

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**



**PERFIL DE SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A  
ANTIMICROBIANOS BETALACTÁMICOS EN BACILOS GRAM  
NEGATIVOS AISLADOS DE UROCULTIVOS DEL HOSPITAL DE  
VENTANILLA**

**TESIS**

**PRESENTADA POR BACHLLER**

**SERRANO GUTIERREZ JIMY ALONSO**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA ESPECIALIDAD DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMIA PATOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ**

**2025**

**ASESOR:**

**AVILA OROYA JHOSEP SHONATAN**

**ORCID: 0000-0002-7349-7148**

**TESISTA:**

**SERRANO GUTIERREZ JIMY ALONSO**

**ORCID: 0009-0005-1578-4543**

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**  
**PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES**

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero dar gracias a Dios por permitirme seguir adelante, dándome fortaleza y guiando mi camino. A mi familia, por su apoyo incondicional. A mis profesores de la universidad por la ardua labor que desempeñan. A mi asesor, y al personal del laboratorio del Hospital de Ventanilla, quienes me brindaron las facilidades necesarias para el desarrollo de esta investigación.

## **DEDICATORIA**

Esta investigación va dedicada a mi mayor motor, mi hijo Dayron que siempre trato de ser un gran ejemplo para él. También para toda mi familia, colegas y a quienes, en un futuro, este estudio les sirva como fuente de referencia.

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar el perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses 2024 y 2025.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal en la cual se identificaron y describieron los mecanismos de resistencias, perfil de sensibilidad en bacilos gram negativos provenientes de urocultivos de pacientes con infecciones de tracto urinario (ITU).

**Resultados:** Se obtuvieron 147 urocultivos positivos, de los cuales *Escherichia coli* fue el principal uropatógeno (86,4%), seguido por *Klebsiella sp.* (6,8%) y *Proteus sp.* (6,8%). Las mujeres presentaron mayor proporción de ITU (87,1%) en comparación con los varones. Los servicios con mayor frecuencia de aislamientos fueron Urgencias (25,9%), Emergencias (23,1%) y Gineco-obstetricia (18,4%). Se identificó la presencia de BLEE (34%) y AmpC (3,4%), mientras que no se detectaron carbapenemasas durante el periodo de estudio. El antibiótico con mayor resistencia fue la ampicilina (75,5%) y los de mayor sensibilidad fueron los carbapenémicos. Así también, se evaluó la relación entre las variables de interés.

**Conclusiones:** *Escherichia coli* fue el principal uropatógeno aislado, con mayor frecuencia de ITU en mujeres. El servicio más afectado fue Urgencias. Se identificaron aislamientos productores de BLEE y, en menor medida, de AmpC, no se halló carbapenemasas. La ampicilina presentó la mayor resistencia, mientras que los carbapenémicos mostraron mejor sensibilidad. Se corroboró la asociación entre penicilinas y cefalosporinas con bacterias productoras de BLEE y AmpC.

**Palabras claves:** BLEE, AmpC, Carbapenemasas, bacilos gram negativos, perfil de sensibilidad.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the antimicrobial susceptibility profile and resistance mechanisms to  $\beta$ -lactam antibiotics in Gram-negative bacilli isolated from urine cultures at the Hospital de Ventanilla during a three-month period in 2024 and 2025.

**Materials and methods:** A descriptive, prospective, cross-sectional study was conducted to identify and characterize resistance mechanisms, as well as to establish the susceptibility profile of Gram-negative bacilli isolated from urine cultures of patients with urinary tract infections (UTIs).

**Results:** A total of 147 positive urine cultures were obtained, with *Escherichia coli* as the predominant uropathogen (86.4%), followed by *Klebsiella sp.* (6.8%) and *Proteus sp.* (6.8%). Women presented a higher proportion of UTIs (87.1%) compared to men. The hospital services with the highest frequency of isolates were Emergency (25.9%), Medical Emergency (23.1%), and Gynecobstetrics (18.4%). The presence of ESBLs (34%) and AmpC (3.4%), was identified, while no carbapenemases were detected during the study period. Ampicillin showed the highest resistance (75.5%), whereas carbapenems presented the highest susceptibility. Additionally, the relationship between the variables of interest was evaluated.

**Conclusions:** *Escherichia coli* was the main uropathogen isolated, with higher frequency in women. The most affected service was Emergency. Isolates producing ESBL and, to a lesser extent, AmpC were identified, while no carbapenemases were found. Ampicillin showed the highest resistance, whereas carbapenems displayed the best susceptibility. The association between resistance to penicillins and cephalosporins with ESBL- and AmpC-producing bacteria was corroborated.

**Keywords:** Urinary tract infection, ESBL, AmpC, carbapenemases, Gram-negative bacilli, antimicrobial resistance.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se estima que más de 700 mil muertes al año son causadas por bacterias multiresistentes, esta característica es un mecanismo de supervivencia que han desarrollado los microorganismos al pasar de los años. La OMS ha enfatizado la importancia de la detección de bacterias con mecanismos de resistencia y la necesidad de nuevos antimicrobianos. Por otro lado, las infecciones de tracto urinario son la segunda causa de infecciones más frecuentes, siendo los bacilos gram negativos los microorganismos con más aislamientos a partir de muestras urinarias y son en ellos mismos donde se han reportado mecanismos de resistencias enzimáticas como las Betalactamasas de espectro extendido, AmpC y carbapenemasas<sup>1,2,3</sup>.

La diseminación de estos mecanismos de resistencia bacteriana debe ser monitorizada de manera periódica ya que la no identificación correcta o el desconocimiento de su existencia puede inducir a la falla terapéutica y su propagación a nivel intrahospitalario o a la comunidad. Por tal razón, este manuscrito tiene la finalidad de identificar los mecanismos de resistencia del tipo enzimático en bacilos gram negativos fermentadores aislados de urocultivos de pacientes con infecciones de tracto urinario (ITU) del Hospital de Ventanilla, también se describe el perfil de sensibilidad antimicrobiana y explica las frecuencias de los mecanismos de resistencia con respecto a la edad, sexo y servicio a cargo y si existe alguna asociación entre estas covariables.

## ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
ASESOR Y TESISISTA.....	II
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
DEDICATORIA.....	V
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	VIII
ÍNDICE.....	IX
INFORME DE ANTIPLAGIO.....	XII
LISTA DE TABLAS .....	XVII
LISTA DE FIGURAS.....	XVIII
LISTA DE ANEXOS.....	XIX
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA .....</b>	<b>1</b>
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	4
1.2.1.GENERAL .....	4
1.2.2. ESPECÍFICO.....	4
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	5
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	6
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	7
1.6. OBJETIVOS.....	7
1.6.1.GENERAL .....	7


1.6.2.ESPECÍFICOS .....	7
1.7. HIPÓTESIS.....	8
1.8. PROPÓSITO.....	8
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	9
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES .....	9
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES.....	12
2.2. BASE TEÓRICA .....	16
2.3. MARCO CONCEPTUAL .....	25
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>27</b>
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO .....	27
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	27
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN .....	27
3.2. VARIABLES.....	27
3.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS.....	28
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	29
3.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	29
3.6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	30
3.7. PROCESAMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS .....	32
3.8. ASPECTOS ÉTICOS .....	32
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
4.1. RESULTADOS .....	34
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES ..</b>	<b>40</b>
5.1. DISCUSIÓN.....	40
5.2. CONCLUSIONES .....	45

5.3. RECOMENDACIONES.....	46
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>54</b>

# INFORME ANTIPLAGIO

## Jimmy Alonso Serrano Gutierrez

### TESIS - Serrano Gutierrez Jimmy Alonso

 Asesor

---

#### Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::3117:524522191

Fecha de entrega

7 nov 2025, 9:49 GMT-5

Fecha de descarga

7 nov 2025, 9:54 GMT-5

Nombre del archivo

TESIS\_FINAL\_JIMY SERRANO.docx

Tamaño del archivo

1.2 MB

83 páginas

14.617 palabras

85.378 caracteres

## 4% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

### Filtrado desde el informe




- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 15 palabras)

### Exclusiones

- ▶ N.º de fuentes excluidas

---

### Fuentes principales

- 4%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 3%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

---

### Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.



**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA  
LOCAL /FILIAL CHORRILLOS**

**INFORME DE VERIFICACIÓN DE SOFTWARE ANTIPLAGIO**

Fecha: 07/11/25

Apellidos y Nombres del Estudiante: Serrano Gutierrez Jimy Alonso


Apellidos y Nombres del Asesor: Ávila Oroya Jhosep Shonatan

Tipo de trabajo a verificar:

- Proyecto de tesis
- Proyecto de Investigación
- Trabajo Académico
- Trabajo de investigación
- Tesis
- Trabajo de suficiencia profesional
- Artículo Científico
- Otros

Informo ser propietario (a) de la investigación verificada por el software antiplagio vigente, el mismo tiene el siguiente título “PERFIL DE SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS BETALACTÁMICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS DE UROCULTIVOS DEL HOSPITAL DE VENTANILLA”

Y culminada la verificación se obtuvo, 4 % DE SIMILITUD\* y 0 % DE USO DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)\*\*.

Firma:   
Asesor de tesis Jhosep Shonatan Ávila Oroya  
DNI: 44076372

Firma:   
Tesista Jimy Alonso Serrano Gutierrez

**DNI: 46643509**

**Firma:** \_\_\_\_\_ (dejar en blanco en caso de ser tesista único)

**Tesista (nombres y apellidos)**

**DNI:**

\* Colocar el porcentaje (%) obtenido luego del análisis del documento en evaluación con el software antiplagio vigente. Los límites superiores de coincidencia son 12% para documentos de posgrado y de 24% para documentos de pregrado.

\*\* Colocar 0% si no se usó IA, en caso el software detecte un uso menor al 20% (Simbolizado como \*IA) el asesor deberá asegurarse de que este uso se encuentre referenciado en la bibliografía. Si es mayor al 20%, se deberá rescribir el documento a fin de disminuir ese porcentaje por debajo del 20%.

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Perfil epidemiológico y microbiológico de los urocultivos analizados en el Hospital de Ventanilla.....	35
<b>Tabla 2A.</b> Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos.....	36
<b>Tabla 2B.</b> Relación entre la presencia y ausencia de mecanismos de resistencia enzimática (MRE) con el perfil de sensibilidad de los bacilos gram negativos aislados de urocultivos.....	37
<b>Tabla 3.</b> Relación entre la presencia y ausencia de mecanismos de resistencia enzimática contra las variables de edad, sexo, servicio a cargo y microorganismo.....	38
<b>Tabla 4.</b> Relación entre el tipo de mecanismo de resistencia hallado con las variables de edad, sexo, servicio a cargo y microorganismo.....	39

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Flujograma de selección de aislamientos de bacterias.....	34
--	----

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1:</b> Matriz de consistencia “Perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla” .....	54
<b>ANEXO 2:</b> Operacionalización de variables.....	56
<b>ANEXO 3:</b> Protocolos de identificación fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática.....	57
<b>ANEXO 4:</b> Ficha de recolección de datos.....	66
<b>ANEXO 5:</b> Resultado de la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov.....	61
<b>ANEXO 6:</b> Resolución del proyecto de tesis y aprobación por el comité de ética.....	62
<b>ANEXO 7:</b> Permiso para ejecutar la investigación en el hospital de ventanilla.....	63
<b>ANEXO 8:</b> Evidencias fotográficas.....	64

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el mundo se estima que ocurren más de 700 000 muertes al año causadas por microorganismos bacterianos que han logrado sobrevivir mediante mecanismos de resistencia a los antibióticos. Esto ocasiona pérdidas incommensurables a nivel económico y demográfico, como consecuencia del uso inadecuado e irresponsable de estos fármacos<sup>1,2</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) asevera que la resistencia antimicrobiana se encuentra entre las 10 principales problemáticas de gran envergadura para la salud pública mundial<sup>2</sup>. En este marco, la resistencia bacteriana frente a los antibióticos constituye un proceso que puede originarse de manera natural en algunas bacterias, mientras que en otras es adquirida o difundida entre ellas mismas. Estos eventos forman parte de la capacidad adaptativa de los microorganismos sin embargo, dicha adaptabilidad suele verse sobreestimulada por el uso inadecuado de antibióticos, lo que ha favorecido un incremento sostenido de los mecanismos de resistencia, en especial los de tipo enzimático, que avanzan a pasos agigantados y reducen significativamente las opciones terapéuticas disponibles para combatirlos<sup>3,4,5</sup>. Dentro de estos mecanismos, la producción de la enzima betalactamasa resalta como uno de los más eficaces, ya que permite a las bacterias inactivar antibióticos que poseen en su estructura un anillo betalactámico, tales como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos<sup>6</sup>.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen la segunda causa más frecuente de infección, siendo superadas únicamente por las infecciones del tracto respiratorio. Se estima que la mitad de todas las mujeres han presentado al menos un episodio de infección urinaria a lo

largo de su vida, mientras que entre el 2 y el 10% de las gestantes la desarrollan durante el embarazo, con al menos un episodio en dicho periodo. La proporción de frecuencia entre mujeres y hombres es de 30:1, incrementándose las probabilidades conforme avanza la edad<sup>3, 7</sup>. Pero al parecer la edad no es impedimento para contraer una infección de tracto urinario, siendo así que el 8-10% de las niñas y el 2-3% de niños los padecen antes de su séptimo año de vida<sup>8</sup>. En cuanto a su etiología, el agente más frecuente corresponde a bacterias Gram negativas, encabezadas por *Escherichia coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.* entre otros bacilos<sup>3, 9</sup>.

