

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE TECNOLOGÍA MÉDICA



**Sensibilidad de Cepas Productoras de Betalactamasas de Espectro
Extendido en Urocultivos realizados en el Hospital Víctor Ramos
Guardia de Huaraz - 2018**

**Tesis para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología
Médica con especialidad en laboratorio clínico y anatomía
patológica**

Autor:

Cuevas Padilla, Jeysi Lady

Asesor:

Mg. Liñán Herrera, José Luis (0000-0001-9337-7613)

Huaraz - Perú

2022



USP
UNIVERSIDAD SAN PEDRO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ACTA DE DICTAMEN DE SUSTENTACIÓN DEL INFORME DE TESIS N.º 018-2022

Siendo las 8:00 pm horas, del día viernes 30 de diciembre de 2022, y estando dispuesto al Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad San Pedro, aprobado con Resolución de Consejo Universitario 3539-2019-USP/CU, en su artículo 22º, se reúne mediante videoconferencia el Jurado Evaluador de Tesis designado mediante RESOLUCIÓN DE DECANATO N.º 1461-2022-USP-FCS/D, de la **Escuela Profesional de Tecnología Médica con Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica**, integrado por:

Dr. Agapito Enríquez Valera	Presidente
Dr. Julio Pantoja Fernández	Secretario
Mg. Iván Bazán Linares	Vocal
Mg. Aracely Cornelio Prudencio	Accesitaria

Con el objetivo de evaluar la sustentación de la tesis titulada "**PERFIL DE SENSIBILIDAD DE CEPAS PRODUCTORAS DE BETALACTAM ASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN UROCULTIVOS REALIZADOS EN EL AÑO 2018 EN EL HOSPITAL VICTOR RAM OS GUARDIA DE HUARAZ**" presentado por la/el bachiller:

CUEVAS PADILLA JEYSI LADY

Terminada la sustentación y defensa de la tesis, el Jurado Evaluador luego de deliberar, acuerda **APROBAR** por **UNANIMIDAD** la tesis, quedando expedita(o) la/el bachiller para optar el Título Profesional de Licenciado(a) en Tecnología Médica con Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

Siendo las 8:40 horas pm se dio por terminada la sustentación.

Los miembros del Jurado Evaluador de Informe de Tesis firman a continuación, dando fe de las conclusiones del acta:

Dr. Agapito Enríquez Valera
PRESIDENTE/A

Dr. Julio Pantoja Fernández
SECRETARIA/O

Mg. Iván Bazán Linares
VOCAL

c.c.: Interesada
Expediente
Archivo.

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico a Dios, quien como guía estuvo presente en el caminar de mi vida bendiciéndome y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas sin desfallecer. A mis padres por el apoyo incondicional, amor y confianza, a lo largo de toda mi carrera profesional y a lo largo de mi vida.

A todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa muy difícil, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano. En especial a mi hijo.

Cuevas Padilla, Jeysi Lady

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo agradezco a Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

A mis padres por ser el pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

A mi hijo.

En el camino encontramos personas que nos iluminan nuestra vida, que, con su apoyo, sus consejos, su amor, la fuerzas y su paciencia me ayudo a concluir esta meta.

Cuevas Padilla, Jeysi Lady

DERECHOS DE AUTORÍA Y DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Quien suscribe, Cuevas Padilla Jaysi Lady, con Documento de Identidad N° 73351953 autora de la tesis titulada “Sensibilidad de Cepas Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido en Urocultivos realizados en el Hospital Victor Ramos Guardia de Huaraz - 2018” y a efecto de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad San Pedro, declaro bajo juramento que:

1. La presente tesis es de mi autoría. Por lo cual otorgo a la Universidad San Pedro la facultad de comunicar, divulgar, publicar y reproducir parcial o totalmente la tesis en soportes analógicos o digitales, debiendo indicar que la autoría o creación de la tesis corresponde a mi persona.
2. He respetado las normas internacionales de cita y referencias para las fuentes consultadas, establecidas por la Universidad San Pedro, respetando de esa manera los derechos de autor.
3. La presente tesis no ha sido publicada ni presentada con anterioridad para obtener grado académico título profesional alguno.
4. Los datos presentados en los resultados son reales; no fueron falseados, duplicados ni copiados; por tanto, los resultados que se exponen en la presente tesis se constituirán en aportes teóricos y prácticos a la realidad investigada.
5. En tal sentido de identificarse fraude plagio, auto plagio, piratería o falsificación asumo la responsabilidad y las consecuencias que de mi accionar deviene, sometiéndome a las disposiciones contenidas en las normas académicas de la Universidad San Pedro.



Firma

Huaraz, 09/11/2021

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Tema	Página
Carátula	
Acta de sustentación	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Derechos de autoría y declaración de autenticidad	iv
Índice de contenidos	v
Índice de graficos	vi
Indice de figuras	vii
Palabras clave	viii
Resumen	ix
Abstract	x
INTRODUCCIÓN	1
1. Antecedentes y fundamentación científica	1
2. Justificación de la investigación	19
3. Problema	20
4. Conceptuación y operacionalización de las variables	20
5. Hipótesis	20
6. Objetivos	21
METODOLOGÍA	22
1. Tipo y diseño de investigación	22
2. Población y muestra	22
3. Técnicas e instrumentos de investigación	22
4. Procesamiento y análisis de la información	23
RESULTADOS	24
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos	13
Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario según edad.....	15
Tabla 3. Clasificación de Beta-lactamasas de espectro extendido de Bush, Jacoby y Medeiros	18
Tabla 4. Distribución de Urocultivos por tipo de Resultados.....	24
Tabla 5. Frecuencia de microorganismos aislados de Urocultivos	24
Tabla 6. Frecuencia de bacterias productoras de BLEE	25
Tabla 7. Distribución de bacterias productoras de BLEE aisladas de Urocultivos..	25
Tabla 8. Perfil de sensibilidad de antibióticos en bacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos en Hospital Víctor Ramos Guardia. Año 2018	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Gráfico 1. Perfil de Sensibilidad de antibióticos no betalactámicos en bacterias BLEE aisladas de urocultivos	26
Gráfico 2. Porcentaje de sensibilidad de antibióticos No Betalactámicos en bacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos	27

PALABRAS CLAVE

Beta – lactamasas de espectro extendido

Perfil de sensibilidad

Urocultivos

KEY WORDS

Extended Spectrum Beta Lactamase

Sensitivity Profile

Uroculture

RESUMEN

Las infecciones urinarias generan un porcentaje importante de atenciones médicas a nivel mundial debido principalmente a su incidencia. La incidencia cada vez es más alta de bacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido genera un problema de salud pública que produce complicaciones clínicas y pérdidas económicas. El **Objetivo** de la investigación fue determinar la Sensibilidad de Cepas Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido en Urocultivos realizados en el Hospital Víctor Ramos Guardia de Huaraz - 2018. El **diseño** de la investigación que se utilizó fue de tipo cualitativo, retrospectivo, descriptivo y transversal. Se recopiló información de los urocultivos positivos que fueron procesados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Víctor Ramos Guardia de la ciudad de Huaraz. **Resultados:** Se procesaron 1101 muestras de orina hallando un resultado positivo en 324 de ellas (29.43%). El 88.6% de las muestras positivas fueron atribuidas a bacilos gram negativos de la familia Enterobacteriaceae, la especie más frecuente fue *Escherichia coli*. El 25.93% correspondió a cepas productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido. En relación al perfil de sensibilidad, la Amikacina, el Imipenem y el Meropenem son los antibióticos más eficaces con porcentajes de sensibilidad de 95%, 100% y 100% respectivamente, mientras que la Amoxicilina/Ac. Clavulánico y Sulfatrimetoprim presentan los porcentajes más bajos de sensibilidad (1% y 11% respectivamente). La **discusión:** En un país como el nuestro donde son muy comunes la automedicación y los tratamientos antibacterianos incompletos es muy factible hallar una incidencia alta de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. Esto se ve reflejado en nuestros resultados en comparación con trabajos similares en países de la región donde existe un mayor control de antibióticos y una mayor capacidad para desarrollar estrategias de contención. **Conclusiones:** La resistencia bacteriana a los antibióticos aumenta día tras día, no solo por el uso indiscriminado y erróneo de estos fármacos sino también por el desarrollo de mecanismos biológicos para el paso de información genética entre bacterias.

ABSTRACT

Urinary tract infections generate a significant percentage of medical care worldwide, mainly due to their incidence. The increasingly high incidence of extended-spectrum Beta-lactamase-producing bacteria generates a public health problem that produces clinical complications and economic losses. The objective of the research was to determine the sensitivity of ESBL-producing strains isolated from urine cultures at the Víctor Ramos Guardia Hospital in the city of Huaraz in 2018. The research design used was qualitative, retrospective, descriptive and transverse. Information was collected from the positive urine cultures that were processed in the Microbiology Laboratory of the Víctor Ramos Guardia Hospital in the city of Huaraz. Results: 1101 urine samples were processed, finding a positive result in 324 of them (29.43%). 88.6% of the positive samples were attributed to large negative bacilli of the Enterobacteriaceae family, the most frequent species being *Escherichia coli*. 25.93% corresponded to extended-spectrum Beta-lactamase-producing strains. In relation to the sensitivity profile, Amikacin, Imipenem and Meropenem are the most effective antibiotics with sensitivity percentages of 95%, 100% and 100% respectively, while Amoxicillin/Ac. Clavulanate and Sulfatrimethoprim have the lowest percentages of sensitivity (1% and 11%, respectively). The discussion: In a country like ours, where self-medication and incomplete antibacterial treatments are very common, it is very feasible to find a high incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. This is reflected in our results compared to similar studies in countries in the region where there is greater control of antibiotics and a greater capacity to develop containment strategies. Conclusions: Bacterial resistance to antibiotics increases day after day, not only due to the indiscriminate and erroneous use of these drugs, but also due to the development of biological mechanisms for the passage of genetic information between bacteria.

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes y Fundamentación científica

En el Perú, las infecciones del tracto urinario constituyen una importante causa de morbilidad en la población a nivel ambulatorio y hospitalario siendo la especie más frecuentemente aislada en los urocultivos, la *Escherichia coli*, con tasas de aislamiento cercanas al 80-90% (INS, 2018). Las estadísticas indican que, en países desarrollados como Estados Unidos, las ITU son causantes de más de 8 millones de atenciones y más de 100,000 admisiones hospitalarias por año (Dielubanza y Schaeffer, 2011). Por otro lado, las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes se asociaban inicialmente a pacientes con padecimientos debilitantes y confinados en centros hospitalarios (SEIMC, 2013). Desde el año 1983 en que se descubre en Alemania la primera cepa productora de Betalactamasas de espectro extendido, la frecuencia con que se han venido presentando en la comunidad ha ido francamente en aumento. Hace 10 años las tasas de BLEE adquiridas en la comunidad no superaban el 5%, sin embargo, actualmente, en diferentes ciudades del país van desde 25 hasta 35%, y a nivel mundial hay estudios donde se mencionan que incluso en el 2011 se aislaba cerca de 47% de cepas productoras de ITU multirresistentes (Yábar et al., 2017).

