

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS EN  
ENTEROBACTERIAS GRAMNEGATIVAS AISLADAS  
EN UROCULTIVOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN  
DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL  
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA LIMA- PERÚ  
ENTRE LOS AÑOS 2012-2016**

**TESIS**

**PRESENTADA POR BACHILLER  
FIORELLA CECILIA PALACIOS PINILLOS  
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**LIMA-PERÚ**

**2018**

**ASESOR**

DR. ROY MARTIN ANGULO REYES

## **AGRADECIMIENTO**

Este trabajo es el resultado del apoyo incondicional brindado por el Dr. Leonel Martínez, a quién le agradezco por su guía, paciencia y enseñanza. Así mismo, a esta prestigiosa universidad que nos acogió durante 7 años para hacer de nosotros profesionales de éxito.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a Dios por y a mis padres. A Dios por cumplir cada promesa en mi vida y acompañarme en cada paso que doy, y a mis padres por brindarme día a día su apoyo incondicional.

## RESUMEN

El presente estudio es de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo y tuvo por objetivo principal determinar las expresiones fenotípicas de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en los urólogos de los pacientes con infección del tracto urinario hospitalizados en el hospital nacional "Arzobispo Loayza" entre los años 2012-2016 ; utilizando como técnica de recolección de datos el análisis documental, ya que estos fueron recopilados de la base de datos del servicio de infectología del HNAL; logro de una población de 930 muestras, de las cuales se identificaron las 4 fenotipos de betalactamasas siendo las más prevalentes las BLEE con un 61,3%, expresada en el 63,3% por *Escherichia coli*, la cual fue la bacteria de mayor prevalencia en el estudio con un 70%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* 12% y *Pseudomonas aeruginosa* 7%. La prevalencia para BLEAs, Carbapenemasas y AmpC fue del 30.4%, 5.3%, 2% respectivamente; siendo la especie con mayor expresión de carbapenemasa *Pseudomonas aeruginosa* 65.3%. Dentro de las enterobacterias BLEE (+) se identificó una alta sensibilidad a Ciprofloxacino (89.1%), y Amikacina (70%); siendo en las AmpC (+) mayor la sensibilidad a Amikacina (94.7%) y Gentamicina (68.4%); y en las Carbapenemasa (+) a Ciprofloxacino (91.8%) y a Amikacina 89.8% y Gentamicina 73.5%.

Finalmente, considere la posibilidad de que se realicen estudios que comprueben la respuesta clínica a los antibióticos que resultaron en mayor sensibilidad que identifiquen los factores de riesgo relacionados con la infección del tracto urinario con estas bacterias resistentes, que ayuden a la decisión asertiva a la hora de instaurar una terapia antibiótica empírica.

### **PALABRAS CLAVES:**

Betalactamasas, enterobacterias gramnegativas, resistencia antibiótica, infección urinaria.

## ABSTRACT

The present study is of descriptive, transversal and retrospective type and had as main objective to determine the phenotypic expressions of beta-lactamases in gram-negative enterobacteria isolated in the urologists of patients with urinary tract infection hospitalized in the national hospital "Arzobispo Loayza" between 2012 -2016; using as a data collection technique the documentary analysis, since these were compiled from the database of the infectology service of the HNAL; achievement of a population of 930 samples, of which the 4 phenotypes of beta-lactamases were identified, being the most prevalent ESBL with 61.3%, expressed in 63.3% by *Escherichia coli*, which was the most prevalent bacterium in the study with 70%, followed by *Klebsiella pneumoniae* 12% and *Pseudomonas aeruginosa* 7%. The prevalence for BLEAs, Carbapenemases and AmpC was 30.4%, 5.3%, 2% respectively; being the species with the highest expression of carbapenemase *Pseudomonas aeruginosa* 65.3%. Within the BLEE enterobacteria (+), a high sensitivity to Ciprofloxacin (89.1%) and Amikacin (70%) was identified; being in the AmpC (+) greater sensitivity to Amikacin (94.7%) and Gentamicin (68.4%); and in Carbapenemasa (+) to Ciprofloxacin (91.8%) and to Amikacin 89.8% and Gentamicin 73.5%.

Finally, consider the possibility of carrying out studies that prove the clinical response to antibiotics that resulted in greater sensitivity that identify the risk factors related to urinary tract infection with these resistant bacteria, which help the assertive decision at the time to establish an empirical antibiotic therapy.

### KEYWORDS:

Betalactamases, gramnegative enterobacterias, antibiotic resistance, urinary infection.

## PRESENTACIÓN

Las betalactamasas son enzimas constitutivas o inducibles presentes en los plásmidos de las enterobacterias gramnegativas, las cuales les brindan una resistencia intrínseca frente a los betalactámicos, siendo la primera evidencia de la presencia de estas enzimas hallada en *Escherichia coli* hacia los años 60 del siglo pasado cuando se describió la betalactamasa TEM-1; y a partir de estas enzimas con el pasar de los años, se produjeron mutaciones que fueron originando a las betalactamasas actuales, cada una de ellas con espectros de acción distinto como las BLEA (espectro ampliado), BLEE (espectro extendido) con capacidad de hidrolizar cefalosporinas de 2° y 3° generación respectivamente; y mutaciones en otras posiciones de nucleótidos, originando a las betalactamasas resistentes a los inhibidores de betalactamasas; o las de tipo AmpC ; con enzimas IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) ya que derivan de TEM-1 y TEM-2 en su mayoría, aunque también se han descrito derivadas de SHV- 1 pudiendo ser estas de espectro ampliado, extendido, resistente a inhibidores de betalactamasas y aquellas que hidrolizan a los carbapenems. Además, cabe destacar la asociación de este tipo de bacterias en las infecciones intrahospitalarias representando así un gran problema dentro de la salud pública debido a su alta frecuencia y la morbimortalidad que ocasionan; siendo la más prevalente dentro de este tipo de infecciones la infección del tracto urinario, ya que representan el 35-45 % de todo este grupo. Es por ello que cabe resaltar la importancia de la relación entre la tipificación de betalactamasas y la variabilidad de la sensibilidad antibiótica, es decir la resistencia que estas adquieren ya que este tipo de información es de gran epidemiológico y sirve de apoyo ante las actitudes terapéuticas que conlleva a la disminución de falla terapéutica y por ende una menor estancia hospitalaria y/o morbimortalidad.

## ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESOR	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
PRESENTACIÓN	VII
ÍNDICE	VIII
LISTA DE TABLAS	X
LISTA DE ANEXOS	XII
<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	1
1.3 JUSTIFICACIÓN	1
1.4 OBJETIVOS	3
1.4.1 GENERAL	3
1.4.2 ESPECÍFICOS	3
1.5 PROPÓSITO	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
2.2 BASE TEÓRICA	10
2.3 HIPÓTESIS	23
2.4 VARIABLES	23

2.5	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS:	24
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>		<b>25</b>
3.1	TIPO DE ESTUDIO	25
3.2	ÁREA DE ESTUDIO	25
3.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	25
3.4	TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
3.5	DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
3.6	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>		<b>26</b>
4.1	RESULTADOS	27
4.2	DISCUSIÓN	40
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>		<b>44</b>
5.1	CONCLUSIONES	44
5.2	RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		47
BIBLIOGRAFÍA		52
ANEXOS		54

## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA N°01</b> PREVALENCIA DE BLEA	27
<b>TABLA N°02</b> PREVALENCIA DE BLEE	27
<b>TABLA N°03</b> PREVALENCIA DE BETALACTAMASA DE TIPO AmpC	27
<b>TABLA N°04</b> PREVALENCIA DE BETALACTAMASA DE TIPO CARBAPENEMASA	27
<b>TABLA N°05</b> PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS DE ACUERDO A ESPECIES	28
<b>TABLA N°06</b> PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMSAS DE ESPECTRO AMPLIADO	29
<b>TABLA N°07</b> PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO	30
<b>TABLA N°08</b> PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE TIPO AMPC	31
<b>TABLA N°09</b> PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE TIPO CARBAPENEMASA	32
<b>TABLA N°10</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A COTRIMOXAZOL	33
<b>TABLA N°11</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A CIPROFLOXACINO	34
<b>TABLA N°12</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A GENTAMICINA	34

<b>TABLA N°13</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A AMIKACINA	35
<b>TABLA N°14</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AMPC (+) A COTRIMOXAZOL	36
<b>TABLA N°15</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AMPC (+) A CIPROFLOXACINO	36
<b>TABLA N°16</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AMPC (+) A GENTAMICINA	37
<b>TABLA N°17</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AMPC (+) A AMIKACINA	37
<b>TABLA N°18</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A COTRIMOXAZOL	38
<b>TABLA N°19</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A CIPROFLOXACINO	39
<b>TABLA N°20</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A GENTAMICINA	39
<b>TABLA N°21</b> SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A AMIKACINA	40

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO N°01 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	55
ANEXO N°02 INSTRUMENTO	57
ANEXO..N°03 VALIDEZ DE INSTRUMENTO – CONSULTA DE EXPERTOS	58
ANEXO N°04 MATRIZ DE CONSISTENCIA	64

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las betalactamasas son enzimas constitutivas o inducibles presentes en los plásmidos de las enterobacterias gramnegativas, las cuales les brindan una resistencia intrínseca frente a los betalactámicos, que se traduce como un mecanismo de resistencia ante muchos antibióticos pertenecientes a este grupo. Además, cabe resaltar la gran asociación de este tipo de bacterias en las infecciones del tracto urinario que es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes de nuestro medio, siendo esta la primera causa de morbilidad en el área de hospitalización del servicio de medicina interna, según el reporte del análisis de situación de salud del año 2014 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza<sup>(1)</sup>; además de ser también la infección intrahospitalaria más prevalente a nivel mundial, por lo cual los datos obtenidos a partir de este estudio brindarán un aporte de interés epidemiológico e información que sirva de apoyo ante las actitudes terapéuticas actuales o de lo contrario promuevan un cambio que asegure un tratamiento empírico más asertivo.

### **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las expresiones fenotípicas de betalactamasas de enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones intrahospitalarias representan un gran problema dentro de la salud pública debido a su alta frecuencia y la morbimortalidad que ocasionan; siendo la más prevalente dentro de ellas la infección del

tracto urinario, ya que representan el 35-45 % de todo este grupo<sup>(11)</sup>; y en nuestro país la “infección urinaria es la principal causa de morbilidad en el área de hospitalización del servicio de medicina interna del hospital nacional Arzobispo Loayza (4,6% de los 7 832 egresos en el año 2014)”<sup>(1)</sup>, y la cuarta causa en el servicio de pediatría ( 5,95% en el año 2014); siendo por ello importante conocer todo lo concerniente a su etiología, fisiopatología, clínica y tratamiento.

Si bien existe mucha información sobre esta enfermedad infecciosa, actualmente no existen trabajos locales que describan los fenotipos de enterobacterias gramnegativas en asociación a las infecciones urinarias que estas producen en la población adulta, y su relación con la terapia antibiótica adecuada.

Por ello, el conocimiento del fenotipo de estas bacterias, obtenido en el presente estudio, podría ser de gran ayuda con respecto a la vigilancia epidemiológica de la resistencia antibiótica, ya que las tasas de prevalencia para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE (+) son altas, según lo identificado en once países de Latinoamérica (incluido el Perú) por el programa de vigilancia de antibióticos SENTRY<sup>(12)</sup>, siendo evidenciado este hallazgo además en algunos establecimientos de salud locales como la clínica Good Hope en Lima-Perú, donde la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE fue del 21.2%, siendo el 84.4% de estas procedentes principalmente de las muestras de urocultivo durante un estudio realizado en el año 2012<sup>(13)</sup>.