En las ITU causadas por bacilos Gram negativos, uno de los principales desafíos terapéuticos es la presencia de mecanismos de resistencia bacteriana mediados por enzimas betalactamasas, entre las que destacan las de espectro extendido (BLEE), las AmpC y las carbapenemasas. Las BLEE confieren resistencia a penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas hasta su cuarta generación, y su relevancia clínica es considerable en ITU provocadas por *E. coli* y *K. pneumoniae*, principales agentes etiológicos de estas infecciones; en Lima, por ejemplo, se ha reportado una prevalencia de BLEE del 31,1% en adultos y del 16,3% en población pediátrica en aislamientos de urocultivos<sup>10</sup>. Por su parte, las enzimas AmpC, que pueden encontrarse de forma cromosómica en especies como *E. cloacae*, *M. morganii* y *P. aeruginosa*, o transmitirse plasmídicamente a bacterias como *E. coli* y *K. pneumoniae*, todas ellas, otorgan resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, y cuando se combinan con otros mecanismos pueden incluso generar resistencia a carbapenémicos<sup>11, 12</sup>. Finalmente, las carbapenemasas representan una de las mayores amenazas, ya que poseen un amplio poder hidrolítico frente a la mayoría de antibióticos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, y se han identificado en bacilos Gram negativos asociados a ITU como *K. pneumoniae* y *E. coli*<sup>13</sup>.

Un estudio realizado en Perú, en el que se analizaron 310 cultivos (provenientes del MINSA y ESSALUD) con sospecha de carbapenemasas, confirmó que el 59,7% de las muestras correspondieron a enterobacterias Gram negativas productoras de estas enzimas y que el 6,4% de los resultados positivos provenían del Callao<sup>14</sup>. En cuanto a investigaciones locales, solo se encontró un estudio publicado en 2018 en EsSalud de Ventanilla que reportó la frecuencia de un único mecanismo de resistencia del tipo BLEE en uropatógenos Gram negativos<sup>16</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios específicos en el Hospital de Ventanilla que aborden de manera integral la presencia de los tres principales mecanismos de resistencia en bacilos Gram negativos (BLEE, AmpC y carbapenemasas), a pesar de que esta provincia constitucional cuenta con más de 1 millón de habitantes y que el distrito de Ventanilla concentra el 37,5% de dicha población (más de 385 000 personas), las cuales dependen de un único hospital del MINSA de categoría II-1 (Hospital de Ventanilla)<sup>15</sup>. Esta ausencia de investigaciones constituye una brecha crítica de conocimiento que limita la toma de decisiones terapéuticas y epidemiológicas, y representa el problema central que el presente estudio busca abordar.

Por lo expuesto, se reconoce que la producción de enzimas betalactamasas por bacilos Gram negativos confiere una resistencia extendida, lo que implica la inactivación de la mayoría de antibióticos pertenecientes a una misma familia. Sin embargo, en la actualidad esta problemática no se limita únicamente a dicha resistencia, sino que se observa una tendencia creciente hacia la panresistencia, entendida como la pérdida de sensibilidad frente a prácticamente todos los antibióticos disponibles, independientemente de la familia a la que pertenezcan<sup>17</sup>. Ante este panorama, el presente estudio tiene como objetivo realizar un mapeo microbiológico enfocado en la sensibilidad antimicrobiana, con especial énfasis en el conocimiento de tres

mecanismos de resistencia (BLEE, AmpC y carbapenemasas) en bacilos Gram negativos aislados en el Hospital de Ventanilla.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. GENERAL**

¿Cuál es el perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?

### **1.2.2. ESPECÍFICO**

¿Cuáles son las frecuencias del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?

¿Cuáles son las frecuencias del perfil de sensibilidad de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?

¿Cuál es la relación entre la presencia del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?

¿Cuál es la relación entre el tipo de mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento sobre los mecanismos de resistencia bacteriana ha sido ampliamente estudiado debido a su rápido avance, no solo a nivel mundial sino también en Latinoamérica, donde su diseminación crece a pasos agigantados. Comprender el grado de resistencia que adquieren las bacterias resulta fundamental, tanto desde una perspectiva epidemiológica como terapéutica, ya que los tratamientos empíricos, en muchos casos, han perdido eficacia frente al aumento de microorganismos dotados con mecanismos de resistencia enzimática, los cuales limitan progresivamente las opciones antibióticas disponibles<sup>18</sup>.

Estudios realizados en Lima y el Callao han evidenciado la presencia de mecanismos de resistencia bacteriana en enterobacterias, un grupo que viene mostrando un incremento sostenido en sus cifras<sup>14</sup>. En las ITU, los agentes etiológicos más frecuentes corresponden a enterobacterias, principalmente *Escherichia coli* (75-80%), seguida de *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis*<sup>3,11</sup>. Todas estas especies se caracterizan por presentar como vía predominante de resistencia la producción de enzimas betalactamasas, entre las que destacan las de espectro extendido (BLEE), AmpC y carbapenemasas, lo que refuerza la necesidad de estudiarlas de manera específica.

En las infecciones del tracto urinario (ITU), los fármacos se prescriben de manera empírica o definitiva, siendo esta última guiada por los resultados del antibiograma. El tratamiento empírico se sustenta en perfiles de sensibilidad descritos en publicaciones científicas que se actualizan constantemente; sin embargo, disponer de datos locales es indispensable para reflejar las tasas reales de resistencia bacteriana y los cambios en la sensibilidad a antibióticos en uropatógenos, tal como lo recomiendan la OMS y la IDSA (Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas)<sup>2</sup>. En ese sentido, resulta prioritario obtener información propia de la comunidad de Ventanilla, donde se desconoce el comportamiento de los principales mecanismos de resistencia.

Así pues, pese a la evidencia bibliográfica generada en otras localidades, actualmente no existen reportes que describan la prevalencia de uropatógenos, los mecanismos de resistencia y los perfiles de sensibilidad en el distrito de Ventanilla, provincia constitucional del Callao. Por ello, el presente estudio busca llenar esa brecha mediante un mapeo microbiológico en pacientes atendidos en el Hospital de Ventanilla, cuyos resultados aportarán información de referencia para investigaciones futuras, además de constituir una herramienta valiosa para la vigilancia epidemiológica y la toma de decisiones terapéuticas en una problemática de resistencia bacteriana que no reconoce fronteras geográficas y continúa en ascenso.

#### **1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO**

El área al cual pertenece esta investigación es la de microbiología, razón por la cual se desarrolló en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital de Ventanilla localizado en la Avenida Pedro Beltrán s/n Urb. Satélite – Ventanilla, provincia constitucional del Callao, durante los meses de noviembre y diciembre del 2024 y enero del 2025.

## **1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Una de las limitaciones del estudio fue el periodo de recolección de datos que se restringió a tres meses, en donde posiblemente no se logró aislar a todos los patógenos presentes en la población, además el análisis se enfocó exclusivamente en bacilos Gram negativos fermentadores, dejando fuera otros posibles uropatógenos. Por otro lado, la información disponible se limitó a las fichas del laboratorio, sin acceso a las historias clínicas de los pacientes, lo que impidió evaluar factores clínicos asociados como comorbilidades, hospitalizaciones previas o uso de antibióticos. Finalmente, los mecanismos de resistencia se determinaron únicamente mediante métodos fenotípicos, sin confirmación molecular debido a limitaciones de equipamiento.

## **1.6. OBJETIVOS**

### **1.6.1. GENERAL**

Determinar el perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.

### **1.6.2. ESPECÍFICOS**

Identificar las frecuencias del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.

Identificar las frecuencias del perfil de sensibilidad de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.

Determinar la relación entre la presencia del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.

Determinar la relación entre el tipo de mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.

### **1.7. HIPÓTESIS**

El estudio es de tipo descriptiva, razón por la cual no aplica hipótesis.

### **1.8. PROPÓSITO**

El propósito de esta investigación se centra en conocer y describir la frecuencia de mecanismos de resistencia enzimáticas en bacilos gram negativos, el perfil de sensibilidad y resistencia en el "Hospital de Ventanilla" para así tener un monitoreo epidemiológico en este nosocomio perteneciente al distrito que lleva el mismo nombre.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

#### 2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Riquelme et al (2021)** identificaron carbapenemasas de muestras clínicas en un estudio descriptivo de corte transversal en un hospital de Paraguay durante dos años. Hallaron 216 aislamientos de microorganismos productoras de carbapenemasas, de las cuales el 87% son de tipo Metalobetalactamasas y 13% Serin-betalactamasas. Del total de las muestras positivas a carbapenemasas, el 42% provenían de urocultivos de pacientes con infecciones urinarias. Con respecto a los agentes etiológicos productores de carbapenemasas la bacteria más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (77.3%) seguida por *Escherichia coli* (5%) y el resto fueron otros microorganismos, todos ellos, bacilos gram negativos. En cuanto al sexo no se hallaron diferencias ya que la mitad de aislamientos de microorganismos pertenecían a mujeres y la otra mitad a varones, todos ellos con una edad media de 52 años en un rango de 6 días a 92 años de edad. Se concluyó que la especie con mayor producción de carbapenemasas fue *Klebsiella pneumoniae* aisladas todas ellas, en su mayoría, aisladas de muestras de orina<sup>19</sup>.

**Mendieta, V. et al (2020)** buscaron la frecuencia de BLEE, AmpC y carbapenemasa de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos provenientes de una comunidad en Ecuador. La población estuvo constituida por 671 orinas con ITU de las cuales el 7.62% fueron BLEE positivas, 0.13% AmpC y el 0% carbapenemasas. Los antibióticos que dieron mayor sensibilidad en el antibiograma de *E. coli* productora de BLEE fueron la Nitrofurantoina, Gentamicina y Fosfomicina. Para

AmpC, los antibióticos con mayor sensibilidad fueron nitrofurantoina y ciprofloxacina. Mientras que los antibióticos de Ampicilina y Trimetoprim sulfametoxazol presentaron resistencia al 100% y 72.41% respectivamente. Con respecto al sexo, el 96.4% de las muestras positivas son de origen femenino y el 3.6% de varones. La edad con mayor frecuencia comprendió entre 27 y 59 años. El estudio concluyó demostrando que las BLEE son el mecanismo de resistencia más frecuente en *E. coli* aislados de urocultivos y que la opción terapéutica con mayor índice de efectividad son nitrofurantoina, gentamicina y fosfomicina<sup>20</sup>.

**Velázquez et al (2019)** Identificaron mecanismos de resistencia bacteriana del tipo enzimático en pacientes ambulatorios con infecciones urinarias de un hospital de Paraguay mediante un estudio observacional retrospectivo. Luego de revisar registros, se hallaron 1031 urocultivos positivos de los cuales el 56% pertenecieron a mujeres y 44% a varones, con edad media de 52 y 62 años respectivamente. De los cultivos de orina de varones, los mecanismos de resistencia encontrados en *E. coli* fueron las BLEE (91%) y carbapenemasas (8%), para *K. pneumoniae* se hallaron BLEE (58%) y carbapenemasas (41%). En el caso de las mujeres para *E. coli* los mecanismos de resistencia hallados fueron las BLEE (97%) y Carbapenemasas (2%), para *K. pneumoniae*, BLEE (54%) y carbapenemasas (47%). Concluyeron el estudio identificando a *E. coli* y *K. pneumoniae* como principales bacterias causantes de infecciones urinarias en ambos sexos y que las BLEE son los mecanismos de resistencia enzimática más frecuentes en ambas bacterias<sup>21</sup>.

**Abayneh M. et al (2018)** En su estudio realizado en el Hospital especializado de la Universidad de Jimma en Etiopia, aislaron *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE a partir de urocultivos de pacientes con ITU mediante un estudio transversal para evaluar

prevalencias y el patrón de resistencia de estas bacterias. Sus resultados mostraron que el 85.1% de los aislamientos fueron de *E. coli* y el 14.9% de *Klebsiella pneumoniae*. De los BLEE positivos, el 76.5% fue en *E. coli* y el 23.5% en *K. pneumoniae*. En cuanto el perfil de resistencia, ampicilina obtuvo una resistencia al 100% independientemente del mecanismo de resistencia hallado. Las cefalosporinas como cefotaxima (100%), ceftriaxona (100%), ceftazidima (70.6%), cefalotina (100%) obtuvieron resistencia en todos los casos de BLEE positivo. En todos estos casos se obtuvo un p-valor <0.05, excepto en cefalotina<sup>22</sup>.