Navarrete Mejía, (2021), publicaron un

artículo sobre la caracterización clínica de infecciones urinarias producidas por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en Cuba. El estudio abarcó 117 pacientes con enfermedades asociadas como diabetes y enfermedad renal moderada o grave. Los agentes aislados fueron *Escherichia coli* (92.3%) *Klebsiella spp* (6.0%) y *Proteus spp* (1.7%). Inicialmente se realizaron los tratamientos con ciprofloxacina y cefalosporinas, una vez obtenidos los cultivos se procedió a cambiar los antibióticos a carbapenémicos y penicilinas.

Montagnani et al., (2021), en su investigación realizada en el año 2021 de una encuesta epidemiológica realizada en Tuscany Italia sobre 2944 urocultivos positivos recolectados a partir de 2445 niños comprendidos entre los 0 y los 6 años. La especie más frecuentemente aislada correspondió a *Escherichia coli* (54.2%) seguido de

Enterococcus faecalis (12.3%), *Proteus mirabilis* (10.3%) y *Klebsiella pneumoniae* (6.6%). Los estudios sobre resistencia bacteriana mostraron una alta resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico (>25%) especialmente en niños menores de un año y aquellos que fueron hospitalizados hasta doce meses antes de la toma de muestra. Se reportó altas tasas de susceptibilidad a aminoglicosidos, cefalosporinas y quinolonas (>90%). No hace mención sobre hallazgos de cepas productoras de BLEE.

Seifert, von Linstow, Janssen y Dowzicky (2021), publicaron un trabajo comparativo de dos poblaciones de pacientes pediátricos en dos épocas diferentes en Europa, la primera entre 2004 al 2012 y la otra entre 2013 y 2018. Concluyeron que con el paso del tiempo las cepas productoras de BLEE en la especie *Escherichia coli* había descendido en casi un 5% (20.7 a 15.4%) pero se había incrementado en *Klebsiella pneumoniae* de un 35.0% a un 39.2%. La resistencia al carbapenem en el *Acinetobacter baumannii* era alta (32.3%) en comparación a la *Klebsiella pneumoniae* (4.7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12.4%) en la población comprendida entre el 2013 al 2018, mientras que fue significativamente más baja la población del 2004 al 2012.

Kaye et al., (2021), publicaron un estudio retrospectivo que abarcó desde el 2011 hasta el 2019 sobre perfiles de resistencia antimicrobiana en mujeres adultas y adolescentes en los Estados Unidos y observaron el incremento de las cepas productoras de betalactamasas. El estudio de revisión de bases de datos logró acumular información de 1,513,882 aislamientos de *Escherichia coli* mostrando una prevalencia de resistencia a sulfatrimetoprim, fluoroquinolonas y nitrofurantoína de 25.4%, 21.1% y 3.8%. Indican a su vez el incremento anual de 7.7% en la tasa de aislamientos de *Escherichia coli* productora de Beta-lactamasas de espectro extendido.

Alebel, Mekonnen y Mulu, (2021), en el año 2021 publicaron un estudio prospectivo realizado entre febrero y junio del 2020, en pacientes de cuidados intensivos de un hospital de Etiopía, donde cultivaron hisopos, orina, sangre y esputo detectando altas tasas de aislamientos de bacilos gram negativos productores de betalactamasa de espectro extendido y de carbapenemasas. Las cepas productoras de carbapenemasas fueron principalmente *Klebsiella pneumoniae* (27.6%) y *Enterobacter cloacae* (33.3%). Las cepas productoras de beta lactamasas de espectro extendido

fueron *Pseudomonas aeruginosa* (100%), *Enterobacter cloacae* (100%) *Klebsiella pneumoniae* (82.8%) y *Escherichia coli* (64%).

Vachvanichsanong, McNeil y Dissaneewate (2020), en el 2020 publican una revisión de una data de aislamientos bacterianos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* provenientes de niños con infecciones urinarias. Se investigó la prevalencia, hallazgos clínicos e impacto y factores de riesgo de las infecciones urinarias ocasionadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en niños menores de 15 años en un hospital de Tailandia entre el 2004 y el 2013. Los resultados indicaron que entre el 2004 y 2008 se produjo un incremento en la tasa de cepas productoras de BLEE antes de alcanzar un plateau entre el 30 y 40% por año. En relación a los hallazgos clínicos se determinó que los niños sin fiebre y con infecciones urinarias recurrentes eran más propensos a desarrollar una infección urinaria con BLEE. Finalmente, añaden que las cepas productoras de BLEE representan un tercio de los episodios de Infección urinaria en por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* pero ni las condiciones clínicas ni los estudios de imágenes fueron predictivos para infecciones con cepas productoras de BLEE.

(Critchley, Cotroneo, Pucci, Jain y Mendes, (2020), publicaron un artículo en la revista *Journal of Global Antimicrobial Resistance* de un estudio transversal realizado en el 2018 en Europa donde se determinó la resistencia bacteriana en 1130 muestras de orina de 18 países participantes, 766 correspondieron a *Escherichia coli*, 260 a *Klebsiella pneumoniae* y 104 a *Proteus mirabilis*. Se establecieron los porcentajes de resistencia de las cepas aisladas mostrando la *E.coli* resistencia a levofloxacin y Sulfatrimetoprim en el 21.8% y 32.7% pero estos porcentajes aumentaban dramáticamente si se detectaba el fenotipo productor de betalactamasas de espectro extendido. Todas las cepas de *E.coli* fueron sensibles a meropenem. En el caso de la *Klebsiella pneumoniae* la resistencia a Levofloxacin y Sulfatrimetoprim fue de 32.2 y 40% respectivamente, pero se incrementó a 69.1 y 78.6% cuando se detectó el fenotipo productor de betalactamasa. En el caso del *Proteus mirabilis* la resistencia a los dos primeros antibioticos fue de 26 y 38.5%, pero en los casos que presentaban el fenotipo productor de betalactamasas fueron 100% resistentes.

Belete, (2020), publicó un estudio sobre perfil bacteriano y despistaje de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en mujeres embarazadas asintomáticas y sintomáticas en la región noreste de Etiopía. Se incluyó un total de 323 mujeres embarazadas de las cuales solo 50 presentaron infección urinaria (15.5%). La especie predominante fue *Escherichia coli* (33.3%), seguida de estafilococos coagulasa negativos 30% y *Staphylococcus aureus* (27.5%). En relación a la resistencia bacteriana la ampicilina se destacó como el más resistente (60%) entre las cepas de bacilos gran negativos, y la penicilina (100%) entre los cocos gram positivos.

Abayneh y Worku, (2020), realizaron un reporte tipo meta-análisis de trabajos realizados en Etiopía sobre la prevalencia de bacilos gram negativos (BGN) productores de Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y multiresistencia a drogas, donde indicaron que el 48.9% de las cepas de BGN eran productoras de BLEE, siendo las principales especies involucradas, la *Klebsiella pneumoniae*, la *Escherichia coli* y otros BGN en 61.8%, 41.2% y 42.9% respectivamente. En relación a la resistencia antimicrobiana los estimados de todos los estudios revisados arrojaron resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, sulfatrimetoprim, cefotaxima, ceftazidime, tetraciclina, gentamicina y ciprofloxacina en 79.0%, 78.4%, 78.0%, 72.4%, 72.7%, 58.9% y 43.8% respectivamente.

Castrillón, (2019), realizaron un trabajo de investigación en la región de Risaralda en Colombia el año 2015, en relación a los perfiles de sensibilidad de bacterias provenientes de 329 muestras de orina. Las especies más frecuentemente aisladas fueron *Escherichia coli* (72.6%), *Klebsiella sp* (10.9%) y *Proteus sp.* (4.9%). Los perfiles de sensibilidad fueron reportados clasificados según especie, así tenemos que en relación a los antibióticos utilizados en *Escherichia coli*, los más eficaces resultaron ser la amikacina (99.4%), nitrofurantoína (93.2%), y cefoxitina (91.7%), mientras que los más resistentes fueron cefalotina (24.2%), ampicilina (27.4%) y Sulfatrimetoprim (44.7%). Para *Klebsiella pneumoniae* los más eficaces fueron amikacina (100%), gentamicina (90%), y cefoxitina (86.7%) y los más resistentes fueron ampicilina (3.4%), nitrofurantoína (29%), cefalotina (41.7%).

Engda, Moges, Gelaw, Eshete y Mekonnen, (2018), presentaron un trabajo sobre Prevalencia y patrones de susceptibilidad de Enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido en un hospital de Etiopía. Este trabajo a diferencia de la mayoría reseñada en esta lista, fue realizado en muestras no clínicas, es decir, las muestras provenían de agua de desecho, caños y mesas de noche, o sea del ambiente hospitalario. Trabajaron con 384 muestras y determinaron que el 14.8 de las cepas aisladas producían BLEE, siendo la especie más frecuente la *Klebsiella pneumoniae* (42.1%) seguida de *Escherichia coli* (35.09%) y *Proteus mirabilis* (7.01%). En relación a la resistencia antibiótica, las cepas productoras de BLEE, fueron resistentes todas a ceftriaxona, ceftazidime, cefpirome, cefpodoxime y amoxicilina-acido clavulánico. La resistencia para los no betalactámicos también fue alta como con el cloranfenicol (70.18%), cotrimoxazol (64.91%), norfloxacina (42.1%) ciprofloxacina (43.86%) y gentamicina (19.3%).

Silva Diaz-Granados, (2018), presentaron una investigación donde se procesaron 1986 muestras de urocultivos y donde se obtuvo un 14% de cepas productoras de BLEE. Nuevamente, las especies más frecuentemente aisladas fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* 80.32% y 19.67% respectivamente. Del estudio se puede desprender que los principales factores predisponentes para el desarrollo de una ITU son: hospitalización previa, uso previo de antibióticos e instrumentación de vía urinaria.

Nocua-Báez et al., (2017), realizó un estudio descriptivo en nueve hospitales de Colombia, recolectando datos con el objetivo de determinar el perfil de sensibilidad de los microorganismos responsables de generar ITU en pacientes diabéticos. Se recolectaron 68 muestras positivas y se determinó el perfil de sensibilidad y por medio de procedimientos moleculares se determinó la presencia de betalactamasas del tipo AmpC y carbapenemasas del tipo KPC. Se determinó la sensibilidad por especie dando como resultado para *Escherichia coli* meropenem, imipenem y amikacina (100%), ertapenem (96.6%) y nitrofurantoína (94.8%) mientras que para *Klebsiella pneumoniae* meropenem (88.9%), imipenem (100%), amikacina (88.9%), ertapenem (88.9%) y nitrofurantoína (77.8%). Este trabajo apunta a tomar en consideración los factores de riesgo que permiten el desarrollo de infecciones adquiridas en la comunidad en los pacientes con diabetes mellitus. Asimismo, hace mención de la

existencia de cepas circulantes en la comunidad resistentes a antibióticos muy eficaces como los carbapenems.