Además, cabe resaltar la importancia de la relación entre la tipificación de betalactamasas y la variabilidad de la sensibilidad antibiótica, es decir la resistencia que estas adquieren ya que en un estudio realizado durante el 2011-2012 en urocultivos de población pediátrica del hospital Arzobispo Loayza, se identificó como germen principal a *E. coli*, que presentó una resistencia a ceftriaxona del 32.5%<sup>(14)</sup>. Por ello, la finalidad del presente estudio es brindar un aporte de carácter epidemiológico,

e información que sirva de apoyo ante las actitudes terapéuticas actuales o de lo contrario promover un cambio que asegure un tratamiento empírico más asertivo que este se ajuste a la realidad del nosocomio (considerando que el tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y el reporte de la susceptibilidad antibiótica es usualmente de 72 horas), contribuyendo así a la disminución de falla terapéutica y por ende una menor estancia hospitalaria y/o morbimortalidad.

## **1.4 OBJETIVOS**

### **1.4.1 GENERAL**

Identificar las expresiones fenotípicas de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.

### **1.4.2 ESPECÍFICOS**

- Clasificar las especies de enterobacterias gramnegativas de acuerdo a su prevalencia aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.
- Identificar la especie de enterobacteria más prevalentes en cada fenotipo de betalactamasas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.
- Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.

- Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo AmpC aisladas en urocultivos de pacientes con con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.
- Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo carbapenemasa aislada en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.

## **1.5 PROPÓSITO**

La finalidad del presente estudio es brindar un aporte de carácter epidemiológico, e información que sirva de apoyo ante las actitudes terapéuticas actuales o de lo contrario promover un cambio que asegure un tratamiento empírico más asertivo que este se ajuste a la realidad del nosocomio (considerando que el tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y el reporte de la susceptibilidad antibiótica es usualmente de 72 horas), contribuyendo así a la disminución de falla terapéutica y por ende una menor estancia hospitalaria y/o morbimortalidad.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

- **ANTECEDENTES INTERNACIONALES:**

- 1) Tersilia García Castellanos, Arianna Castillo Marshal, Daniel Salazar Rodríguez. “MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN BACTERIAS GRAMNEGATIVAS” Enero-Marzo 2014. Cuba <sup>(15)</sup>.

El presente estudio fue realizado en el Departamento de Microbiología Clínica del Instituto "Pedro Kourí" entre los años 2010 y 2011 con el objetivo de describir los mecanismos de resistencia de las bacterias gramnegativas de mayor interés clínico como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* frente a los betalactámicos; utilizando para identificar dichas bacterias y determinar su susceptibilidad antimicrobiana el sistema automatizado VITEK 2 Compact (bioMérieux, Francia). Obteniendo como resultado 623 aislamientos de *E.coli*, 159 de *Klebsiella pneumoniae*, 155 de *Pseudomonas aeruginosa* y 95 de *Enterobacter spp.* Observándose una mayor prevalencia de en el fenotipo BLEE con un 22,2 %, siendo expresado principalmente por *E. coli* (51,7 %). Además de una prevalencia para las carbapenemasas por impermeabilidad en el 3,9% predominantemente en *Pseudomonas aeruginosa* (87,9 %); y de 2,1 % para las betalactamasas de tipo AmpC en el 63.3% del género *Enterobacter*.

- 2) Claudia Patricia Orrego-marin, Claudia Patricia Henao-Mejia “PREVALENCIA DE INFECCIÓN URINARIA, UROPATÓGENOS Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA” 2011 – 2012 <sup>(16)</sup>.

Mediante un estudio de prevalencia en 1959 pacientes atendidos en una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel. Se calcularon medidas de resumen, proporciones, razones de prevalencia, Chi

cuadrado y Fisher, determinando la prevalencia de infección del tracto urinario, los patógenos relacionados y la susceptibilidad antibiótica entre los años 2011- 2012, encontrando una elevada prevalencia de ITU, siendo el 69% de casos producidos por *Escherichia coli* con un perfil de susceptibilidad de: 61 % de resistencia para ampicilina, 48% de resistencia para ácido nalidixico al igual que para trimetoprim sulfametoxazol y un 42% de resistencia para ciprofloxacino. Sugiriendo finalmente los autores realizar estudios locales para reforzar la vigilancia epidemiológica, y orientar acciones de tratamiento acordes con las particularidades de cada población.

- 3) Claudio Rocha, Nathanael D. Reynolds Mark P. SIMONS. “RESISTENCIA EMERGENTE A LOS ANTIBIÓTICOS: UNA AMENAZA GLOBAL Y UN PROBLEMA CRÍTICO EN EL CUIDADO DE LA SALUD” 2005- 2013<sup>(12)</sup>.

Esta revisión describe estudios de vigilancia de organismos resistentes a los antibióticos realizados por el programa de vigilancia de antibióticos SENTRY en Latinoamérica, demostrando una alta prevalencia de resistencia en infecciones de alta frecuencia, ya que identificaron *Klebsiella spp BLEE (+)* causantes de infección del tracto urinario en un 46% de casos. De igual manera, el análisis de enterobacterias en hospitales de brasileños entre los años 1997 y 2003 demostraron una prevalencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae BLEE (+)* en el 50% 18% de casos respectivamente. Posteriormente, entre los años 2005 y 2013 se realizaron aislamientos de enterobacterias causantes de infecciones nosocomiales en América Latina demostrando una expresión de betalactamasas de espectro extendido en el 58% de las *K. pneumoniae* y el 32% de las *E. coli* aisladas y reportados colectivamente por un número de programas de vigilancia regional.

Finalmente en coordinación entre 11 países de América Latina, incluyendo Perú, reportaron altas tasas de prevalencia total de *E. coli* y

de *K. pneumoniae* BLEE(+), con resistencia además a carbapenems en un 54% de casos a nivel nacional.

- 4) Sánchez L, Ríos R, Salim M. DETECCIÓN DE  $\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN *Escherichia coli* Y *Klebsiella pneumoniae* AISLADOS EN UNA CLÍNICA DE VILLAVICENCIO, COLOMBIA. 2008<sup>(17)</sup>. El objetivo del estudio fue determinar la presencia de BLEE y su prevalencia; basándose en el análisis de 50 muestras de urocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados en una clínica de II nivel; dentro de las cuales se obtuvo el aislamiento de *E. coli* en 29 muestras y *Klebsiella pneumoniae* en 21; siendo 2 de las muestras de *Klebsiella pneumoniae* productores de BLEE con resistencia evidenciada además a monobactámicos (aztreonam), ampicilina y ampicilina/sulbactam; y una muestra de *Escherichia coli* productor de BLEE con resistencia además a otros grupos farmacológicos como quinolonas. Destacando finalmente que a pesar de la baja frecuencia de BLEE, es importante el uso restringido de cefalosporinas de 3° generación y además se deben fortalecer los mecanismos de control de la infección. Esta investigación guarda estrecha relación con el que se pretende realizar, ya que es prospectivo y está basado en la detección de betalactamasas y la repercusión del hallazgo de estas frente a los tratamientos ya establecidos.
- 5) Oshua T. Thaden, Vance G. Fowler, Jr., Daniel J. Sexton y Deverick J. Anderson. AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE *Escherichia coli* y *Klebsiella Pneumoniae* PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA COMUNIDAD. HOSPITALES EN TODO EL SUDESTE DE LOS ESTADOS UNIDOS. EE.UU. 2016<sup>(18)</sup>. En el presente estudio, el objetivo fue describir la epidemiología de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE; realizando un estudio de cohorte retrospectivo. Este estudio contó con 925 muestras de *E. coli* y 463 muestras de *K. pneumoniae* BLEE (+) obtenidas de una base de

datos de un total de 26 hospitales comunitarios entre enero del 2009 y diciembre del 2014. Obteniendo como resultado un aumento de la prevalencia de infección por E. coli BLEE de 65% (2009) al 77% en el 2014, siendo esta especie más frecuente en muestras obtenidas del tracto urinario (61%) frente a 52% Klebsiella pneumoniae BLEE (+), con una diferencia estadísticamente significativa(  $p < .0001$ ).

- 6) García M. Escherichia coli PORTADORES DE  $\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: SANID. MIL. ESPAÑA 2013 <sup>(19)</sup>.

Este estudio, fue realizado en un periodo de 2 años y medio (enero 2009 a diciembre del 2011), basándose en datos obtenidos de muestras del laboratorio de microbiología del hospital Básico de la Defensa San Carlos (San Fernando), con la finalidad de identificar la resistencia antimicrobiana de Escherichia coli, siendo aisladas 34 cepas de esta especie productoras de BLEE, correspondiente al 5,10% del total de muestras (+) para dicha especie; con una incidencia en aumento (6,9%) en el 2010 respecto al 2,61% en el 2009. Siendo mayor la frecuencia en las muestras provenientes de urocultivo y heridas. Estos hallazgos son de gran importancia en correlación con el presente trabajo, ya que nos permitirá hacer una comparación de la frecuencia de estas betalactamasas entre ambos países y si el incremento de las mismas ha sido progresivo en el tiempo.

- **ANTECEDENTES NACIONALES:**

- 7) Callupe Huamán, Gabriel Alonso. “ETIOLOGÍA Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE UROCULTIVOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE UN HOSPITAL GENERAL PERUANO” 2014 <sup>(14)</sup>.

Estos investigadores realizaron un estudio transversal retrospectivo en pacientes pediátricos entre 1 mes y 17 años atendidos en el hospital Arzobispo Loayza entre el 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2012 con diagnóstico de ITU con urocultivo positivo y su antibiograma

respectivo; encontrando así como agente etiológico más frecuente E.coli que presentó una sensibilidad frente a nitrofurantoína (100%) y gentamicina (86.7%) y gentamicina (76.9%), sensibilidad Intermedia a TMP-SMX (32.7%), y resistencia a ampicilina (46.9%) y ceftriaxona (33.7%).

- 8) Paredes Gago, Rolando. PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIÁCEAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN LA CLÍNICA GOOD HOPE DURANTE EL PERIODO MARZO – AGOSTO DEL 2012 <sup>(13)</sup>.

Este estudio fue realizado entre los meses de marzo y agosto en el año 2012 donde se aislaron 1672 muestras con patógenos pertenecientes al grupo de las enterobacterias de las cuales el 21.2% eran BLEE (+), con la mayoría de estos resultados procedentes de urocultivos (96.7% en hospitalizados y 88.4% ambulatorios) siendo el primer servicio en casuística el servicio de medicina interna (en hospitalizados); y el segundo con 19.5% para el caso de pacientes ambulatorios.

- 9) Dávila Molina, William. PREVALENCIA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR BACTERIAS BLEE EN LAS SALAS SAN PEDRO Y SAN ANDRÉS DEL HOSPITAL DOS DE MAYO DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE DEL 2014 A SETIEMBRE DEL 2015 <sup>(23)</sup>.

Este estudio fue realizado con la finalidad de determinar la prevalencia de infección urinaria producida por bacterias BLEE (+); contando con una población total de 2984 pacientes hospitalizados en el periodo de 11 meses, de los cuales se obtuvieron 288 urocultivos positivos, siendo la prevalencia de 9.65% para BLEE (+); además se identificó que un 90% de estos tenían como antecedente haber tenido por lo menos una hospitalización previa, correspondiente a más de 9 días de estadía en el 54.8% de casos, identificando la estancia prolongada como un factor de riesgo para infección del tracto urinario por gérmenes BLEE (+).

Si bien, la prevalencia hallada en este estudio no es mucha, el autor recomienda realizar estudios similares para poder establecer el verdadero impacto en cada establecimiento de salud y determinar las estrategias afrontar esta patología; corroborando de esta manera la importancia de llevar a cabo el presente trabajo en otro nosocomio tan importante a nivel nacional como es el hospital Arzobispo Loayza.

## **2.2 BASE TEÓRICA**

Las bacterias gramnegativas son un amplio grupo de bacterias que se caracterizan por poseer doble membrana lipídica entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglicano, lo cual les impide tomar la coloración azulada característica, siendo por el contrario teñidas de un color rosa al utilizar la coloración de Gram; motivo por el cual se le denomina gramnegativas.