**Megged O. (2014)** Publicó un artículo en el cual se enfoca en bacterias productoras de BLEE que causan infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en pacientes pediátricos de un hospital de Jerusalén – Israel. La identificación fenotípica de BLEE se realizó mediante el método de disco combinado recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los resultados evidenciaron que ITU causadas por bacterias productoras de BLEE fueron de 21% en varones y 79% en mujeres con un p-valor >0.05, mientras que en pacientes con ITU con hospitalización previa y días de hospitalización obtuvieron un p-valor <0.05 mostrando asociación. Los agentes causales de las infecciones fueron *E. coli* (76%), *K. pneumoniae* (15%), *Enterobacter* (5%), *Proteus mirabilis* (2%) y el resto fueron otros enterobacteriales. El estudio concluyó que las incidencias de BLEE están en aumento y que los niños que han sido hospitalizados previamente y han recibido tratamiento empírico son los que más casos BLEE han tenido y que existe una asociación significativa<sup>23</sup>.

**Farhana et al (2011)** publicaron un artículo en Bangladesh, en el cual determinaron la prevalencia de uropatógenos y la identificación de BLEE, AmpC y Carbapenemasas a partir de cepas aisladas de pacientes con infecciones de tracto urinario (ITU), en el cual identificó

200 urocultivos positivos con una frecuencia en mujeres del 83.5% y en varones 16.5%, Los bacilos gram negativos más frecuentes fueron *E. coli* (44.5%) y *Klebsiella pneumoniae* (7.5%). La prueba de sensibilidad se realizó mediante el método de Kirby Bauer, en cuanto a la identificación de mecanismos de resistencia se usó para BLEE el método del disco combinado y para AmpC el método de disco de sinergia y el de disco inductor para bacterias AmpC inducibles. Los resultados de estos métodos mostraron a *E. Coli* como productor de BLEE en un 25.84% y de AmpC en 12.35% mientras que para *Klebsiella pneumoniae* fue de 6.66% de reportes BLEE y 20% de AmpC, mostrando una mayor proporción de producción de AmpC en *Klebsiella*<sup>24</sup>.

### 2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

**Ricardi, N. (2022)** investigó mediante una metodología descriptiva transversal, en un policlínico de Huancayo, dónde incluyó 313 cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos de pacientes con infecciones urinarias, para hallar el perfil de resistencia antimicrobiana de dichos uropatógenos. El resultado mostró gran resistencia a quinolona (55%), cefalosporinas de primera (45%) y de segunda generación (44.4%) y trimetoprima/sulfametoxazol (50%) en ambas bacterias. El antibiótico que mostró resistencia intermedia fue amoxicilina/ácido clavulánico (39.9%). En cuanto a sensibilidad, los antibióticos que lo mostraron fueron aminoglucósidos, carbapenémicos, nitrofuranos, monobactámicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Por otro lado, los mecanismos de resistencia hallados fueron BLEE (28%) con mayor frecuencia en mujeres (87%), AmpC (2%) y carbapenemasas (0.3%), estas dos últimas en pacientes del sexo femenino. El rango de edad donde se

hallaron los tres mecanismos de resistencia antimicrobiana fue de 19 - 64 años<sup>25</sup>.

**Mayta et al (2019)** realizaron un estudio de caracterización molecular de carbapenemasas en 12 regiones del Perú, de treinta IPRESS (instituciones prestadoras de servicios de salud) mediante un estudio observacional de corte transversal en todo el 2019. La identificación fenotípica se realizó mediante el método de Blue CARBA y el de doble disco de sinergia con ácido borónico y EDTA, para la identificación molecular se usó el método de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando diferentes iniciadores específicos. De los cuales, al final, se obtuvieron 310 cepas de diferentes IPRESS tanto de MINSA como ESSALUD, la mayoría de ellas provenientes de Lima y Callao. De estas el 87.4% fueron bacilos gram negativos. El porcentaje hallado de carbapenemasas fue del 59.7% de las cuales el 42.2% fueron identificadas de enterobacteriales. Con respecto al lugar de procedencia de las carbapenemasas confirmadas como positivas, se identificó a regiones como el Cusco (12.4%), La Libertad (6.4%), Lambayeque (4.9%) y el Callao (6.4%) provenientes del Hospital Daniel Alcides Carrión (MINSA), Hospital Alberto Sabogal Sologuren (ESSALUD) y el Hospital A. Leonardo Barton (ESSALUD)<sup>14</sup>.

**Tamayo et al (2019)** determinaron BLEE en *Escherichia coli* y su resistencia y susceptibilidad a antibióticos en muestras urinarias de adultos de la provincia Tambopata del departamento Madre de Dios. Para la detección de mecanismos de resistencia enzimática se realizó el método fenotípico de doble disco de sinergia, dando como resultado el 32.1% de BLEE positivos de un total de 162 muestras con *E. coli*, identificadas previamente. En cuanto a resistencia se halló que ampicilina la poseía en un 71%, y que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, cefepime y la amoxicilina/ácido clavulánico presentaban una resistencia baja. Por otro lado, los antibióticos que

mostraron sensibilidad a *E. coli* fueron imipenem (100%), amikacina (90%) y cefoxitina (88%). Se concluyó que hay resistencia antimicrobiana por *Escherichia coli* productores de BLEE en muestras de orinas de adultos de la provincia de Tambopata, también que esta bacteria tiene diferentes niveles de resistencia a antibióticos menos a imipenem<sup>26</sup>.

**Mendieta, A. (2018)** describió las características de sensibilidad antimicrobiana y evaluó la prevalencia en bacterias productoras de BLEE aisladas de muestras urinarias positivas en pacientes pediátricos del hospital Edgardo Rebagliati –Lima. Nosocomio en el cual se identificaron cepas productoras de BLEE (27.7%) y AmpC (0.25%). Las bacterias halladas fueron *E. coli* (76.5%), *K. pneumoniae* (9.17%), *P. mirabilis* (5.21%) y *P. aeuroginosa* (4.21%). En lo que concierne a susceptibilidad antimicrobiana, se obtuvo que las bacterias halladas fueron más sensibles a amikacina (96.2%) y ertapenem (94.5%) y los más resistentes fueron: ampicilina (81.9%) y trimetoprim/sulfametoxazol (70.7%). Concluyendo que *E. coli* encabeza la mayor frecuencia de uropatógenos en poblaciones pediátricas, y que ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol son los antibióticos con mayor resistencia en dicha población<sup>27</sup>.

**Juárez – Garay (2017)** determinaron la asociación entre mecanismos de resistencia enzimática a antibióticos betalactámicos con los perfiles de sensibilidad de *Escherichia coli* aislados de muestras urinarias en un centro asistencia de la ciudad del Cusco, usando una metodología descriptiva transversal del tipo prospectivo. De las 56 cepas aisladas el 66% fueron BLEE positivas de las cuales el 41% pertenecientes al sexo femenino y 25% de varones. No se hallaron producción de carbapenemasas ni AmpC. En cuanto a resistencia a antibióticos en *E. coli* productora de BLEE, hallaron resistencia al 100% en ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima. Mientras que meropenem,

imipenem y ertapenem mostraron sensibilidad en todos los antibiogramas. El estudio concluyó que el único mecanismo, y por ello el más frecuente, fue BLEE. No hallaron resistencia en carbapenémicos tanto en cepas productoras y no productoras de BLEE y que la asociación entre los niveles de resistencias a antimicrobianos y los aislamientos de BLEE fue en la mayor parte de los antibióticos, excepto en nitrofurantoina, fosfomicina y cefoxitina<sup>28</sup>.

**García – Mescua (2017)** realizaron una investigación de diseño no experimental transversal descriptivo para identificar el perfil de resistencia y mecanismos de resistencia en bacterias aisladas de urocultivos del servicio de laboratorio del Hospital Ramiro Prialé de Huancayo-Junín. Se obtuvo a *Escherichia coli* (70%) como principal agente causal de ITU, seguido de *Klebsiella pneumoniae* (6.8%), ambos con mayor frecuencia en población femenina (75% y 48% respectivamente). En cuanto a edades, *E. coli* tuvo mayor frecuencia entre las edades de 15-64 años (44.7%) y *K. pneumoniae* en >65 años de edad (60.5%). Con respecto a mecanismos de resistencia, el único hallado fue BLEE, con un 45.2% en *E. coli*, siendo mayor en mujeres (66.3%) que en varones (33.7%) y en *K. pneumoniae* se halló un 64.8% de BLEE positivos con mayor frecuencia en varones (58%) que en mujeres (42%). En el perfil de resistencia se reveló que ciprofloxacino (65%/68%), levofloxacino (65%/68%) y trimetoprima/sulfametoxazol (68%/67%) tuvieron las tasas de resistencias más elevadas para *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente. Los antibióticos que mostraron menor resistencia fueron: ertapenem (0%/2%), imipenem (0%/2%) y amikacina (2%/8%), tanto para *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente. Nitrofurantoina mostró tasas de resistencia del 4% en *E. coli* y 26% para *K. pneumoniae*<sup>29</sup>.

## **2.2. BASE TEÓRICA**

### **2.2.1. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO**

Las infecciones del tracto urinario (ITU) está causada por la colonización de microorganismos patógenos a lo largo de todos, o algunas porciones, de los conductos urinarios desde los riñones hasta el meato urinario, esto se puede manifestar de manera sintomática o asintomática. Entre las infecciones que prevalecen los seres humanos, la ITU es la segunda causa de infección más frecuente y son las mujeres con más casos en comparación de los varones con una proporción aproximada de 30:1, a pesar de ello, las cifras empiezan aumentar a medida que los varones envejecen. Por lo general la ITU tiene tratamiento, pero esta depende mucho de una correcta identificación del agente causal y de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* que se les realiza a las muestras urinarias que llegan al laboratorio<sup>3,30</sup>.

### **2.2.2. UROCULTIVO**

Es el procedimiento por el cual se aíslan microorganismos en diferentes medios de cultivos extraídos a partir de una muestra de orina. El objetivo es identificar el agente etiológico bacteriano que causó la infección del tracto urinario (ITU) para luego enfrentarlo a diferentes antibióticos y poder evidenciar la sensibilidad y resistencia que posee. El urocultivo sigue siendo la prueba de oro para el diagnóstico de ITU y así como cualquier otro examen de laboratorio de microbiología debe ser prescrito bajo ciertos criterios que justifiquen su petición ya que es un análisis que puede tardar entre 3 a 4 días. Existen pruebas de tamizaje antes de solicitar un urocultivo como lo son la coloración gram en orina, detección de nitritos, esterasa leucocitaria, o en su defecto un examen completo de orina. Cada prueba mencionada posee una sensibilidad y especificidad diferente en menor grado a un urocultivo,

pero si se realizan en conjunto con esta última, aumentan notablemente su especificidad y sensibilidad. La ventaja de un urocultivo es que, si se realiza correctamente la obtención del espécimen, siguiendo las pautas idóneas para su recolección, se puede identificar la bacteria, su sensibilidad y resistencia antibiótica y los mecanismos de resistencia que poseen. De esta manera se puede catalogar al urocultivo como una herramienta valiosa para el diagnóstico y tratamiento de infecciones de tracto urinario<sup>30</sup>.

### **2.2.3. UROPATÓGENOS**

Se les consideran uropatógenos a todos los microorganismos que se conviertan en agente causal de una infección en las vías urinarias y por lo general son de origen bacteriano, entre ellas tenemos a *Escherichia coli*, un bacilo gram negativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, a este bacilo se le atribuyen el 90% de las causas de ITU. Sin embargo, este no es el único bacilo gram negativo uropatógeno, existen infecciones causadas por *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Pseudomonas*, entre otros. Por otro lado, algunos cocos gram positivos también son considerados como uropatógenos, entre ellos tenemos a los *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *E aureus*, etc<sup>31, 32</sup>.

#### **2.2.3.1. BACILOS GRAM NEGATIVOS**

Los bacilos gram negativo son bacterias con forma abastionada con doble membrana, una citoplasmática y una externa, en medio de ambas existe un espacio periplásmico que alberga una delgada capa de peptidoglicano. Al poseer una capa tan fina de mureína unida a una membrana externa con material lipídico, estas bacterias no retienen el cristal violeta al ser decolorados, y solo se tiñen por colorantes de contraste, como la safranina, dando el

característico color rosado que lo cataloga como un gram negativo en la técnica de coloración que lleva el mismo nombre<sup>31, 32</sup>.