Robles-Torres et al., (2020), realizaron, en el Hospital Nivel III de Monterrey en México, una revisión de 353 urocultivos positivos obteniéndose 21.5% de cepas productoras de BLEE asociadas casi siempre a ITU complicada. Estas cepas mostraron alta resistencia a amoxicilina-acido clavulánico (75%) y moderada resistencia a gentamicina (37%), aztreonam (52%), ceftriaxona (48%), ciprofloxacina (60%), levofloxacina (56%), fosfomicina (62%) y sulfatrimetopri

m (59%). Entre los antibióticos con alto perfil de sensibilidad figuran la amikacina (100%), Colistina (96%), Ertapenem (95%) y nitrofurantoína (86%). Mencionan además que las guías terapéuticas para tratamiento de ITU, recomiendan el uso de sulfatrimetoprim, nitrofurantoína fosfomicina y fluoroquinolonas, sin embargo, según sus resultados estos medicamentos no tendrían el efecto esperado, por lo tanto, recomiendan seguir las guías locales a partir de resultados de investigaciones regionales.

Avilés et al., (2016), presentaron un estudio cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo para que los médicos puedan predecir el comportamiento de las ITU provenientes de la comunidad producidas por cepas productoras de BLEE. Se trabajaron con 249 muestras siendo el microorganismo más frecuentemente aislados la *Escherichia coli*, la *Kelbsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, y el 35% de los casos fueron producidos por cepas productoras de BLEE.

Flokas, Detsis, Alevizakos y Mylonakis, (2016), publicaron una revisión en formato de metaanálisis sobre la tasa de infecciones urinarias con cepas productoras de BLEE en poblaciones infantiles. En 16 estudios y con un total de 7374 casos de infecciones urinarias, establecieron que el 14% de los mismos eran producidos por bacterias productoras de BLEE, entre los factores de riesgo, se hallaron el reflujo vesical, historia de ITU y uso reciente de antibióticos. Por obvias razones la estancia hospitalaria fue mayor en casos de ITU producidas por cepas productoras de BLEE.

Guevara et al., (2015), realizaron una revisión retrospectiva de los urocultivos positivos obtenidos desde el 2009 hasta el 2012 en tres hospitales de Caracas Venezuela, obteniéndose un total de 472 muestras, a partir de las cuales se extrajeron

datos como edad, sexo, lugar de adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), especie bacteriana y perfil de sensibilidad. Las especies más frecuentes fueron *Escherichia coli* (76.9%), *Klebsiella pneumoniae* (10.6%) y *Proteus mirabilis* (4.2%). El perfil de sensibilidad dio como resultado ertapenem (95.3%), amikacina (93.8%), piperacilina/tazobactam (85%) y cefoxitina (84.5%), mientras que la tasa más baja la tuvo la ampicilina/sulbactam (36%), ciprofloxacina (58.38%) y levofloxacina (60%). De forma muy interesante este estudio verifica una tendencia sostenida de la sensibilidad a los diferentes antibióticos con el paso de los años, lo que podría catalogarse de sorpresa ya que la tendencia es considerar una disminución de las tasas de sensibilidad con el paso del tiempo.

Kung et al., (2015), publican una investigación que se llevó a cabo en Taiwan para determinar los factores de riesgo de las infecciones urinarias (ITU) adquiridas en la comunidad y causadas por patógenos productores de BLEE. El estudio se desarrolló desde diciembre del 2010 hasta enero del 2012. La determinación de la producción de BLEE se determinó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa como por el método de los discos combinados. Se obtuvieron 393 cultivos de orina siendo la *Escherichia coli* la especie más frecuentemente aislada (65.9%) seguida de *Klebsiella pneumoniae* (10.7%). El 13.5% fueron fenotípicamente productores de BLEE. Entre los factores de riesgo asociados a ITU adquiridas en la comunidad y por patógenos productores de BLEE se halló que la colocación de tubo nasogástrico y la hospitalización en los últimos 3 meses contribuían sustancialmente al incremento de estas infecciones.

Zúniga-Moya et al., (2016), realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal sobre urocultivos en centros de salud de diferentes partes de Honduras. De un total de 602 muestras positivas, la bacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli* (70.4%), seguida de *Enterobacter spp* (7.8%), *Klebsiella spp* (6.3%), *Citrobacter spp* (6.1%), *Proteus spp* (2.8%), *Staphylococcus spp* (2.7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (1.8%). Se testearon 47 discos de antibióticos y los resultados obtenidos muestran una variación significativa en relación a los perfiles de sensibilidad de otros trabajos revisados por la autora de esta investigación: fosfomicina

(68.9%), amikacina (68.4%), nitrofurantoína (62.5%), gentamicina (60.5%) y ceftriaxona (50.1%).

Machado-Alba y Murillo-Muñoz, (2012), por su parte indica que, las ITU son uno de los motivos de consulta más frecuente en la atención primaria de salud, además menciona que es la segunda enfermedad infecciosa más frecuente después de las IRA's y es la primera causa de infección en mujeres y estas tienen un riesgo de 44% de reinfectarse al año siguiente.

Gallegos, Márquez, Morales y Peña, (2013), realizaron una investigación en 105 niños con muestras tomadas por cateterismo transuretral verificando que el 82.5% presentaba un sedimento patológico y el microorganismo más comúnmente hallado fue *Escherichia coli* (96.1%) mostrando alta sensibilidad para aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftazidime y cefixime), quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina) y nitrofurantoína. Únicamente se obtuvo una sola cepa productora de BLEE demostrando que se trataban de microorganismos emergentes como productores de ITU en la comunidad.

Huillca, (2019), publicó una tesis sobre frecuencia de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas a partir de urocultivos de pacientes ambulatorios que asistieron al Hospital María Auxiliadora en el año 2018. Se procesaron 337 urocultivos y en 69.1% se aisló *Escherichia coli* BLEE, y su perfil de sensibilidad mostró Meropenem (99.6%), Ertapenem (99.1%) Imipenem (99.1%), Piperacilina/Tazobactam (94.8%) y Amikacina (93.6%) entre los que presentaron mayor sensibilidad y los que mostraron menor sensibilidad fueron Levofloxacina (6.9%), Ciprofloxacina (6.0%) y Norfloxacina (5.2%) y los antibióticos betalactámicos.

Coaquira, (2018), realizó una investigación sobre Prevalencia, perfil uropatógeno y sensibilidad antimicrobiana en Moquegua arrojando una prevalencia de ITU del 31.5% principalmente en mujeres, los uropatógenos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Enterobacter spp* y el perfil de sensibilidad mostró alta sensibilidad a nitrofurantoína (94.6%), gentamicina (85.5%) y ceftriaxona (56.4%) mientras que las cepas aisladas mostraron resistencia a ácido nalidíxico (72.7%), ampicilina/sulbactam (65.5%) y ciprofloxacina (49.1%).

Aranibar (2018), en su tesis sobre Aislamiento y grado de sensibilidad antimicrobiana en la UCI del Hogar Clínica San Juan de Dios en Lima encontró en una muestra de 51 informes tomada a partir de una población de 171 pacientes ingresados a UCI que la especie más prevalente fue *Escherichia coli* en urocultivos, su perfil de sensibilidad arrojó alta eficacia terapéutica en Nitrofurantoína. De la misma forma en relación a los bacilos gram negativos se encontró alta sensibilidad para Carbapenems, Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas, así mismo encontró que de todas las cepas de *Escherichia coli* aisladas, el 50% correspondió a cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido.

Chilon (2017), en su investigación realizada encontró una tasa de 35.4% de cepas productoras de BLEE en 168 pacientes diagnosticados con ITU, determinando que entre los principales factores predisponentes para desarrollar este tipo de infecciones, estaban la hospitalización previa y el procedimiento quirúrgico actual. En la discusión de sus resultados, hace hincapié en que existe mayor prevalencia de casos de cepas resistentes en los países en vías de desarrollo ya que en países como Colombia o España las tasas son comparativamente menores a las nuestras debido a que “contamos con menores recursos para desarrollar estrategias de contención”.

Fonseca (2017), en su investigación sobre el Perfil de sensibilidad de bacterias productoras de betalactamasas en urocultivos provenientes de niños en el Hospital Hipólito Unanue en Lima-Perú, donde en base a una muestra de 161 urocultivos positivos provenientes de niños comprendidos entre 1 y 4 años, se aislaron 40 cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido entre las que figuraban *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Los perfiles de sensibilidad a antibióticos no betalactámicos fueron nitrofurantoína (89%), amikacina (87%) y gentamicina (47%) mientras que, por el otro lado, encontró alta resistencia a sulfatrimetoprim (95%), ácido nalidíxico (80%) y ciprofloxacina (70%) .

Manuyama (2018), realizó una investigación en Iquitos buscando hallar la prevalencia de las betalactamasas en enterobacterias aisladas de urocultivos. El estudio se realizó en el Hospital III de Essalud, hallándose que el 80.42% de 1015 urocultivos fueron positivos y de estos el 37.7% fueron productoras de BLEE. Las especies más frecuentes productoras de BLEE fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Klebsiella oxytoca y *Proteus mirabilis*. Las especies productoras de BLEE de muestras ambulatorias provenían del servicio de medicina (36.07%), Emergencia (22.76%) y PADOMI (10.07%), mientras que de las muestras de pacientes hospitalizados el 11.195 provenía del Servicio de Medicina.

Yábar et al., (2017), reportaron que las ITU son la segunda causa de enfermedad en pacientes ambulatorios y la segunda causa de infección intrahospitalaria en el Perú. En EEUU las ITU generan alrededor de 8 millones de atenciones al año y se calcula que entre 50 a 60% de mujeres tendrán un episodio de ITU en sus vidas. El pico de atenciones coincide con el pico de actividad sexual entre los 18 y 39 años. Si bien es cierto que la mayoría de ITU son no complicadas, se estima que produce 6 días de síntomas y 2.4 días de actividad restringida por episodio. Los casos en varones generalmente corresponden a ITU complicadas debido principalmente a retención urinaria por problemas asociados a próstata y diabetes.

Galvan, Agapito, Bravo, Lagos y Tamariz (2016), presentaron un trabajo donde procesaron 325 muestras obteniendo un 16.3% de casos de *Escherichia coli* productora de BLEE. Las características genotípicas de las cepas aisladas mostraron presencia del gen blaCTX (79.2%), blaTEM (37.7%) y blaSHV (5.7%).

Novoa (2017), realizaron un estudio retrospectivo recopilando datos provenientes de aislamientos de *Escherichia coli* de cualquier tipo de muestras clínicas del hospital de Emergencias Grau en Lima, destacándose que de 1460 muestras el 24.59% fueron determinadas como productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido, y el perfil de sensibilidad arrojó alta sensibilidad a imipenem (100%), meropenem (99.6%), piperacilina/tazobactam (90.59%), amikacina (89.29%) y nitrofurantoína (86.69%) y amoxicilina/ac.clavulánico (83.17%).

