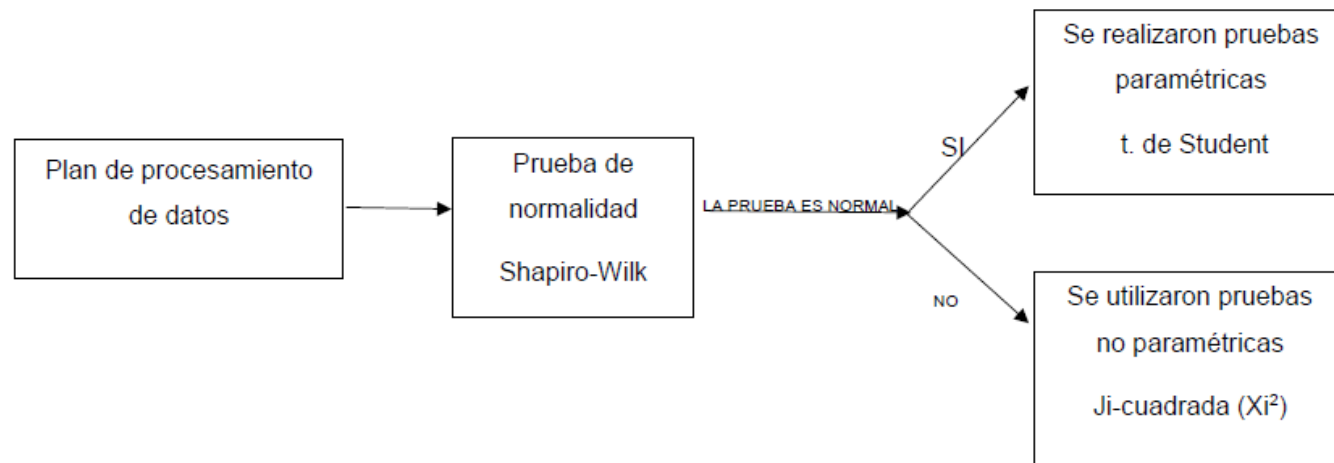
Captura de pantalla 12.2

base de datos.xlsx - ExcelJonathan Polanco

ArchivoInicioInsertarDiseño de páginaFórmulasDatosRevisarVistaFoxit PDF¿Qué desea hacer?Compartir

<

Fuente: Captura de pantalla aportada por estudiantes

Diagrama 12.3

Tablas de resultados 12.4

Distribución del diámetro en milímetros del halo de inhibición de los compuestos estudiados en la E. coli

	Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria E. coli			
Número de muestra	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago	Milímetros del halo de disco de propóleo
1	22	8	4	7
2	24	7	5	6
3	28	7	6	7
4	27	8	6	7
5	28	8	5	6
Total, sensidiscos con halo	5	5	5	5
Total, sensidiscos sin halo	0	0	0	0

Fuente: Boleta recolectora de datos

**Distribución del diámetro en milímetros del halo de inhibición de los compuestos
estudiados en la *Proteus* sp**

Número de muestra	Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria <i>Proteus</i>			
	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago	Milímetros del halo de disco de propóleo
1	35	6	5	7
2	30	7	6	8
3	33	7	6	7
4	34	7	6	8
5	33	6	5	8
Total, sensidiscos con halo	5	5	5	5
Total, sensidiscos sin halo	0	0	0	0

Fuente: Boleta recolectora de datos

Distribución del diámetro en milímetros del halo de inhibición de los compuestos estudiados en la *Klebsiella* sp.

Diámetro en milímetros del halo de inhibición de la bacteria <i>Klebsiella</i>				
Número de muestra	Milímetros del halo de disco de fosfomicina	Milímetros del halo de disco de plata coloidal	Milímetros del halo de disco de sangre de drago	Milímetros del halo de disco de propóleo
1	19	6	4	6
2	19	6	5	7
3	19	7	4	7
4	18	6	5	7
5	19	6	5	8
Total, sensidiscos con halo	5	5	5	5
Total, sensidiscos sin halo	0	0	0	0

Fuente: Boleta recolectora de datos



Laboratorio Clínico Control Biológico
Blvd. Hospital Militar, 24 calle final, 12-70 Z. 17 Local 5
Centro Comercial Paseo San Isidro • Tels.: 2256-5663
e-mail: laboratorio.c.biol@gmail.com
mcontrolbiologico@yahoo.com

Guatemala, 11 de junio de 2018

A QUIEN INTERESE

DE: LIC. MARIA ELENA ESTRADA LAINFIESTA

REPRESENTANTE LABORATORIO CLINICO CONTROL BIOLÓGICO.

Reciba un cordial saludo por parte de Laboratorio Clínico Control Biológico, a su vez envío esta nota haciendo constar que los estudiantes:

- Jonathan Alexander Polanco DPI 2598789620101
- Henry Yodasir Marroquín Barrera DPI 1698984820101

Realizaron su trabajo de campo de tesis en esta institución el cual tiene por título:

"COMPARACIÓN DE LAS PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS IN VITRO DE LA PLATA COLOIDAL, PROPÓLEO Y SANGRE DE DRAGO FRENTE A LA FOSFOMICINA SOBRE BACTERIAS GRAM NEGATIVAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN HUMANOS"

Dicho trabajo de campo se realizó en nuestras instalaciones durante el periodo de agosto a septiembre del año 2017 siguiendo con todos los lineamientos respectivos en Microbiología y con supervisión constante del personal del laboratorio.

Sin otro particular, me despido.

Atentamente,

Lic. Maria Elena Estrada Lainfiesta

LIC. MARIA ELENA ESTRADA
DE SANDOVAL
Químico-Biólogo
Colegiado 1526