La familia de bacilos gram negativos más extensa son las Enterobacteriácea, describiéndose más de 50 géneros y centenares de especies, son reductoras de nitratos, catalasa positiva, fermentadores de glucosa, aerobias y anaerobias facultativas y no formadoras de esporas, con crecimiento en medios no selectivos como el agar sangre y selectivos como el McConkey. Algunos de estos procariontes son parte de la flora normal del intestino del ser humano, pero si llegan colonizan otras zonas, pueden causar infecciones, incluidas las de tracto urinario. Pero existe otro grupo de bacilos gram negativos clasificados como no fermentadores, causantes de infecciones oportunistas, nosocomiales, e infecciones de tracto urinario, en este grupo podemos mencionar a *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomona maltophilia*. Su importancia radica en su resistencia a una amplia gama de antibióticos<sup>32, 33</sup>.

#### **2.2.3.2. COCOS GRAM POSITIVOS**

Los cocos gram positivos son un grupo de bacterias que tienen en común su forma esférica y según su agrupación pueden estar dispuestas en racimos (*Staphylococcus*), pares (*Streptococcus*) o cadenas (*Enterococcus*). En cuanto a la afinidad por el colorante gram, esta bacteria es considerada como gram positivo. Una forma muy común de diferenciarlos en el laboratorio es por la prueba de la catalasa, una reacción positiva nos lleva a la presencia de *Staphylococcus*, si es negativa, podemos sospechar de *Enterococcus* o *Streptococcus*. Existen múltiples pruebas y algoritmos que facilitan la diferenciación a nivel género y especie. Muchos cocos gram positivos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son parte de la flora comensal de la piel, conductos u

algunas mucosas, por ello, la colonización de las vías urinarias se da por lo general, por una contaminación o desequilibrio de esta flora, convirtiéndolo en un uropatógeno<sup>32, 33</sup>.

#### **2.2.4. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA**

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana o también conocidos como antibiogramas evidencian la susceptibilidad de una bacteria expuesta a diferentes antibióticos dispuestos en concentraciones estandarizadas. Una de las finalidades de estas pruebas de sensibilidad antimicrobiana es poder predecir de qué manera se comportará la bacteria ante una dosis y frecuencia de un antibiótico en el paciente. Entonces podemos decir que un resultado “sensible” significa que es muy probable que el antibiótico elimine la bacteria. Por otro lado, un resultado “resistente” nos indica que el tratamiento con el antibiótico específico, no eliminará al microorganismo<sup>34</sup>.

Existen diferentes métodos para realizar pruebas de sensibilidad, entre ellos tenemos:

- Método disco difusión o Kirby-Bauer
- Dilución en agar
- Macrodilución en caldo
- Microdilución en caldo
- Épsilon test (E test)
- Métodos automatizados

Método del Kirby Bauer: Esta técnica consiste en inocular un germen aislado a una concentración igual al estándar de 0.5 de la escala de McFarland, sembrado homogéneamente sobre una placa petri con agar Mueller Hinton solidificado. Luego se agregan diferentes

combinaciones de antibióticos dependiendo el género de la bacteria aislada. Si se usan placas de 100 mm de diámetro se deberá colocar como máximo 5 discos de antibióticos. Luego se procede a incubar a 35°C y se realiza la lectura entre las 18 y 24 horas. Se procede a medir el diámetro del halo de inhibición con una regla o vernier, si no presenta halo se toma como medida 6 mm, ya que esa es la medida del disco. Los puntos de corte para definir si es sensible, intermedio o resistente, está estandarizado por la CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) en el documento M100<sup>35, 36</sup>.

#### **2.2.5. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

Los mecanismos de resistencia bacteriana son tácticas empleadas por microorganismos para poder preservar su supervivencia y proliferación, estos mecanismos pueden ser de naturaleza intrínseca, eso quiere decir que dicha resistencia es inherente a ciertas especies sin que haya existido una transferencia genética horizontal; o pueden ser resistencia adquiridas, a la cual podemos subclasificar en tres principales grupos: Prevención del acceso al sitio diana, la cual consiste en la modificación de porinas y bombas de expulsión; modificación del sitio diana son las modificaciones que sufren las PBP (proteínas de unión a penicilinas) o alteraciones de subunidades ribosómicas bacterianas; y en la inactivación del antibiótico por destrucción o modificación tenemos los mecanismo del tipo enzimático como las enzimas modificadoras de aminoglucósidos y las betalactamasas. Es importante mencionar que un mismo microorganismo bacteriano puede poseer múltiples mecanismos de resistencia a antimicrobianos ya sea intrínseco o adquirido<sup>13,32</sup>.

## **2.2.6. MECANISMOS DE RESISTENCIA ENZIMÁTICA A $\beta$ -LACTÁMICOS**

Uno de los principales mecanismos de resistencia a antimicrobianos son las de tipo enzimáticas, éstas son proteínas que hidrolizan el anillo betalactámico de una gran familia de antibióticos. Estas betalactamasas se encuentran de manera natural o intrínseca en algunas bacterias o pueden ser transmitidas de horizontalmente por medio de elementos móviles como plásmido o transposones<sup>37</sup>.

Las betalactamasas fueron clasificadas por Ambler en 1980, según su interacción enzima- sustrato y las secuencias de aminoácidos, las cuales se dividieron en cuatro clases tomando el nombre de las primeras letras del abecedario (A, B, C y D). Las del tipo A, C y D son enzimas serin ya que la hidrólisis es mediada por una serina en su sitio activo. Por otro lado, las clases de tipo B son de tipo metalo- $\beta$ -lactamasas por poseer una molécula de zinc en su sitio activo. Existe otra clasificación por Bush- Jacoby – Madeiros, actualizada en el 2010, en la cual están divididos de acuerdo a sus pesos moleculares, sustratos y la capacidad de ser inhibidas por ácido clavulánico o EDTA<sup>13</sup>.

### **2.2.6.1. BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)**

Las BLEE son enzimas que están dentro de la clase A según la clasificación de Ambler, y tienen acción hidrolítica sobre penicilinas, y causar resistencia o sensibilidad disminuida a cefalosporinas y monobactámicos, pero sensibilidad a cefamicinas como cefoxitina y en algunos casos, a carbapenémicos. Por lo general las BLEE son sensibles frente a inhibidores de las betalactamasas como ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Existen tres familias principales de BLEE que son las TEM, SHV y CTX-M, las dos primeras se reportaron como primeros casos en la década de los ochenta y provienen de sus antecesoras TEM-1, TEM-2 y SHV-1 que

varían por mutaciones puntuales que extienden su espectro hidrolítico. Las CTX-M provienen de enzimas del cromosoma de *Kluyvera spp* y su importancia radica por su gran incremento en la comunidad y en infecciones nosocomiales<sup>13, 37</sup>.

- **Identificación fenotípica de BLEE**

Los métodos de identificación de BLEE se basan en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico u otros inhibidores. Entre estas técnicas tenemos:

Técnica de doble disco de difusión: En una placa con Mueller Hinton se inocula una suspensión bacteriana de la cual se sospecha mecanismo de resistencia, luego se colocan dos discos de cefalosporinas (ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima) a los extremos de un disco combinado con ácido clavulánico (amoxicilina/ac. clavulánico) a una distancia 22 mm de centro a centro de cada disco, se incuba a 35°C entre 18 a 24 horas. Si el resultado es positivo se visualizará sinergia entre la cefalosporina y el inhibidor, si no se observa este fenómeno se reporta como negativo<sup>38</sup>.

Prueba del disco combinado: Se colocan discos de cefotaxima (CTX), cefotaxima/clavulánico y ceftazidima (CAZ), ceftazidima/clavulánico, distribuidas en una placa con Meller Hinton con una suspensión bacteriana de la cual se sospecha mecanismo de resistencia, luego se incuban a 35°C entre 18 a 24 horas. Se miden los halos de inhibición, si la diferencia de los halos es mayor igual a 5 mm se considera positivo, de lo contrario se reporta como negativo<sup>36</sup>.

### 2.2.6.2. AmpC

Las AmpC se encuentran clasificadas en el grupo 1 según Bush-Jacoby-Medeiros y a la clase C según Ambler. Estas enzimas se caracterizan por hidrolizar cefalosporinas de primera, segunda generación incluido cefamicinas como cefoxitina, y en algunos casos cefalosporinas de tercera generación. Las AmpC no son hidrolizadas por inhibidores de las betalactamasas como ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam, pero son inhibidas por cloxacilina, aztreonam y ácido fenil borónico. Las AmpC están expresadas de forma inducible en ciertas bacterias como *Aeromonas spp*, *Morganella spp*, *Providencia spp*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter cloacae*, etc. Mientras que en otras bacterias su expresión es constitutiva por ausencia de algunos genes reguladores o pueden sobre expresarse debido a mutaciones en el atenuador y/o promotor del gen, dando como resultado una hiperproducción de enzimas. Pero también, la producción de AmpC puede estar mediada por plásmidos, transfiriéndose así genes de resistencia a otras especies bacterianas<sup>11</sup>.

- **Identificación fenotípica de AmpC**

Para la detección de AmpC cromosómico inducible de ciertas enterobacterias como *Aeromonas spp*, *Morganella spp*, *Providencia spp*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter cloaca* y *Serratia spp*, se usan diferentes inductores como imipenem (IMP) o cefoxitina (FOX) y como sustrato a ceftazidima (CAZ) y cefotaxima (CTX). Para la prueba se realiza el procedimiento del antibiograma y se coloca un disco inductor (IMP o FOX) y a los costados dos discos de sustratos (CAZ y CTX) a una distancia de 27mm de centro a centro cada uno y se incuban a 35°C por 24 horas. Si se observa un halo de inhibición truncado o achatado en el disco sustrato, se considera AmpC positivo. Mientras que para la detección de AmpC plasmídicas

se utiliza el método de doble disco de sinergia, la cual consiste en usar un disco inhibidor como cloxacilina (CLO) o ácido borónico (BOR) y a los extremos discos de CAZ y CTX, separados a una distancia de 25mm de centro a centro cada uno. La interpretación de un positivo se evidencia cuando se observa un aumento entre los halos o sinergia entre el inhibidor y las cefalosporinas, en ausencia de sinergia se reporta como negativo<sup>12</sup>.

### **2.2.6.3. CARBAPENEMASAS**

Existen tres grupos de carbapenemasas (según la clasificación de Ambler), las A y D son serin- $\beta$ -lactamasas, y las del grupo B son metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL). Todas ellas tienen poder hidrolítico sobre carbapenémicos, la diferencia radica en que las MBL son dependientes de zinc en comparación de las serinas. Las carbapenemasas más relevantes de clase A son las KPC con capacidad hidrolítica de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, y son resistentes al ácido clavulánico, pero sensibles al ácido fenil borónico. Las de clase B son representadas por IMP, VIN y NDM, todas ellas dependientes de zinc y por lo tanto son inhibidas por EDTA, pero resistentes a aztreonam y a inhibidores de la betalactamasa. Por otro lado, las OXA-48 (grupo D) dan hidrólisis parcial y variable a carbapenémicos y a inhibidores de la betalactamasa y en algunos casos, sensibles a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a aztreonam<sup>11, 39</sup>.

- **Detección fenotípica de carbapenemasas**

La prueba de inactivación de carbapenémico (mCIM) se basa en la inactivación de un disco de meropenem por parte de las bacterias productoras de la enzima carbapenemasa. Para la cual se suspende con un asa de 10 $\mu$ L la cepa con sospecha de carbapenemasa en un tubo con caldo de tripticasa de soya (TSB), homogenizando la asada

en caldo con un vórtex por 10-15 segundos. Luego se agrega el disco de meropenem y se incuba a 35°C por 4 horas. después se realiza una suspensión de *E. coli* ATCC 25922 con turbidez de 0.5 de la escala McFarland en suero fisiológico, para inocular en una placa con Mueller Hinton. Pasado las 4 horas, se retira el disco de meropenem y se coloca en la placa preparada previamente, se incuba a 35°C por 18-24 horas. Si presentan halos de inhibición de 6-15mm o si hay presencia de colonias pequeñas dentro del halo de 16-18mm, se considera positivo, esto quiere decir que la bacteria es productora de carbapenemasa, mientras un resultado negativo se evidencia con un halo >18mm<sup>36</sup>.

### 2.3. MARCO CONCEPTUAL

**Enterobacteriales:** Bacilos gram negativos que tienen las características de fermentar glucosa, ser anaerobias facultativas y de ser negativo para la prueba de la oxidasa. Habitan frecuentemente en el tracto digestivo y son considerados patógenos oportunistas<sup>32</sup>.

**Urocultivo:** Es un examen de laboratorio de microbiología que se utiliza para detectar la presencia y su posterior identificación de microorganismos presentes en una muestra urinaria. Tiene la finalidad de identificar el uropatógeno<sup>30</sup>.

**Betalactamasa:** Es una enzima con la capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico de antibióticos como las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y otros pertenecientes al grupo de antibióticos betalactámicos<sup>32</sup>.

**Antibiótico:** Sustancia química producida por un microorganismo o sintetizado artificialmente que tiene capacidad de inhibir el crecimiento o producir su lisis de ciertas bacterias<sup>32</sup>.