Así mismo podemos indicar que los enterobacterias, que son un grupo de bacterias que conforman la familia Enterobacteriaceae y que adquieren su nombre debido a que su principal ubicación es el colon de humanos y animales, pero alcanzan ubicuidad al ser expulsadas con las heces al medio ambiente (Murray, 2017). A partir de aquí generan infecciones oportunistas en heridas abiertas o en cavidades corporales abiertas. Son además un grupo de microorganismos contaminantes muy importante en la comunidad pudiéndose aislar de agua, suelos, alimentos, objetos, etc. En el humano se

encuentran formando parte de la flora normal de boca, orofaringe, aparato genitourinario y piel. Las enterobacterias son bacilos gram negativos, no esporulados, anaerobios facultativos, oxidasa negativos y catalasa positivos, con algunas excepciones se trata de bacilos móviles por flagelos peritricos y reductores de nitratos a nitritos (Carroll K, 2016). En general, las bacterias gram negativas presentan pared celular, membrana celular, citoplasma y genoma. Se trata de bacterias en forma alargada entre 1 a 3 um de largo y 0.5 um de diámetro. La membrana celular consiste de la típica bicapa de fosfolípidos, el citoplasma contiene una gran concentración de metabolitos y unas pocas organelas donde destacan los ribosomas. El genoma presente una concentración de G-C de aproximadamente 59 %. La pared celular consta de una estructura multilaminar que de adentro hacia afuera presenta las siguientes partes: una capa de peptidoglicano delgada, una capa de fosfolípidos con lipopolisacáridos, lipoproteínas, proteínas porinas y otras proteínas de membrana externa (Troncoso, 2017).

Por otro lado, la pared celular se emiten los flagelos que son estructuras filamentosas largas y delgadas que están involucradas con la movilidad bacteriana. Estas estructuras se forman en un cuerpo basal localizado entre la membrana celular y la membrana externa de fosfolípidos la cual consta de varios anillos (M,N,S, P y L), luego el gancho o codo que conecta el cuerpo basal al filamento constituido por unidades de flagelina que para fines inmunológicos corresponde al antígeno H (Lucía, 2017). Es preciso mencionar que el flagelo no tiene movimiento propio, sino que este se proporciona desde el cuerpo basal. Otra estructura que atraviesa la pared celular son los pilis o fimbrias, formadas por unidades de proteína pilinas. Son aparentemente más rígidos que los flagelos y son mucho más numerosos. Una función bien conocida de los pilis es su intervención en la conjugación bacteriana para la transmisión de plásmidos entre bacterias (Murray, 2017).

Echevarría (2006), define la infección urinaria o infección del tracto urinario (ITU) como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas. Ya que existe una flora que coloniza los alrededores del meato urinario, y particularmente en el caso de las mujeres la micción puede acarrear elementos provenientes de vulva o vagina, la definición exacta de ITU implica el

hallazgo de más de 10^5 unidades formadoras de colonia (UFC) por mL de orina, sin embargo varios estudios hacen hincapié en que existen infecciones urinarias con bajos recuentos de UFC/mL. En el caso de varones, se pueden establecer diagnósticos de ITU con recuentos mayores a 10^3 UFC/mL y en el caso de pacientes cateterizados con 10^2 UFC/mL.

Por otro lado podemos indicar que las ITU son las infecciones bacterianas más frecuentes (Delgado-Serrano et al., 2020). En Estados Unidos anualmente se reciben hasta 8 millones de consultas médicas por infecciones urinarias (Dielubanza & Schaeffer, 2011). Se calcula que más del 50% de las mujeres adultas padecerán algún episodio de ITU sintomática en su vida. Del total de mujeres afectadas 25 a 30% desarrollará infecciones recurrentes no asociadas a alguna anomalía del tracto urinario. Las ITU pueden generar bacteriemias y hasta sepsis graves. La prevalencia de las ITU presenta un pico entre los 14 y 24 años asociadas a actividad sexual. En hombres sin embargo es muy baja. Se calcula que la relación entre mujeres y hombres es 30:1 en la edad reproductiva, luego en la ancianidad prácticamente se equiparan (Valdevenito, 2008).

La etiología en la mayor parte de las veces (95%), las ITU obedecen a microorganismos únicos, el más frecuente es la *Escherichia coli* con un promedio de 75 a 85% en diferentes estudios. Se ha asociado la capacidad patogénica con 4 grupos filogenéticos (A, B1, B2 y D), siendo los dos primeros asociados a comensales y con pocos factores de virulencia, y el principal grupo patógeno corresponde al B2 (SEIMC, 2013) con presencia de varios genes de virulencia tales como *aer*, α -*hly*, *cnf-1*, *sfa*, *chuA*, *TcpC*, *nanA* entre otros (Gonzales-Rodriguez et al., 2020). El resto son ocasionados por *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp. *Streptococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un grupo menor de pacientes, principalmente aquellos que se encuentran con sonda vesical, desarrollan infecciones polimicrobianas. Entre estos aparecen las levaduras de *Candida* sp (SEIMC, 2013).

La siguiente tabla nombra los microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos:

Tabla 1. Microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos

Especies uropatógenas comunes	
	Escherichia coli
	Klebsiella spp.
	Proteus spp.
	Pseudomonas aeruginosa
	Enterobacter spp.
	Enterococcus spp
	Staphylococcus saprophyticus
	Staphylococcus aureus
	Morganella morganii
	Streptococcus agalactiae
Especies que pueden ser uropatógenas	
	Gardenerella vaginalis
	Haemophilus influenzae
	Haemophilus parainfluenza
	Corynebacterium urealyticum
Especies no uropatógenas	
	Lactobacillus
	Difteroides (Corynebacterium)
	Streptococcus grupo viridans
	Micrococcus
	Staphylococcus coagulasa negativos
	Actinomyces spp.
	Bacillus spp.
Especies uropatógenas poco comunes	
	Neisseria gonorrhoeae
	Chlamydia trachomatis
	Ureaplasma urealyticum
	Mycobacterium tuberculosis
Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de corta duración	
	Escherichia coi
	Providencia stuartii
	Klebsiella pneumoniae
	Proteus mirabilis
	Pseudomonas aeruginosa
	Staphylococcus coagulasa negativa
	Enterococcus spp
	Candida spp.
Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de larga duración	

Providencia stuartii
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
Staphylococcus coagulasa negativa
Enterococcus spp.
Candida spp.

Adaptado de Sociedad Chilena de Infectología. Rev Chil Infectol. 2001;18(I): 57-63 (SOCHINF, 2001).

En la mayoría de los casos, el mecanismo de invasión del sistema urinario es el ascenso de microorganismos uropatógenos a través de la uretra. Los uropatógenos, típicamente *Escherichia coli*, provienen de la flora rectal, pero pueden colonizar el periné y el introito. Algunos autores manifiestan que la colonización vaginal es pre-requisito para la producción de ITU en mujeres sanas mientras otros indican que sería un evento excepcional; Así mismo podemos indicar que el organismo presenta mecanismos de defensa primarios entre los cuales aparecen citoquinas y péptidos antimicrobianos como las alfa y beta-defensinas y la catelicidina, los polimorfonucleares, apoptosis y exfoliación de las células del huésped. A nivel del asa de Henle rama ascendente se produce la proteína de Tamm-Horsfall que, producida a concentraciones mayores de 30 ug/mL, se le ha involucrado en la inhibición de la adherencia bacteriana al epitelio. De igual manera aparecen la lipocalina y la lactoferrina que capturan el hierro libre en el tracto urinario (SEIMC, 2013).

Favorecen esta colonización factores de virulencia de la bacteria, incluyendo la presencia de fimbrias, que son estructuras facultativas de tipo filamentoso y tienen un diámetro entre 2 a 8 nm y una longitud de hasta 15 nm y aparecen entre 100 a 1000 por célula bacteriana (Carroll K, 2016). Estas estructuras se adhieren a las mucosas, gracias a unas proteínas denominadas adhesinas que interactúan con receptores o ligandos sobre las células epiteliales. En la actualidad se han descrito ya 12 tipos diferentes de fimbrias en base a genes de virulencia, características ultramicroscópicas y capacidad hemoaglutinante (Morales Ortega, 2018). Ya que la interacción es a nivel molecular, se favorece también por determinantes genéticos expresados en los epitelios de la mujer. Estos receptores denominados TLR (Toll-Like Receptors) se unen a las proteínas de las fimbrias y otras que en su conjunto se conocen como PAMP

(patógenos asociados a patrones moleculares). La unión entre TLR y PAMP desencadena la activación de factores de transcripción que liberan citoquinas proinflamatorias tales como el TNF, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-12 e interferón tipo 1 (alfa y beta). Existen estudios que demuestran que algunos polimorfismos en las TLR pueden inducir protección o volver al individuo más propenso a desarrollar una ITU (SEIMC, 2013).

Entre otros factores que pueden favorecer la ITU se puede incluir la deficiencia de estrógeno, que como se sabe afecta el trofismo del epitelio genital, disminuyéndolo y generando alteración de la flora y también favorece la colonización por bacterias uropatógenas. Además, como ya se sabe factores como menor longitud de la uretra, menor distancia entre el ano y el meato urinario, el ambiente periuretral más seco en el hombre y la actividad antibacteriana del fluido prostático. A continuación, se agrupa una lista de factores de riesgo asociados a infecciones urinarias identificados en los distintos grupos de edad:

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario según edad

15 – 50 años	50 – 70 años	> 70 años
Coito	Pérdida de estrógenos	Cateterización
Diafragma/espermicida	Cirugía urogenital	Incontinencia
Antibioticoterapia previa	Incontinencia	Cirugía urogenital
Espermicida	Cistocele	Estado mental alterado
ITU previa	Residuo posmiccional	Antimicrobianos
ITU maternas	Status no secretor	Alteración de la flora vaginal
ITU en infancia	ITU previa	
Status no secretor	Alteración de la flora vaginal	
Alteración de la flora vaginal		

Tomado de Patogenia de las infecciones del tracto urinario, Antonia Andreu (Andreu, 2005)

Por otro lado los antibióticos ejercen su acción inhibiendo: la formación de la pared celular, la síntesis proteica, la síntesis de ácidos nucleicos o alterando la integridad de la membrana celular (Murray, 2017).

El citoplasma bacteriano posee una enorme presión osmótica que se ejerce contra la membrana celular y esta a su vez sobre la pared celular. La ausencia de la pared

celular generaría el estallido de la bacteria. Los antibióticos que actúan bajo este mecanismo necesitan que la bacteria se halle en fase de crecimiento activo. Generalmente son poco tóxicos. La construcción de la pared celular se da en tres etapas: la etapa citoplásmica, el transporte a través de la membrana citoplásmica y la organización final del peptidoglicano. Existen inhibidores de las tres fases. (Carroll 2016).

Antibióticos que inhiben la etapa citoplásmica

Fosfomicina: Inhibe la piruviltransferasa uniéndose covalentemente a esta ya que es un análogo del fosfoenolpiruvato.

Cicloserina: Es un análogo estructural de la D-alanina y por lo tanto inhibe a la L-alanina racemasa y la D-alanin-D-alanin sintetasa.

Antibióticos que inhiben la fase de transporte de precursores

Bacitracina: Se une al transportador lipídico de membrana y bloquea su desfosforilación para que pueda utilizarse nuevamente.

Mureidomicinas: Son un grupo nuevo de antibióticos análogos al precursor disacárido y así se une al transportador lipídico bloqueando su acción.

Antibióticos que inhiben la organización estructural del peptidoglicano

Glucopéptidos: En este grupo están la vancomicina y la teicoplanina. Inhiben la transferencia del disacárido pentapéptido al aceptor de la pared celular.

β -lactámicos: Son el grupo más numeroso en clínica. Se dividen en subgrupos en base a sus radicales unidos al anillo beta lactámico: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas. En general los β -lactámicos inhiben las PBP (proteínas de unión a penicilinas).