Dentro de este grupo, encontramos a la familia Enterobacteriaceae llamadas así porque se ubican principalmente en el tubo digestivo; siendo la especie más prevalente dentro de esta familia la *Escherichia coli* que tiene gran importancia clínica ya que es el agente causal hasta en el 70% de casos de infecciones del tracto urinario, entre otras como *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp ; siendo el principal mecanismo de infección la propagación por continuidad anogenital principalmente en las mujeres. En la actualidad se han reportado muchos casos de resistencias expresadas por estas bacterias que son originadas por varios mecanismos, siendo el más frecuente la producción de betalactamasas, gracias a enzimas ubicadas tanto a nivel cromosómico o en los plásmidos pudiendo ser estas constitutivas o inducibles. Considerando el interés e implicancia clínica, describiremos los siguientes fenotipos de betalactamasas: Betalactamasas de espectro ampliado (cuyos genes son TEM-1 y TEM-2), betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM,

SHV, CTX-M y OXA), betalactamasas tipo AmpC (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX), carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM y OXA).

“La primera evidencia de la presencia de estas enzimas fue en *Escherichia coli* y se remonta a los años 60 del pasado siglo cuando se describió la betalactamasa TEM-1”<sup>(2)</sup>; y a partir de estas enzimas con el pasar de los años, se produjeron mutaciones que fueron originando a las betalactamasas actuales, cada una de ellas con espectros de acción distinto como las BLEA (espectro ampliado), BLEE (espectro extendido) con capacidad de hidrolizar cefalosporinas de 2° y 3° generación respectivamente; y mutaciones en otras posiciones de nucleótidos, originando a las betalactamasas resistentes a los inhibidores de betalactamasas; o las de tipo AmpC; con enzimas IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) ya que derivan de TEM-1 y TEM-2 en su mayoría, aunque también se han descrito derivadas de SHV- 1. “Cabe resaltar además que las enzimas tipo OXA presentan una gran heterogeneidad genética con homologías entre ellas que oscilan entre un 60 y un 99%. Además también presentan una gran heterogeneidad en cuanto a espectro de acción y perfil de inhibición se refiere. Así, algunas de ellas presentan espectros similares a las betalactamasas de espectro extendido y otras presentan actividad carbapenemasa”<sup>(2)</sup>.

En la práctica clínica es importante la identificación de estas bacterias, y no sólo debemos basarnos en el reconocimiento de las especies sino que además es preciso considerar los fenotipos que estas presentan, y que son expresados en la resistencia y/o sensibilidad frente a determinados fármacos; lo cual nos servirá de gran ayuda para establecer una terapia antibiótica específica dirigida contra estos patógenos, asegurando así el éxito total del tratamiento.

A continuación serán descritas las formas de detección fenotípica para los grupos ya mencionados de betalactamasas presentes en las enterobacterias causantes de infección del tracto urinario, ya que su reconocimiento permite hacer uso de una terapia antibiótica más acertada para el tratamiento de las infecciones por este tipo de microorganismos; además de la adopción de medidas para evitar el esparcimiento del microorganismo que puedan producir infecciones en otros pacientes.

#### IDENTIFICACIÓN EN EL LABORATORIO DE LOS DIVERSOS FENOTIPOS DE BETALACTAMASAS:

Identificación fenotípica de betalactamasas de espectro ampliado y extendido:

Dentro de este grupo cabe mencionar a un grupo con características que difieren de las BLEE propiamente dichas y son las bacterias tipo BLEA (betalactamasas de espectro ampliado o grupo 2b en la clasificación de Bush-Jacoby –Medeiros<sup>(24)</sup>, las cuales pueden ser reconocidas por su capacidad de hidrolizar la penicilina y ampicilina y en menor grado a carbecilina o cefalotina pero no son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación o aztreonam y son inhibidas por el ácido clavulánico. Siendo estas características las usadas en el laboratorio para su reconocimiento.

Para la identificación de enterobacterias BLEE (+), se debe tener en cuenta resistencia de estas ante las cefalosporinas de tercera (cefotaxima, ceftriaxona) y cuarta generación (ceftazidima), por su capacidad de hidrolizar dichos antibióticos, así como los monobactámicos (aztreonam) pero pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico, además no presentan actividad hidrolítica frente a la cefoxitina, por lo que las cepas aparecen en el antibiograma como sensibles a este antimicrobiano.

Actualmente existen diversas pruebas para la detección fenotípica de BLEE, pero la actividad inhibitoria frente al ácido clavulánico es el principio de todas ellas. “Dentro de las nuevas pruebas encontramos la técnica de difusión con disco en la que la presencia de una BLEE se sospecha no solo por la resistencia o disminución de los halos de inhibición de algunos o todos los sustratos sino también por el efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de espectro ampliado o los monobactámicos y el ácido clavulánico, cuando previamente se han situado de forma estratégica los discos. Además existen discos combinados de cefalosporinas con ácido clavulánico y su variante en las técnicas de microdilución que permiten conocer las CMI de las cefalosporinas solas y en presencia de inhibidor”<sup>(2)</sup>. “Las recomendaciones que da EUCAST ante la sospecha de una BLEE en cualquier enterobacteria por lectura interpretada del antibiograma (excepto *K. oxytoca* y *C. koseri*) es confirmar la presencia de la BLEE e informar sobre los resultados sensibles como intermedios y los intermedios como resistentes”<sup>(3)</sup>. Debido a las 48 horas como mínimo que toman todas estas pruebas fenotípicas para la detección de BLEE, y con la finalidad de acortar dicho tiempo se han diseñado nuevos métodos como medios cromogénicos para aislarlas selectivamente y para la identificación presuntiva de enterobacterias productoras de BLEE.

Identificación fenotípica de betalactamasas tipo Ampc:

Para que sea posible la detección de estas enzimas, es preciso que exista una resistencia natural a la actividad de amoxicilina-ácido clavulámico. Pues existen algunas enterobacterias como *Aeromonas* sp, *Morganella morganii*, *Providencia* sp, *Citrobacter baumannii* y *Serratia marcescens* y bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*) que poseen betalactamasa tipo AmpC inducible que imposibilitan su identificación fenotípica por la superposición de mecanismos de resistencia intrínseca a esta asociación (amoxicilina- ácido clavulámico).

Existen dos tipos de AmpC, la plasmídica y cromosómica, bastando para la identificación de esta última la determinación de la especie bacteriana. “Un marcador fenotípico muy utilizado para diferenciar la producción de AmpC de la de BLEE es la cefoxitina, excepto algunos casos aislados que presentan un fenotipo AmpC generalmente resistentes a cefoxitina, mientras que los aislados productores de BLEE suelen ser sensibles, excepto cuando se produce la pérdida o una disminución en la expresión de alguna porina”<sup>(2)</sup>. Dentro de los marcadores más útiles para esta identificación, tenemos la sensibilidad intermedia o resistencia a un inhibidor de betalactamasas como el ácido clavulánico y algunas cefalosporinas de 3° generación; que es precisamente la forma de expresión y traducción del antibiograma para las enterobacterias con presencia de betalactamasas de tipo AmpC.

Identificación fenotípica de carbapenemasas:

Para su identificación de forma práctica, es reconocer la capacidad de hidrolizar los carbapenems, además de las penicilinas y cefalosporinas y aztreonam; considerando adicionalmente que estas son inhibidas por el ácido clavulánico y tazobactam. Dentro de las especies en las que se ha identificado este tipo de betalactamasas, tenemos principalmente a *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella pneumoniae*, y en bacterias no fermentadoras como *P. aeruginosa*.

**SISTEMAS AUTOMATIZADOS PARA LA DETECCIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMSAS:**

Dentro de todos los mecanismos para la detección fenotípica de betalactamasas vemos que existen muchas condiciones intrínsecas a las bacterias productoras de este tipo de enzimas que limita la correcta interpretación y/o requieren de un adecuado conocimiento teniendo en cuenta criterios ya mencionados. Por ello, existen algunos sistemas automatizados que hacen más eficaz dicha identificación, ya que

contienen en su base de datos información acerca de unos 2000 fenotipos y unas 20 000 distribuciones de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para diferentes combinaciones de antibióticos y microorganismos, que concede detectar, interpretar y corregir adecuadamente los mecanismos de resistencia, lo que provee beneficios para la elección de la terapéutica y el análisis epidemiológico. Dentro del laboratorio San Fernando, ubicado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (el cual proporciona los datos al servicio de infectología), el sistema automatizado más utilizado para la identificación y estudio de sensibilidad microbiana es el VITEK 2 Compact (bioMérieux), el cual tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% <sup>(21)</sup>, siendo por ello un método recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>(22)</sup>. Este método hace la identificación mediante la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas miniaturizadas con determinados paneles de reacciones bioquímicas. “Este equipo realiza la identificación ya que es capaz de detectar la utilización de los diversos sustratos por método colorimétrico. La sensibilidad antimicrobiana se lleva a cabo en forma similar a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, siglas en inglés)”<sup>(4)</sup>.

#### IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS DE FENOTIPIACIÓN Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS:

##### BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO:

Es preciso tener en cuenta “el grado de hidrólisis frente a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, ya que este puede variar según el tipo de BLEE y el nivel de producción, pudiendo aparecer sensibles in vitro a algunos de estos antibacterianos”<sup>(2)</sup>; por este motivo, durante muchos años se han buscado consensos para determinar la

manera de cómo deben ser informados estos casos. Es así, que “antes del año 2010 el CSLI recomendaba informar las cepas con fenotipo de BLEE como resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam indistintamente del valor de la CMI o del halo de inhibición mientras que el EUCAST recomendaba interpretar como intermedio un resultado sensible y como resistente un resultado intermedio”<sup>(2)</sup>.

En el año 2010 fueron modificados los puntos de corte para informar la sensibilidad frente a cefalosporinas y monobactámicos (aztreonam) basándose en estudios de farmacocinética - farmacodinamia y efectuaron una nueva recomendación, que ante los casos de cultivos BLEE (+), se proceda a informar la sensibilidad in vitro independientemente del mecanismo de resistencia. Empero, a pesar de la disminución de los puntos de corte, que al parecer brindan una buena predicción de la evolución clínica al tratamiento, aún existe controversia sobre el comportamiento de dicha sensibilidad en el foco de infección. Por ello, es preciso tener en cuenta diversos criterios epidemiológicos de acuerdo a la experiencia de cada centro, siendo preciso realizar estudios clínicos que aseguren la eficacia terapéutica de estos antimicrobianos al tratar infecciones por bacterias con expresión de betalactamasas de espectro extendido en diferentes situaciones clínicas.

#### BETALACTAMASAS TIPO AmpC:

El CASFM (Comité de Antibiogramas de la Sociedad Francesa de Microbiología) hace la siguiente recomendación, “que si las pruebas de sensibilidad antimicrobiana indican que el aislado presenta sensibilidad disminuida o resistencia a algunas de las cefalosporinas de tercera generación se informen todas ellas como resistentes (si presentan sensibilidad intermedia) o con sensibilidad intermedia (si son sensibles), independientemente de que el microorganismo produzca una AmpC cromosómica o una AmpC plasmídica”<sup>(2)</sup>. En estos casos se recomienda el uso de antibióticos alternativos a las cefalosporinas de 3° generación

para tratar infecciones por especies AmpC (+), aunque aún no existen criterios unificados sobre esta recomendación.

#### CARBAPENEMASAS:

“Los microorganismos productores de carbapenemasas suelen tener un perfil multirresistente que incluye los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol, circunstancia que restringe sus posibilidades terapéuticas. Este hecho es debido a que en muchos de los casos, los determinantes genéticos que codifican las carbapenemasas están presentes en integrones, siendo relativamente frecuente la presencia de genes de resistencia a aminoglucósidos (codifican enzimas modificantes de aminoglucósidos o metilasas) o trimetoprin (codifican dihidrofolato reductasas) y su inherente relación con genes de resistencia a sulfamidas, al igual que genes de resistencia transferibles (qnr, aac(6’)-Ib-cr, qepA) o mutaciones en las topoisomerasas que afectan a la actividad de la quinolonas”<sup>(2)</sup>. Existen fármacos como la tigeciclina y la colistina, consideradas como opciones terapéuticas alternativas pero es necesario que sea comprobada la sensibilidad a estos mediante un antibiograma ya que las enterobacterias con este tipo de betalactamasas pueden ser igualmente resistentes a estos dos últimos. Y en caso de infecciones urinarias la fosfomicina y nitrofurantoína están recomendadas, aunque de igual forma debe ser guiada por el antibiograma y su interpretación por los puntos de corte correspondientes.