**Antibiograma:** Método empleado en el laboratorio para determinar la sensibilidad o resistencia de una bacteria ante múltiples antibióticos. Entre los tipos de antibiograma más usados tenemos a los métodos de disco difusión, dilución en caldo, dilución en agar y test épsilon<sup>32</sup>.

**Método de Kirby Bauer:** Es una técnica estandarizada de disco difusión que tiene la finalidad de determinar la sensibilidad de bacterias a ciertos antibióticos o su resistencia a través de la medición de halos inhibitorios sobre una placa con Mueller Hinton inoculada con la cepa de interés<sup>40</sup>.

**Sensible:** Categoría usada para las pruebas de susceptibilidad *in vitro* que se asocia a una alta probabilidad de éxito terapéutico<sup>40</sup>.

**Intermedio:** Categoría reciente usada en pruebas de susceptibilidad *in vitro* que tiene un efecto terapéutico incierto<sup>36</sup>.

**Resistente:** Categoría usada para las pruebas de susceptibilidad *in vitro* que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico<sup>40</sup>.

**Método fenotípico:** Método usado para clasificar, identificar o analizar microorganismos mediante sus características morfológicas, fisiológicas o reacciones bioquímicas<sup>32</sup>.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo, de tipo no experimental y de corte transversal, ya que se delimitó a una única recolección de datos en un momento específico. Asimismo, es de carácter prospectivo debido a que se generaron nuevos datos relacionados con el perfil de resistencia y los mecanismos de resistencia.

#### **3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

La investigación es de nivel descriptivo, ya que tiene como objetivo principal dar a conocer los resultados que se obtienen producto de la identificación de mecanismos de resistencia antibacteriana y de la sensibilidad de las mismas, expresados en frecuencias.

### **3.2. VARIABLES**

#### **Variable 1**

- Mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos

#### **Variable 2**

- Sensibilidad antibiótica

#### **Covariables**

- Edad
- Sexo
- Servicio a cargo
- Microorganismo

### 3.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

**Mecanismos de resistencia Enzimática (MRE):** Mecanismo de resistencia del tipo enzimático que actúan sobre el anillo betalactámico de un grupo de antibióticos que poseen este anillo en su estructura. Se identificarán mediante métodos fenotípicos para resistencias del tipo BLEE (prueba doble disco de sinergia), AmpC (prueba de doble disco de sinergia) y Carbapenemasas (método de inactivación del carbapenem modificado) en bacilos gram negativos (ANEXO 1).

**Sensibilidad microbiana:** Condición en la que la bacteria aislada es sometida un antibiograma mediante el método de Kirby Bauer, para ser enfrentada a diferentes antibióticos y poder medir el grado de sensibilidad, reportándose como sensible, intermedio o resistente, de acuerdo a los criterios establecidos por el CLSI.

**Edad:** Años cumplidos de la persona que se registró en el laboratorio al dejar su muestra para el urocultivo. Se obtendrá este dato a partir de las hojas de registro diario de urocultivos que maneja el laboratorio de microbiología y serán transcritas a la ficha de recolección de datos del investigador.

**Sexo:** Género de la persona que se registró en el laboratorio, según lo que figura en su DNI. Se obtendrán los datos de género (masculino o femenino) a partir de las hojas de registro diario de urocultivos que maneja el laboratorio de microbiología y serán transcritas a la ficha de recolección de datos del investigador.

**Servicio a cargo:** Área o especialidad médica, ya sea de internamiento o ambulatorio, que solicita al laboratorio del Hospital de Ventanilla que procese un urocultivo por sospecha de infección de tracto urinario.

**Microorganismo:** Bacilo gram negativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* previamente identificado al cual se le realizó

pruebas de sensibilidad antibiótica a través de la técnica del Kirby Bauer y métodos de identificación de mecanismo de resistencia enzimáticas.

### **3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **Población**

La población estuvo conformada por 153 urocultivos de pacientes con infecciones de tracto urinario que llegaron al servicio de laboratorio del Hospital de Ventanilla, área de microbiología durante los meses de noviembre, diciembre 2024 y enero 2025.

#### **Muestra**

La muestra está conformada por 147 urocultivos de pacientes con infecciones de tracto urinario que llegaron al servicio de laboratorio del Hospital de Ventanilla, área de microbiología y que cumplieron los criterios de selección (muestra censal). En todas las muestras se aisló una cepa de bacilo gram negativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*.

Debido a que se analizó a toda la población, no se aplicó un cálculo muestral ni método de muestreo

### **3.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **3.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Muestras de urocultivos que lleguen al área de microbiología del Hospital de Ventanilla.
- Muestras de urocultivo de pacientes de ambos sexos

- Muestras recolectadas entre noviembre, diciembre 2024 y enero 2025.

### **3.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Muestras de urocultivos sin rótulos o con identificación incorrecta
- Muestras de urocultivos con aislamientos de bacilos gram negativos diferentes a enterobacterias.
- Muestras de urocultivos con aislamientos bacterianos con evidencia de contaminación.
- Muestras de urocultivos con aislamientos reportados como polimicrobianos.

### **3.6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Los datos se recopilaron de manera diaria, registrándose en el formato “ficha de recolección de datos” (ANEXO 2) elaborado por el investigador, este formato recoge la información de características evidenciadas con métodos estandarizados de laboratorio como la sensibilidad microbiana y mecanismos de resistencia antimicrobiana, también recopila datos de variables como el tipo de microorganismo, edad, sexo y servicio a cargo. Estas variables no requieren de interpretación subjetiva, escalonamientos complejos ni mediciones de constructos, lo cual minimiza el riesgo de sesgos o ambigüedades, por lo que nuestra ficha de recolección de datos no necesita de un proceso de validación.

Se designó una codificación a cada aislamiento bacteriano previamente identificado por el área de microbiología. Luego del registro del género y especie del bacilo gram negativo (BGN), se realizó el antibiograma a partir del cultivo primario mediante el método de Kirby-Bauer<sup>40</sup> y para la selección de antibióticos, medición de halos de inhibición y el reporte

de la sensibilidad antimicrobiana mediante las categorías de sensible, intermedio o resistente se realizaron según los criterios del documento M100 de la CLSI<sup>36</sup>. En cuanto la identificación de mecanismos de resistencia enzimática (MRE) en cepas sospechosas, se realizaron métodos fenotípicos: (ANEXO 1)

- Para identificación de BLEE se usó un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) y a sus dos extremos discos de ceftazidima (CAZ) y ceftriaxona (CRO) a una separación entre discos de 20 mm de centro a centro, si se observaron sinergia en los halos de inhibición, se consideró positivo<sup>38</sup>.
- Para identificación de AmpC inducibles, se usaron un disco de meropenem (MER) al lado de un disco de CAZ o CRO a una distancia de 25 mm de centro a centro, y si se observó un achatamiento o halo truncado en los discos de CAZ o CRO, se reportó como positivo; para la identificación de AmpC plasmídicas se usó un disco de ácido fenil borónico (BOR) y a los dos extremos, discos de CAZ y CRO a una distancia de 20 mm de centro a centro, si aparecía una sinergia entre los halos de inhibición, se reportó como AmpC plasmídico positivo<sup>12</sup>.
- Para identificación de carbapenemasas, se usó el método de inhibición de disco carbapenémico modificado (mCIN) para la cual se usó un disco meropenem (MER) sumergiéndolo por 4 horas en un tubo con caldo tripticasa de soya (TSB) inoculado con la bacteria sospechosa, luego el disco de MER se colocó en una placa de Mueller Hinton inoculada previamente con *Escherichia coli* ATCC 25922 por 18 horas a 35°C. La interpretación positiva se considera si el halo inhibitorio mide de 6-15 mm o de 16-18mm (intermedio) y negativa si el halo fue  $\geq 19$  mm<sup>36</sup>.

### **3.7. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos fueron obtenidos y registrados de manera diaria en el formato “Ficha de recolección de datos” (ANEXO 1), luego fueron digitalizados al programa Microsoft Excel 2021. Una vez culminada la recolección de datos estos se trasladaron al software IBM SPSS Statistics versión 29.0.

Para la variable edad, por ser del tipo cuantitativa, se le realizó la de normalidad kolmogorov-smirnov (ANEXO 3), resultando ser datos no paramétricos por ello, se hallaron la mediana y rango intercuartílico. Para calcular la relación entre variables se usó la prueba de chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher en variables cualitativas y el test de U de mann whitney para datos no paramétricos cuantitativos. En todos casos se consideraron un nivel de confianza del 95% y un p-valor <0.05.

### **3.8. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio obtuvo la aprobación al Comité Institucional de Ética de la Universidad Privada San Juan Bautista (ANEXO4) y la autorización de la dirección general del Hospital de Ventanilla (ANEXO 5).

En la investigación se analizó y procesó cultivos bacterianos, también se obtuvo datos recopilados previamente por el área de microbiología del Hospital de Ventanilla, en donde se recodificaron los aislamientos bacterianos para ser registrados en la “ficha de recolección de datos” de manera anónima, así mismo, los datos se digitalizaron en un medio de almacenamiento electrónico (Laptop) protegido con contraseña, lo cual sólo tuvo acceso el investigador. También cabe recalcar que no se tuvo interacción con los pacientes ya que se usaron aislamientos bacterianos previamente registrados. De esta manera existió un riesgo

mínimo en la exposición de los datos de los sujetos implicados, y por ello, no se requirió un consentimiento informado.

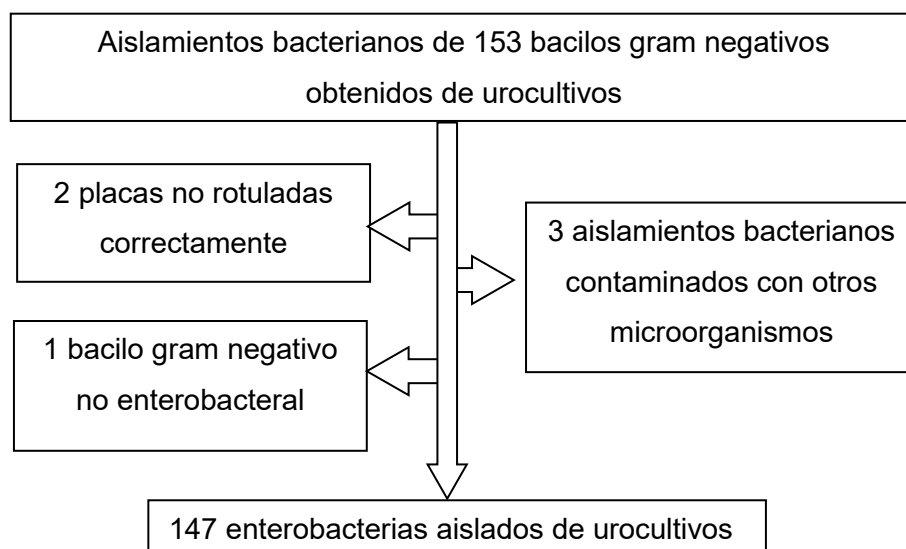
Se buscó brindar beneficios a la comunidad al identificar mecanismos de resistencia enzimática de manera oportuna y eficiente, también se aportó con información y mejoramiento para la detección de mecanismos de resistencia en el servicio de laboratorio. A demás se procuró no interferir ni retrasar el trabajo durante el periodo de investigación, de esta forma se garantizan los principios de beneficencia y no maleficencia.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS

Se obtuvieron 153 aislamientos bacterianos registrados como bacilos gram negativos de las cuales, dos placas no estuvieron correctamente codificadas con identificación dudosa, tres placas mostraban contaminación ya que se podía visualizar diferentes aspectos de colonias (polimicrobiano) y un aislamiento bacilo gram negativo no fermentador (no enterobacterial). Al final el total de aislamiento bacterianos que quedaron fueron 147 cepas de bacilos gram negativos pertenecientes a las enterobacterias (Figura N°1).

**Figura n°1.** Flujograma de selección de aislamientos bacterianos



Mediante la Tabla 1, se puede apreciar que la mediana de las edades fue de 32 años. El género con mayor frecuencia fue el femenino (87.1%). En cuanto al servicio a cargo con mayor frecuencia fue el de Urgencias (25.9%). Se halló que el 34% de aislamientos eran BLEE positivo y 3.4% AmpC. En cuanto al agente etiológico, se halló un 86.4% de *Escherichia coli*.