Antibióticos que bloquean mecanismos de resistencia

Los inhibidores de las beta-lactamasas de serina son los más importantes en clínica incluyendo al ácido clavulánico, al sulbactam y al tazobactam.

Antibióticos que inhiben la síntesis de la membrana celular

Los fármacos que alteran la composición de la membrana citoplásmica, modifican la permeabilidad y provocan la salida de potasio u otros elementos alterando la concentración citoplásmica de estos y de esta forma alteran la sobrevivencia de la

bacteria. Este tipo de antibióticos tienen alta toxicidad al incidir sobre las células humanas.

A este grupo pertenecen las polimixinas, los lipopéptidos, los antibióticos poliélicos y los ionóforos y formadores de poros. Las polimixinas son antibióticos polipeptídicos, cíclicos y policatiónicos con una cadena de ácido graso unido al péptido y se comportan como detergentes catiónicos. Presentan una parte hidrófila y otra hidrofóbica por medio de la cual se unen a los fosfolípidos de membrana y así la desorganizan y aumentan su permeabilidad induciéndola a perder metabolitos esenciales. Entre los lipopeptidos cíclicos aparece la daptomicina de gran actividad frente a bacterias gram positivas. Despolariza la membrana alterando el potencial eléctrico y provoca la salida de potasio al exterior. En consecuencia, bloquea la síntesis proteica y de ácidos nucleicos provocando la muerte bacteriana. Los ionóforos son antibióticos cíclicos como la valinomicina o las tirocidinas A y B. Cruzan la membrana celular y permiten la salida de potasio. Por otro lado, los formadores de poros, son moléculas que se acomodan unas encima de otras formando túneles permitiendo la salida selectiva de moléculas según su peso molecular. Como todo organismo, las bacterias deben formar sus propias proteínas utilizando para el efecto ribosomas (30S y 50S) formados por ARN ribosómico y proteínas especiales como las proteínas S y las L. La mayoría de antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática y solo los aminoglucósidos son bactericidas, aunque esto va a depender también de las concentraciones del antibiótico y del microorganismo afectado (Carroll K, 2016).

Por otro lado, las betalactamasas de espectro extendido, nos indica que la resistencia bacteriana comenzó de forma casi inherente al uso de la penicilina. En los años 40 luego de la purificación de la penicilina para su uso terapéutico, investigadores del grupo del Dr. Florey y Heatley descubrieron prontamente, cepas bacterianas que inactivaban a la penicilina. Más adelante Kirby identifica cepas de *Staphylococcus aureus* que producían penicilinasas. En 1960 con el advenimiento de la Ampicilina aparece la primera betalactamasa (TEM-1) (Galindo-Méndez, 2018). Luego se descubre una cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa que inhibía a las aminopenicilinas y a las cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas, se denominó SHV-1, En 1983 un grupo de investigadores

alemanes encabezados por el Dr, Knothe aislaron una cepa de Klebsiella ozaenae capaz de inhibir a las cefalosporinas de 3era generación y al aztreonam a la cual bautizaron con el nombre de SHV-2 y utilizaron por primera vez el nombre de Beta Lactamasas de Espectro Extendido. A partir de ahí se han ido descubriendo variaciones de las TEM-1 y SHV-2 teniéndose en la actualidad más de 160 tipos de la primera y 100 de la segunda. Como era de esperarse se siguieron aislando nuevas cepas resistentes por betalactamasas diferentes tanto es así que en Argentina Alemania y Francia se descubre un tipo diferente de Betalactamasa distinta a las ya conocidas hasta ese momento a la cual pusieron CTX-M. Desde ese entonces se han descrito más de 65 tipos de esta última (Avilés et al., 2016; Bush y Bradford, 2020).

La gran cantidad de betalactamasas obligó a una clasificación, actualmente se manejan la de Bush Medeiros y Jacoby del año 95 la cual se basa en los sustratos que hidrolizan y su inhibición por el ácido clavulánico, EDTA, aztreonam u oxacilina (Morejón García, 2013).

Tabla 3. Clasificación de Beta-lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)	Características
1	C	Cefalosporinasas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los β -lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico
2	A, D	Penicilinasas, cefalosporinasas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados)
2a	A	Penicilinasas. Incluye las de Enterococcus y Staphylococcus. Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico
2b	A	β -lactamasas de amplio espectro (penicilinasas y cefalosporinasas) incluyendo TEM-1 y SHV-1
2be	A	β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximinocefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam)
2br	A	β -lactamasas tipo IRT (Inhibitor Resistant TEM). Resistentes a los inhibidores de β -lactamasas: ácido clavulánico y sulbactam pero sensibles a tazobactam
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinasas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.

2f	A	Serina-β-lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	B	Metalo (Zn)-β-lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los β-lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

Tomado de “Beta lactamasas de espectro extendido”, (Morejón García, 2013)

Hosokawa et al., (2022), manifiestan que existe una estrecha relación entre el consumo de cefalosporinas de 3era generación y la prevalencia de *Escherichia coli* productora de Beta lactamasas de espectro extendido. Manifiesta asimismo que se está elevando la tasa de hospitalización y mortalidad a nivel mundial producidas por la elevación de cepas de *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas.

Folgori y Bielicki (2019), publican un artículo en la revista *Journal of Pediatric Intensive Care* donde resaltan la importancia de los patógenos emergentes y la resistencia bacteriana, y el desafío terapéutico que significa la aparición de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en las infecciones adquiridas en la comunidad.

2. Justificación de la investigación

Un tratamiento adecuado se basa en un correcto diagnóstico, sin embargo, en el abordaje de una ITU es común realizar la prescripción empírica del antibiótico basados en la experiencia del facultativo. Sin embargo, ante el alarmante aumento de cepas productoras de Beta lactamasas de espectro extendido en la población, es muy importante establecer un orden adecuado para la elección del antibiótico correcto ante la posibilidad de no contar con la información del antibiograma.

Sin pruebas diagnósticas adecuadas, se contribuye a la diseminación de cepas potencialmente transmisoras de plásmidos lo que conduce a tratamientos más prolongados, estancias hospitalarias mayores, mayores gastos para los familiares y un abanico de muy amplio de efectos ecológicos adversos.

Por lo tanto, la importancia del presente trabajo es dotar a los facultativos de herramientas actualizadas para toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencias

prácticas producto de la evaluación pormenorizada de los resultados de los antibiogramas realizados a lo largo de un año en el Hospital Víctor Ramos Guardia de la ciudad de Huaraz.

3. Problema

¿Qué perfiles de sensibilidad antimicrobiana se presentan en cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en urocultivos realizados en el Hospital Víctor Ramos Guardia de Huaraz – 2018?

4. Conceptualización y operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Tipo de Escala de Medición
Perfil de sensibilidad de cepas productoras de BLEE en urocultivos	Es el resultado que se obtiene al enfrentar una determinada bacteria a un conjunto de antibióticos para determinar si es sensible o resistente a estos.	Resistencia o Sensibilidad a antibióticos no beta lactámicos (ya que por definición las cepas productoras de BLEE serán siempre resistentes a los beta lactámicos	Diferencia de medición del halo en comparación a las indicaciones del fabricante	Ordinal

5. Hipótesis

Por el tipo descriptivo de tesis, no lleva hipótesis.

6. Objetivos

Objetivo general

Determinar el perfil de sensibilidad antimicrobiana que presentan en cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en urocultivos realizados en el Hospital Víctor Ramos Guardia de Huaraz – 2018.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de cepas bacterianas aisladas en urocultivos de pacientes con infecciones urinarias, del Hospital Víctor Ramos Guardia. Huaraz 2018.
- Determinar la prevalencia de cepas productoras de BLEE aislados de urocultivos de pacientes con infecciones urinarias.

METODOLOGIA

1. Tipo y Diseño de Investigación

El estudio según tendencia es cuantitativo, porque genera información numérica que sirve para producir estadísticas que permitan inferir protocolos terapéuticos antimicrobianos para la población de Huaraz. (Hernandez Sampieri, 2014)

Según el tiempo de ocurrencia es retrospectivo, porque los casos se produjeron primero durante el año 2018 y luego de finalizado el período fue recopilada la información haciendo una revisión de los registros. (Hernandez Sampieri, 2014)

Según el periodo es de corte transversal, porque analiza datos de variables recopiladas en un período de tiempo sobre una población definida. (Hernandez Sampieri, 2014)

Según el análisis y el alcance de los resultados es de tipo descriptivo porque describe las características halladas en las muestras de orina de la población que acudió al laboratorio de microbiología del Hospital Víctor Ramos Guardia.

2. Población – Muestra

La población corresponde a 324 urocultivos positivos determinados como tal en el Laboratorio de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital Víctor Ramos Guardia desde enero hasta diciembre del año 2018, no existiendo discriminación en razón de sexo ni edad.

La muestra con la que se trabajó corresponde al 100% de las cepas productoras de BLEE obtenidas a partir de la población indicada, es decir 84 cepas.

Muestra: la muestra estuvo constituida por el total de los informes generados.

3. Técnicas e instrumentos de investigación

La presente investigación partió de la recopilación de datos de los urocultivos procesados durante el año 2018 en el Laboratorio de Microbiología del Laboratorio

Central del Hospital Víctor Ramos Guardia, para lo cual se procedió en primer lugar a generar un sistema de registro electrónico en Excel 2013 para extraer la información que obra en los cuadernos del Servicio.

4. Procesamiento y análisis de la información

Se extraerán los datos de los urocultivos positivos registrando datos como Servicio de procedencia, Fecha de ingreso, Fecha de validación, Especie aislada, Recuento de colonias, y los antibióticos colocados en antibiograma. Una vez registrada toda la base de datos, se procederá a seleccionar únicamente las cepas registradas como BLEE, contándose el total de éstas. Se establece de esta forma la prevalencia de cepas productoras de BLEE.

Los datos se ordenan en tablas y se muestran en gráficos de barras y en pie. Los datos correspondientes a los resultados del antibiograma se registran en columnas y se establecen los porcentajes de sensibilidad y resistencia.

RESULTADOS

Tabla 4. Distribución de Urocultivos según tipo de Resultado.

Urocultivos	No.	%
Urocultivos Positivos	324	29.43
Urocultivos Negativos	777	70.57
Total Urocultivos	1101	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

El Servicio de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital Víctor Ramos Guardia de la ciudad de Huaraz, realizó el año 2018 un total de 1101 Urocultivos de los cuales dieron positivos 324 (29.43%) y negativos 777 (70.57%) como puede apreciarse en la Tabla 4.

Tabla 5. Frecuencia de microorganismos aislados de Urocultivos.

Microorganismo	No.	%
Escherichia coli	264	81.5
Staphylococcus saprophyticus	14	4.3
Klebsiella pneumoniae	10	3.1
Staphylococcus coagulasa negativo	10	3.1
Proteus mirabilis	7	2.2
Enterococcus sp.	6	1.9
Staphylococcus aureus	3	0.9
Klebsiella oxitoca	2	0.6
Staphylococcus epidermidis	2	0.6
Enterobacter cloacae	2	0.6
Candida albicans	1	0.3
Enterobacter sp.	1	0.3
Pseudomonas aeruginosa	1	0.3
BGN no fermentador oxidasa negativo	1	0.3
Total	324	100.0

Fuente: instrumento de recolección de datos.