#### ENTEROBACTERIAS PATÓGENAS Y SU ASOCIACIÓN A ITU:

De acuerdo a todo lo ya descrito sobre las enterobacterias y sus mecanismos de resistencias, es importante mencionar a grandes rasgos los patógenos más importantes pertenecientes a este grupo y las infecciones más prevalentes causadas por estos microorganismos, las cuales van desde infecciones del tracto digestivo causando diarreas (E.

coli, Salmonella, Yersinia enterocolítica, Shigella), en el aparato respiratorio ocasionando neumonías (Klebsiella, Enterobacter, Serratia, E. coli), hasta nivel sistémico ocasionando bacteriemias (E. Coli (primero en incidencia), Klebsiella (segundo en incidencia), seguidos de Serratia, Proteus mirabilis y en pacientes inmunodeprimidos Salmonella).

De forma especial, describiremos la infección del tracto, ya que “es el sitio de infección más común producido por estos patógenos”<sup>(5)</sup>, siendo E. coli el patógeno más frecuente. Además, cabe señalar que estas infecciones son mucho más frecuente en mujeres aunque en algunos casos existen factores importantes del huésped como son la obstrucción del flujo urinario normal (hipertrofia prostática, anomalías congénitas, etc.) o la presencia de un cuerpo extraño (sondaje vesical), involucrados en la infección urinaria complicada, causada por E. coli o por cualquier otra bacteria como Klebsiella, sobretodo adquirida en el hospital o en pacientes debilitados por enfermedades subyacentes, Enterobacter, Serratia, Proteus en aquellos con catéteres, anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario y Citrobacter asociado a catéter.

#### INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO INTRAHOSPITALARIA O ASOCIADA A CUIDADOS SANITARIOS:

Se considera de esta manera a toda infección urinaria no presente en el momento del ingreso al hospital y que se desarrolla después de 48 horas de estancia hospitalaria. “La Infección del Tracto Urinario (ITU) nosocomial está asociada en el 80% al uso de sonda urinaria, seguida por manipulaciones genitourinarias como cirugías en un 20%”<sup>(6)</sup>. Siendo la frecuencia de uso de sonda mayor en aquellos pacientes en unidad de cuidados intensivos que en aquellos que se encuentran en pabellones de hospitalización; y aunque esta en la actualidad ha disminuido su frecuencia como causa de IITUs intrahospitalarias gracias a los nuevos sistemas cerrados, siguen siendo una de las causas más frecuentes de infección urinaria en los nosocomios; siendo por ellos que la infección

del tracto urinario es de gran importancia por ser un problema de salud pública debido a su alta frecuencia y morbilidad que ocasiona como las bacteriemias.

Por otro lado, “los pacientes portadores de SU son un importante reservorio de microorganismos multirresistentes, entre los que se incluyen los gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tanto en el hospital como en la comunidad, lo cual dificulta su tratamiento empírico si la infección urinaria (IU) es grave”<sup>(7)</sup>. Existen algunos factores de riesgo que se deben tomar en cuenta en pacientes con ITU nosocomial que pueden predisponer a la infección por E. coli BLEE (+) como: mayor duración del ingreso, sonda urinaria, uso reciente de quinolonas y cefalosporinas. Con respecto a las manifestaciones clínicas, vamos a considerar dos escenarios: la clínica en el paciente no sondado y en aquellos que presentan sonda urinaria.

Manifestaciones clínicas en pacientes con sonda urinaria:

La cistitis se puede presentar en aquellas personas portadoras de sonda urinaria de corta duración y sin enfermedad urológica previa; y una vez retirada la misma inician los síntomas urinarios sin fiebre ni dolor lumbar. Por el contrario; en los pacientes portadores de sonda permanente, la cistitis aislada es poco frecuente, pues mayormente se ve compromiso del tracto urinario superior. Y existen casos especiales como por ejemplo los pacientes de la tercera edad, y particularmente aquellos con lesión medular, que no manifiestan síntomas clásicos como la disuria, polaquiuria y urgencia miccional. Aunque existen algunas signos que en ocasiones pueden ser un dato importante bajo el contexto de un paciente con lesión medular para sospechar de ITU, siendo estos el aumento de la espasticidad o signos de disreflexia como diaforesis o malestar abdominal, incluso la inquietud que pueden manifestar.

“Más difícil es establecer el valor clínico de una orina maloliente (debido a la transformación de la urea en amonio por la acción de las ureasas que producen determinadas bacterias) como signo guía de una IU, ya que no todos los pacientes con una orina maloliente tienen una ITU sintomática, ni todos los pacientes con ITU sintomática tienen una orina maloliente”<sup>(8)</sup>.

Es importante considerar, en todo varón con ITU asociada a sondaje, la exploración en busca de supuración periuretral, un signo de infección de las glándulas periuretrales o de prostatitis, o de signos sugestivos de orquiepididimitis. “Por otro lado, la presencia de «molestias urinarias» en forma de síndrome miccional, dolor o irritación en el pene o la vagina son tan frecuentes en el paciente sondado sin IU (hasta en el 60% de los casos), a causa de la propia irritación que causa la sonda, que son de

secundarias a una IU sintomática”<sup>(20)</sup>. “Es preciso tener en cuenta que en un paciente sondado con bacteriuria asintomática, la presencia de piuria es tan frecuente que carece de valor predictivo de infección clínica”<sup>(2)</sup>. Pero sí podemos considerar para bacteriuria asintomática los criterios clínicos y de laboratorio del CDC de Atlanta como: Portador de catéter urinario 7 días antes de la toma del cultivo más Urocultivo positivo > 10<sup>5</sup> UFC /ml con no más de 2 microorganismos más ausencia de síntomas (fiebre (>38°C), disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico).

Diagnóstico:

Para confirmar el diagnóstico, se requiere de un examen de orina, en el cual debe evidenciarse piuria, es decir leucocitos mayor o igual a 5 por campo, y como criterio fundamental la evidencia de un urocultivo positivo bajo el contexto de un paciente con sintomatología urinaria. El grado de piuria no es un criterio para diferenciar entre paciente con ITU sintomática o asintomática, en aquel paciente con cateterización corta, prolongada o intermitente; por lo que tiene valor diagnóstico bajo o escaso. Por el contrario, ante un paciente con síntomas urinarios, la

ausencia de piuria nos debe hacer sospechar un diagnóstico distinto al de ITU.

Dada la etiología diversa y variable; así como la susceptibilidad antibiótica, es importante realizar un urocultivo previo al inicio del tratamiento antibiótico, ante cualquier caso de ITU; teniendo en cuenta que se habla resultado positivo cuando el un recuento es superior  $10^5$  UFC/ml (en muestras recolectadas por chorro medio). “En el paciente con cateterismo corto el urocultivo se ha de recoger sin abrir el circuito cerrado, puncionado la sonda o bien el dispositivo pertinente. En el paciente con cateterismo permanente se recomienda recambiar la sonda y posteriormente realizar el urocultivo para evitar la contaminación por microorganismos presentes en el interior del biofilm. Nunca debe realizarse urocultivo a partir de orina recogida de la bolsa recolectora”<sup>(6)</sup>; y que ante el hallazgo de más de un microorganismo, este debe ser interpretado de forma cuidadosa y bajo el contexto de cada paciente, ya que se puede tratar de una contaminación en un paciente no portador de sonda vesical; no siendo así en los cateterizados de forma permanente, ya que en este tipo de pacientes, usualmente la infección del tracto urinario es polimicrobiana. Por ello, el diagnóstico definitivo de una ITU en el paciente sondado requiere una evaluación clínica cuidadosa para descartar otros posibles focos de infección.

Manifestaciones clínicas en pacientes sin sonda urinaria:

Existen criterios que definen a una ITU-IH, no específicamente asociados a sonda urinaria, que son los criterios clínicos y de laboratorio del CDC de Atlanta. Se considera que un paciente presenta ITU-IH sintomática en el caso que presente por lo menos uno de los siguientes síntomas: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico más un urocultivo positivo ( $> 10^5$  UFC/ml). O de lo contrario, presentar dos de los siguientes síntomas: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico más uno de los siguientes hallazgos:  $10^3$  PMN/ml o  $>3$  leucocitos/campo de 400

en orina no centrifugada, gram positivo en orina o 2 urocultivos positivos al mismo germen con  $>10^2$  UFC/ml. Se deben tomar en cuenta además aquellos casos de bacteriuria asintomática en aquellos pacientes con más de dos cultivos positivos con  $> 10^5$  UFC/ml para el mismo microorganismo con no más de 2 microorganismos más ausencia de los síntomas antes mencionados, todo esto en ausencia de sonda urinaria los 7 días antes de la toma del primer cultivo positivo.

#### TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO- INTRAHOSPITALARIO:

Para una actitud terapéutica adecuada, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones: “La gravedad de las manifestaciones clínicas que presente el paciente, en el o los microorganismos más probables (la administración previa de cefalosporinas favorece la infección por enterococo), y en el o los patrones de resistencia de los principales microorganismos involucrados en la ITU”<sup>(9)</sup>.

Por ello es necesario hacer hincapié en aquellos antibióticos que hayan sido recientemente administrados. “Se ha demostrado que la utilización de un determinado antibiótico en los 1-2 meses previos aumenta significativamente la posibilidad de una ITU por un microorganismo resistente al mismo”<sup>(9)</sup>. Por último, se debe considerar el antecedente de una colonización y/o infección previa por bacterias resistentes. Además de diferenciar si se trata de una bacteriuria asintomática, una ITU baja (cistitis) o de una alta (pielonefritis) e incluso si estamos frente a una urosepsis; sobretodo en aquellos pacientes portadores de sonda vesical. Como ya se habíamos mencionado, para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, debemos considerar terapias alternativas que sean efectivas contra patógenos dependiendo de su resistencia y/o sensibilidad; es así que dentro del capítulo 10 del libro “Infección del tracto Urinario” de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, el autor Jesús Rodríguez Baño recomienda

Piperacilina-tazobactam como una opción a valorar en centros con baja resistencia a este fármaco; ya que dentro de un estudio observacional realizado por él y un grupo de expertos evidenciaron que “la mortalidad de los pacientes tratados con este fármaco (y también con amoxicilina-clavulánico) en comparación con las carbapenemas no era distinta, siempre que la cepa fuera sensible y se usaran dosis convenientemente altas (4 gramos cada 6 horas; probablemente sería similar si se usaran 4 gramos cada 8 horas en perfusión de 3-4 horas)”<sup>(10)</sup>. Otro grupo de fármacos de gran importancia son los aminoglucósidos, siendo Amikacina un fármaco a considerar en la sepsis urinaria, y afirma el autor además que probablemente puede administrarse inicialmente junto con una cefalosporina a muchos pacientes bien seleccionados, como una manera de evitar el uso excesivo de carbapenems.

## **2.3 HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio descriptivo, este trabajo no cuenta con hipótesis.

## **2.4 VARIABLES**

### **VARIABLE PRINCIPAL**

- Fenotipo de betalactamasas

Indicadores:

- Betalactamasas de espectro ampliado
- Betalactamasas de espectro extendido
- Betalactamasas de tipo AmpC
- Carbapenemasas

### **VARIABLES SECUNDARIAS**

- Especies de enterobacterias gramnegativas

Indicadores:

Escherichia Coli

Klebsiella Pneumoniae  
Pseudomonas aeruginosa  
Proteus mirabilis  
Providencia sp.  
Morganella morganii  
Citrobacter freundii  
Serratia mercescens  
Acinetobacter baumannii  
Otras bacterias

- Sensibilidad antibiótica  
Indicadores:  
Sensibilidad a Amikacina  
Sensibilidad a Gentamicina  
Sensibilidad a Ciprofloxacino  
Sensibilidad a Cotrimoxazol

## **2.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS**

- Infección urinaria intrahospitalaria: Infección urinaria no presente en el momento del ingreso al hospital y que se desarrolla después de 48 horas de estancia hospitalaria.
- Betalactamasas: enzimas que confieren resistencia ante la acción de antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas, monobactamicos y carbapenémicos que caracterizan a las bacterias gramnegativas.
- Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA): enzimas que confieren resistencia a cefalosporinas de 1° y 2° generación.
- Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): enzimas que confieren resistencia a cefalosporinas de 1, 2, 3 y hasta 4° generación.
- Carbapenemasas: Enzimas que confieren resistencia a carbapenems.