**Tabla 1.** Perfil epidemiológico y microbiológico de los urocultivos analizados en el Hospital de Ventanilla (n=147).

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad*</b>	32	[38]
<b>Sexo</b>		
Masculino	19	12.9
Femenino	128	87.1
<b>Servicio a cargo</b>		
Urgencias	38	25.9
Emergencia médica	34	23.1
Emergencia gineco - obstétrica	27	18.4
Emergencia pediátrica	24	16.3
Hospitalización	5	3.4
UCI	2	1.4
Urología	7	4.8
Medicina interna	6	4.1
Medicina familiar	1	0.7
Traumatología	1	0.7
Cirugía	1	0.7
Neurología	1	0.7
<b>Mecanismo de resistencia enzimática (MRE)</b>		
Sin MRE	92	62.6
BLEE	50	34.0
AmpC	5	3.4
Carbapenemasa	0	0.0
<b>Microorganismo</b>		
<i>Escherichia coli</i>	127	86.4
<i>Klebsiella sp</i>	10	6.8
<i>Proteus sp</i>	10	6.8

\* Mediana y Rango intercuartílico []

En la tabla 2A se detalla el resultado de la sensibilidad y resistencia que muestran los antibióticos usados. De los cuales, los antibióticos con mayor tasa de resistencias fueron ampicilina (75.5%), ácido nalidíxico (72.1%) y trimetoprima/sulfametoxazol (61.9%), mientras que los antibióticos que mostraron mayor sensibilidad fueron meropenem (100%), imipenem (99.3%) y cefoxitina (93.9%). Adicionalmente, la tabla 2B nos muestra la distribución del perfil de sensibilidad en función al MRE y tipo de antibiótico, en donde la ampicilina y cefazolina obtienen una resistencia al 100%, en los aislamientos con MRE. Del total de antibióticos, los que presentaron asociación con respecto a la presencia y la ausencia de MRE, con un p-valor <0.05, fueron todos con excepción de imipenem, meropenem y nitrofurantoina.

**Tabla 2A.** Perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos

Antibióticos	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
Ampicilina	31	21.1	5	3.4	111	75.5
Cefazolina	90	61.2	2	1.4	55	37.4
Ceftriaxona	92	62.6	1	0.7	54	36.7
Ceftazidima	90	61.2	1	0.7	56	38.1
Cefepime	99	67.3	2	1.4	46	31.3
Cefoxitina	138	93.9	3	2	6	4.1
Amoxicilina/clavulánico	58	39.5	8	5.4	81	55.1
Meropenem	147	100	0	0	0	0
Imipenem	146	99.3	1	0.7	0	0
Nitrofurantoína	98	66.7	12	8.2	37	25.2
Trimetoprim/sulfametoxazol	52	35.4	4	2.7	91	61.9
Amikacina	63	42.9	50	34	34	23.1
Gentamicina	58	39.5	26	17.7	63	42.9
Ciprofloxacina	75	51	7	4.8	65	44.2
Levofloxacina	75	51	5	3.4	67	45.6
Ácido nalidíxico	37	25.2	4	2.7	106	72.1

S: sensible; I: intermedio; R: resiste

**Tabla 2B.** Relación entre la presencia y ausencia de MRE con el perfil de sensibilidad de los bacilos gram negativos aislados de urocultivos

Antibióticos	Sin MRE						Con MRE						p-valor <sup>a</sup>	
	S		I		R		S		I		R			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Con anillo B-lactámico	AMP	31	33.7	5	5.4	56	60.9	0	0	0	0	55	100	<0.001
	CEZ	90	97.8	2	2.2	0	0	0	0	0	0	55	100	<0.001
	CRO	92	100	0	0	0	0	0	0	1	1.8	54	98.2	<0.001
	CAZ	90	97.8	1	1.8	2	2.2	0	0	1	1.8	54	98.2	<0.001
	FEP	92	100	0	0	0	0	7	12.7	2	3.6	46	83.6	<0.001
	FOX	90	97.8	2	2.2	0	0	48	87.3	1	1.8	6	10.9	0.020
	AMC	58	63.0	7	7.6	27	29.3	0	0	1	1.8	54	98.2	<0.001
	MER	92	100	0	0	0	0	55	100	0	0	0	0	NC <sup>b</sup>
	IMP	92	100	0	0	0	0	54	98.2	1	1.8	0	0	0.371
	NIT	60	65.2	8	8.7	24	26.1	38	69.1	4	7.3	13	23.6	0.830
Sin anillo B-lactámico	STX	40	43.5	2	2.2	50	54.3	12	21.8	2	3.6	41	74.5	0.020
	AK	52	56.5	26	28.3	14	15.2	11	20	24	43.6	20	36.4	<0.001
	GEN	44	47.8	17	18.5	31	33.7	14	25.5	9	16.4	32	58.2	0.010
	CIP	68	73.9	5	5.4	19	20.7	7	12.7	2	3.6	46	83.6	<0.001
	LEV	68	73.9	4	4.3	20	21.7	7	12.7	1	1.8	47	85.5	<0.001
	NA	33	35.9	3	3.3	56	60.9	4	7.3	1	1.8	50	90.9	<0.001

<sup>a</sup>: Prueba exacta de Fisher <sup>b</sup>: NC, No se calculó el debido a que Meropenem es constante en ambos grupos de MRE.

AMP: Ampicilina; CEZ: Cefazolina; CRO: Ceftriaxona; CAZ Ceftazidima; FEP: Cefepime; FOX: Cefoxitina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; MER: meropenem; IMP: imipenem; NIT: nitrofurantoina; STX: Trimetoprim-sulfametoxazol; AK: Amikacina; GEN: Gentamicina; CIP: Ciprofloxacina; LEV: Levofloxacina; NA: Ácido nalidíxico  
S: sensible; I: intermedio; R: resistente

La tabla 3 presenta las relaciones halladas con un p-valor <0.05 entre la presencia del mecanismo de resistencia enzimática (MRE) y la ausencia del MRE con la edad, servicio a cargo y microorganismo. Por otro lado, en la tabla 4 no se hallaron relaciones con ningunas variables (p-valor > 0.05)

**Tabla 3.** Relación entre la presencia y ausencia de MRE contra las variables edad, sexo, servicio a cargo y microorganismo (n=147)

Variables		Sin MRE		Con MRE		p-valor
		N	%	N	%	
<b>Edad*</b>		28	(45)	39	(32)	0.010 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>	Masculino	11	57.9	8	42.1	0.650 <sup>b</sup>
	Femenino	81	63.3	47	36.7	
<b>Servicio a cargo</b>	Emergencia médica	17	50	17	50	0.010 <sup>c</sup>
	Emergencia pediátrica	22	91.7	2	8.3	
	Emergencia gineco - obstétrica	21	77.8	6	22.2	
	Urgencias	24	63.2	14	36.8	
	Hospitalización	1	20	4	80	
	UCI	1	50	1	50	
	Urología	4	57.1	3	42.9	
	Medicina interna	2	33.3	4	66.7	
	Medicina familiar	0	0	1	100	
	Traumatología	0	0	1	100	
	Cirugía	0	0	1	100	
	Neurología	0	0	1	100	
<b>Microorganismo</b>	<i>Escherichia coli</i>	78	61.4	49	38.6	0.020 <sup>c</sup>
	<i>Klebsiella sp</i>	4	40	6	60	
	<i>Proteus sp</i>	10	100	0	0	

MRE: Mecanismo de resistencia enzimática

\* Mediana y rango intercuartílico ()

<sup>a</sup>: U de Mann-Whitney; <sup>b</sup>: Chi cuadrado de Pearson <sup>c</sup>: Prueba exacta de Fisher

**Tabla 4.** Relación entre el tipo de MRE con la edad, sexo, servicio a cargo y microorganismo (n=55)

Variables	BLEE		AmpC		p-valor	
	N	%	N	%		
<b>Edad*</b>	41	(32)	35	(32)	0.260 <sup>a</sup>	
<b>Sexo</b>	Masculino	8	100	0	0	1.000 <sup>b</sup>
	Femenino	42	89.4	5	10.6	
<b>Servicio a cargo</b>	Emergencia médica	16	94.1	1	5.9	0.850 <sup>b</sup>
	Emergencia pediátrica	2	100	0	0	
	Emergencia gineco - obstétrica	5	83.3	1	16.7	
	Urgencias	12	85.7	2	14.3	
	Hospitalización	3	75	1	25	
	UCI	1	100	0	0	
	Urología	3	100	0	0	
	Medicina interna	4	100	0	0	
	Medicina familiar	1	100	0	0	
	Traumatología	1	100	0	0	
	Cirugía	1	100	0	0	
	Neurología	1	100	0	0	
<b>Microorganismo</b>	<i>Escherichia coli</i>	46	93.9	3	6.1	0.090 <sup>b</sup>
	<i>Klebsiella sp</i>	4	66.7	2	33.3	
	<i>Proteus sp</i>	0	0	0	0	

\*Para la edad, se consideró mediana y rango intercuartílico ()

<sup>a</sup>: U de Mann-Whitney; <sup>b</sup>: Prueba exacta de Fisher

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. DISCUSIÓN**

En este estudio se identificaron betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un 34% y AmpC en un 3,4% de los bacilos Gram negativos aislados de urocultivos, resultados que confirman a las BLEE como los mecanismos de resistencia enzimática más frecuentes, concordantes con estudios realizados por Juárez, Mendieta y otros autores<sup>20, 25, 27, 28</sup>. El porcentaje de AmpC hallado, aunque menor, fue superior al reportado en investigaciones nacionales e internacionales, lo que podría atribuirse a diferencias metodológicas, epidemiológicas o a la diseminación plasmídica de genes de resistencia. Estudios como los de Farhana et al. en Bangladesh mostraron tasas notablemente mayores (12,3%), posiblemente influenciadas por condiciones socioeconómicas y sanitarias, situación que también puede reflejarse parcialmente en el distrito de Ventanilla, catalogado por el MIDIS (Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social) como el de mayor pobreza del Callao<sup>24, 42</sup>. La creciente presencia de AmpC evidenciada en distintos contextos podría explicarse por el uso extendido de cefalosporinas que inducen su sobreproducción, reduciendo la eficacia de los antibióticos betalactámicos, incluso de los carbapenémicos, sobre todo ante la concomitancia de pérdida de porinas o activación de bombas de eflujo<sup>41</sup>. A ello se suma la falta de estandarización en su identificación fenotípica, lo que dificulta su detección oportuna y favorece su propagación<sup>12</sup>. No se identificaron carbapenemasas durante el periodo de estudio, en coincidencia con los hallazgos de Mendieta y Juárez<sup>27, 28</sup>; sin embargo, estudios nacionales han confirmado su presencia en el Callao, lo que sugiere un riesgo potencial de circulación de estas enzimas en la región<sup>14</sup>. En cuanto al agente etiológico, *Escherichia coli* fue el principal uropatógeno (86,4%), seguido por *Klebsiella* sp. y

*Proteus* sp. (6,8% cada uno), resultados acordes con la literatura científica<sup>20, 24, 27, 28</sup>. La alta frecuencia de *E. coli* se explica por su papel como parte de la microbiota intestinal y su proximidad anatómica al meato urinario, lo que facilita la colonización del tracto urinario<sup>32</sup>.

En cuanto al sexo, se evidenció que las mujeres representaron el 87% de los urocultivos positivos por infecciones del tracto urinario (ITU), frente al 12,9% en varones, resultados que coinciden con numerosos estudios nacionales e internacionales<sup>20, 25, 27, 28</sup>. Esta mayor incidencia femenina se explica por la menor longitud de la uretra y la corta distancia entre el ano y el meato urinario, factores anatómicos que facilitan la colonización bacteriana<sup>32</sup>. Respecto a los servicios hospitalarios, la mayor frecuencia de aislamientos se registró en Urgencias (25,8%), seguida de Emergencia Médica (23,1%) y Gineco-Obstetricia (18,4%), hallazgos similares a los descritos por Ricaldi, quien también identificó estos servicios como los de mayor número de urocultivos positivos<sup>25</sup>. Esto podría deberse a que los pacientes acuden inicialmente a Urgencias por síntomas intensos y, posteriormente, son derivados a Gineco-Obstetricia, donde predomina la atención de mujeres, grupo con mayor riesgo de ITU<sup>32</sup>.

Entre los antibióticos evaluados, la ampicilina presentó la mayor tasa de resistencia (75,5%), con un 100% en microorganismos portadores de mecanismos de resistencia enzimática (MRE) y un 60,9% en cepas sin estos mecanismos. Este hallazgo coincide parcialmente con lo reportado por Juárez, quien en el Cusco observó un 100% de resistencia a ampicilina en *Escherichia coli*, independientemente del MRE, diferencia atribuible al tamaño muestral y a las condiciones geográficas<sup>28</sup>. Asimismo, las cefalosporinas mostraron altos niveles de resistencia en presencia de MRE: cefazolina (100%), ceftriaxona (98,2%), ceftazidima (98,2%) y cefepime (83,6%), mientras que en ausencia de estos mecanismos se mantuvo una buena sensibilidad.