La Tabla 5 y el Gráfico 2, muestran la distribución de las especies aisladas en el servicio de microbiología, pudiéndose notar que la especie más aislada del grupo de los Bacilos Gram Negativos fue *Escherichia coli* con 264 veces (81.5%) y el más aislado del grupo de los Cocos Gram Positivos fue el *Staphylococcus saprophyticus* (4.3%).

Tabla 6. Frecuencia de bacterias productoras de BLEE.

Microorganismo	No.	%
Bacterias BLEE	84	25.93
Bacterias No BLEE	240	74.07
Total	324	100

Fuente: instrumento de recolección de datos.

La Tabla 6, muestra que, de todos los aislamientos realizados, se logró determinar que el 25.93% (84 casos) correspondieron a bacterias productoras de betalactamasas.

Tabla 7. Distribución de bacterias productoras de BLEE aisladas de Urocultivos.

Microorganismo	No.	%
<i>Escherichia coli</i> BLEE	78	92.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	1	1.2
<i>Klebsiella oxitoca</i> BLEE	1	1.2
<i>Proteus mirabilis</i> BLEE	3	3.6
<i>Enterobacter cloacae</i> BLEE	1	1.2
Total	84	100.0

Fuente: instrumento de recolección de datos.

En la Tabla 7, se puede apreciar la distribución de betalactamasas entre las especies de bacilos Gram negativos fermentadores aislados de urocultivos procesados. Adicionalmente en el gráfico 4 se puede apreciar la distribución de las especies productoras de betalactamasas de espectro extendido, pudiéndose apreciar que la

Escherichia coli presenta el mayor porcentaje de casos (93%) seguido muy de lejos por la Proteus mirabilis (4%).

Tabla 8. Perfil de sensibilidad de antibióticos en bacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos.

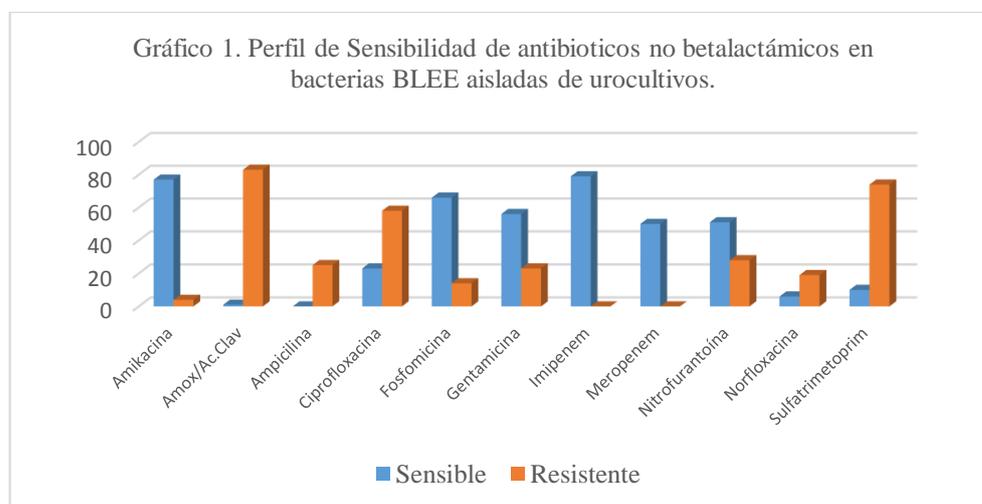
	AK	AMC	AMP	CIP	FOS	CN	IPM	MEM	F	NOF	SXT
Sensible	77	1	0	23	66	56	79	50	51	6	10
Resistente	4	83	25	58	14	23	0	0	28	19	74

Fuente: instrumento de recolección de datos.

AK= Amikacina; AMC= Amoxicilina/Ac.Clavulánico; AMP= Ampicilina; CIP= Ciprofloxacina; FOS= Fosfomicina; CN= Gentamicina; IMP= Imipenem; MEM= Meropenem; F=Nitrofurantoína; NOF = Norfloxacin; SXT = Sulfatrimetoprim

En la tabla 8 y gráfico 1 se puede apreciar el perfil de sensibilidad a antibióticos no betalactámicos de las cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido pudiéndose observar que la Amikacina, el Imipenem y el Meropenem son los antibióticos más eficaces con porcentajes de sensibilidad de 95%, 100% y 100% respectivamente, mientras que la Amoxicilina/Ac. Clavulánico y Sulfatrimetoprim presentan los porcentajes más bajos de sensibilidad (1% y 11% respectivamente).

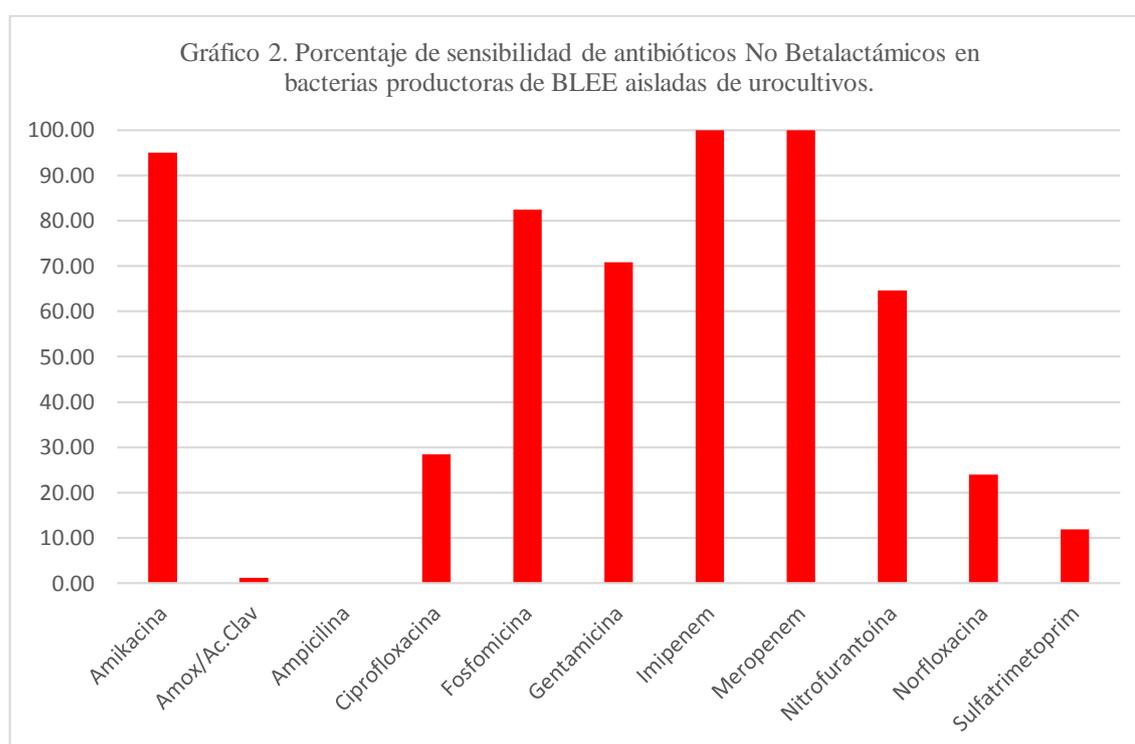
Gráfico 1: Perfil de Sensibilidad de antibioticos no betalactámicos en bacterias BLEE aisladas de urocultivos.



Fuente: instrumento de recolección de datos.

En el gráfico 1 también puede apreciarse que la fosfomicina y la gentamicina tienen un comportamiento favorable frente a la mayoría de las cepas aisladas y los porcentajes de resistencia corresponde respectivamente a 14 y 23% respectivamente. Por otro lado, comparativamente hablando, la Ampicilina y la Norfloxacina no fueron testeados en la misma medida que lo fueron los demás antibióticos.

Gráfico 2: Porcentaje de sensibilidad de antibióticos No Betalactámicos en bacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos.



Fuente: instrumento de recolección de datos.

En el gráfico 2 se puede observar los porcentajes de sensibilidad de las bacterias productoras de BLEE el cual proviene de la tabla 8.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La Asamblea de la OMS llevada a cabo del 2015, planteó la necesidad de contar con un plan para combatir la resistencia bacteriana y así reducir la tasa de infecciones nosocomiales. Esta selección natural se ha dado principalmente por el desarrollo de mecanismos biológicos que inducen la formación de enzimas que degradan los fármacos, y el proceso de transmisión de plásmidos con información genética para la producción de un arsenal bioquímico que produce cepas multirresistentes. Esta resistencia a su vez produce pérdidas económicas a los servicios de salud y las personas, además de aumentar el riesgo de mortalidad (OMS, 2016).

Si bien es cierto que nuestra investigación coincide con todas las demás en que el agente más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, si existe diferencias en los porcentajes. Nuestro estudio arrojó una prevalencia del 81.5% de las cuales 25.93% fueron productoras de BLEE, sin embargo en el mismo periodo de tiempo, Huillca, (2019), determinó que en el Hospital María Auxiliadora de Lima el 69.1% de cepas aisladas de 337 muestras para urocultivos, tuvieron la característica de ser productoras de betalactamasa de espectro extendido, a su vez Silva y cols. (2018) en Bogotá Colombia y en el mismo periodo de tiempo determinaron que solo el 14% de 1986 aislamientos correspondió a bacterias productoras de BLEE.

Es evidente que la problemática de la resistencia bacteriana avanza año tras año en todo el mundo. Esto podemos evidenciarlo haciendo una revisión de los porcentajes de bacterias productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en diferentes investigaciones en los últimos años. En nuestro estudio el total de aislamientos de cepas productoras de BLEE fue de 25.93%. Chilón, (2017) desarrolló una tesis el año 2017 en la ciudad de Cajamarca donde reportó una incidencia de 35.4% de urocultivos positivos para cepas productoras de BLEE. Manuyama, (2019), en su tesis del año 2015 llevada a cabo en la ciudad de Iquitos, halló una prevalencia del 37.7% de BLEE en su población de urocultivos procesados en el hospital de Essalud de esa ciudad. El estudio retrospectivo de Miranda-García (2013) , en España

evidenció la variación de los aislamientos de cepas productoras de BLEE en tres años consecutivos, el 2009 (2.61%), 2010 (6.52%) y 2011 (5.98%). Morales, Reyes, Monteghirfo, Roque y Ireya (2005), en 155 cepas provenientes de los Hospitales Edgardo Rebagliati y Guillermo Almenara detectaron que el 7.7% de sus aislamientos eran cepas productoras de BLEE, siendo evidente que en países donde existe un mayor control de la medicación antibiótica la posibilidad de hallar cepas más resistentes es menor que países como el nuestro donde 8 años antes ya se observaban porcentajes mayores de cepas productoras de BLEE.

En nuestro estudio, dentro de todo el grupo de cepas productoras de BLEE, se obtuvo una mayoritaria prevalencia de *Escherichia coli* (92.9%) siendo las otras especies *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp y *Enterobacter cloacae*, sin embargo en otros estudios la prevalencia de *Klebsiella* sp productora de BLEE fue mayor que *Escherichia coli*, así, Morales et al. (2005), reportó que el 44% de sus aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* fueron productores de BLEE, mientras que solo el 2.9% de cepas de *Escherichia coli* las producían.