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

### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

Este estudio es observacional, ya que no existirá intervención o manipulación de los datos por parte del investigador.

La investigación es de enfoque cuantitativa, con un tipo de estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Es cuantitativo porque se basa en el análisis de datos numéricos, lo que permitirá arrojar datos estadísticos. El tipo de estudio es descriptivo porque pretende detallar las características de las betalactamasas en enterobacterias gramnegativas asociadas a ITU en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Es retrospectivo porque se tomó datos del registro del servicio de infectología del período comprendido entre el año 2012 y 2016.

### **3.2 ÁREA DE ESTUDIO**

Servicios de hospitalización del hospital Arzobispo Loayza.

### **3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población que se consideró en este estudio fueron todos los resultados obtenidos de la base del servicio de infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza correspondiente a los antibiogramas de los urocultivos positivos de los pacientes hospitalizados en dicho nosocomio entre los años 2012 y 2016.

### **3.4 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La técnica de recolección de datos para este estudio, será un análisis documental, ya que se recogerán datos de fuentes secundarias como la base de datos del servicio de infectología del HNAL que consiste en un software en donde se encuentra toda la información de los antibiogramas de los Urocultivos (+) obtenidos por el sistema automatizado VITEK 2.

Como instrumento de recolección de datos, se utilizará una hoja de recolección de datos, que consta de tres partes cada una de ellas con opciones múltiples, ya que en el primer ítem se considerará a las especies de enterobacterias, el segundo corresponde a los 4 fenotipos de betalactamasas hallados y en el tercero se encuentran 4 tipos de antibióticos distintos, que serán llenados de acuerdo a la sensibilidad hallada en el antibiograma en cada muestra identificada.

### **3.5 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Observación directa de la base de datos del servicio de infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### **3.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos obtenidos, consignados en las ficha de recolección de datos fueron procesados y analizados a través del programa SPSS 24; siendo posteriormente agrupados en categorías según el número de observaciones en cada una de ellas; expresados finalmente mediante distribución de frecuencias y porcentajes de acuerdo a los objetivos planteados.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS

#### FENOTIPO DE BETALACTAMASAS

**TABLA N° 01: PREVALENCIA DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO AMPLIADO**

		Frecuencia BLEA	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	647	69.6	69.6
	SI	283	30.4	100
	Total	930	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N° 02: PREVALENCIA DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO**

		Frecuencia BLEE	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	360	38.7	38.7
	SI	570	61.3	100
	Total	930	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N° 03: PREVALENCIA DE  
BETALACTAMASAS DE TIPO AmpC**

		Frecuencia AmpC	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	911	98	98
	SI	19	2	100
	Total	930	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N° 04: PREVALENCIA DE  
BETALACTAMASAS DE TIPO CARBAPENEMASA**

		Frecuencia Carbapenemasa	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	881	94.7	94.7
	SI	49	5.3	100
	Total	930	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** Se puede identificar la presencia de los 4 fenotipos de betalactamasas, siendo la de mayor prevalencia la betalactamasa de espectro extendido con un 61.3%; cifra relevante, ya que esta es de gran implicancia clínica por lo que produce, la disminución o falla terapéutica a los antibióticos comúnmente utilizados como la ceftriaxona, lo cual se traduce en una mayor estancia hospitalaria y morbimortalidad. Por otro lado tenemos que el fenotipo de betalactamasa menos prevalente es la de tipo AmpC con un 2%, que aunque clínicamente presenta la misma importancia, esta cifra es poco significativa.

**TABLA N°05: PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS DE ACUERDO A ESPECIES**

	ESPECIES	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	1%	1%	1%
	<i>Citrobacter freundii</i>	10	1%	1%	2%
	<i>Escherichia coli</i>	646	70%	70%	71%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	115	12%	12%	84%
	<i>Morganella morgannii</i>	12	1%	1%	85%
	Otros	20	2%	2%	87%
	<i>Proteus mirabilis</i>	38	4%	4%	91%
	<i>Providencia</i>	8	1%	1%	92%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67	7%	7%	99%
	<i>Serratia marcescens</i>	8	1%	1%	100%
	Total	930	100%	100%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** De las especies de enterobacterias aisladas en los urocultivos de los pacientes hospitalizados en el hospital Arzobispo Loayza, se observa que la especie más prevalente es *Escherichia coli* con un 70%, lo cual corresponde a los datos conocidos a nivel mundial, nacional y regional; ya que es el microorganismo predominante en este tipo de infecciones, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, coincidiendo con lo observado en este estudio; siendo la prevalencia para esta especie 12% del total.

**TABLA N°06: PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO AMPLIADO**

ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO		BLEA		Total
		NO	SI	
Acinetobacter baumannii	Recuento	6	0	6
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	0.90%	0.00%	0.60%
Citrobacter freundii	Recuento	10	0	10
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	1.50%	0.00%	1.10%
Escherichia coli	Recuento	366	280	646
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	56.70%	43.30%	100.00%
	% dentro de BLEA	56.60%	98.90%	69.50%
Klebsiella pneumoniae	Recuento	112	3	115
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	97.40%	2.60%	100.00%
	% dentro de BLEA	17.30%	1.10%	12.40%
Morganella morganii	Recuento	12	0	12
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	1.90%	0.00%	1.30%
Otros	Recuento	20	0	20
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	3.10%	0.00%	2.20%
Proteus mirabilis	Recuento	38	0	38
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	5.90%	0.00%	4.10%
Providencia	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	1.20%	0.00%	0.90%
Pseudomonas aeruginosa	Recuento	67	0	67
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	10.40%	0.00%	7.20%
Serratia marcescens	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEA	1.20%	0.00%	0.90%
<b>Total</b>	Recuento	647	283	930
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	69.60%	30.40%	100.00%
	% dentro de BLEA	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°07: PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO**

ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO		BLEE		Total
		NO	SI	
Acinetobacter baumannii	Recuento	6	0	6
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEE	1.70%	0.00%	0.60%
Citrobacter freundii	Recuento	6	4	10
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	60.00%	40.00%	100.00%
	% dentro de BLEE	1.70%	0.70%	1.10%
Escherichia coli	Recuento	228	418	646
	% dentro de BLEE	63.30%	73.30%	69.50%
Klebsiella pneumoniae	Recuento	30	85	115
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	26.10%	73.90%	100.00%
	% dentro de BLEE	8.30%	14.90%	12.40%
Morganella morganii	Recuento	2	10	12
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	16.70%	83.30%	100.00%
	% dentro de BLEE	0.60%	1.80%	1.30%
Otros	Recuento	15	5	20
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	75.00%	25.00%	100.00%
	% dentro de BLEE	4.20%	0.90%	2.20%
Proteus mirabilis	Recuento	19	19	38
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	50.00%	50.00%	100.00%
	% dentro de BLEE	5.30%	3.30%	4.10%
Providencia	Recuento	7	1	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	87.50%	12.50%	100.00%
	% dentro de BLEE	1.90%	0.20%	0.90%
Pseudomonas aeruginosa	Recuento	39	28	67
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	58.20%	41.80%	100.00%
	% dentro de BLEE	10.80%	4.90%	7.20%
Serratia marcescens	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de BLEE	2.20%	0.00%	0.90%
<b>Total</b>	Recuento	360	570	930
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	38.70%	61.30%	100.00%
	% dentro de BLEE	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°08: PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE TIPO AmpC**

ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO		AmpC		Total
		NO	SI	
Acinetobacter baumannii	Recuento	6	0	6
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	0.70%	0.00%	0.60%
Citrobacter freundii	Recuento	9	1	10
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	90.00%	10.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	1.00%	5.30%	1.10%
Escherichia coli	Recuento	635	11	646
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	98.30%	1.70%	100.00%
	% dentro de AmpC	69.70%	57.90%	69.50%
Klebsiella pneumoniae	Recuento	115	0	115
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	12.60%	0.00%	12.40%
Morganella morganii	Recuento	12	0	12
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	1.30%	0.00%	1.30%
Otros	Recuento	20	0	20
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	2.20%	0.00%	2.20%
Proteus mirabilis	Recuento	38	0	38
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	4.20%	0.00%	4.10%
Providencia	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	0.90%	0.00%	0.90%
Pseudomonas aeruginosa	Recuento	67	0	67
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	7.40%	0.00%	7.20%
Serratia marcescens	Recuento	1	7	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	12.50%	87.50%	100.00%
	% dentro de AmpC	0.10%	36.80%	0.90%
Total	Recuento	911	19	930
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	98.00%	2.00%	100.00%
	% dentro de AmpC	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°09: PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE TIPO CARBAPENEMASA**

ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO		CARBAPENEMASA		Total
		NO	SI	
Acinetobacter baumannii	Recuento	3	3	6
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	50.00%	50.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	0.30%	6.10%	0.60%
Citrobacter freundii	Recuento	10	0	10
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	1.10%	0.00%	1.10%
Escherichia coli	Recuento	645	1	646
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	99.80%	0.20%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	73.20%	2.00%	69.50%
Klebsiella pneumoniae	Recuento	113	2	115
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	98.30%	1.70%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	12.80%	4.10%	12.40%
Morganella morganii	Recuento	12	0	12
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	1.40%	0.00%	1.30%
Otros	Recuento	19	1	20
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	95.00%	5.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	2.20%	2.00%	2.20%
Proteus mirabilis	Recuento	28	10	38
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	73.70%	26.30%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	3.20%	20.40%	4.10%
Providencia	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	0.90%	0.00%	0.90%
Psuedomonas aeruginosa	Recuento	35	32	67
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	52.20%	47.80%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	4.00%	65.30%	7.20%
Serratia marcescens	Recuento	8	0	8
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	100.00%	0.00%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	0.90%	0.00%	0.90%
Total	Recuento	881	49	930
	% dentro de ESPECIE AISLADA EN UROCULTIVO	94.70%	5.30%	100.00%
	% dentro de CARBAPENEMASA	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** Se puede observar que dentro de las especies de bacterias, la *Escherichia coli* es la que más expresa fenotipos de betalactamasas; expresando fenotipos de BLEA, BLEE y AmpC en el 98,9%; 73,3% y 57,9% de casos respectivamente; siendo los 3 casos mayor al 50%, sobretodo en la producción de BLEE lo cual significa alta probabilidad de falla al tratamiento empírico, además cabe resaltar que este tipo de betalactamasa inicialmente fue descrita en especies de *Klebsiella*; sin embargo es relevante la diferencia de 73.3% de *E.coli* a 14.9% *Klebsiella pneumoniae* en el presente estudio. Por otro lado, la bacteria con mayor prevalencia en expresar betalactamasa tipo carbapenemasa es la *Pseudomonas aeruginosa* representando un 65.3%, siendo la principal bacteria con este mecanismo según describe la literatura. Traduciendo una gran resistencia que abarca casi todos los grupos de betalactámicos, limitando el uso de antibióticos que actúen frente a esa bacteria.