Estos resultados confirman que las bacterias productoras de betalactamasas presentan resistencia tanto a penicilinas como a cefalosporinas de primera a cuarta generación, lo que coincide con lo descrito por Abayneh et al., quienes reportaron una asociación significativa entre enterobacterias con MRE y resistencia a betalactámicos<sup>22, 41</sup>. Además, la Revista Argentina de Microbiología, en su publicación “*Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae*”, señala que en cepas de *Escherichia coli* con resistencia a cefalotina (cefalosporina de primera generación) debe sospecharse la presencia de BLEE o AmpC<sup>43</sup>. En concordancia, en este estudio la cefazolina, también cefalosporina de primera generación, presentó un 100% de resistencia en aislamientos con MRE y un 97,8% de susceptibilidad en ausencia de ellos. Este hallazgo refuerza la posible utilidad de la cefazolina como disco indicador o prueba de cribado para la detección de mecanismos de resistencia, no solo en *E. coli*, sino también en *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus sp.*, especies que carecen de resistencia intrínseca a las cefalosporinas de primera generación<sup>38</sup>.

El análisis de la relación entre los aislamientos con y sin mecanismos de resistencia enzimática (MRE) respecto a la edad, sexo, servicio hospitalario y tipo de microorganismo mostró una asociación significativa con la edad ( $p < 0,05$ ), siendo más frecuentes en grupos etarios mayores, probablemente por el uso acumulativo de antibióticos y la exposición prolongada a entornos hospitalarios, factores que favorecen la selección de cepas resistentes, como también lo describió Megged al asociar las bacterias productoras de BLEE con antecedentes de hospitalización y tratamientos antimicrobianos previos. Asimismo, se halló relación con el servicio hospitalario ( $p < 0,05$ ), destacando el área de hospitalización, donde el 80% de los aislamientos correspondieron a uropatógenos productores de MRE, lo

que sugiere la coexistencia de infecciones urinarias de origen comunitario y nosocomial, en proporciones similares a las reportadas en la literatura (60% y 40%, respectivamente)<sup>3, 10</sup>. De forma semejante, Megged también observó la asociación entre ITU por BLEE adquiridas en la comunidad y antecedentes hospitalarios<sup>23</sup>. Aunque algunos servicios ambulatorios, como medicina familiar o traumatología, presentaron aislamientos MRE, su frecuencia fue baja, lo que podría indicar una posible circulación comunitaria de cepas resistentes, fenómeno también descrito por Farhana y Mendieta, V<sup>20, 24</sup>. En cuanto al tipo de microorganismo ( $p < 0,05$ ), *Escherichia coli* fue más frecuente en cepas sin MRE (61,4%), mientras que *Klebsiella spp.* presentó el patrón inverso, con 60% de cepas con MRE y 40% sin ellas, hallazgo coincidente con lo reportado por Gonzales et al. en el Instituto Nacional de Salud del Niño, donde se evidenció una mayor proporción de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas frente a *E. coli*<sup>44</sup>. La alta frecuencia de *K. pneumoniae* con MRE podría explicarse por su capacidad para adquirir plásmidos portadores de genes de resistencia y sobrevivir en entornos hospitalarios, además de su reconocimiento como productor importante de BLEE, AmpC y carbapenemasas tipo KPC<sup>14, 41</sup>.

En el análisis de la relación entre BLEE y AmpC con las variables edad, género, servicio y tipo de microorganismo, no se encontraron diferencias significativas con la edad ( $p = 0,26$ ), lo que indica que ambos mecanismos pueden presentarse en cualquier grupo etario. En cuanto al género, las mujeres mostraron una mayor frecuencia de BLEE (89,4%) y AmpC (10,6%) frente a los varones, aunque sin asociación significativa ( $p = 1,00$ ), diferencia explicable por la mayor incidencia de ITU en el sexo femenino<sup>32</sup>. Con respecto al servicio hospitalario, BLEE se detectó en todos los servicios, mientras que AmpC solo en cuatro (Emergencia médica, Gineco-obstetricia, Urgencias y Hospitalización),

sin asociación significativa ( $p=0,85$ ), resultado similar al descrito por Megged<sup>23</sup>. Esto puede atribuirse a que los mecanismos de resistencia dependen más de factores epidemiológicos, como el uso previo de antibióticos, la duración de la hospitalización o la diseminación plasmídica de genes de resistencia, que del servicio de procedencia<sup>4</sup>. La baja frecuencia de AmpC y el reducido número de aislamientos también limitan la potencia estadística para establecer asociaciones. Finalmente, aunque no se halló significancia entre el tipo de MRE y el microorganismo uropatógeno ( $p=0,09$ ), se observó que tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* pueden portar indistintamente BLEE o AmpC, dependiendo de la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos y la transferencia plasmídica, tal como lo señala la literatura<sup>32</sup>.

## 5.2. CONCLUSIONES

- Se identificó que los antibióticos con mayor resistencia fueron ampicilina, ácido nalidíxico y trimetoprima/sulfametoxazol. Y entre los mecanismos de resistencia se encontró a BLEE y AmpC, con mayor y menor frecuencia, respectivamente.
- Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen el principal mecanismo de resistencia seguido de AmpC con un porcentaje mayor al reportado en otros estudios. No se hallaron carbapenemasas durante el periodo de estudio.
- Se determinó que las mujeres presentaron una mayor proporción de casos de infección del tracto urinario en comparación con los varones. Asimismo, el servicio con mayor número de aislamientos fue Urgencias y el principal uropatógeno identificado correspondió a *Escherichia coli*, lo cual coincide con lo descrito en la literatura científica.
- En relación al perfil de sensibilidad antimicrobiana, se evidenció que la ampicilina fue el antibiótico con mayores niveles de resistencia, mientras que los carbapenémicos mostraron las tasas más altas de sensibilidad, independientemente de la presencia de betalactamasas. Se confirmó, además, la resistencia a penicilinas y cefalosporinas en cepas portadoras de mecanismos de resistencia enzimática.
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de mecanismos de resistencia enzimática (MRE) y variables como la edad, el servicio hospitalario y el tipo de microorganismo; sin embargo, no se halló relación con el género.
- no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre el tipo específico de MRE (BLEE o AmpC) y las variables edad, sexo, servicio hospitalario ni microorganismo.

### 5.3. RECOMENDACIONES

- Implementar un sistema de vigilancia continua de resistencia antimicrobiana, con especial atención a las betalactamasas tipo AmpC, en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos en el Hospital de Ventanilla.
- Actualizar periódicamente los perfiles locales de sensibilidad antimicrobiana, con el fin de optimizar la elección de tratamientos empíricos y reducir el uso inadecuado de antibióticos.
- Descartar la ampicilina como opción terapéutica en ITU, y restringir el uso de cefalosporinas y monobactámicos en cepas productoras de BLEE y AmpC, aun cuando in vitro se evidencie sensibilidad.
- Mantener vigilancia constante sobre todos los uropatógenos, considerando que los patrones de resistencia pueden variar en el tiempo y que podrían emerger nuevos microorganismos productores de MRE.
- Profundizar en estudios de asociación entre los mecanismos de resistencia y factores epidemiológicos o clínicos relacionados, con el objetivo de identificar las causas que favorecen su aparición y proponer medidas que limiten su diseminación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2021 [citado 6 mar 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 2 mar 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Echevarría-Zárate J, Sarmiento-Aguilar E, Osoro-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Méd Peru* [Internet]. 2006 [citado 8 mar 2024];23(1):26–31. Disponible en: [https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172006000100006](https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100006)
4. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integr* [Internet]. 2000 Dec 1 [citado 6 mar 2024];36(10):367–70. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-10022180>
5. Iwasa J, Marshall W. *Biología celular y molecular*. 8.<sup>a</sup> ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019. 740 p.
6. Pedroche R, Rodríguez López J. Resistencia bacteriana: un nuevo desafío científico. *Rev Quím* [Internet]. 2021 [citado 7 mar 2024];35:6–21. Disponible en: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/233417D>
7. Quirós Del Castillo A, Apolaya Segura M. Prevalencia de infección de la vía urinaria y perfil microbiológico en mujeres que finalizaron el embarazo en una clínica privada de Lima, Perú. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2018 [citado 13 ago 2024];86(10):634–9. Disponible en: <https://www.mendeley.com/catalogue/ad6cbf8d-7730-3d67-ad30-c3124d4efbbb/>

8. González Rodríguez J, Rodríguez Fernández L. Infección de vías urinarias en la infancia. *Rev Esp Pediatr* [Internet]. 2014 [citado 8 mar 2024];9(50):1–5. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07\\_infeccion\\_vias\\_urinarias.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion_vias_urinarias.pdf)
  
9. Torres Mendoza K. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del servicio de medicina del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2015 [tesis de licenciatura]. Lima (Perú): Universidad Nacional del Centro del Perú; 2015. Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/464>
  
10. Breve O, et al. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017 Dec 1 [citado 11 mar 2024];34(4):660–5. doi:10.17843/rpmesp.2017.344.3338
  
11. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Aug 1 [citado 11 mar 2024];29(7):524–34. doi:10.1016/j.eimc.2011.03.014
  
12. Martínez Rojas V. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Rev Soc Venez Microbiol* [Internet]. 2009 [citado 11 mar 2024];29(2):78–83. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  
13. Astocóndor Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. *Rev Peru Investig Salud* [Internet]. 2018 [citado 9 mar 2024];2(2):42–9. Disponible en: <https://www.mendeley.com/catalogue/d23e7a44-145b-3602-8f69-0869d7958578/>
  
14. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA, Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 15];38(1):113–8. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342021000100113&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000100113&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

15. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). *Más de 1 millón de habitantes residen en la provincia constitucional del Callao* [Internet]. Lima (Perú): INEI; 2024 [citado 16 may 2024]. Disponible en: <https://m.inei.gob.pe/prensa/noticias/mas-de-1-millon-de-habitantes-residen-en-la-provincia-constitucional-del-callao-9257/>
16. Bermúdez Pérez M. Fenotipos de resistencia de bacterias gramnegativas en pacientes uropatógenos del Hospital Ventanilla 2018 [tesis de licenciatura en Internet]. Lima (Perú): Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019 [citado 13 ago 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6638>
17. Arturo L, Silvas C. Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2023 [citado 8 mar 2024];97:10. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/93>
18. García-Lamberechts E, González-del Castillo J, Hormigo-Sánchez A, Núñez-Orantos M, Candel F, Martín-Sánchez F, et al. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2017 [citado 9 may 2024];40(1):119–30. doi:10.23938/ASSN.0068
19. Riquelme I, Guerin R, Cabral I, Zubeldía A, Ovando F, Ortellado J, et al. Microorganismos productores de carbapenemasa en muestras clínicas de pacientes internados en el hospital de clínicas durante los años 2020-2021. *Rev del Inst Med Trop* [Internet]. 2022 Dec 30 [cited 2024 Apr 9]; 17(2):4–12. Available from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1996-36962022000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962022000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
20. Mendieta V, Gallegos J, Peña S. Frecuencia de BLEE, AmpC y Carbapenemasas en muestras de urocultivo, en cepas de Escherichia Coli de origen comunitario. [Tesis Magistral], Ecuador: Universidad Católica Cuenca de Ecuador; 2020. 4(11): 275-284. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000200275&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000200275&script=sci_abstract)
21. Velazquez G, Lird M, Melgarejo L, Walder A, Ovando F, Santa Cruz F. Identification of enzyme resistance mechanisms in pathogens from an outpatient clinic in a public hospital in San Lorenzo, Paraguay; 2015-2019. *An la Fac Ciencias Médicas* [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2024 Apr 9];53(2):25–36. Available from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1816-89492020000200025&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492020000200025&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

22. Abayneh M, Tesfaw G, Abdissa A. Isolation of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from patients with community-onset urinary tract infections in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 15 abr 2024];2018:4846159. doi:10.1155/2018/4846159
23. Megged O. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2014 [citado 15 abr 2024];29(9):1583–7. doi:10.1007/s00467-014-2810-y
24. Farhana S, Abdullah A, Arpan M, Nazmul H. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC beta-lactamase producing bacteria in urinary tract infection patients in Bangladesh. *Malays J Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 15 abr 2024];49(8):124–4. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/333432694>
25. Ricaldi Holgado N. Perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* obtenidas de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo - EsSalud. [Tesis de licenciatura], Perú: Universidad Continental, Facultad de ciencias de la salud; 2022. 66(1): 1-60; Available from: <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/12471>
26. Tamayo H, Campos M, Baca Y, Bazán L, Ney C, Tamayo H, et al. Multirresistencia en *Escherichia coli* asociada a Betalactamasas de Espectro Extendido en urocultivos obtenidos en pacientes de una provincia de la Amazonía Peruana. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 9];14(4):501–5. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312021000500013&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000500013&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
27. Mendieta A. Perfil de resistencia antimicrobiana de los microorganismos patógenos responsables de las infecciones del tracto urinario en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2015–2018 [tesis de maestría]. Lima (Perú): Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina; 2020. 56(1):1–54. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16016/Mendieta\\_z.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16016/Mendieta_z.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