Rocha, Reynolds y Simons (2015), reseñaron la importancia de la ubicación geográfica de cepas multirresistentes e informan que existen fuentes de adquisición de resistencia bacteriana en las cuales no participa el ser humano. En su informe se detalla que se han encontrado resistencias bacterianas a Daptomicina, rifampicina, synercid y ciprofloxacina en bacterias aisladas de poblaciones urbanas, agrícolas y forestales de Canadá, pero sin ir muy lejos en nuestra selva amazónica también se han hallado cepas resistentes a antibióticos aisladas de pacientes que no han tenido contacto con la civilización moderna ni a los medicamentos. Por lo tanto, el hecho que hallamos aislado en total 84 cepas productoras de BLEE de 324 cultivos positivos (25.93%) en una población mixta tanto de ciudad como de campo (como es que se compone nuestra sociedad huaracina) no debe producirnos sorpresa.

En nuestro estudio, el perfil de sensibilidad de aquellas cepas productoras de BLEE muestra claramente la sensibilidad del 100% de estas a los carbapenems, de los cuales han sido testeados Imipenem y Meropenem. En un solo caso se determinó Resistencia al Meropenem, pero lamentablemente no pudo ser confirmada la presencia

de Carbapenemasas por medio de estudios posteriores. En relación a los aminoglucósidos, la amikacina dio altas tasas de sensibilidad (95.06%) seguida de lejos por la gentamicina (70.89%). Al respecto, Guevara et al., (2015) en Caracas Venezuela desarrolló un estudio sobre sensibilidad antibiótica a Enterobacterias hallando un 89.9% de sensibilidad para Amikacina, 100% para Imipenem, 2.5% para Ciprofloxacina y 8.9% para Levofloxacina. Nocua-Báez et al., (2017) publica un artículo sobre la sensibilidad de Enterobacterias aisladas de pacientes diabéticos en 9 hospitales de Colombia reportando un 100% para amikacina, imipenem y meropenem, 69% para Amoxicilina/Ac. Clavulánico, 86.2% para Gentamicina, 55.2% para Sulfatrimetoprim y 63.8% para Ciprofloxacina.

En suma, el aumento de la resistencia bacteriana se presenta de forma variable en diferentes partes del continente, pero lo que hasta ahora parece invariable es la sensibilidad de las diferentes cepas productoras y no productoras de BLEE a los Carbapenems principalmente Imipenem y Meropenem, sin embargo, estos fármacos de segunda línea, se utilizan en ámbitos hospitalarios ya que requieren de medios de administración generalmente parenteral. Igualmente, la amikacina tiene vía de administración endovenosa. El descubrimiento de las carbapenemasas, sin embargo, abre la posibilidad a una era sombría para el tratamiento de infecciones bacterianas. Cada vez más frecuentemente aparecen estudios que reportan el aumento de Carbapenemasas (Angles-Yanqui, 2020) en el mundo sin embargo su detalle queda fuera de los ámbitos de esta investigación.

Cuando un paciente presenta signos y síntomas de infección urinaria, generalmente los facultativos inician una terapia antibiótica de forma empírica amparados en varios factores como edad, sexo, gestación, recurrencia de la infección y tipo de germen observado en el examen de orina que generalmente acompaña al diagnóstico. Según este estudio, en nuestro medio, de todas aquellas personas que presentan sospecha clínica de infección urinaria, el 30% tendrá un resultado positivo y de estos el 25% tiene la posibilidad de ser una bacteria productora de BLEE y por lo tanto la posibilidad de complicaciones en el tratamiento. En consecuencia, para tratar una infección urinaria, los médicos deben disponer de un grupo de antibióticos para

elegir, según los factores antes comentados, como tratamiento empírico. Según nuestros resultados, se pueden utilizar antibióticos de primera línea como las fluoroquinolonas de segunda generación, las cefalosporinas de 1era o 2da generación, pero se tiene que considerar la probabilidad de estar frente a una bacteria productora de BLEE por lo tanto es imprescindible la solicitud de un urocultivo. Sin embargo, este procedimiento generalmente no se hace o si se realiza no tiene una estandarización adecuada, en algunas ocasiones no se realiza la identificación bacteriana, en otras el antibiograma incluye pocos antibióticos o la elección de antibióticos no toma en cuenta factores como la edad u otras condiciones. Por otro lado, es muy común tratar infecciones urinarias sin el diagnóstico adecuado, o no se cumple el tratamiento completo lo que origina aumento de la resistencia bacteriana. La liberación de antibióticos al medio ambiente como aquellos que son utilizados en la ganadería y la acuicultura, contribuye a la adquisición de resistencia a las bacterias.

En suma, frenar este mecanismo de desarrollo de resistencia es una tarea muy compleja ya que produce efectos no solo a nivel clínico sino también a nivel social, biológico y económico.

CONCLUSIONES

1. De todas las muestras enviadas al laboratorio de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital Víctor Ramos Guardia se obtuvo una positividad del 29.43% siendo la principal especie aislada la *Escherichia coli* (81.5%).
2. De todos los urocultivos positivos determinados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Víctor Ramos Guardia, el 25.93% correspondieron a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.
3. Los antibióticos no betalactámicos más eficaces en el tratamiento de las cepas productoras de BLEE fueron la Amikacina (95.06%), Fosfomicina (82.5%), Gentamicina (70.89%) y Nitrofurantoína (64.56%).
4. El Imipenem y el Meropenem fueron los antibióticos más eficaces para el tratamiento de las cepas productoras de BLEE con el 100% de Sensibilidad.
5. Otros antibióticos tales como la Ciprofloxacina, la Norfloxacina y el Sulfatrimetoprim, muestran muy bajos porcentajes de sensibilidad frente a las cepas productoras y no productoras de BLEE y su uso en tratamientos empíricos provocarían más fracasos terapéuticos y pérdidas económicas.
6. La resistencia bacteriana a los antibióticos aumenta día tras día, no solo por el uso indiscriminado y erróneo de estos fármacos sino también por el desarrollo de mecanismos biológicos para el paso de información genética entre bacterias.

RECOMENDACIONES

1. En las comunidades alejadas como por ejemplo Pira, Yanacanacha, Huanchac, donde las poblaciones no toman contacto muy frecuentemente con personas provenientes de las ciudades, sería conveniente la evaluación de los perfiles de sensibilidad de las bacterias aisladas de infecciones del tracto urinario y determinar la eficacia del uso de antibióticos poco sensibles en las comunidades citadinas.
2. Difundir adecuadas normas profilácticas tales como la ingesta de alimentos acidificantes de la orina, como por ejemplo arándanos, ya que se ha demostrado que poseen proantocianidinas y existen varios estudios que demuestran que existe disminución de la capacidad de adhesión de las bacterias al uroepitelio ya que el valle del Rio Santa es adecuado para la producción industrial de arándanos como se puede verificar en la zona de Caraz.
3. Supervisar la correcta estandarización del procedimiento de siembra, lectura, identificación y antibiograma a fin de detectar la real prevalencia de infecciones provocadas por bacterias productoras de BLEE. La instalación de un adecuado programa de control de calidad interno puede contribuir a esta recomendación, sin embargo, sin el compromiso del personal responsable sería una meta difícil de alcanzar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abayneh, M., & Worku, T. (2020). Prevalence of multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing gram-negative bacilli: A meta-analysis report in Ethiopia. *Drug Target Insights*, *14*, 16-25. doi:10.33393/dti.2020.2170
- Alebel, M., Mekonnen, F., & Mulu, W. (2021). Extended-Spectrum β -Lactamase and Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacilli Infections Among Patients in Intensive Care Units of Felegehiwot Referral Hospital: A Prospective Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*, *14*, 391-405. doi:10.2147/idr.s292246
- Andreu, A. (2005). [Pathogenesis of urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, *23 Suppl 4*, 15-21. doi:10.1157/13091444
- Angles-Yanqui E, H.-M. J., Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *44e*(61). doi:<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
- Aranibar Meléndez, H. B. (2018). *Identificación Microbiana y Grado de Sensibilidad Antimicrobiana en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hogar Clínica San Juan de Dios 2017*. (Bachiller), Universidad Católica de Santa María. Retrieved from <http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/7520>
- Avilés, C., Betancour, P., Velasco, C. L., Godoy, R., Barthel, E., & Martínez, F. (2016). Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. *Revista chilena de infectología*, *33*, 628-634.
- Belete, M. A. (2020). Bacterial Profile and ESBL Screening of Urinary Tract Infection Among Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women Attending Antenatal Care of Northeastern Ethiopia Region. *Infect Drug Resist*, *13*, 2579-2592. doi:10.2147/idr.s258379
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*, *33*(2). doi:10.1128/cmr.00047-19
- Carroll K, M. S., Morse S, Jeffery H. (2016). *Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. Mexico: McGraw-Hill.
- Castrillón Spitia, J. D. M.-A., Jorge Enrique; Gómez Idarraga, Stefania, Gómez Gutierrez, Manuela; Remolina León, Natalia, Ríos Gallego, Juan José (2019). Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. *Infectio*, *23*((1)), 45-51.

- Coaquira Toro, J. R. (2018). *Prevalencia, perfil uropatógeno y sensibilidad antimicrobiana de uropatógenos en pacientes ambulatorios del Centro Médico Ilo-Moquegua; junio a diciembre, 2014.* (Maestría), Universidad Nacional San Agustín de Arequipa. Retrieved from <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/6898/BIMcotojr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Critchley, I. A., Cotroneo, N., Pucci, M. J., Jain, A., & Mendes, R. E. (2020). Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *J Glob Antimicrob Resist*, 23, 439-444. doi:10.1016/j.jgar.2020.10.020
- Chilon Paucar, J. L. (2017). *Factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.enero –marzo del 2016.* (Bachiller), Universidad Nacional de Cajamarca. Retrieved from <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/us/>
- Delgado-Serrano, J., Albarracín Ruiz, M. J., Rangel-Vera, J. A., Galeano-Salazar, E., Niño-vargas, D., Wilches-Cuadros, M. A., . . . Torres-Dueñas, D. (2020). Perfil de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos en pacientes con infección urinaria de un centro de referencia en Bucaramanga. *MedUNAB*, 23(3), 405-422. doi:10.29375/01237047.3950
- Dielubanza, E. J., & Schaeffer, A. J. (2011). Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am*, 95(1), 27-41. doi:10.1016/j.mcna.2010.08.023
- Echevarría Juan, S. E., Osoro Fernando. (2006). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Médica Peruana*, 23(1), 26-31.
- Engda, T., Moges, F., Gelaw, A., Eshete, S., & Mekonnen, F. (2018). Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the University of Gondar Referral Hospital environments, northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*, 11(1), 335. doi:10.1186/s13104-018-3443-1
- Flokas, M. E., Detsis, M., Alevizakos, M., & Mylonakis, E. (2016). Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 73(6), 547-557. doi:10.1016/j.jinf.2016.07.014
- Folgori, L., & Bielicki, J. (2019). Future Challenges in Pediatric and Neonatal Sepsis: Emerging Pathogens and Antimicrobial Resistance. *J Pediatr Intensive Care*, 8(1), 17-24. doi:10.1055/s-0038-1677535