### **SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS**

**TABLA N°10: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A COTRIMOXAZOL**

		SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL		Total	
		SI	NO		
<b>BLEE</b>	NO	Recuento	95	265	360
		% dentro de BLEE	26.40%	73.60%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	60.90%	34.20%	38.70%
	SI	Recuento	61	509	570
		% dentro de BLEE	10.70%	89.30%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	39.10%	65.80%	61.30%
<b>Total</b>	Recuento	156	774	930	
	% dentro de BLEE	16.80%	83.20%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	100.00%	100.00%	100.00%	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA N°11: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A CIPROFOXACINO**

			SENSIBILIDAD A CIPROFOXACINO		Total
			SI	NO	
<b>BLEE</b>	NO	Recuento	230	130	360
		% dentro de BLEE	63.90%	36.10%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFOXACINO	31.20%	67.70%	38.70%
	SI	Recuento	508	62	570
		% dentro de BLEE	89.10%	10.90%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFOXACINO	68.80%	32.30%	61.30%
Total	Recuento	738	192	930	
	% dentro de BLEE	79.40%	20.60%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFOXACINO	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°12: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A GENTAMICINA**

			SENSIBILIDAD A GENTAMICINA		Total
			SI	NO	
<b>BLEE</b>	NO	Recuento	297	63	360
		% dentro de BLEE	82.50%	17.50%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	54.20%	16.50%	38.70%
	SI	Recuento	251	319	570
		% dentro de BLEE	44.00%	56.00%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	45.80%	83.50%	61.30%
Total	Recuento	548	382	930	
	% dentro de BLEE	58.90%	41.10%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°13: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS BLEE (+) A AMIKACINA**

		SENSIBILIDAD A AMIKACINA		Total	
		SI	NO		
<b>BLEE</b>	NO	Recuento	336	24	360
		% dentro de BLEE	93.30%	6.70%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	45.70%	12.30%	38.70%
	SI	Recuento	399	171	570
		% dentro de BLEE	70.00%	30.00%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	54.30%	87.70%	61.30%
Total	Recuento	735	195	930	
	% dentro de BLEE	79.00%	21.00%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** Se puede observar que de dentro los antibióticos utilizados como alternativa terapéutica para ITU complicada, las enterobacterias BLEE (+) presentan mayor sensibilidad a Ciprofloxacino (89.1%) y dentro de los aminoglicósidos se observa una mayor sensibilidad a Amikacina en el 70% de casos.

Para los demás fármacos estudiados, la sensibilidad no llega ni al 50%, siendo de 44% para Gentamicina y de 10.7% para Cotrimoxazol, por lo que la tasa de falla terapéutica con el uso de estos dos últimos puede ser llegar a ser alta.

**SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AmpC (+) A OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS**

**TABLA N°14: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS AmpC (+) A COTRIMOXAZOL**

		SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL		Total	
		SI	NO		
<b>AmpC</b>	NO	Recuento	155	756	911
		% dentro de AmpC	17.00%	83.00%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	99.40%	97.70%	98.00%
	SI	Recuento	1	18	19
		% dentro de AmpC	5.30%	94.70%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	0.60%	2.30%	2.00%
Total	Recuento	156	774	930	
	% dentro de AmpC	16.80%	83.20%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°15: SENSIBILIDAD D ENTEROBACTERIAS AmpC (+) A CIPROFLOXACINO**

		SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO		Total	
		SI	NO		
<b>AmpC</b>	NO	Recuento	729	182	911
		% dentro de AmpC	80.00%	20.00%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	98.80%	94.80%	98.00%
	SI	Recuento	9	10	19
		% dentro de AmpC	47.40%	52.60%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	1.20%	5.20%	2.00%
Total	Recuento	738	192	930	
	% dentro de AmpC	79.40%	20.60%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°16: SENSIBILIDAD D ENTEROBACTERIAS AmpC (+) A GENTAMICINA**

		SENSIBILIDAD A GENTAMICINA		Total	
		SI	NO		
<b>AmpC</b>	NO	Recuento	535	376	911
		% dentro de AmpC	58.70%	41.30%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	97.60%	98.40%	98.00%
	SI	Recuento	13	6	19
		% dentro de AmpC	68.40%	31.60%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	2.40%	1.60%	2.00%
Total	Recuento	548	382	930	
	% dentro de AmpC	58.90%	41.10%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°17: SENSIBILIDAD D ENTEROBACTERIAS AmpC (+) A AMIKACINA**

		SENSIBILIDAD A AMIKACINA		Total	
		SI	NO		
<b>AmpC</b>	NO	Recuento	717	194	911
		% dentro de AmpC	78.70%	21.30%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	97.60%	99.50%	98.00%
	SI	Recuento	18	1	19
		% dentro de AmpC	94.70%	5.30%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	2.40%	0.50%	2.00%
Total	Recuento	735	195	930	
	% dentro de AmpC	79.00%	21.00%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** Se observa que dentro de los antibióticos estudiados, las enterobacterias que expresan betalactamasa de tipo AmpC presentan mayor sensibilidad a los aminoglucósidos como Amikacina (94.7%) y Gentamicina (68.4%) y sensibilidad menor al 50% para Ciprofloxacino, siendo esperable ya que las bacterias con este tipo de betalactamasas, presentan también mutación a nivel de las porinas pudiendo llegar su nivel de resistencia incluso al 60% según lo documentado.

**SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS**

**TABLA N°18: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA (+) A COTRIMOXAZOL**

		SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL		Total	
		SI	NO		
<b>CARBAPENEMASA</b>	NO	Recuento	124	757	881
		% dentro de CARBAPENEMASA	14.10%	85.90%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	79.50%	97.80%	94.70%
	SI	Recuento	32	17	49
		% dentro de CARBAPENEMASA	65.30%	34.70%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	20.50%	2.20%	5.30%
Total	Recuento	156	774	930	
	% dentro de CARBAPENEMASA	16.80%	83.20%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A COTRIMOXAZOL	100.00%	100.00%	100.00%	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**TABLA N°19: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS  
CARBAPENEMASA (+) A CIPROFLOXACINO**

		SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO		Total	
		SI	NO		
<b>CARBAPENEMASA</b>	NO	Recuento	693	188	881
		% dentro de CARBAPENEMASA	78.70%	21.30%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	93.90%	97.90%	94.70%
	SI	Recuento	45	4	49
		% dentro de CARBAPENEMASA	91.80%	8.20%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	6.10%	2.10%	5.30%
Total	Recuento	738	192	930	
	% dentro de CARBAPENEMASA	79.40%	20.60%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINO	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°20: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS  
CARBAPENEMASA (+) A GENTAMICINA**

		SENSIBILIDAD A GENTAMICINA		Total	
		SI	NO		
<b>CARBAPENEMASA</b>	NO	Recuento	512	369	881
		% dentro de CARBAPENEMASA	58.10%	41.90%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	93.40%	96.60%	94.70%
	SI	Recuento	36	13	49
		% dentro de CARBAPENEMASA	73.50%	26.50%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	6.60%	3.40%	5.30%
Total	Recuento	548	382	930	
	% dentro de CARBAPENEMASA	58.90%	41.10%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (G)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**TABLA N°21: SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS  
CARBAPENEMASA (+) A AMIKACINA**

		SENSIBILIDAD A AMIKACINA		Total	
		SI	NO		
<b>CARBAPENEMASA</b>	NO	Recuento	691	190	881
		% dentro de CARBAPENEMASA	78.40%	21.60%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	94.00%	97.40%	94.70%
	SI	Recuento	44	5	49
		% dentro de CARBAPENEMASA	89.80%	10.20%	100.00%
		% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	6.00%	2.60%	5.30%
Total	Recuento	735	195	930	
	% dentro de CARBAPENEMASA	79.00%	21.00%	100.00%	
	% dentro de SENSIBILIDAD A AMINOGLICÓSIDOS (A)	100.00%	100.00%	100.00%	

Fuente: Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:** Se puede observar que de dentro los antibióticos utilizados como alternativa terapéutica para ITU complicada, las enterobacterias Carbapenemasa (+) aisladas en los urocultivos de los pacientes hospitalizados en los distintos servicios del hospital Arzobispo Loayza presentan alta sensibilidad a Ciprofloxacino (91.8%) y a ambos aminoglicósidos: Amikacina 89.8% y Gentamicina 73.5%.

#### **4.2 DISCUSIÓN:**

1. Dentro del presente estudio, se identificó la presencia de 4 fenotipos de betalactamasas (BLEA, BLEE, AmpC y Carbapenemasa) con una prevalencia de 30, 4%; 61.3%; 2% y 5.3% respectivamente. Siendo las cifras considerables en los dos primeros casos; muy similar al estudio realizado en el Departamento de Microbiología Clínica del Instituto "Pedro Kourí" entre los años 2010 y 2011 en La Habana-Cuba donde

identificaron 3 fenotipos de betalactamasas, siendo el fenotipo más frecuente coincidentemente las BLEE con un 22,2%, seguida de las carbapenemasas 3,9% con menor prevalencia de las de tipo AmpC con un 2,1 %<sup>(15)</sup>. Además en otro estudio realizado en 9 regiones de EE.UU en el año 2014 por Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, y col; se identificaron 2 o más genes de betalactamasas con una alta prevalencia, llegando al 63% de los cultivos aislados, estos fenotipos identificados como no BLEE, BLEE y las carbapenemasas<sup>(25)</sup>.

2. Dentro de las especies de enterobacterias aisladas en los urocultivos, *Escherichia coli* fue la más prevalente con una prevalencia del 70% seguida por *Klebsiella pneumoniae* (12%); similar a los resultados obtenidos por Claudia Patricia Orrego-marin, y colaboradores, en un estudio realizado en 1959 pacientes atendidos en una institución prestadora de servicio de tercer nivel realizado durante los años 2011 y 2012 en Medellín –Colombia, donde la prevalencia para *E.coli* fue la más alta con 69%<sup>(16)</sup>, reafirmando este comportamiento epidemiológico con lo descrito en un estudio realizado en el departamento de microbiología de la Clínica del Instituto "Pedro Kourí" entre los años 2010 y 2011 en La Habana Cuba donde se aislaron 623 muestras positivas para *E.coli*, 159 con *Klebsiella pneumoniae*, 155 de *P. aeruginosa* y 95 de *Enterobacter* spp<sup>(15)</sup>. Del mismo modo, en un estudio nacional realizado en el año 2014 en el hospital nacional Arzobispo Loayza por Callupe Huamán Gabriel Alonso reportó como bacteria más prevalente en los urocultivos estudiados a la *E.coli*<sup>(14)</sup>.
3. Dentro de los fenotipos de betalactamasas hallados, tenemos que la bacteria con mayor expresión de estas es *Escherichia coli*, siendo BLEA (+), BLEE(+) y AmpC (+) en el 98,9%; 73,3% y 57,9% de casos respectivamente; datos que difieren de una revisión sistemática del 2013 en América Latina donde se reportó a *Klebsiella pneumoniae* como la bacteria con mayor producción de betalactamasa de espectro extendido

(58%) frente a un 32% para E.coli<sup>(12)</sup>. Aunque en un estudio realizado en hospitales del sudeste de EE.UU publicado en el 2016 identificaron una mayor prevalencia de E. coli BLEE (+) en muestras obtenidas del tracto urinario en un 61% frente a 52% Klebsiella pneumoniae BLEE (+), con una diferencia estadísticamente significativa(  $p < .0001$ ). Además identificaron un incremento en la prevalencia de E.coli BLEE (+) del 65% (2009) a 77% (2014), mientras que la prevalencia de K. pneumoniae BLEE (+) se mantuvo constante en el tiempo<sup>(18)</sup>.

Por otro lado, se identificó dentro de las bacterias Carbapenemasa (+) a Pseudomonas aeruginosa en un 65.3% de casos; coincidiendo como especie prevalente en la expresión de este tipo de betalactamasa con los resultados de un estudio realizado en el Departamento de Microbiología Clínica del Instituto "Pedro Kourí" en La Habana-Cuba entre los años 2010 y 2011 donde la prevalencia para las carbapenemasas fue del 3,9% siendo la bacteria identificada en el 87.9% Pseudomonas aeruginosa<sup>(15)</sup>.

4. Se puede observar que de dentro los antibióticos utilizados como alternativa terapéutica para ITU complicada, las enterobacterias BLEE (+) presentan mayor sensibilidad a Ciprofloxacino (89.1%) y dentro de los aminoglicósidos a Amikacina en el 70% de casos. Aunque en una revisión publicada en la última actualización (27 de julio del 2017) del UptoDate realizada por L Silvia Munoz-Price, MD, PhD describe una alta resistencia que supera la media en el caso de las quinolonas y los aminoglicósidos<sup>(37)</sup>. Por el contrario los resultados obtenidos por Claudia Patricia Orrego-marin, y colaboradores, en un estudio realizado en 1959 pacientes atendidos en una institución prestadora de servicio de tercer nivel realizado durante los años 2011 y 2012 en Medellín –Colombia mostraron un 61 % de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol (similar a la baja sensibilidad hallada en nuestro estudio para este fármaco 10.7%) y un 42% de resistencia para ciprofloxacino <sup>(16)</sup>, lo que traduce una sensibilidad mayor al 50% para Ciprofloxacino, aunque no tan alta como

la hallada en nuestro estudio. Por otro lado, en un estudio descriptivo de corte transversal realizado en el Hospital Imam Reza (Irán) de mayo de 2011 a julio de 2012, el cual incluyó 200 aislamientos clínicos de *E. coli* recolectados tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados donde se identificó fenotípicamente 85 (42.5%) *E. coli* BLEE (+), siendo el 72,9% de estas muestras provenientes de urocultivos; obteniendo finalmente por el método de difusión en disco que el 43% de estos aislamientos BLEE (+) eran resistentes también a ciprofloxacino<sup>(27)</sup>.

5. Dentro de las enterobacterias productoras de betalactamasas de tipo AmpC, aisladas en los urocultivos del presente estudio, se identificó que estas presentan una alta sensibilidad a aminoglicósidos siendo del 94.7% de casos AmpC(+) sensibles a Amikacina y 68.4% a Gentamicina; además se observó una sensibilidad menor al 50% para Ciprofloxacino, siendo esperable ya que las bacterias con este tipo de betalactamasas, presentan también mutación a nivel de las porinas pudiendo llegar su nivel de resistencia incluso al 60% según lo documentado<sup>(28)</sup>.
6. Se puede observar que dentro de los antibióticos estudiados, las enterobacterias Carbapenemasa (+) aisladas en los urocultivos del presente trabajo, presentan una alta sensibilidad a Ciprofloxacino (91.8%) y a ambos aminoglicósidos: Amikacina 89.8% y Gentamicina 73.5%. A pesar de lo que refiere la literatura; ya que dentro de las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica del 2011, hacen referencia a que los microorganismos carbapenemasas (+) suelen presentar un perfil de resistencia múltiple que incluye los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol, debido a que en muchos de los casos, los determinantes genéticos que codifican las carbapenemasas están presentes en integrones, siendo relativamente frecuente la presencia de genes de resistencia a dichos antibióticos, restringiendo sus posibilidades terapéuticas<sup>(2)</sup>.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 CONCLUSIONES:

- 1) Se identificó 4 fenotipos de betalactamasas, con resultados considerables siendo dentro de estas la más prevalente la betalactamasa de espectro extendido con un 61.3% de prevalencia seguido de las betalactamasas de espectro ampliado con un 30, 4%, y finalmente las carbapenemasas y AmpC con un 5.3% y 2% respectivamente.
- 2) Dentro de las especies de enterobacterias aisladas se observó que la especie más prevalente fue *Escherichia coli* con un 70%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* con un 12%, *Pseudomonas aeruginosa* 7% y *Proteus mirabilis* en el 4% de casos. Además de cifras equivalentes al 1% para especies como *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* y *Serratia*.
- 3) La expresión de los fenotipos de betalactamasas fue mayor en *Escherichia coli*, ya que de las betalactamsas de espectro ampliado identificadas, el 98,9% fue expresado por esta bacteria; de igual manera en las betalactamasas de espectro extendido y las de tipo AmpC en el 73,3% y 57,9% respectivamente. Por otro lado, la expresión de carbapenemasas fue mayor en *Pseudomonas aeruginosa* ya que se determinó que dicha expresión en el 65.3%.
- 4) Dentro de las enterobacterias BLEE (+) las cuales representan el 61, 3 %, se identificó una alta sensibilidad de estas frente a Ciprofloxacino (89.1%), seguida de un 70% para Amikacina; siendo baja para Gentamicina 44.0% y Cotrimoxazol 10.7%.
- 5) Dentro del total de enterobacterias que expresan betalactamasa de tipo AmpC (2%) se identificó que estas presentaron una mayor sensibilidad a los aminoglucósidos como Amikacina (94.7%) y Gentamicina (68.4%);

disminuyendo dicha sensibilidad para Ciprofloxacino 47.4% y Cotrimoxazol 5.3%.

- 6) En el 5.3% de los casos de enterobacterias Carbapenemasa (+), se evidenció una alta sensibilidad a Ciprofloxacino (91.8%) y a ambos aminoglicósidos: Amikacina 89.8% y Gentamicina 73.5%; siendo esta sensibilidad menor en el caso de Cotrimoxazol 65.3%.

## **5.2 RECOMENDACIONES:**

- 1) Debido a la presencia de los 4 fenotipos de betalactamasas y sobretodo a la alta prevalencia de aquellas de mayor implicancia clínica como las betalactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas; se recomienda realizar estudios que identifiquen los factores de riesgo que conllevan a la infección por este tipo de bacterias resistentes. Además se recomienda el uso limitado de los betalactámicos para disminuir la incidencia de la resistencia bacteriana.
- 2) Con respecto a las enterobacterias aisladas, se identificó una mayor prevalencia en las especies más comunes; aunque debido a la gran variabilidad de especies sigue siendo importante mantener el protocolo ya establecido de realizar el urocultivo, previo inicio de antibioticoterapia; para la identificación exacta del microorganismo, así como su susceptibilidad.
- 3) Debido a la alta prevalencia de E. coli en general y su alto porcentaje de producción de betalactamasas de espectro extendido y de tipo AmpC se recomienda considerar los factores predisponentes para dicha infección y optar por terapias empíricas efectivas contra estas bacterias resistentes, considerando grupos antibióticos alternativos y no necesariamente de mayor espectro; aunque indiscutiblemente el tratamiento siempre debe estar dirigido por el resultado del antibiograma. Por otro lado, el aislamiento de Pseudomonas aeruginosa debe llevar a pensar en una

terapia antibiótica de amplio espectro debido a su alta prevalencia de expresión de carbapenemasas. Además es importante considerar la higiene de manos y protección de barrera del personal de salud para evitar la propagación de estas bacterias resistentes, logrando un efecto en la disminución de la incidencia.

- 4) Según los resultados obtenidos en el presente estudio, una alternativa terapéutica debido a la alta sensibilidad puede ser el uso de Ciprofloxacino o Amikacina, en los casos de sospecha de una infección del tracto urinario por una enterobacteria productora de BLEE, más aún si existe el antecedente de tratamiento previo con cefalosporinas de 3° generación; aunque es importante considerar el resultado del antibiograma en cada cultivo ya que este tipo de bacterias pueden desarrollar resistencia a estos grupos farmacológicos.
- 5) Se puede considerar como posibilidad de opción terapéutica a los aminoglucósidos, siendo el más sensible según nuestro estudio Amikacina, para los casos de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasa tipo AmpC; aunque es importante el conocimiento de la susceptibilidad de cada urocultivo independientemente.
- 6) En el caso de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de carbapenemasa, ciprofloxacino puede ser una buena opción terapéutica, seguida de los aminoglucósidos que mostraron una alta sensibilidad aunque usualmente la infección por este tipo de bacterias conlleva a infecciones más graves que requieren el uso de terapia antibiótica doble, de amplio espectro y sobretodo dirigida de forma individual para cada tipo de paciente; por lo que se recomienda estudios donde comparen la efectividad de estos distintos antibióticos en relación a las características clínicas y gravedad de infección de cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Pinedo Ramírez Yvett, Tello Cebreros lida, Ale Arratea Luz, Herrera Arias Carlos , Martínez Paredes Segundo , Angles Yanqui Eddie , et al. Análisis de la situación de salud 2014. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Oficina de epidemiología y salud ambiental. Lima-Perú. 2015. P.1-102.
- 2) Calvo Jorge, Cantón Rafael, Fernández Cuenca Felipe. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. ISBN-978-84-615-1520-1. P.1-54.
- 3) Cristina Seral García, María Pardos de la Gándara y Francisco Javier Castillo Garcal. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de Escherichia coli y Klebsiella. ELSevier 2010;28(Supl 1):12-18
- 4) Jordá Vargas, Liliana, Vila, Andrea, Lanza, Alejandra, Bonvehi, Pablo, Nazar, Javier, Mikietuk, Analía, Labat, Roxana, Smayevsky, Jorgelina, Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [en línea] 2005, 39 (Enero-Marzo) : [Fecha de consulta: 2 de enero de 2018]. Disponible en: <<http://2fwww.redalyc.org/articulo.oa?id=53522191005>>
- 5) A. Puerta-García y F. Mateos-Rodríguez. Enterobacterias.Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España. Medicine. 2010;10(51):3426-3431
- 6) Carlos Pigrau. Infecciones del tracto urinario nosocomiales.Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Universidad

Autónoma, Barcelona, España. Elsevier España 2012. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(9):614–624

- 7) Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:180–183.
- 8) Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:103–115.
- 9) Rodríguez Baño, Jesús. Infección Urinaria Causada por Enterobacterias Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido. En: Carlos Pigrau, editor. *Infecciones Tracto Urinario*. p. 137-153. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
- 10) Dávila Molina, William. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. Tesis para optar el título de médico cirujano. Lima-Perú. Universidad Ricardo Palma, 2015. P.1-59.
- 11) Albarracin Gabriela, Carluncho Sandra. Relación entre la presencia de infección urinaria y la técnica de colocación de sonda vesical. Córdoba-Argentina. Hospital Infantil Municipal. 2010-2012. p.1-46
- 12) Rocha Claudio, Reynolds Nathanael, Simons Mark. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Revista Peruana Médica Experimental y Salud Pública*. Lima-Perú 2015; 32(1):139-145.

- 13) Paredes Gago, Rolando. Prevalencia de enterobacteriáceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. Tesis de Bachiller. Lima-Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2013. p.61
- 14) Callupe Huamán, Gabriel. Etiología y Sensibilidad Antibiótica de Urocultivos en Población Pediátrica de un Hospital General Peruano. CIMEL 2014; 19(1):25-30.
- 15) García Castellanos Tersilia, Castillo Marshal Arianna, Salazar Rodríguez Daniel. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2014 Mar [citado 2018 Ene 10]; 40( 1 ): 129-135.
- 16) Claudia Patricia Orrego-Marin, Claudia Patricia Henao-Mejia. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. Acta Médica Colombiana 2014; 39 (4), p. 352-358.
- 17) Sánchez Liliana, Ríos Rodrigo, Máttar Salim. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una clínica de Villavicencio, Colombia. Infect. [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jan 2]; 12( 3 ): 193-200. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922008000300004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000300004&lng=en).
- 18) Thaden JT, Fowler VG, DJ Sexton, Anderson DJ. Aumento de la incidencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido en hospitales comunitarios de todo el sudeste de los Estados Unidos. Control de infecciones y epidemiología hospitalaria. 2016; 37 (1): 49-54.

- 19) Miranda García M<sup>a</sup> C.. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. Sanid. Mil. [Internet]. 2013 Dic [citado 2018 Ene 3]; 69( 4 ): 244-248. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712013000400003>.
- 20) Carlos Pigrau. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma, Barcelona, España. Elsevier España 2012. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(9):614–624
- 21) Valenza G, Muller S, Schmitt C, et al. Evaluation of the Vitek 2 AST-N111 card for detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and klebsiella oxytoca compared to esbl etests and combination disk methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(7): 869-872 .
- 22) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. 2007; 25:178.
- 23) Dávila Molina, William. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. Tesis para optar el título de médico cirujano. Lima-Perú. Universidad Ricardo Palma, 2015. p 59
- 24) Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent  $\beta$ -lactamase groups. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):833-838.

- 25) L Silvia Munoz-Price, MD, PhD . Betalactamasas de espectro extendido. UpToDate. David C Hooper, MD, editor. Fecha de consulta: 21 enero 2017. Disponible en:  
[https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-betalactamasas?search=betalactamasas&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H533944167](https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-betalactamasas?search=betalactamasas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H533944167)
- 26) George A. Jacoby. AmpC B-Lactamases. American Society for Microbiology. Clinical microbiology reviews, Jan. 2009, Vol. 22, No. 1 p. 161-182.
- 27) Elnaz Harifi Mood , Zahra Meshkat , Nafiseh Izadi , Maryam Rezaei , Saeid Amel Jamehdar , y Mahboubeh Naderi Nasab. Prevalencia de genes de resistencia a la quinolona entre la Escherichia coli productora de B-Lactamasa de espectro extendido en Mashhad. Irán. Jundishapur J Microbiol . Dic 2015; 8 (12): e16217.
- 28) Romero S, Zalazar M. Morales M, Rojas M. Presencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. Ciencia Ergo Sum. 2011;18(2):164-170.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- Pinedo Ramírez Yvett, Tello Cebreros lida, Ale Arratea Luz, Herrera Arias Carlos , Martínez Paredes Segundo , Angles Yanqui Eddie , et al. Análisis de la situación de salud 2014. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Oficina de epidemiología y salud ambiental. Lima-Perú. 2015. P.1-102.
- Rodríguez Baño, Jesús. Infección Urinaria Causada por Enterobacterias Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido. En: Carlos Pigrau, editor. Infecciones Tracto Urinario. p. 137-153. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
- Dávila Molina, William. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. Tesis para optar el título de médico cirujano. Lima-Perú. Universidad Ricardo Palma, 2015. P.1-59.
- Paredes Gago, Rolando. Prevalencia de enterobacteriáceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. Tesis de Bachiller. Lima-Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2013. p.61
- Marco Rivera-Jacinto, Claudia Rodríguez-Ulloa, Gladys Huayán-Dávila, Pedro Mercado-Martínez. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Enterobacteriaceae aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. Rev Med Hered 22 (2), 2011. P 69 -75
- Valenza G, Muller S, Schmitt C, et al. Evaluation of the Vitek 2 AST-N111 card for detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca*

compared to esbl etests and combination disk methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(7): 869-872.

- Dávila Molina, William. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. Tesis para optar el título de médico cirujano. Lima-Perú. Universidad Ricardo Palma, 2015. p 59

# **ANEXOS**

### ANEXO N° 01: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**TEMA:** EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS EN ENTEROBACTERIAS GRAMNEGATIVAS AISLADAS EN UROCULTIVOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL “ARZOBISPO LOAYZA” LIMA- PERÚ ENTRE LOS AÑOS 2012-2016

<b>VARIABLE PRINCIPAL: FENOTIPO DE BETALACTAMASAS</b>					
<b>INDICADORES</b>	<b>N° DE ITEMS</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>INSTRUMENTO</b>	<b>% DE ITEMS</b>
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO AMPLIADO (BLEA)	10	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)	11	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
BETALACTAMASAS TIPO AmpC	12	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
CARBAPENEMASAS	13	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%

<b>VARIABLE SECUNDARIA: ESPECIES DE ENTEROBACTERIAS GRAMNEGATIVAS</b>					
<b>INDICADORES</b>	<b>N° DE ITEMS</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>INSTRUMENTO</b>	<b>% DE ITEMS</b>
Urocultivo positivo a <i>Escherichia coli</i>	1	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo Positivo a <i>Proteus mirabilis</i>	4	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Providencia sp.</i>	5	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Morganella morganii</i>	6	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Citrobacter freundii</i>	7	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Serratia mercrescens</i>	8	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a <i>Acinetobacter baumannii</i>	9	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Urocultivo positivo a otras bacterias	10	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
<b>VARIABLE SECUNDARIA: SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA</b>					
<b>INDICADORES</b>	<b>N° DE ITEMS</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>INSTRUMENTO</b>	<b>% DE ITEMS</b>
Sensibilidad a Amikacina	15	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Sensibilidad a Gentamicina	16	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Sensibilidad a Ciprofloxacino	17	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
Sensibilidad a Cotrimoxazol	18	Nominal	Dicotómica	Ficha de recolección de datos	5.55%
					<b>100%</b>

## ANEXO 02: INSTRUMENTO

No Orden:                      Año de la muestra:

1. Datos Generales de Identificación:

Sexo:

Servicio de procedencia:

2. Datos de Laboratorio:

GERMEN CON UFC > 10 <sup>5</sup>	SI	NO
1) E.coli		
2) K. pneumoniae		
3) P. aeruginosa		
4) Proteus mirabilis		
5) Providencia		
6) Morganella morganii		
7) Citrobacter freundii		
8) Serratia marcescens		
9) Acinetobacter baumannii		
10) Otros		
FENOTIPO DE BETALACTAMSAS		
11) BLEA		
12) BLEE		
13) AmpC		
14) CARBAPENEMASAS		

SENSIBLE A		
AMINOGLUCÓSIDOS	15) AMIKACINA	
	16) GENTAMICINA	
17) QUINOLONAS		
18) COTRIMOXAXOL		

## ANEXO N°03: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO- CONSULTA DE EXPERTOS

### Informe de Opinión de Experto

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: **BAZAN RODRIGUEZ FISI**  
 1.2 Cargo e institución donde labora: **DOCENTE UPSJB**  
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico   
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos  
 1.5 Autor (a) del instrumento: Fiorella Palacios Pinillos

#### I.- DATOS GENERALES:

#### II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				78%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre fenotipo de betalactamasas				80%	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					83%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					85%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la descripción de la variable estudio.					85%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					82%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					82%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptivo, transversal y observacional.					85%

#### III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

*Aplica*

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

82.2%

Lugar y Fecha: Lima, 20 Enero de 2018

  
Lc. ELSI NOEMI BAZÁN RODRIGUEZ  
COESPE 444  
COLEGIO DE ESTADISTICOS DEL PERU

Firma del Experto Informante

D.N.I N° 19209983

Teléfono 227 414 879

## Informe de Opinión de Experto

### I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: Leonel Martinez Cevallos  
 1.2 Cargo e institución donde labora: Médico Infectólogo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza  
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadista   
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos  
 1.5 Autor (a) del instrumento: Fiorella Palacios Pinillos

### II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					100%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					100%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre fenotipo de betalactamasas					90%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					100%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la descripción de la variable estudio.					100%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					100%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					100%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptivo, transversal y observacional.					100%

### III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

**APLICABLE** (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

98%

Lugar y Fecha: Lima, \_\_ Enero de 2018

MINISTERIO DE SALUD  
Hospital Nacional "Arzobispo Loayza"  
DR. LEONEL MARTINEZ REVALLOS  
C.M.P. 3972 R.N.E. 24309  
Medico Asistente del Servicio de Ginecología

Firma del Experto Informante  
D.N.I Nº 23966929  
Teléfono 940560685

### Informe de Opinión de Experto

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: *Angulo Reyes Roy*  
 1.2 Cargo e institución donde labora: *Medico - Minisa*  
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico   
 1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos  
 1.5 Autor (a) del instrumento: Fiorella Palacios Pinillos

#### I.- DATOS GENERALES:

#### II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas			60%		
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre fenotipo de betalactamasas				75%	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				80%	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				80%	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la descripción de la variable estudio.				80%	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				75%	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				75%	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación descriptivo, transversal y observacional.				80%	

#### III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

*Adecuada al Proyecto de Investigación*

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

76.6

Lugar y Fecha: Lima, 11 Enero de 2018

MINISTERIO DE SALUD  
IGSS - DRS S.JM - VMT - TL.  
*Dr. Rogelio Augusto Rojas*  
C.P. 21582

Firma del Experto Informante

D.N.I. Nº 06190093.

Teléfono 923354110.

### ANEXO N°04: MATRIZ DE CONSISTENCIA

**TEMA:** EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS EN ENTEROBACTERIAS GRAMNEGATIVAS AISLADAS EN UROCULTIVOS DE PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL “ARZOBISPO LOAYZA” LIMA- PERÚ ENTRE LOS AÑOS 2012-2016

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p><b>GENERAL:</b> ¿Cuáles son las expresiones fenotípicas de betalactamasas de enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima-Perú entre los años 2012-2016?</p>	<p><b>GENERAL:</b> Identificar las expresiones fenotípicas de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima-Perú entre los años 2012-2016.</p>	<p>Por tratarse de un estudio descriptivo, este trabajo no cuenta con hipótesis.</p>	<p><b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> <b>Fenotipo de betalactamasas</b></p> <p><b>INDICADORES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Betalactamasa de espectro ampliado (BLEA)</li> <li>✓ Betalactamasa de espectro extendido (BLEE)</li> <li>✓ Betalactamasa tipo AmpC</li> <li>✓ Betalactamasa tipo Carbapenemasa</li> </ul>

<p><b>ESPECÍFICOS:</b></p> <p>1. ¿Cuáles son las especies de enterobacterias gramnegativas de acuerdo a su prevalencia aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?</p> <p>2. ¿Cuál es la especie de enterobacteria más prevalente en cada fenotipo de betalactamasas aisladas</p>	<p><b>ESPECÍFICOS:</b></p> <p>1. Clasificar las especies de enterobacterias gramnegativas de acuerdo a su prevalencia aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.</p> <p>2. Identificar la especie de enterobacteria más prevalentes en cada fenotipo de betalactamasas de mayor</p>		<p><b>VARIABLES SECUNDARIAS:</b></p> <p>*ESPECIES DE ENTEROBACTERIAS GRAMNEGATIVAS</p> <p><b>INDICADORES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Urocultivo positivo a Escherichia coli</li> <li>✓ Urocultivo positivo a Klebsiella pneumoniae</li> <li>✓ Urocultivo positivo a Pseudomonas aeruginosa</li> <li>✓ Urocultivo Positivo a Proteus mirabilis</li> <li>✓ Urocultivo positivo a Providencia sp.</li> </ul>
--	---	--	---

<p>en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?</p> <p>3. ¿Cuál es la sensibilidad antibiótica de las enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido aisladas en pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?</p>	<p>prevalencia aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.</p> <p>3. Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Urocultivo positivo a <i>Serratia mercrescens</i></li> <li>✓ Urocultivo positivo a <i>Morganella morganii</i></li> <li>✓ Urocultivo positivo a <i>Citrobacter freundii</i></li> <li>✓ Urocultivo positivo a <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>✓ Urocultivo positivo a otras bacterias</li> </ul> <p>*SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA</p> <p>INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sensibilidad a Amikacina</li> <li>✓ Sensibilidad a Gentamicina</li> <li>✓ Sensibilidad a Ciprofloxacino</li> <li>✓ Sensibilidad a Cotrimoxazol</li> </ul>
---	---	--	---

<p>4. ¿Cuál es la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo AmpC aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?</p>	<p>4. Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo AmpC aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016.</p>		
<p>5. ¿Cuál es la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo carbapenemasa aisladas en urocultivos de pacientes con</p>	<p>5. Conocer la sensibilidad antibiótica de enterobacterias con betalactamasa de tipo carbapenemasa aisladas en urocultivos de pacientes con infección</p>		

<p>infección del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima- Perú entre los años 2012-2016?</p>	<p>del tracto urinario en el hospital nacional “Arzobispo Loayza” Lima-Perú entre los años 2012-2016.</p>		
--	---	--	--

DISEÑO METODOLÓGICO		POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTO
<p><b>NIVEL:</b> Observacional</p> <p><b>TIPO DE INVESTIGACIÓN:</b> Descriptivo, retrospectivo de corte transversal.</p> <p><b>ALCANCE:</b> Aporte de interés epidemiológico y terapéutico.</p> <p><b>DISEÑO:</b> No experimental.</p>		<p><b>POBLACIÓN:</b> N= 930 muestras de urocultivos con sus respectivos antibiogramas de los pacientes hospitalizados en el hospital nacional Arzobispo Loayza entre los años 2012-2016.</p> <p><b>MUESTRA:</b> Toda la población descrita.</p>	<p><b>TÉCNICA:</b> Análisis documental de fuente secundaria (base de datos del servicio de infectología del HNAL)</p> <p><b>INSTRUMENTOS:</b> Ficha de recolección de datos</p>