28. Juárez P, Garay F. Perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en *Escherichia coli* aislados en urocultivos de pacientes hospitalizados de un nosocomio de nivel III-1 en la ciudad del Cusco en los 6 primeros meses del año 2017 [tesis de licenciatura]. Lima (Perú): Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina; 2020. 38(1):1–36. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8569>
29. Garcia K, Mescua J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en urocultivos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – Huancayo del 2015 al 2017 [Tesis para Médico cirujano], Perú-Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2018. 77(1): 1-76 Available from: <https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/4350/Garcia%20A%20-%20Mescua%20D.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. López Vargas J. El urocultivo: el estándar de oro para la infección de tracto urinario. *Med Lab* [Internet]. 2013 [citado 22 abr 2024];19:1–54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl135-6a.pdf>
31. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Microbiología médica*. 25.ª ed. México D.F.: A LANGE Medical Book; 2012. 815 p.
32. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnóstico microbiológico: texto y atlas color*. 7.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2017.
33. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica*. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017. 835 p.
34. Herrera Hidalgo M. Interpretación de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. *Rev Médica del Hosp Nac Niños Dr Carlos Sáenz Herrera* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 29];39(1):61–5. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1017-85462004000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462004000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
35. Herrera Luis Marco. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: metodología de laboratorio. *Rev.méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* [Internet]. Enero 1999 [cited 2024 Apr 29]. 34 (1): 33-41. Available from: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1017-85461999000100010](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100010)

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 34th ed. USA: CLSI; 2024. 381 p.
37. Lepe J, Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Med Intensiva* [Internet]. 2022 Jul 1 [citado 2 may 2024];46(7):392–402. doi:10.1016/j.medin.2022.02.004
38. Delfín Álvarez A. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2010 [citado 4 may 2024];62(4):516–24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2010000400011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000400011)
39. Cercenado E. Laboratory detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Rev Esp Quim* [Internet]. 2015 [citado 7 may 2024];28:8–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365726/>
40. Perú. Instituto Nacional de Salud. Norma técnica: Manual de procedimiento para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Serie de normas técnicas N°30-INS (2002).
41. Lepe J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Med Intensiva* [Internet]. 2022 [citado 2 may 2024];46(7):392–402. doi:10.1016/j.medin.2022.02.004
42. Dirección General de Seguimiento, Evaluación y Evaluación de la Información – MIDIS. *Reporte regional de indicadores sociales del departamento del Callao* [Internet]. Lima (Perú): Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social; 2025 [citado 17 feb 2025]. Disponible en: <https://app.midis.gob.pe/redinforma/Upload/regional/Callao.pdf>
43. Famiglietti Á, Quinteros M, Marín M, Vázquez M, Federico, Nicola, et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en *Enterobacteriaceae*. *Revista Argentina De Microbiología* [Internet]. 2005 [citado el 01 de marzo de 2025];37(1):57–66. Disponible en: [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412005000100008](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412005000100008)

44. Gonzales E, Patiño L, Ore E, Martínez V, Moreno S, Cruzado NB, et al. Extended spectrum type CTX-M  $\beta$ -lactamases in clinical infections caused by *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* at the Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Peru. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2020 [citado el 02 de marzo de 2025];30(4):242–8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2019000400005](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2019000400005)

## ANEXOS

**ANEXO 1:** Matriz de consistencia “PERFIL DE SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS BETALACTÁMICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS DE UROCULTIVOS DEL HOSPITAL DE VENTANILLA”

<b>Problemas</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>
<p style="text-align: center;"><b><u>Problema general</u></b></p> <p>¿Cuál es el perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Objetivo general</u></b></p> <p>Determinar el perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.</p>	<p>El estudio es de tipo descriptiva, razón por la cual no aplica hipótesis.</p>	<p><b>Variable 1</b> Mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos</p>	<p>Presencia o ausencia del mecanismo de resistencia</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>Problema específico</u></b></p> <p>¿Cuáles son las frecuencias del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses del 2024/2025?</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Objetivo específico</u></b></p> <p>Identificar las frecuencias del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses del 2024/2025.</p>		<p><b>Variable 2</b> Sensibilidad antibiótica</p>	<p>Patrón de sensibilidad antibiótica</p>
<p>¿Cuáles son las frecuencias del perfil de sensibilidad de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del</p>	<p>Identificar las frecuencias del perfil de sensibilidad de bacilos gram negativos aislados de urocultivos del</p>		<p><b>Covariables</b></p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Servicio a cargo</p>	<p>Número de años cumplidos</p> <p>Masculino Femenino</p>

<p>Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?</p> <p>¿Cuál es la relación entre la presencia del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?</p> <p>¿Cuál es la relación entre el tipo de mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025?</p>	<p>Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.</p> <p>Determinar la relación entre la presencia del mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.</p> <p>Determinar la relación entre el tipo de mecanismo de resistencia bacteriana a antimicrobianos betalactámicos con la edad, sexo, servicio a cargo y tipo de bacilo gram negativo aislado de urocultivos del Hospital de Ventanilla en el periodo de tres meses entre el 2024 y 2025.</p>		<p>Microorganismo</p>	<p>Procedencia de la solicitud del urocultivo</p> <p>Nombre de la especie bacteriana</p>
<p><b>Metodología</b></p>	<p><b>Nivel de investigación</b></p>		<p><b>Tipo de investigación</b></p>	
	<p>Descriptiva</p>		<p>Cuantitativo – transversal - prospectivo</p>	

## ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	TIPO DE RESPUESTA	ESCALA	VALORES	INSTRUMENTO
Mecanismos de resistencia a betalactámicos	Cualitativa	Identificación fenotípica	Politómica	Nominal	BLEE AmpC Carbapenemasa	Ficha de recolección de datos
Sensibilidad antibiótica	Cualitativa	Medición del halo de inhibición	Politómica	Nominal	Sensible Intermedio Resistente	
Edad	Cuantitativa	Años vividos según registros	Politómica	De razón	"n" edad	
Sexo	Cualitativa	Género de un apersona según su condición biológica	Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino	
Servicio a cargo	Cualitativa	Procedencia de la solicitud del urocultivo	Politómica	Nominal	Emergencias, Urgencias, ginecología, UCI, otros	
Microorganismo	Cualitativa	Especie bacteriana según el aislamiento	Politómica	Nominal	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Otros	

**ANEXO 3: PROTOCOLOS DE IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA ENZIMÁTICA**

<b>Detección fenotípica de <math>\beta</math>-lactamasas de espectro extendido (BLEE)</b>	
Método: Doble disco de sinergia	
<b>N°</b>	<b>Procedimientos</b>
1	Realizar una siembra en agar Mueller Hinton con la cepa de interés ajustado al 0.5 de la escala de McFarland (Kirby Bauer).
2	colocar estratégicamente un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) y a un extremo un disco de ceftriaxona (CRO) y al otro, ceftazidima (CEZ) separados 20 mm de centro a centro de cada disco.
3	Incubar a 35 -37°C por 18 – 24 horas
4	Leer los resultados
<b>Interpretación de resultados</b>	
Positivo	Se observa una zona de sinergia entre AMC y CAZ y/o CRO
Negativo	Ausencia de zona de sinergia

<b>Detección fenotípica de AmpC</b>	
Método: Doble disco de sinergia	
N°	Procedimientos
1	Realizar una siembra en agar Mueller Hinton con la cepa de interés ajustado al 0.5 de la escala de McFarland (Kirby Bauer).
2	colocar estratégicamente un disco de ácido fenil borónico (BOR) y a un extremo un disco de ceftriaxona (CRO) y al otro, ceftazidima (CEZ) separados 20 mm de centro a centro de cada disco.
3	Incubar a 35 -37°C por 18 – 24 horas.
4	Leer los resultados.
<b>Interpretación de resultados</b>	
Positivo	Se observa una zona de sinergia entre BOR y CAZ y/o CRO.
Negativo	Ausencia de zona de sinergia.

<b>Detección fenotípica de Carbapenemasas</b>	
Método de inactivación del carbapenem modificado (mCIM)	
N°	Procedimientos
1	Colocar un disco de meropenem (MEM) en 2mL de caldo de tripticasa de soya (TSB) inoculada con un asa de 1 µL de la cepa de interés.
2	Incubar a 35 °C por 4 horas y luego retirar el disco de MEM
3	Colocar el disco de MEM en una placa de Mueller Hinton previamente sembrada con <i>E. coli</i> ATCC 25922 ajustado al 0.5 de la escala de McFarland (Kirby Bauer).
4	Incubar a 35 °C por al menos 18 horas.
5	Medir el halo inhibitorio.
<b>Interpretación de resultados</b>	
Positivo	6 -5 mm
Indeterminado	16 – 18 mm
Negativo	≥ 19 mm



**ANEXO 5: RESULTADO DE LA PRUEBA DE NORMALIDAD  
KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA LA EDAD**

**Pruebas de normalidad**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	,081	147	,018	,955	147	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

## ANEXO 6: RESOLUCION DEL PROYECTO DE TESIS Y APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA N°2099-2024-CIEI-UPSJB

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Privada San Juan Bautista SAC, deja constancia que el Proyecto de Investigación detallado a continuación ha sido evaluado en la sesión del CIEI:

Código de Registro: **N°2099-2024-CIEI-UPSJB**

Título del Proyecto: **“PERFIL DE SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS BETALACTÁMICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS DE UROCULTIVOS DEL HOSPITAL DE VENTANILLA”**

Investigador (a) Principal: **SERRANO GUTIERREZ JIMY ALONSO**

El Comité Institucional de Ética en Investigación ha determinado que este proyecto no califica como una investigación en sujetos humanos y está **EXONERADO** de revisión protocolar. Es preciso mencionar que el estudio cumple los lineamientos y estándares académicos, científicos y éticos de la UPSJB.

La vigencia de la constancia es efectiva hasta la conclusión del estudio en mención. No hace falta una solicitud de renovación de vigencia.

Como investigador principal, es su deber contactar oportunamente al CIEI ante cualquier cambio al protocolo exonerado que podría ser considerado en una enmienda al presente proyecto.

Finalmente, el investigador debe responder a las solicitudes de seguimiento al proyecto que el CIEI pueda solicitar y deberá informar al CIEI sobre la culminación del estudio de acuerdo a los reglamentos establecidos.

Lima, 22 de octubre de 2024.



**Dr. Luis Alberto Barboza Zelada**  
Presidente del Comité Institucional  
de Ética en Investigación

[upsjb.edu.pe](http://upsjb.edu.pe)

CENTRAL TELEFÓNICA: (01) 644-9131

LOCAL CHORRILLOS  
Av. José Antonio Lavalle  
N° 302-304 (Ex Hacienda Villa)

LOCAL SAN BORJA  
Av. San Luis  
N° 1923 - 1925 - 1931

FILIAL ICA  
Carretera Panamericana Sur  
N°103, 101 y 123 (Ex Km 300)

FILIAL CHINCHA  
Calle Alibala N° 108  
Urbanización Las Villas  
(Ex Toche)

## ANEXO 7: PERMISO PARA EJECUTAR LA INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL DE VENTANILLA.



Firmado digitalmente por ROMANI  
LARRERA Sergio Alfredo FAU  
2058092346.pdf  
Cargo: Jefe De La Unidad De Apoyo A  
La Docencia E Investigaci  
MoWo: Soy el autor del documento  
Fecha: 01.11.2024 09:11:30 -05:00

UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION  
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Hombres y Mujeres"  
Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de  
Junín y Ayacucho

Ventanilla, 1 de Noviembre del 2024

**CARTA N° 000058-2024-HVENTANILLA/UADI**

**SEÑOR**  
**BACH. JIMY ALONZO SERRANO GUTIERREZ**  
**Univesidad Privada San Juan Bautista**  
**Presente.-**

**Asunto** : AUTORIZACION PARA EJECUTAR PROYECTO DE  
INVESTIGACION. UPSJB.

**Referencia** : INFORME N° 000487-2024-HVENTANILLA/AFLYBS

Es grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez darle a conocer que en atención a la solicitud presentada para la ejecución del Proyecto de Investigación de Tesis: "**PERFIL DE SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS BETALACTAMICOS EN BACILOS GRAM NEGATIVO AISLADOS DE UROCULTIVOS DEL HOSPITAL DE VENTANILLA**", que cuenta con la aprobación de la Universidad Privada San Juan Bautista y con conocimiento del Comité de Investigación del Hospital de Ventanilla que realiza la evaluación metodológica del mismo; la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación, **AUTORIZA** su ejecución en esta institución y el acceso a la información específica que requiere.

Sin otro en particular, me despido, deseándole éxito en el propósito propuesto.

Atentamente,

Firmado Digitalmente  
Dr. Sergio Romani Larrea  
Jefe de la UADI

(SRL/sfa)

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por el Hospital de Ventanilla, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. Hosp 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdhv.regioncallao.gob.pe/verifica/inicio.do> e ingresando el siguiente código de verificación: **JFCNXX8**



## ANEXO 8: EVIDENCIAS FOTOGRÁFICAS

Identificación de mecanismo de resistencia.