- Fonseca Taipe, F. (2017). *Perfil de Sensibilidad en Enterobacterias Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido Aislados de Urocultivo de Pacientes Pediátricos con Infecciones Urinarias*. Hospital Nacional Hipólito Unanue. 2015. (Bachiller), Universidad Norbert Wiener. Retrieved from https://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/494/T061_42597153_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Galindo-Méndez, M. (2018). [Molecular characterization and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* as cause of community acquired urinary tract infection]. *Rev Chilena Infectol*, 35(1), 29-35. doi:10.4067/s0716-10182018000100029
- Galván, F., Agapito, J., Bravo, N., Lagos, J., & Tamariz, J. s. (2016). Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Revista Medica Herediana*, 27, 22-29.
- Gallegos, J., Márquez, S., Morales, K., & Peña, A. (2013). Perfil etiológico y susceptibilidad antimicrobiana del primer episodio de infección urinaria febril. *Revista chilena de infectología*, 30, 474-479.
- Gonzales-Rodriguez, A. O., Infante Varillas, S. F., Barrón Pastor, H. J., Llimpe Mitma, Y., Huerta Canales, D., Wong Chero, P. A., . . . Suarez Cunza, S. (2020). Respuesta inmunológica y bioquímica de ancianos con infección urinaria frente factores de virulencia en *Escherichia coli* uropatógenas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37, 527-531.
- Guevara, N., Guzmán, M., Merentes, A., Rizzi, A., Papartzikos, J., Rivero, N., . . . Limas, Y. (2015). Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Revista chilena de infectología*, 32, 639-648.
- Hernandez Sampieri, R. (2014). *Metodología de la Investigación* (M. G. Hill Ed. 6ta ed.).
- Hosokawa, H., Mitsuboshi, S., Isobe, H., Kobayashi, K., Moro, H., & Kikuchi, T. (2022). Association between extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and oral third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 43(2), 261-263. doi:10.1017/ice.2020.1400
- Huillca Miranda, I. A. (2019). *Frecuencia de escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido aislado de pacientes ambulatorios con infección de tracto urinario*. (Bachiller), Universidad Nacional Federico Villarreal. Retrieved from <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3466>

- INS. (2018). Cerca del 50% de bacterias que causan infecciones urinarias son multirresistentes a antibióticos [Press release]. Retrieved from <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/cerca-del-50-de-bacterias-que-causan-infecciones-urinarias-son-multirresistentes>
- Kaye, K. S., Gupta, V., Mulgirigama, A., Joshi, A. V., Scangarella-Oman, N. E., Yu, K., . . . Mitrani-Gold, F. S. (2021). Antimicrobial Resistance Trends in Urine Escherichia coli Isolates From Adult and Adolescent Females in the United States From 2011 to 2019: Rising ESBL Strains and Impact on Patient Management. *Clin Infect Dis*, 73(11), 1992-1999. doi:10.1093/cid/ciab560
- Kung, C. H., Ku, W. W., Lee, C. H., Fung, C. P., Kuo, S. C., Chen, T. L., & Lee, Y. T. (2015). Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*, 48(2), 168-174. doi:10.1016/j.jmii.2013.08.006
- Lucía, R. (2017). *Evaluación de flagelinas de diversas especies bacterianas como inmunomoduladores en patologías del tracto respiratorio*. (Maestría), Universidad de la República, Montevideo. Retrieved from <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/24536/1/uy24-18767.pdf>
- Machado-Alba, J. E., & Murillo-Muñoz, M. M. (2012). Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Revista de Salud Pública*, 14, 710-719.
- Manuyama Rengifo, K. (2018). *Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias, en los urocultivos procesados en adultos del Hospital III Iquitos EsSalud de enero 2015 a diciembre 2015*. (Bachiller), Universidad Científica del Perú. Retrieved from <http://repositorio.ucp.edu.pe/handle/UCP/458>
- Miranda García, M. C. (2013). Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanidad Militar*, 69, 244-248.
- Montagnani, C., Tersigni, C., D'Arienzo, S., Miftode, A., Venturini, E., Bortone, B., . . . Galli, L. (2021). Resistance Patterns from Urine Cultures in Children Aged 0 to 6 Years: Implications for Empirical Antibiotic Choice. *Infect Drug Resist*, 14, 2341-2348. doi:10.2147/idr.s293279
- Morales, J.-L., Reyes, K., Monteghirfo, M., Roque, M., & Irey, J. (2005). Presencia de b-lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, 66, 24-32.

- Morales Ortega, A. G. (2018). *Espectro de actividad del NaHCO₃ como potenciador de antibióticos en Escherichia coli Uropatógena UPEC*. (Maestría), Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Mexico. Retrieved from <http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/1772/MOOARS03T.pdf?sequence=1>
- Morejón García, M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*, 52, 272-280.
- Murray, P. R., Tenover, Ken; Pfaller, Michael. (2017). *Microbiología Médica*: Elsevier.
- Navarrete Mejía, P. J. L. A., Manuel Jesús; Velasco Guerrero, Juan Carlos; Benites Azabache, Juan Carlos. (2021). Caracterización clínica de infecciones de tracto urinario producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40, e599.
- Nocua-Báez, L. C., Cortés, J. A., Leal, A. L., Arias, G. F., Ovalle-Guerrero, M. V., Saavedra-Rojas, S. Y., . . . Castro-Cardozo, B. (2017). Perfil de sensibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus en Colombia. *Biomédica*, 37, 453-460.
- Novoa Millones, L. M. D., Elva. (2017). Prevalencia y patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de beta lactamasas de espectro extendido en el Hospital EsSalud de Emergencias Grau, Lima. *REvista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 30(1).
- OMS. (2016). *Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antibióticos*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>
- Robles-Torres, J. I., Ocaña-Munguía, M. A., Madero Morales, P. A., Ruiz-Galindo, E., Garza-González, E., & Gómez-Guerra, L. (2020). Antimicrobial resistance and extended spectrum beta-lactamases in urinary tract infections: A serious problem in Northern Mexico. *Revista mexicana de urología*, 80.
- Rocha, C., Reynolds, N. D., & Simons, M. P. (2015). Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 32, 139-145.
- Seifert, H., von Linstow, M. L., Janssen, H., & Dowzicky, M. (2021). Antimicrobial Susceptibility among Gram-Negative Isolates in Pediatric Patients in Europe from 2013-2018 Compared to 2004-2012: Results from the ATLAS Surveillance Study. *Int J Antimicrob Agents*, 58(5), 106441. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106441

- SEIMC. (2013). *Infección del tracto urinario* (C. P. Serrallach Ed.). Madrid: Salvat.
- Silva Diaz-Granados, L. E. S. M., Oscar Eduardo; Garcia Nuñez, Jose Fernando (2018). Características y factores de riesgo de la infección de vías urinarias con cultivo positivo para betalactamasas de espectro extendido en adultos atendidos en urgencias en el Hospital Militar Central. *Infectio*, 22((3)), 147-152.
- SOCHINF. (2001). Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 18, 57-63.
- Troncoso, C. P., M.; Santos, A.; Salazar, R. & Barrientos, L. (2017). Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1214-1223.
- Vachvanichsanong, P., McNeil, E. B., & Dissaneewate, P. (2020). Extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections. *Epidemiol Infect*, 149, e12. doi:10.1017/s0950268820003015
- Valdevenito, S. J. (2008). [Recurrent urinary tract infection in women]. *Rev Chilena Infectol*, 25(4), 268-276.
- Yábar, M. N., Curi-Pesantes, B., Torres, C. A., Calderón-Anyosa, R., Riveros, M., & Ochoa, T. J. (2017). Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli provenientes de urocultivos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34, 660-665.
- Zúñiga-Moya, J. C., Bejarano-Cáceres, S., Valenzuela-Cervantes, H., Gough-Coto, S., Castro-Mejía, A., Chinchilla-López, C., . . . Martínez-López, J. (2016). Perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias en infecciones del tracto urinario. *Acta Médica Costarricense*, 58, 146-154.

ANEXO 1

UNIVERSIDAD SAN PEDRO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PERFIL DE SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS OBTENIDAS DE UROCULTIVOS EN EL HOSPITAL VÍCTOR RAMOS GUARDIA EN EL AÑO 2018

DESCRIPCION

Usted ha sido invitado a participar en una investigación sobre el nivel de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias presentes en las muestras de orina. Esta investigación es realizada por la Srta. Bach. Lady Cuevas Padilla.

El propósito de esta investigación es determinar cómo se comportan las bacterias productoras de enzimas resistentes a los antibióticos frente a otros antibióticos de uso frecuente en medicina para poder frenar la infección. Usted fue seleccionado para participar en esta investigación al momento en que entregó su muestra para la prueba de urocultivo y el resultado fue positivo, es decir usted tenía una infección urinaria y siendo adulto y habiéndose procesado su muestra en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Víctor Ramos Guardia en el año 2018 entonces cumple con nuestros requisitos para incluirlo en el estudio. Se espera que en este estudio participen alrededor de 500 personas como voluntarias.

Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará únicamente que firme el presente documento ya que los resultados de su prueba de urocultivo son el insumo con los cuales trabajaremos. El participar en este estudio solo le tomará el tiempo que dure la lectura de estas páginas, pero participar en él nos permitirá obtener información valiosa para que los tratamientos contra las bacterias resistentes sean más efectivos.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Su participación no implica ningún riesgo, aunque tampoco ningún beneficio ni económico ni en prenda alguna, solo la satisfacción de colaborar con el conocimiento en beneficio de la comunidad.

CONFIDENCIALIDAD

En el presente estudio los datos utilizados se mantendrán en absoluta reserva y se manejarán con absoluta confidencialidad siendo protegida su identidad en todo momento, para lograr este fin, los datos que implican datos personales como nombres completos, dni, teléfono celular y cualquier dato relacionado adicional serán eliminados de la base de datos, incluyendo únicamente los resultados de las pruebas de laboratorio.

DERECHOS

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna penalidad. Además, tiene derecho a recibir una copia de este documento.

Si tiene alguna duda o pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con la Srta. Bach. Lady Cuevas Padilla al número 935730002.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

Nombre del participante: Firma:
Fecha:

He discutido el contenido de esta hoja de consentimiento con el arriba firmante. Le he explicado los riesgos y beneficios del estudio

Nombre del investigador: Firma:
Fecha:

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente: Edad: Sexo:
 Registro:
 Fecha:
 Servicio:

Examen Macroscopico:

Color:
 Aspecto:
 pH:
 Densidad:

Examen Químico:

Proteínas:
 Glucosa:
 Cetonas:
 Nitritos:

Bilirubina:
 Urobilinogeno:
 Thevenon:

Examen Microscopico:

Leucocitos:
 Hematíes:
 Gérmenes:
 Cel.Epitel.:

Aislamiento:

Género:
 Especie:

Rec.Colonias:

Antibiograma:

Cloxacilicil:
 Tetraciclina:
 Ampicilina:
 Nitrofurantoina:
 Acido pipemídico:
 TMP/SMX:
 Cefradina:
 Gentamicina:
 Cefuroxima:
 Cefotaxima:
 Ceftriaxona:
 Amikacina:
 Norfloxacina:
 Ciprofloxacina:
 Imipenem:
 Meropenem:

Amoxicilina:
 Cefepime:
 Tobramicina: