



UNIVERSIDAD NACIONAL “PEDRO RUIZ GALLO”

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE POSGRADO



Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática.

Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

TESIS

para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional.

ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR

Lic. Biología Microbiología - Parasitología. Aguilar Gamboa Franklin Rómulo

ASESORA

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

LAMBAYEQUE-PERÚ

2022

Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática.

Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional.

ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

APROBADO POR:

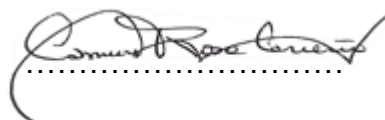
PRESIDENTA

Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo



SECRETARIA

Dra. Carmen Rosa Carreño Farfán



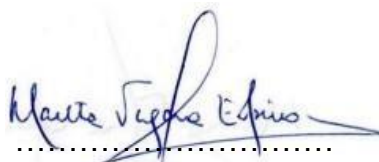
VOCAL

Dr. José Teodoro Reupo Periche



ASESORA

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza



LAMBAYEQUE, PERÚ

2022

Agradecimientos

A Dios, por la voluntad necesaria para realizar esta investigación, por la guía, providencia y por ser mi fortaleza en momentos de dificultad. A mis padres, esposa e hijas quienes siempre me han apoyado y motivado para poder cumplir este objetivo trazado en mi vida profesional.

A mis compañeros de trabajo y amigos quienes hicieron posible la realización de esta investigación, y siempre me impulsaron a seguir adelante.

A mi patrocinadora, Martha Arminda Vergara Espinoza por las enseñanzas, conocimientos, paciencia que me motivó a mejorar y concluir esta investigación.

Al servicio de laboratorio clínico y a la dirección de investigación del Hospital Regional Lambayeque, por permitir desarrollar en sus instalaciones el presente estudio, muchas gracias por su apoyo.

FRANKLIN RÓMULO AGUILAR GAMBOA

Dedicatoria

A mis Padres Rómulo Aguilar Rodríguez y Doris Gamboa Martínez por el trabajo y sacrificio para poder hacerme profesional, por su cariño, sus enseñanzas y los valores inculcados desde que era un niño, esta es una pequeña retribución a su esfuerzo.

A Zoila Jackeline Segura Montalvo, por la compañía, el amor y ánimo para ejecutar y culminar el presente estudio y por el apoyo incondicional para éste y todos los proyectos que desarrollo, ya que sin su soporte no podría concretar objetivos personales y profesionales.

A mis hijas Bryanna y Sofía, quienes son la inspiración para seguir adelante, y a las que deseo inculcar con el ejemplo el deseo de superación y concreción de objetivos para su propia satisfacción y la de toda la familia.

A mis grandes amigos, compañeros de trabajo y demás personas que conocen las adversidades y percances que atravesé para poder culminar satisfactoriamente el presente estudio.

FRANKLIN RÓMULO AGUILAR

INDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 10 |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 12 |
| II.MARCO TEÓRICO..... | 14 |
| 2.1 Antecedentes de la investigación..... | 14 |
| 2.2 Base teórica..... | 19 |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 29 |
| 3.1. Tipo y Diseño de investigación..... | 29 |
| 3.2. Población, muestra y criterios de selección..... | 29 |
| 3.3. Aislamiento e Identificación de bacterias de la familia <i>Enterobacteriaceae</i> sospechosas de producir betalactamasas de espectro extendido causantes de infecciones del tracto urinario y bacteriuria asintomática..... | 30 |
| 3.4 Detección de la producción de Betalactamasas de espectro extendido por el método de Jarlier y microdilución en caldo Vitek 2 en bacterias de la familia <i>Enterobacteriaceae</i> causantes de bacteriuria asintomática e infecciones del tracto urinario..... | 30 |
| 3.5 Determinación del efecto inhibitorio de Fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam frente a bacterias de la familia <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de Betalactamasas de espectro extendido..... | 31 |
| 3.6 Consideraciones éticas..... | 31 |
| 3.7. Análisis estadístico..... | 32 |
| IV. RESULTADOS..... | 33 |
| V. DISCUSIÓN..... | 41 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 51 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 52 |
| VIII. REFERENCIAS..... | 53 |
| IX. ANEXOS..... | 63 |
| Anexo A: Consentimiento Informado | 63 |
| Anexo B: Método de tamizaje para detección de EP-BLEE | 64 |

| | |
|--|----|
| Anexo C: Método confirmatorio de producción de BLEE | 64 |
| Anexo D. Método de Kirby Bauer para determinación de susceptibilidad a fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam..... | 65 |
| Anexo E. Tabla 1 E. Nivel de concordancia entre fosfomicina (según criterios EUCAST y CLSI) con cefoperazona sulbactam ensayadas sobre EP-BLEE obtenidas de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 66 |
| Anexo F. Tabla 2F. Nivel de concordancia entre fosfomicina (según criterios EUCAST y CLSI) con cefoperazona sulbactam ensayadas sobre EP-BLEE obtenidas de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 67 |
| Anexo G. Tabla 3 G. Valores y prueba de X ² para establecer la asociación entre la Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol – EUCAST y el origen de los aislamientos Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 68 |
| Anexo H. Tabla 4 H. Valores y prueba de X ² para establecer la asociación entre la Susceptibilidad de EP-BLEE a Cefoperazona/sulbactam y el origen de los aislamientos Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 69 |
| Anexo I. Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de EP-BLEE con fosfomicina obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 70 |
| Anexo J. Figura 2 I - 3 J. Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de EP-BLEE con cefoperazona/sulbactam obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 70 |
| Anexo K. Tabla 2 I - 3 J. Prueba de hipótesis para determinación de la normalidad de las medidas de halos de inhibición de EP-BLEE obtenidos con fosfomicina y cefoperazona/sulbactam en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 71 |
| Anexo L. Figura 4 L. Determinación de la fuerza de correlación mediante la dispersión de los datos de las medidas de los halos de cefoperazona/sulbactam y de fosfomicina obtenidos de EP-BLEE en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 72 |
| Anexo M. Tabla M. Asociación entre las variables categóricas de origen de la muestra y sexo de pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE procedentes de ITU y asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 73 |
| Anexo N. Tabla N. Asociación entre el origen de la muestra con los distintos grupos etarios de los pacientes positivos a EP-BLEE que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 74 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 34 |
| Tabla 2. Susceptibilidad antimicrobiana a fosfomicina (criterio CLSI) y el origen de los aislamientos de EP- BLEE obtenida de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 35 |
| Tabla 3. Susceptibilidad antimicrobiana a fosfomicina (criterio EUCAST) y el origen de los aislamientos de EP- BLEE obtenida de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 36 |
| Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana a cefoperazona/sulbactam de acuerdo al origen de los aislamientos de EP- BLEE obtenida de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 36 |
| Tabla 5. Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol – CLSI y EUCAST y cefoperazona/sulbactam según procedencia del paciente. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 37 |
| Tabla 6. Análisis comparativo entre la actividad <i>in vitro</i> de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam sobre EP-BLEE obtenidas de ITU y bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020..... | 38 |
| Tabla 7 M. Asociación entre las variables categóricas de origen de la muestra y sexo de pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE procedentes de ITU y asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020 (<i>Anexo M</i>) | 73 |
| Tabla 7 N. Asociación entre el origen de la muestra con los distintos grupos etarios de los pacientes positivos a EP-BLEE que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020 (<i>Anexo N</i>) | 74 |
| Tabla 8. Procedencia de los pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE obtenidas de ITU y bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque 2018- 2020 | 39 |

Tabla 9. Resistencia de EP-BLEE frente a otros grupos de antimicrobianos en pacientes con ITU que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020.....40

Tabla 10. Sensibilidad de EP-BLEE frente a otros grupos de antimicrobianos en pacientes con ITU que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018- 2020.....40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de aislamientos de bacterias de la familia Enterobacteriaceae productoras de BLEE en muestras de pacientes con ITU y bacteriuria asintomática obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-202033

Figura 2: Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de fosfomicina obtenidos de EP-BLEE en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020 (*en Anexo I*)70

Figura 3: *Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de cefoperazona/sulbactam obtenidos de EP-BLEE en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020 (en Anexo J)70*

Figura 4: Determinación de la fuerza de correlación mediante la dispersión de los datos de las medidas de los halos de cefoperazona/sulbactam y de fosfomicina obtenidos de EP-BLEE en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020 (*en Anexo L*)72

RESUMEN

Introducción: Las infecciones del tracto urinario representan un gran desafío debido al número limitado de antibióticos disponibles para tratar infecciones por gérmenes multirresistentes, en particular, las causadas por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (EP-BLEE). **Objetivos:** determinar la actividad *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam frente a EP-BLEE aisladas de ITU y de bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020. **Métodos:** La muestra consistió en 268 EP-BLEE dividido en dos grupos cada uno de los cuales se obtuvieron de poblaciones procedentes de ITU y bacteriuria asintomática. Las muestras de orina procedentes de bacteriuria asintomática fueron sembradas en agar MacConkey suplementado con Cefotaxima 4mg/L, las bacterias obtenidas fueron sometidas al test de Jarlier para confirmación de BLEE. Por su parte, las muestras que procedieron de sospecha de ITU se identificaron mediante el sistema automatizado de microdilución en caldo Vitek 2 (bio-Mérieux, Inc., Durham, NC) como parte de la rutina diagnóstica. Las EP-BLEE se enfrentaron a cefoperazona/sulbactam (75/30µg) y fosfomicina trometamol con carga 200 ug. **Resultados:** La principal bacteria aislada productora de BLEE fue *E. coli* (95,5%). Al emplear los criterios establecidos por el CLSI se pudo interpretar que 99,3% de aislamientos fueron susceptibles a fosfomicina, por los criterios de EUCAST, se obtuvo un 91,8% mientras que la susceptibilidad para cefoperazona / sulbactam fue del 91,4%. La media en la medida de halos para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam fueron de 25,14 y 22,5 mm respectivamente. **Conclusiones:** El efecto inhibitorio *in vitro* tanto de cefoperazona/sulbactam como de fosfomicina frente a EP-BLEE es muy elevado lo que indica que ambos antimicrobianos son excelentes candidatos para estudios clínicos. Así mismo, los niveles de susceptibilidad observada en bacterias procedentes de bacteriuria asintomática es un buen indicador de que no existe una fuente o reserva silente de resistencia a este fármaco contenida dentro de la población que podría incrementarse rápidamente cuando se use de manera más extendida.

Palabras clave (decs) : Bacteriuria, Resistencia betalactámica, Infecciones Urinarias

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infections represent a great challenge due to the limited number of antibiotics available to treat infections caused by multi-resistant germs, particularly those caused by ESBL-producing bacteria of the Enterobacteriaceae family (EP-ESBL).

Objectives: to determine the *in vitro* activity of fosfomycin and cefoperazone/sulbactam against ESBL-producing bacteria isolated from UTI and asymptomatic bacteriuria at Hospital Regional Lambayeque 2018-2020. **Methods:** The sample consisted of 268 *Enterobacteriaceae* divided into two groups, each of which were obtained from populations from UTI and asymptomatic bacteriuria. Urine samples from asymptomatic bacteriuria were seeded on MacConkey agar supplemented with Cefotaxime 4mg/L, the bacteria obtained were subjected to the Jarlier test to confirm ESBL. For their part, the samples that came from suspected UTI were identified using the automated microdilution system in Vitek 2 broth (bio-Mérieux, Inc., Durham, NC) as part of the diagnostic routine. ESBL-producing bacteria were challenged with cefoperazone/sulbactam (75/30µg) and fosfomycin trometamol with a 200ug load. **Results:** The main ESBL-producing isolated bacterium was *E. coli* (95.5%). By using the criteria established by the CLSI, it was possible to interpret that 99.3% of isolates were susceptible to fosfomycin, by the EUCAST criteria, 91.8% was obtained. while the susceptibility for cefoperazone / sulbactam was 91.4%. Mean halos for fosfomycin and cefoperazone/sulbactam were 25.14 and 22.5 mm, respectively. **Conclusions:** The *in vitro* inhibitory effect of both cefoperazone/sulbactam and fosfomycin against EP-ESBL is very high, which indicates that both antimicrobials are excellent candidates for clinical studies. Likewise, the levels of susceptibility observed in bacteria from asymptomatic bacteriuria is a good indicator that there is no source or silent reserve of resistance to this drug contained within the population that could increase rapidly when used more extensively.

Keywords (MESH): Bacteriuria, beta-Lactam Resistance, Urinary Tract Infections

I. Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el mundo tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario (Tandogdu y Wagenlehner, 2016). Afectan principalmente a mujeres, las cuales poseen una elevada probabilidad de presentarla incluso muchas reportarán algún episodio de ITU a lo largo de su vida y otras padecerán infecciones repetidas, mientras que, uno de cada 10 hombres tendrá un episodio de ITU en su vida (Pigrau, 2013). A nivel del tracto genitourinario, la colonización bacteriana también genera problemas y gran repercusión sobre la epidemiología de gérmenes uropatógenos, esta se manifiesta generalmente como bacteriuria asintomática, la cual es muy frecuente en la práctica clínica y tiene implicancia sobre la resistencia antimicrobiana aunque pocas veces, dependiendo del caso, requieren tratamiento específico (Givler y Givler, 2022). Los genes de resistencia que albergan las bacterias tanto colonizantes como infectantes representan un riesgo para la diseminación de uropatógenos multirresistentes como las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (Santamaría-Veliz et al., 2019), las cuales en los últimos años se han visto favorecidas por el uso irracional de antimicrobianos, el cual, se intensificó durante la primera ola de la pandemia por COVID-19 (Aguilar-Gamboa, 2022). El impacto de las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se refleja significativamente con la mortalidad de los pacientes que la padecen (Ahn et al., 2017), y en un mayor riesgo de fracaso clínico con un costo adicional para el sistema de salud de distintos países en el mundo (Maslikowska et al., 2016).

En la era de incremento de la resistencia a los antimicrobianos, hay un número limitado de antibióticos disponibles para tratar infecciones multirresistentes, en particular frente a las causadas por las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (EP-BLEE). A esto, se suma que la tasa de introducción de antibióticos es baja y no ingresarán nuevos en los próximos 10 años aproximadamente. Ante ello, en algunos países se ha probado la efectividad *in vitro* de algunas drogas de uso poco frecuente, que tienen gran actividad demostrada frente a microorganismos multirresistentes (Corvec et al., 2013). Entre estas, los antibióticos fosfomicina trometamol (en adelante fosfomicina) y cefoperazona/sulbactam se vislumbran como una alternativa eficaz y segura frente a microorganismos sensibles y

multirresistentes comúnmente encontrados en la orina (Banerjee et al., 2017; Lai et al., 2018; Patel et al., 2017), pero su conocimiento y empleo aún son muy limitados.

Fosfomicina es un antimicrobiano de amplio espectro que se descubrió en 1969. El escaso uso internacional desde entonces ha resultado en una susceptibilidad retenida a una gran cantidad de microorganismos, de modo que ofrece una promesa significativa contra aquellos multirresistentes (MDR) y que junto a cefoperazona/sulbactam han sido catalogados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la categoría de “antimicrobianos de importancia crítica” (World Health Organization [WHO], 2019), debido a su amplio espectro de actividad y perfil de seguridad alentador. De este modo, existe un creciente interés mundial con respecto al potencial de fosfomicina para el tratamiento de infecciones causadas por muchos organismos MDR, particularmente debido a sus efectos sinérgicos cuando se combina con aminoglucósidos y carbapenémicos (Williams, 2020), mientras que cefoperazona/sulbactam es un antimicrobiano de uso poco extendido fuera de Asia pero que ha demostrado gran actividad frente a infecciones urinarias producidas por organismos MDR (Lai et al., 2018).

Debido a la falta de datos preclínicos y clínicos publicados, no se han definido valores universales de susceptibilidad de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para fosfomicina, la cual cuenta con rangos documentados en la literatura desde ≤ 32 mg/mL a > 256 mg/L. Existen dos directrices publicadas para las pruebas de susceptibilidad a la fosfomicina, las del Instituto de Estándares y de Laboratorios Clínicos (CLSI) y las del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST). Sin embargo, ambas publicaciones tienen limitaciones significativas en su utilidad de datos de punto de corte para fosfomicina con rangos muy discordantes entre sí. Por su parte cefoperazona/sulbactam no cuenta con puntos de corte validados por ninguna de estas instituciones. Por lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue determinar la actividad *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam frente a EP-BLEE causantes de ITU y bacteriuria asintomática, con el propósito de conocer sus niveles de susceptibilidad y, en base a ello, determinar si bajo la realidad epidemiológica local, estos antibióticos de uso poco frecuente pueden emplearse como una alternativa eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por EP-BLEE.

II. Marco Teórico

2.1 Antecedentes de la investigación

Un estudio transversal desarrollado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en Lima-Perú, buscó determinar la sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* (*E. coli*) productoras de BLEE aisladas de urocultivos. Se trabajó con 266 cepas de *E. coli* BLEE y la sensibilidad de fosfomicina se determinó por MIC con el método de dilución en agar y el método de disco difusión. Hallando por el primero 192 (72,2 %) cepas sensibles frente a fosfomicina con CMI < 64 µg/ml y 193 (72,6 %) por el método de disco difusión. Los autores concluyeron que la fosfomicina presentó elevada actividad antimicrobiana frente a cepas de *E. coli* productoras de BLEE, y podría ser considerada una buena opción terapéutica frente a cepas resistentes (Lifonzo-Mucha et al., 2018).

Un estudio realizado en el Hospital Académico Charlotte Maxeke de Johannesburgo entre septiembre de 2015 y agosto de 2017 investigó la susceptibilidad *in vitro* a fosfomicina de 8906 aislamientos bacterianos, de los cuales, 4700 fueron bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. Se determinó que presentaron susceptibilidad a fosfomicina, el 95,7 % de aislamientos, el 94,4% de los productores BLEE y el 90,7% de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenem (CRE). Ninguno de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y *Enterococcus* resistentes a la vancomicina probados fue resistente a la fosfomicina. Así, la susceptibilidad general *in vitro* fue significativamente mayor para la fosfomicina ($p=0,0001$) en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico, cefalexina, cefuroxima, ciprofloxacino, trimetoprima/sulfametoxazol y nitrofurantoína. El estudio confirmó la alta susceptibilidad de fosfomicina en patógenos causantes de ITU (Mothibi et al., 2020).

Al explorar alternativas rentables y efectivas para el tratamiento de ITU bajas causadas por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* multirresistentes y organismos vancomicina resistentes (VRE), investigadores de tres hospitales en el suroeste de Ontario en Canadá recolectaron prospectivamente desde noviembre de 2015 hasta abril de 2016 un total de 137 aislamientos urinarios: 106 positivos para EP-BLEE o AmpC (95 *E. coli*, 11 *Klebsiella spp.*) y 31 positivos para *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Las tasas de susceptibilidad

para *E. coli* productora BLEE y AmpC fueron 100 % para ertapenem, 96 % para fosfomicina, 83 % para nitrofurantoína, 72 % para gentamicina, 56 % para trimetoprima- sulfametoxazol y 14 % para ciprofloxacina. Dadas las tasas de susceptibilidad en las halladas en las tres instituciones consideradas en el estudio, se concluyó que fosfomicina era la opción oral más confiable para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas en pacientes con uropatógenos multirresistentes sospechados o documentados (Ou y Nadeau, 2017).

En un estudio realizado en el laboratorio de Lahore de Chughtai, Lahore en Pakistán durante el período de diciembre de 2012 a enero de 2014, se evaluaron 1429 muestras de orina de pacientes con UTI para el aislamiento de uropatógenos. Se observó bacteriuria significativa en 392 (27,4 %) mientras que el número total de organismos productores de BLEE fue 166/252 (65,9%). La frecuencia individual fue la más alta entre *E. coli*, seguida de *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) con el 66,8 %, 40% y 33,3% respectivamente. Asimismo, los aislamientos mostraron una elevada susceptibilidad del 97 % en contra de tres fármacos: imipenem, meropenem, y cefoperazona/sulbactam. Por su parte, piperacilina y fosfomicina también proporcionaron resultados significativos contra *E. coli* con las respectivas tasas de susceptibilidad de 96 % y 90 %. El estudio demuestra que imipenem, meropenem, fosfomicina y cefoperazona/sulbactam deberían ser la primera línea y los fármacos más eficaces para el tratamiento empírico de los patógenos del tracto urinario (Sohail et al., 2015).

La susceptibilidad de uropatógenos frente a fosfomicina fue analizada en estudio prospectivo que evaluó 2229 muestras de orina entre noviembre de 2015 y abril de 2016 en el Departamento de Microbiología de un hospital de atención terciaria y facultad de Medicina al este de la India. De estos, 356 aislamientos bacterianos fueron significativos, el 64,78 % eran productores de BLEE, el 15,97 %, *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem y el 42,7% *Enterobacteriaceae* MDR (MDRE). El análisis de susceptibilidad se realizó por el método de Kirby Bauer y epsilometría (E-test). De este modo, se obtuvo que el 95,18 % del total de aislados y el 95,93 % de los MDRE resultaron sensibles a la fosfomicina. Demostrando así que los uropatógenos comunes, incluidos los aislamientos multirresistentes, tienen una alta susceptibilidad *in vitro* a la fosfomicina y que por lo tanto tiene el potencial de emerger como un

agente oral alternativo prometedor para el tratamiento ambulatorio de las infecciones urinarias (Banerjee et al., 2017).

Investigadores de la India evaluaron la actividad *in vitro* de fosfomicina frente a bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* procedentes del tracto urinario en un estudio que involucró 72 aislamientos obtenidos de marzo de 2014 a septiembre de 2015 en el Hinduja Hospital de Mumbai. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron utilizando el sistema automatizado de microdilución en caldo Vitek 2 y la sensibilidad a la fosfomicina mediante el método E-test. El 79,16% (57/72) de los aislamientos fueron sensibles a fosfomicina con una susceptibilidad del 92,00% (23/25) en EP-BLEE. No hubo mucha diferencia en el número de aislados susceptibles CLSI: EUCAST = 57:53, pero el número de aislados resistentes fue mayor con EUCAST (CLSI: EUCAST = 10:19). El estudio demuestra que, una proporción considerable (79,16%) de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* multirresistentes se encontraron sensibles a la fosfomicina, la cual puede considerarse actualmente un agente antimicrobiano útil en el armamento de tratamiento de las ITU (Patel et al., 2017).

En un estudio transversal realizado con 400 muestras de orina de pacientes ambulatorios en Baluchistán, Pakistán, se determinó 266 muestras con cultivo positivo, el organismo más común fue *E. coli* 123/266 (46,24 %), seguido de *Staphylococcus saprophyticus* 59/266 (22,18 %) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 49/266 (18,42 %). *E. coli* mostró mayor sensibilidad a cefoperazona/sulbactam (93,3 %), seguida de fosfomicina (85,36 %) y meropenem (83,87%) y *K. pneumoniae* mostró la mayor sensibilidad a meropenem (95,83 %), seguida de cefoperazona/sulbactam (92,10 %), fosfomicina (79,59 %) y ceftazidima (76,92 %). Los investigadores hallaron que los microorganismos gramnegativos fueron más sensibles a fosfomicina, cefoperazona/sulbactam y meropenem y los grampositivos a fosfomicina, cefoperazona/sulbactam, meropenem y amoxicilina/clavulanato (Hussain et al., 2021).

En un estudio transversal descriptivo llevado a cabo en la Unidad Médica del Hospital Docente Ayub, Abbottabad, en Pakistan de enero de 2015 a enero de 2016. Un total de 630 pacientes presentaron sospecha de ITU, de ellos, 236 se evaluaron adicionalmente mediante cultivo y sensibilidad y se obtuvo cultivo positivo en 75 pacientes. *E. coli* fue aislado en 49

(65,3%) pacientes, seguido por *Klebsiella spp.* en 9 (12%). Al estudio de susceptibilidad, Tazobactam-piperacilina y cefoperazona/sulbactam fueron los fármacos más sensibles con 96% y 93,3% respectivamente, de este modo se revela que los patrones de sensibilidad a los antibióticos han cambiado enormemente en la última década y que los productos nuevos son bastante eficaces, pero su uso debe ser muy juicioso para evitar el desarrollo de resistencia a ellos (Hussain-Gilani et al., 2016).

Al evaluar y comparar las susceptibilidades de las bacterias encontradas en cultivos ambulatorios a la fosfomicina en un estudio transversal retrospectivo utilizando 2.673 urocultivos positivos recolectados entre 2014 y 2017 en laboratorios privados ubicados en las ciudades de Niterói y São Gonçalo en Brasil, se halló que el 94,1 % fueron sensibles a la fosfomicina. *E. coli* fue responsable del 68,8 % de las muestras positivas y se observó sensibilidad a la fosfomicina en el 97,9 % de estos casos. La susceptibilidad a fosfomicina en *Klebsiella spp.* representó el 86,6 % de los casos, *Enterococcus spp.*, el 94,9 % y *P. mirabilis* el 83,3 %. La tasa más alta de susceptibilidad para *E. coli* se observó con fosfomicina, con la única excepción de imipenem ($p < 0,001$). *Klebsiella spp.* mostró un perfil similar, excepto que no hubo diferencia entre las susceptibilidades a fosfomicina y gentamicina ($p = 0,91$). La susceptibilidad de *P. mirabilis* a fosfomicina fue mayor que a trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína (Lima et al., 2021).

Un estudio prospectivo multicéntrico se realizó en diecinueve hospitales del este de China durante el 01 de noviembre de 2017 y el 31 de agosto de 2019. Se realizaron pruebas de confirmación fenotípica y se secuenciaron los genomas completos de 1562 EP-BLEE aislados. La mayoría de los antimicrobianos probados (meropenem, colistina, moxalactama, ertapenem, amikacina, fosfomicina y piperacilina-tazobactam) mostraron gran actividad *in vitro*, con tasas de susceptibilidad superiores al 90%. Mientras que nitrofurantoína y cefoperazona/sulbactam también mostraron buena actividad contra EP-BLEE con tasas de susceptibilidad de 89,0% y 86,5%, respectivamente (Quan et al., 2021).

Un estudio evaluó la actividad *in vitro* de cefoperazona/sulbactam y de cefoperazona frente a 344 aislamientos clínicos, obtenidos durante del 2008 al 2015 en tres hospitales de Taiwán, que incluyeron *E. coli* productora de ESBL, *K. pneumoniae* productora de ESBL,

Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem y *A. baumannii* resistente a carbapenem. Las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos demostraron que la actividad *in vitro* de cefoperazona contra los MDR, incluyendo a *A. baumannii* resistente a carbapenem, puede mejorarse después de agregar sulbactam. Se demostró que la susceptibilidad de cefoperazona sola frente a todos los MDRO fueron mucho más bajas que las combinaciones de cefoperazona/sulbactam (todas $P < 0,05$), siendo *P. aeruginosa* resistente a carbapenem la única excepción (Lai et al., 2018).

En uno de los estudios más grandes realizados para evaluar la actividad *in vitro* de cefoperazona/sulbactam, se recolectó un total de 19 545 organismos gramnegativos de centros médicos ubicados en Europa occidental, Europa oriental, la región del Mediterráneo, la región de Asia-Pacífico y América Latina entre 2015–2016. Se obtuvo que 91,5 % de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* fueron sensibles (≤ 16 mg/l) a cefoperazona/sulbactam, con tasas de susceptibilidad que oscilaron entre el 82,0 % y el 94,4 %, mientras que las tasas de resistencia variaron ampliamente y, en general, fueron más altas en el este de Europa. Así mismo, se comprobó que, con base en el espectro de potencia y actividad, la cefoperazona/sulbactam permanece entre los compuestos más activos *in vitro* en los puntos de corte publicados (Sader et al., 2020).

2.2 Base teórica

2.2.1 *Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)*

Las betalactamasas de espectro extendido son el mecanismo más común e importante en la expresión de resistencia a betalactámicos en el ámbito nosocomial y comunitario, el cual afecta a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam, pero no a los carbapenémicos y son inhibidas por los inhibidores de β -lactamasas (Morejón, 2013). Las EP-BLEE se han convertido en los principales patógenos multirresistentes en las últimas dos décadas, especialmente en entornos comunitarios. El carácter multifactorial de su expansión plantea un gran desafío en los esfuerzos por controlarlos (Doi et al., 2017).

La última década ha sido testigo de varios cambios importantes en la epidemiología de estas bacterias como el reemplazo de las BLEE de tipo TEM y SHV por las de la familia CTX-M y la aparición de *E. coli* ST131 como un vehículo predominante de BLEE y su propagación en la comunidad (Castanheira et al., 2021). Las fuentes potenciales más estudiadas de EP-BLEE en humanos en la comunidad incluyen alimentos y animales de compañía, el medio ambiente y la transmisión de persona a persona, aunque aún no se han establecido vínculos definitivos (Doi et al., 2017). En la actualidad está surgiendo evidencia de que los viajes internacionales pueden servir como una fuente importante de introducción de EP-BLEE en el mundo desarrollado (Ruppé et al., 2015).

En 2021, la OMS y el Grupo Asesor sobre Vigilancia Integrada de la resistencia antimicrobiana (AGISAR) ejecutaron acciones para desarrollar un protocolo estándar para la vigilancia multisectorial integrada a fin de monitorear las *E. coli* productoras de BLEE, en los sectores humano, animal y medioambiental mediante el “Protocolo del triciclo” el cual incluye metodologías estándar en los sectores humano, de la cadena alimentaria y ambiental que se implementarán en entornos de bajos recursos para facilitar el establecimiento de la vigilancia multisectorial integrada sobre la resistencia antimicrobiana (WHO, 2021).

2.2.2 Infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE

La infección del tracto urinario (ITU) es la segunda infección más frecuente adquirida en la comunidad y puede ser definida como la presencia de microorganismos en la orina con recuentos de cultivos de un crecimiento puro o predominante del organismo son $\geq 10^5$ UFC/ml (Hay et al., 2016). La infección aguda del tracto urinario cae dentro de 2 categorías anatómicas: la infección del tracto urinario bajo (uretritis y cistitis) e infección del tracto urinario alto (pielonefritis aguda, prostatitis y absceso peri renal e intra renal). La infección a varias estructuras puede ocurrir junta o independientemente y puede incluso ser asintomática o presentar uno de las localizaciones descritas (Tan y Chlebicki, 2016).

Entre los pacientes con infección urinaria complicada y recurrente ha aumentado la incidencia de microorganismos productores de BLEE, incluido *E. coli* y *K. pneumoniae* multirresistente lo que dificulta el tratamiento de la infección del tracto urinario y requiere el uso de antibióticos de amplio espectro por mayor tiempo (Castanheira et al., 2021). En la región Lambayeque, la prevalencia de ITU por *E. coli* BLEE en 2019 fue de 16,76 % y se relacionó con factores de riesgo como el género femenino (OR: 2,39), embarazo (OR: 3,62), hospitalización previa (OR: 4,99), ITU previa (OR: 5,76), ITU recurrente entre otros (Llanos Matallana, 2022).

2.2.3 Bacteriuria asintomática por bacterias productoras de BLEE

La bacteriuria asintomática se define como la presencia de dos muestras de orina consecutivas que arrojan cultivos positivos ($>10^5$ CFU/mL) del mismo uropatógeno en un paciente que no presenta síntomas infecciosos. No está claro por qué ciertas personas con bacteriuria no desarrollan síntomas, especialmente porque los organismos recuperados de su orina son comúnmente los mismos que se observan en pacientes que sufren infecciones urinarias sintomáticas. De hecho, el organismo más común obtenido de estos individuos es *E. coli*. Un posible mecanismo es que los organismos que infectan a estos individuos asintomáticos pueden ser menos virulentos, lo que da como resultado una colonización en lugar de una infección (Partin et al., 2020).

La bacteriuria asintomática es un hallazgo común en mujeres sanas y personas con anomalías urológicas subyacentes. Las pautas de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de

América (IDSA) definen claramente el uso de antibióticos frente a este evento solo en pacientes embarazadas y en individuos antes de someterse a procedimientos urológicos invasivos. Sin embargo, la IDSA actualizó las pautas en 2019 sobre el uso de antibióticos para la infección urinaria en grupos especiales como pacientes con neutropenia, trasplantes de órganos sólidos y cirugía no urológica. Las implicaciones de la resistencia a los antibióticos en el contexto del uso indiscriminado, hace necesario mejorar su uso y en la bacteriuria asintomática. Sin embargo, estudiar la resistencia en bacterias procedentes de esta entidad clínica permite anticipar el conocimiento sobre la diseminación de fenotipos bacterianos con resistencia (Vanga et al., 2020).

La bacteriuria asintomática ocurre en el 2 al 10% de los casos durante el embarazo, el riesgo de aparición aumenta entre las semanas 9 a 17 de gestación. La bacteriuria conduce a anomalías adversas como pielonefritis aguda, bebés con bajo peso al nacer y parto prematuro (Givler y Givler, 2022). La incidencia de bacterias productoras de BLEE, por ejemplo, blaCTX-M, blaSHV y bacterias uropatógenas productoras de tipo blaTEM ha ido en aumento a lo largo de los años, lo que ha llevado a una carga terapéutica adicional para los pacientes con bacteriuria asintomática en los que este mecanismo de resistencia puede alcanzar el 37% (Kalaivani et al., 2018). En pacientes con catéteres o sondas vesicales de uso prolongadas que presentan bacteriuria asintomática se ha descrito la presencia de *E coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*, siendo casi la mitad de estas bacterias productoras de BLEE (Albu et al., 2018).

2.2.4 Uso de antibióticos frente a ITU y bacteriuria asintomática producida por EP-BLEE

Para el tratamiento de bacterias productoras de BLEE existen limitadas opciones terapéuticas debido a que este mecanismo de resistencia por lo general también alberga corresponsencia a otras familias de antimicrobianos distintas a betalactámicos. Por ello, mientras que el esquema usual de uso de antibióticos frente a ITU baja suele ir desde el tratamiento acortado de 3-4 días versus el tratamiento estándar de 7 días con cefalosporinas, nitrofurantoína y cotrimoxazol, y de segunda línea quinolonas (Salas del C et al., 2012). Para EP-BLEE se recomienda carbapenemes especialmente ertapenem y aminoglucósidos, especialmente para las infecciones por cistitis, que pueden usarse como parte de un régimen combinado. Aunque

en algunos países principalmente europeos la fosfomicina se ha reincorporado como una alternativa eficaz para el tratamiento de este tipo de infecciones que evitaría el agotamiento de carbapenemes. Incluso está en curso un ensayo clínico aleatorizado (“FOREST”) que compara la seguridad y la eficacia de fosfomicina frente a meropenem en infecciones urinarias bacteriémicas causadas por *E. coli* productora de BLEE (Pana y Zaoutis, 2018).

Entre las combinaciones de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas, la combinación de piperacilina-tazobactam (PTZ) ha sido ampliamente estudiada como una opción alternativa de ahorro de carbapenem contra las infecciones por ESBL-PE. Sin embargo, según los resultados preliminares del ensayo clínico multicéntrico (ensayo MERINO) que comparó PTZ con carbapenémicos para el tratamiento definitivo de *E. coli* y *Klebsiella* spp. productoras de BLEE en ITU, La tasa de mortalidad a los 30 días fue diferente con un 12,3% para PTZ versus 3,7% para meropenem (Pana y Zaoutis, 2018), por lo que el uso de este antimicrobiano quedaría relegado a ITU no complicadas.

Como se ha descrito, los carbapenemes suelen ser la primera opción terapéutica frente a ITU producidas por EP-BLEE en muchos contextos y estudios que abordan esta problemática (Lim et al., 2015; Pana y Zaoutis, 2018). Sin embargo, bajo la presión del uso excesivo de carbapenem y la aparición de resistencia, estos antimicrobianos de uso tan valioso en la práctica clínica se han ido agotando con la consecuente generación de resistencia. Por este motivo, se han implementado estrategias de ahorro de carbapenem. Aunque hasta la fecha. La administración de antibióticos ahorradores de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por EP-BLEE ha arrojado resultados contradictorios (Karaiskos y Giamarellou, 2020).

2.2.5 Fosfomicina: Mecanismo de acción y farmacocinética

La fosfomicina se descubrió por primera vez a partir de cultivos de *Streptomyces* spp. y como un derivado del ácido fosfónico (estructuralmente no relacionado con otros antibióticos), forma su propia clase antimicrobiana única. La fosfomicina tiene un efecto bactericida y se dirige a la síntesis de mucopéptidos mediante la inhibición de la fosfoenolpiruvato transferasa, que es la primera enzima involucrada en la síntesis de peptidoglicanos. Por lo tanto, actúa en

la primera etapa de la síntesis de peptidoglicanos, inhibiendo la producción de la pared celular bacteriana en una etapa más temprana que la mayoría de las clases de antibióticos. La actividad de la fosfomicina depende del transporte a la célula bacteriana *a través de* dos sistemas de transporte de membrana diferentes: (i) el sistema de transporte de glicerol-3-fosfato (GlpT); y (ii) el sistema de transporte de captación de fosfato de hexosa (UhpT), en presencia de glucosa-6-fosfato (Williams, 2020).

Además de sus efectos bactericidas, la fosfomicina también ejerce acciones inmunomoduladoras al alterar los niveles de TNF- α , interleucinas y leucotrienos, así como reducir la adherencia bacteriana a los epitelios de las vías respiratorias y urinarias (Falagas et al., 2019). Incluso se ha reportado que fosfomicina inhibe las expresiones de TNF- α , IL-8 e IL-6 en el tejido prostático, suprime su reacción inflamatoria, promueve la reparación de la estructura prostática dañada y, por lo tanto, contribuye al tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica en ratas (Cai et al., 2018).

La fosfomicina es un agente hidrofílico pequeño con una unión insignificante a las proteínas séricas y se elimina exclusivamente a través de la filtración glomerular, y una gran proporción de la dosis se excreta sin cambios en la orina inmediatamente después de la administración. La formulación intravenosa (IV) de fosfomicina (fosfomicina disódica) alcanza concentraciones eficaces después de la administración en líquido cefalorraquídeo, tejidos blandos y huesos (Falagas et al., 2016). Por otro lado, existen dos formulaciones orales de fosfomicina disponibles: fosfomicina trometamina y fosfomicina cálcica, que se absorben rápidamente, aunque se cree que la biodisponibilidad de fosfomicina trometamina es mayor que la de fosfomicina cálcica (ya que esta última se vuelve inactiva por hidrólisis en el tracto gastrointestinal ácido). Después de la administración oral, la absorción se realiza a través del intestino delgado y se reduce ligeramente con la administración concomitante con alimentos, aunque los parámetros farmacocinéticos no parecen verse afectados significativamente por la ingesta de alimentos. En adultos, los niveles plasmáticos máximos (de 22 a 32 mg/L) ocurren dentro de las 3 h de una dosis única de fosfomicina oral (Williams, 2020).

La fosfomicina tiene una semivida sérica de 2,4 a 7,3 h y alcanza una concentración urinaria muy alta (>128 mg/l) que persiste hasta 48 h, lo que hace que su uso sea muy eficaz para las infecciones del tracto urinario (ITU). De hecho, se ha encontrado que una dosis única de fosfomicina oral es clínicamente equivalente a un ciclo de tres o siete días de fluoroquinolonas, cotrimoxazol, nitrofurantoína, amoxicilina-clavulanato o cefalosporinas orales en el tratamiento de la cistitis no complicada (Falagas et al., 2010).

La elevada difusión de la fosfomicina da como resultado una distribución favorable en muchos tipos de tejidos, aunque tiene una permeabilidad variable a los abscesos. La fosfomicina atraviesa la barrera hematoencefálica (y su concentración en el líquido cefalorraquídeo aumenta con la irritación meníngea), aunque debe usarse como parte de un régimen combinado en la meningitis para asegurar una difusión adecuada en el SNC y prevenir el desarrollo de resistencia (Grabein et al., 2017). La fosfomicina también puede penetrar en el hueso cortical y esponjoso y en los sitios intraabdominales, y tiene la capacidad de penetrar biopelículas, ya sea sola o en combinación con otros antibióticos. (Falagas et al., 2016).

2.2.6 Actividad antimicrobiana

Con respecto a la cobertura de Gram-positivos, la fosfomicina generalmente tiene una buena actividad (> 90% de susceptibilidad) contra *S. aureus*, incluidos MRSA y *Staphylococcus spp* coagulasa-negativos a excepción de *S. saprophyticus* frente a quien presenta resistencia natural (Williams, 2020). En cuanto a Gram-negativos, la fosfomicina es altamente activa frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* con tasas de susceptibilidad frente a estas especies que oscilan entre el 86 y el 100% (Sastry y Doi, 2016), *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens* y *Salmonella enterica* también muestran susceptibilidad a la fosfomicina. Sin embargo, *Acinetobacter baumannii* y *Morganella morganii* exhiben resistencia intrínseca, aunque pueden ocurrir algunos efectos bactericidas sinérgicos cuando se combinan con otros antimicrobianos (Sastry y Doi, 2016). De este modo, ha demostrado eficacia contra *A. baumannii* resistente a carbapenem cuando se combina con colistina, a pesar de su actividad intrínsecamente baja cuando se usa como monoterapia (Sirijatuphat y Thamlikitkul, 2014). De manera similar, aunque la eficacia microbiológica contra *Pseudomonas aeruginosa* como

monoterapia es limitada (con CIM *in vitro* más altas documentadas debido a la inactivación del sistema de transporte de Glp en *P. aeruginosa*), puede haber cierta eficacia clínica cuando se combina con un segundo antibiótico (Grabein et al., 2017).

2.2.7 Cefoperazona/sulbactam: Mecanismo de acción y farmacocinética

Los β -lactámicos no carbapenémicos, como las combinaciones de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas (BIB), merecen consideración para el tratamiento de las infecciones por BLEE. Cefoperazona/sulbactam es uno de los BIB más utilizados en China; sin embargo, se han informado pocos estudios de resultados disponibles en la actualidad (Su et al., 2018). Este Antimicrobiano resulta de una combinación de inhibidores de la betalactamasa de cefalosporina de tercera generación que tiene un amplio espectro de actividad a nivel de la síntesis de peptidoglicano, lo que la convierte en una opción atractiva para el tratamiento de infecciones a nivel nosocomial y asociada a la atención médica (Buckler et al., 2020). En uropatógenos, se ha observado elevadas tasas de susceptibilidad a cefoperazona/sulbactam alrededor del 90% para *E. coli* (Patankar et al., 2012).

Aproximadamente el 84% de la dosis de sulbactam y el 25% de la dosis de cefoperazona administradas con el producto cefoperazona/sulbactam se excretan por el riñón. La mayor parte de la dosis restante de cefoperazona se excreta en la bilis. Después de la administración de cefoperazona/sulbactam, la vida media promedio del sulbactam es de aproximadamente 1 hora y la de la cefoperazona es 1.7 horas. Ambos antimicrobianos se distribuyen bien dentro de una variedad de tejidos y fluidos, entre los cuales incluyen bilis, vesícula biliar, piel, apéndice, trompas de Falopio, ovario, útero, y otros (Rubio-Villamizar, 2014).

Existe un gran interés en conocer la actividad y espectro de acción de cefoperazona/sulbactam por el potencial terapéutico que este alberga. En este sentido, uno de los estudios más grandes realizados para evaluar La actividad antimicrobiana de recolectó 19545 aislamientos Gram-negativos de centros médicos ubicados en todo el mundo que representaron una gran colección de aislados clínicos de organismos Gram-negativos de Europa, Asia-Pacífico y América Latina. Es así que se pudo determinar que el 82,0–94,4 % de

las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* (91,5 % en general) fueron sensibles a cefoperazona/sulbactam a ≤ 16 mg/L. Mientras que del 59,5 al 84,6 % de *P. aeruginosa* (77,8 % en general) fueron sensibles a cefoperazona/sulbactam a ≤ 16 mg/l. De este modo, las tasas de resistencia variaron ampliamente y, en general, fueron más altas en el este de Europa. Cefoperazona/sulbactam fue uno de los compuestos más activos *in vitro* (Sader et al., 2020).

2.2.8 Pruebas de susceptibilidad frente a fosfomicina y cefoperazona/sulbactam

Actualmente, las pruebas de susceptibilidad a fosfomicina requieren la dilución en agar con agar Mueller-Hinton complementado con glucosa-6-fosfato para reducir las tasas de falsa resistencia (ya que esto es necesario para el sistema de captación de UhpT, como se describió anteriormente). Como alternativa, se pueden usar métodos de difusión en disco (mediante los cuales los discos de fosfomicina se complementan con glucosa-6-fosfato) para aislados del tracto urinario. Los dos métodos de prueba parecen correlacionarse bastante entre los aislamientos clínicos Gram-negativos contemporáneos. La naturaleza laboriosa y costosa de los métodos de dilución en agar hace que las pruebas de susceptibilidad sean un desafío para realizar en los laboratorios, particularmente en entornos con recursos limitados (Hirsch et al., 2015). Por este motivo se emplea el disco de difusión como prueba confirmatoria incluso frente al MIC automatizado.

En la interpretación de susceptibilidad frente a fosfomicina, la dificultad radica en que existen puntos de corte muy discordantes entre instituciones de referencia como EUCAST y CLSI que otorgan halos de sensibilidad a partir de 24 mm y 16 mm respectivamente. (CLSI, 2022; EUCAST, 2022). En cuanto a cefoperazona/sulbactam, los métodos automatizados no consideran su inclusión dentro de sus paneles comerciales e incluso no existen puntos de corte específicos. Los estudios referidos a este antimicrobiano utilizan caldos de micro dilución diseñados específicamente para su testeo como parte de investigación (Sader et al., 2020) y en cuanto a la interpretación de su susceptibilidad, únicamente se realizan extrapolaciones empleando los puntos de corte de cefoperazona (Sacsquispe y Velásquez, 2002).

De manera ideal, antes de la utilización clínica expansiva de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, se necesitan criterios de difusión en disco validados y publicados para permitir que las pruebas de susceptibilidad se realicen de forma rutinaria en entornos donde la fosfomicina se utiliza con cada vez mayor frecuencia a fin de garantizar la eficacia del tratamiento y permitir un seguimiento estrecho del desarrollo de resistencia.

2.2.9 Mecanismos de resistencia a fosfomicina y cefoperazona/sulbactam

La resistencia a estos antimicrobianos es inusual y probablemente se asocie a su uso limitado y poco extendido. Lo cual para fines clínicos representa una ventaja. Sin embargo, la resistencia para estos agentes sí ha sido reportada. De este modo, se conoce que la resistencia a la fosfomicina se induce a través de al menos tres mecanismos como la reducción de la producción de transportadores funcionales (que afectan los sistemas de transporte GlpT o UhpT), la afinidad reducida por MurA, (la enzima diana) y por producción de enzimas modificadoras de fosfomicina codificadas cromosómicamente o en plásmidos transferibles, como ocurre en *E. coli* de las cuales se conoce cuatro grupos (FosA, FosB, FosCy FosX) con las enzimas FosA y FosX generalmente producidas por bacterias Gram-negativas, mientras que FosB es comúnmente producida por bacterias grampositivas (Falagas et al., 2019).

La enzima Fos más importante desde el punto de vista epidemiológico es la FosA3 mediada por plásmido en *E. coli*, que puede encontrarse en un plásmido conjugativo que también porta la BLEE tipo CTX-M. Por lo tanto, la transmisión de esta resistencia mediada por plásmidos causa resistencia simultánea tanto a las cefalosporinas como a la fosfomicina en *E. coli*; y un análisis reciente de aislamientos de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas de tipo KPC recolectados en China (donde se produce y usa fosfomicina en la práctica clínica) reveló que el 34 % portaba FosA, que hace que la fosfomicina sea ineficaz para tratar los organismos productores de KPC. (Jiang et al., 2015). FosA3 se informó inicialmente en Japón en 2006, ahora se ha extendido por Asia tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae* aisladas de humanos y de animales. FosB3 también es motivo de preocupación en *E. faecium*, ya que puede ubicarse junto con *vanA* en plásmidos autotransmisibles, lo que genera resistencia simultánea a fosfomicina y vancomicina. También están surgiendo

informes de plásmidos que albergan *bla* -CTX-M-55 junto con *FosA*, *rmtB* y el gen *mcr*, que codifican resistencia a fosfomicina, aminoglucósidos, colistina y cefalosporinas simultáneamente (Lupo et al., 2018).

Debido a que la combinación de cefoperazona/sulbactam ha sido ampliamente utilizada en la clínica principalmente en países asiáticos, su tasa de resistencia ha sido ampliamente controlada solo en esta parte del mundo. Es así que se ha observado un incremento del 25,0 al 37,7 % entre 2004 y 2010 en China (Hu et al., 2016). Sin embargo, el mecanismo subyacente no se comprende bien *in vitro* o *in vivo*, para sulbactam solo o en combinación. Por su parte, se ha informado que sulbactam solo causa resistencia en *A. baumannii* a través de la mutación PBP3 *in vitro*, a pesar de la falta de información sobre las mutaciones naturales de *pbp3* en aislados clínicos (Penwell et al., 2015).

III. Materiales y Métodos

3.1 Tipo y Diseño de investigación.

El presente estudio corresponde a una investigación descriptiva con un diseño de una sola casilla (Hernández-Sampieri,.2014)

3.2 Población, muestra y criterios de selección.

La población en estudio estuvo constituida por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* causantes de Infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Lambayeque.

La muestra estuvo constituida por 268 bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* las cuales fueron estratificadas en dos grupos: las causantes de Infecciones urinarias (n=134) y las causantes de bacteriuria asintomática (n=134), ambas aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Lambayeque durante el período octubre 2018 – diciembre 2019. Se solicitó la participación de los pacientes (Anexo A).

Técnica de muestreo: se utilizó un diseño de muestreo no probabilístico con selección consecutiva, en el cual, se reclutaron todos los casos posibles hasta que se completó el número de sujetos necesario para alcanzar el tamaño de muestra deseado. Para el caso de muestras con solicitud de urocultivo por sospecha de ITU la muestra se obtuvo de manera retrospectiva mientras que para los casos de bacteriuria asintomática la muestra fue recolectada de manera prospectiva.

Durante la selección de la muestra se tomaron como criterios de inclusión que los aislamientos de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* procedentes de consulta externa y de servicios de hospitalización del Hospital Regional Lambayeque presenten urocultivo positivo con uno o dos microorganismos aislados en una concentración mayor a 100 000 UFC/ml. Se excluyeron del estudio los aislamientos bacterianos procedentes de pacientes que recibieron cualquier tratamiento antibiótico antes de la emisión de la muestra y si fueron obtenidas de muestras que no se recolectaron a la primera orina de la mañana o se entregaron en frascos no apropiados. Para el caso de las muestras procedentes de bacteriuria

asintomática las consideraciones fueron similares

3.3 Aislamiento e identificación de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* sospechosas de producir Betalactamasas de espectro extendido causantes de infecciones del tracto urinario y bacteriuria asintomática.

Las muestras de orina con sospecha de ITU y solicitud de urocultivo fueron sembradas en agar (cistina-lactosa deficiente en electrolitos) CLED con ansa de 0,001 ml. Por el método de dispersión e incubadas de 35 – 37 °C en condiciones aerobias por 24 horas. Las muestras de orina procedentes de bacteriuria asintomática fueron sembradas en agar MacConkey suplementado con Cefotaxima a 4mg/L empleando asas de 0.001ml e incubadas 35 – 37 °C en condiciones aerobias por 24 horas. Luego de este lapso se evaluaron las placas procedentes de ambos orígenes y se tomó como indicador de infección urinaria un recuento superior o igual a 100.000 ufc/ml. Mientras que para bacteriuria asintomática se consideró la ausencia de leucocitos en la muestra y recuentos de 1000 a 100.000 UFC/ml. (Anexo B) conforme a los criterios de bacteria relevante (Gehring et al., 2021).

3.4 Detección de la producción de Betalactamasas de espectro extendido por el método de Jarlier y microdilución en caldo Vitek 2 en bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* causantes de bacteriuria asintomática e infecciones del tracto urinario.

A partir de un cultivo joven incubado por 18 a 24 horas, se realizó el test confirmatorio de BLEE del comité de antibiograma de la sociedad francesa de microbiología (método de Jarlier) empleando discos con antibiótico con carga estándar de 30 µg de Cefotaxima, Ceftazidima, Cefuroxima y Aztreonam, dispuestas a una distancia de 15 a 25 mm del disco de Amoxicilina/Ácido clavulánico (20/10µg), colocado en el centro de la placa (Anexo C). Para los aislamientos procedentes de sospecha de ITU la confirmación de BLEE y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se utilizó el sistema automatizado de microdilución en caldo Vitek 2 (bio-Mérieux, Inc., Durham, NC) como parte de la rutina diagnóstica en el laboratorio de bacteriología del Hospital Regional Lambayeque. La detección por este método automatizado se basa en la diferencia ≥ 3 diluciones entre la CMI de una cefalosporina de tercera generación sola y con ácido clavulánico.

3.5 Determinación del efecto inhibitorio de Fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam frente a bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido

Con un hisopo estéril dentro la suspensión al 0,5 de Mc Farland de los aislamientos de EP-BLEE se inoculó en cada una de las placas con Agar Mueller Hinton (Método de Kirby Bauer – Anexo D). A las placas sembradas se les colocó discos con antibiótico con carga estándar de 75/30 µg cefoperazona/sulbactam dispuestas a una distancia de 25 mm del disco de fosfomicina trometamol con carga 200 µg. Los resultados fueron observados luego de 16-18h de incubación a 37 ° C. Para la interpretación según lo estipulado por documento M100 del CLSI no se toma en cuenta el crecimiento intra halo de colonias en fosfomicina.

3.6 Consideraciones éticas

El Comité de Ética del Hospital Regional Lambayeque (HRL) otorgó la autorización, asimismo verificó, modificó y aprobó el consentimiento informado para participantes del presente estudio. Los aislamientos bacterianos de urocultivos positivos (muestras con presencia de BLEE) siguieron el protocolo de rutina y recolectaron de manera retrospectiva por lo que en ese caso se solicitó el permiso al comité para su uso.

Para la búsqueda de pacientes con bacteriuria asintomática se solicitó la participación de todos los que llegaron con solicitud de examen de orina completa mediante un consentimiento informado (ver Anexo A). respetando así el principio de autonomía. Sólo los casos positivos (bacteriuria asintomática), fueron incluidos en el presente estudio.

Se respetó y mantuvo en reserva en todo momento del desarrollo de la presente investigación, la identidad del paciente del cual procede el aislamiento, de tal forma que no se mencionan nombres, características o cualquier dato que pueda atentar en contra de la confidencialidad de los mismos.

Las muestras utilizadas en el presente estudio fueron empleadas sólo para fines diagnósticos y los descritos en el proyecto. Luego del procesamiento de las mismas, fueron eliminadas adecuadamente y enviadas al área de tratamiento de residuos del HRL.

Todos los participantes del estudio fueron tratados de igual manera, y sometidos al

mismo protocolo asegurando la proporción equitativa de los posibles riesgos y del beneficio del estudio acorde con el principio de justicia.

3.7. Análisis Estadístico

Para determinar el efecto inhibitorio de los antimicrobianos en estudio se empleó primero estadística descriptiva con el uso de tablas de frecuencia y pruebas de Chi-cuadrado para determinar el nivel de susceptibilidad de EP-BLEE y su asociación con algunas variables. Luego se empleó análisis inferencial para comparar el efecto inhibitorio de los antibióticos fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, frente a las cepas obtenidas tanto de bacteriuria asintomática como de infección urinaria. Para ello se realizó la prueba de Prueba U de Mann-Whitney Para demostrar que existen diferencias entre grupos esto debido a que la distribución de los datos obtenidos fue anormal. Para este fin los datos previamente fueron sometidos a una prueba de normalidad por el test de Shapiro Wilk.

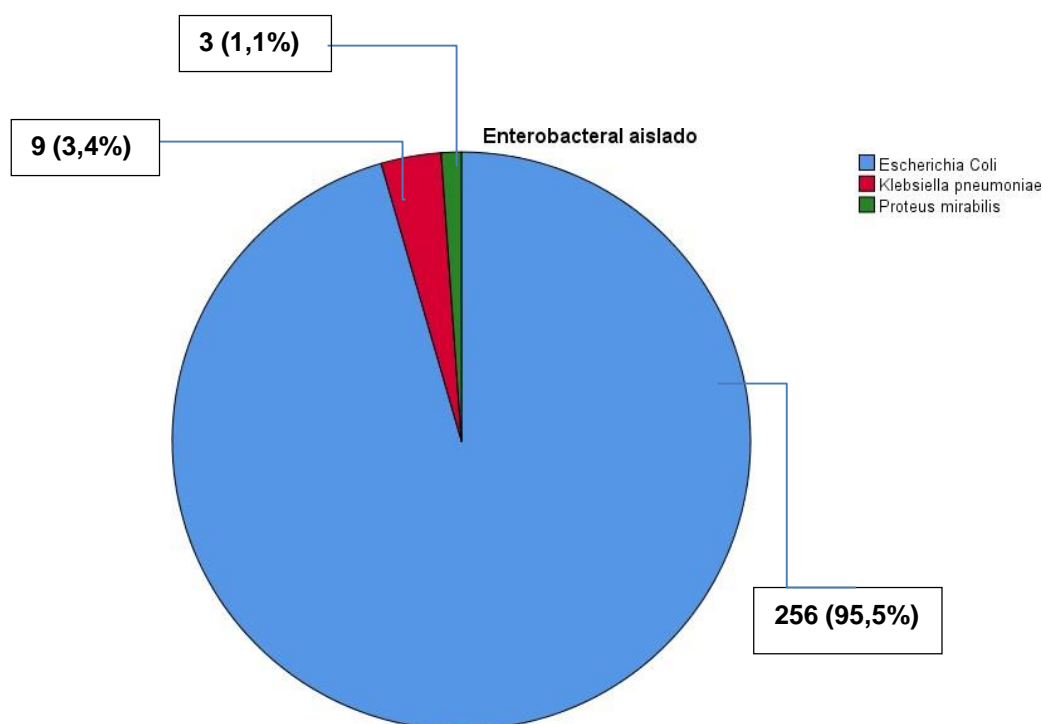
IV. RESULTADOS

En el presente estudio, de todas muestras que se procesaron como parte de la rutina diagnóstica en el laboratorio de bacteriología del HRL desde octubre 2018 a diciembre 2019, se aisló e identificó 134 bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* sospechosas de producir BLEE y ser causantes de ITU. Mientras que, durante el mismo periodo, de todas las muestras de orina completa sembradas en agar MacConkey suplementado con cefotaxima 4mg en el laboratorio de uroanálisis, se aisló e identificó el mismo número (n=134) de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* pero que, a diferencia de las anteriores, procedían de bacteriuria asintomática. De este modo, se obtuvieron los 268 aislamientos requeridos para el estudio.

Del análisis global de los 268 aislamientos se identificaron tres especies de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* en el estudio las cuales se describen en la figura 1.

Figura 1

Frecuencia de aislamientos de bacterias de la familia Enterobacteriaceae productores de BLEE en muestras de pacientes con ITU y bacteriuria asintomática obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020



El efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam sobre EP-BLEE se determinó en base a la susceptibilidad de las bacterias estudiadas, los resultados se

organizaron de acuerdo a su evaluación mediante análisis descriptivos y estadística inferencial. En cuanto al primero, tras evaluar las características descriptivas mediante análisis de datos dicotómicos de respuesta múltiple se obtuvo el nivel de susceptibilidad de EP-BLEE frente a ambos antimicrobianos, su nivel de concordancia, la asociación de esta susceptibilidad con el origen de la muestra (ITU o Bacteriuria) y por último la asociación de la susceptibilidad según la procedencia de los pacientes. De este modo, la Tabla 1 revela la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de EP-BLEE frente a fosfomicina, empleando los criterios de interpretación descritos por las instituciones CLSI y EUCAST y para el caso de cefoperazona/sulbactam, al carecer de puntos de corte aceptados por las instituciones descritas anteriormente, se emplearon los criterios de interpretación publicados en otros estudios y guías de referencia.

Tabla 1

Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Antimicrobiano | Aislamientos EP-BLEE | | | | Total | % |
|-----------------------------------|----------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|-------|
| | ITU | | Bacteriuria asintomática | | | |
| | N° | % | N° | % | | |
| fosfomicina trometamol CLSI | 133 | 99.25 | 134 | 100 | 134 | 99.62 |
| fosfomicina trometamol- EUCAST | 123 | 91.79 | 123 | 91.79 | 134 | 91.80 |
| cefoperazona/sulbactam | 118 | 88.06 | 127 | 94.78 | | 91.41 |
| Total | 134 | | 134 | | 268 | |

Nota: Los criterios de interpretación para cefoperazona-sulbactam fueron obtenidos de rangos publicados en otros estudios y guías de referencia (Sacsquispe y Velásquez, 2002)

Así mismo, se evaluó la concordancia entre los niveles de susceptibilidad antimicrobiana de fosfomicina trometamol – CLSI y fosfomicina trometamol – EUCAST frente cefoperazona/sulbactam en EP-BLEE a fin revelar si ambos antimicrobianos presentan una actividad comparable. De este modo, al emplear los criterios de EUCAST para fosfomicina se halló un valor de concordancia con Kappa de 84.70% pero con un valor-p de 0.929. Mientras que, al considerar los criterios del CLSI para fosfomicina, el nivel de concordancia entre ambos fármacos obtuvo un índice Kappa del 91.8% con un valor-p de 0.001 (Tabla 1 E, Anexo E), lo

que se interpreta que al considerar los criterios EUCAST no existe concordancia entre ambos antimicrobianos. Sin embargo, al emplear criterios CLSI si existe concordancia estadística significativa entre fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam por lo que en el ámbito clínico podrían ser candidatos para usos equivalentes por su actividad comparable.

Otro análisis descriptivo del efecto inhibitorio de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam consideró la asociación de la susceptibilidad frente a estos antimicrobianos con el origen de la muestra. Al emplear los criterios establecidos por el CLSI se obtuvo que tanto de ITU como de bacteriuria asintomática, el porcentaje de aislamientos de EP-BLEE sensibles a fosfomicina trometamol - CLSI fue muy alto (Tabla 2). El análisis estadístico revela que, no existe asociación entre la susceptibilidad antimicrobiana y el origen del aislamiento (Tabla 2 F, anexo F).

Aunque, con un porcentaje un poco menor de aislamientos de EP-BLEE sensibles a fosfomicina trometamol - EUCAST (Tabla 3), el análisis estadístico también revela que, no existe asociación entre la susceptibilidad antimicrobiana y el origen del aislamiento (Tabla 3 G, anexo G)

Tabla 2

Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol - CLSI. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Origen del aislamiento | Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol - CLSI | | | | Total |
|--------------------------|--|------|------------|-----|-------|
| | Sensible | | Resistente | | |
| | N° | % | N° | % | |
| ITU | 133 | 99.3 | 1 | 0.7 | 134 |
| Bacteriuria asintomática | 134 | 100 | 0 | 0 | 134 |
| Total | 267 | 99.6 | 1 | 0.4 | 268 |

Nota: el punto de corte empleado para la medida del halo de fosfomicina de acuerdo al criterio CLSI fue de 16 mm (CLSI, 2022)

Tabla 3

Susceptibilidad antimicrobiana a fosfomicina trometamol (criterio EUCAST) y el origen de los aislamientos de EP- BLEE obtenida de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Origen del aislamiento | Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol - EUCAST | | | | Total |
|--------------------------|--|------|------------|-----|-------|
| | Sensible | | Resistente | | |
| | N° | % | N° | % | |
| ITU | 123 | 91,8 | 11 | 8,2 | 134 |
| Bacteriuria asintomática | 123 | 91,8 | 11 | 8,2 | 134 |
| Total | 267 | 91,8 | 22 | 8,2 | 268 |

Nota: el punto de corte empleado para la medida del halo de fosfomicina de acuerdo al criterio EUCAST fue de 24 mm (EUCAST, 2022)

En la tabla 4 se observa que el porcentaje de aislamientos de EP-BLEE sensibles a cefoperazona/sulbactam es un poco menor al obtenido con el producto fosfomicina trometamol, incluso es menor el porcentaje de aislamientos sensibles en ITU (88.1%) en comparación con el de la bacteriuria asintomática (94.8%). El análisis estadístico por la prueba de Chi cuadrado refleja una significancia asintótica con p valor de 0,05 lo cual se encuentra en el límite. (Tabla 4 H, Anexo H)

Tabla 4

Susceptibilidad antimicrobiana a cefoperazona/sulbactam de acuerdo al origen de los aislamientos de EP- BLEE obtenida de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Origen del aislamiento | Susceptibilidad de EP-BLEE a Cefoperazona/sulbactam | | | | Total |
|--------------------------|---|------|------------|------|-------|
| | Sensible | | Resistente | | |
| | N° | % | N° | % | |
| ITU | 118 | 88,1 | 16 | 11,9 | 134 |
| Bacteriuria asintomática | 127 | 94,8 | 7 | 5,2 | 134 |
| Total | 245 | 91,4 | 23 | 8,6 | 268 |

Nota: el punto de corte empleado para la medida del halo de Cefoperazona/Sulbactam de acuerdo estudios previos fue de >21 mm (Sacaquispe y Velásquez, 2002)

El ultimo análisis descriptivo estuvo orientado a determinar la Susceptibilidad a fosfomicina y a cefoperazona/sulbactam según la procedencia de los pacientes. En la tabla 5, se corrobora que el mayor número de aislamientos de EP-BLEE fueron sensibles a todos los productos probados, por otro lado, se observa que dichos aislamientos provinieron en su mayoría de consultorio externo (69,8%).

Tabla 5

Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol – CLSI y EUCAST y cefoperazona/sulbactam según procedencia del paciente. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Procedencia | Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE | | | | | | |
|--------------------|---|--------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
| | fosfomicina trometamol | | | | cefoperazona/sulbactam | | Total |
| | CLSI | | EUCAST | | | | |
| | S | R | S | R | S | R | |
| consultorioexterno | 186 | 1 | 172 | 15 | 170 | 17 | 187 |
| | (69,7%) | (100%) | (69,9%) | (68,2%) | (69,4%) | (73,9%) | (69,8%) |
| emergencia | 60 | 0 | 54 | 6 | 55 | 5 | 60 |
| | (22,5%) | 0 | (22,0%) | (27,3%) | (22,4%) | (21,7%) | (22,4%) |
| hospitalización | 14 | 0 | 13 | 1 | 13 | 1 | 14 |
| | (5,25) | 0 | (5,3%) | (4,5%) | (5,3%) | (4,3%) | (5,2%) |
| áreas críticas | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| | (2,6%) | 0 | (2,8%) | (0,0%) | (2,9%) | (0,0%) | (2,6%) |
| Total | 267 | 1 | 246 | 22 | 245 | 23 | 268 |

Nota: S= sensible. R=resistente

Para evaluar el efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, también se realizó estadística inferencial, aplicada a las medidas de los halos de inhibición. Al realizar el análisis de normalidad (Figura 2 I, Anexo I y Figura 3 J, Anexo J) para ver la distribución de los datos cuantitativos se evidenció una distribución anormal, asimismo que la media de los halos de inhibición de EP-BLEE con fosfomicina fue mayor (25.14 mm) que con cefoperazona/sulbactam (22.5 mm). Para confirmar ello, se realizó la prueba de hipótesis mediante la prueba de normalidad del test de *Kolmogorov Smirnov* en la que se obtuvo un p valor menor a 0,05 por lo que se acepta la hipótesis alternativa, que no poseen una distribución normal. Mientras que en el análisis de Levene el test no encuentra diferencias significativas entre las varianzas de los dos grupos, por lo que no hay homogeneidad. (Tabla 2 I – 3J, Anexo K).

Así mismo, se buscó determinar si las cepas que fueron sensibles a cefoperazona/sulbactam a su vez, lo fueron para fosfomicina, para ello se evaluó la correlación entre los halos de susceptibilidad de ambos antimicrobianos. En cuanto al nivel de Correlación entre el tamaño del halo de fosfomicina y cefoperazona/ sulbactam se encontró una rho de Spearman de -0.1392 y valor p de independencia de 0.0228. La relación entre estas variables fue negativa, lo que indica que a medida que el halo de fosfomicina aumenta el de cefoperazona/sulbactam disminuye. Además, para estimar la fuerza de correlación se evaluó el grafico de fuerza de correlación, que revela cuanto más agrupados estén los datos mayor

fuerza de correlación existe. (ver Figura 4L, Anexo L).

Por su parte, al determinar la susceptibilidad fosfomicina de acuerdo a criterios CLSI y EUCAST y frente a cefoperazona/sulbactam según la procedencia de los pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE, se pudo determinar que la mayoría de aislamientos resistentes para ambos fármacos procedieron de consultorio externo.

El presente estudio también reveló que existe diferencia significativa entre los halos de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, lo que confirma que el tamaño de los halos de inhibición de de EP-BLEE con fosfomicina son mayores. (tabla 6).

Tabla 6

Análisis comparativo entre la actividad in vitro de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam sobre EP-BLEE obtenidas de ITU y bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| | Medidas de halos de inhibición en EP-BLEE | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|------|---------|---------------|--------------------|------|---------|---------------|---------------|------|---------|---------------|
| | ITU | | | | bacteriuria | | | | Total | | | |
| Antimicrobianos | Media | SD | Mediana | RIQ | Media | SD | Mediana | RIQ | Media | SD | Mediana | RIQ |
| Fosfomicina | 25,09 | 1,45 | 25 | 1 | 25,19 | 1,06 | 25 | 1 | 25,14 | 1,27 | 25 | 1 |
| CFZ-SUL | 21,78 | 1,43 | 22 | 2 | 23,2 | 1,4 | 23 | 1 | 22,5 | 1,58 | 23 | 2 |
| Prueba estadística | | | | | | | | | | | | |
| t-student | Valor-p<0.001 | | | | Valor-p<0.001 | | | | Valor-p<0.001 | | | |
| Mann-whitney | | | | Valor-p<0.001 | | | | Valor-p<0.001 | | | | Valor-p<0.001 |

Nota: SD: desviación estándar, RIQ: Rango Inter cuartil, CFZ-SUL: cefoperazona/sulbactam

Durante el desarrollo del estudio también se obtuvieron otros hallazgos importancia, como que el número de aislamientos bacterianos procedentes de pacientes del sexo femenino fue evidentemente mayor tanto en aquellos que procedieron de ITU como de bacteriuria asintomática. De este modo, al realizar el análisis de asociación por Chi-cuadrado se obtuvo una significancia >0.05 y como se emplearon dos niveles, se tomaron en cuenta el cálculo obtenido en el valor de phi (0.329) lo cual reveló una asociación débil entre el sexo femenino de pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE y el origen de la muestra (Tabla 7 M - Anexo M). En relación al grupo etario y el origen de EP-BLEE, se observa que la mayor parte de los aislamientos procedentes de ITU fueron del grupo conformado por adultos y personas de la tercera edad. Por su parte, los grupos etarios correspondientes a juventud y adultez

presentaron los valores más elevados de bacteriuria asintomática. (Tabla 7 N - Anexo N).

En cuanto a la procedencia de los pacientes, esta se distribuyó en cuatro tipos: consultorio externo, emergencia, hospitalización y áreas críticas. Al organizarlas de acuerdo al origen de la muestrase obtuvieron recuentos elevados en aquellos que procedieron de consultorio externo y emergencia (Tabla 8).

Tabla 8

Procedencia de los pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE obtenidas de ITU y bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| | <i>Pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE</i> | | | | | |
|---------------------|---|----------|--------------------|----------|--------------|----------|
| Procedencia | ITU | | Bacteriuria | | total | |
| | N | % | N | % | N | % |
| consultorio externo | 67 | 50,0 | 120 | 89,6 | 187 | 69,8 |
| emergencia | 48 | 35,8 | 12 | 9,0 | 60 | 22,4 |
| hospitalización | 12 | 9,0 | 2 | 1,5 | 14 | 5,2 |
| áreas críticas | 7 | 5,2 | 0 | 0,0 | 7 | 2,6 |
| TOTAL | 134 | 100,0 | 134 | 100,0 | 268 | 100,0 |

El 71.4%, 96.2% y 95.5% de EP-BLEE fueron resistentes a gentamicina, ciprofloxacino y levofloxacino respectivamente. Mientras que el 52,6% lo fue a Sulfametoxazol/trimetropima (tabla 9). En contraparte, los porcentajes de sensibilidad de las EP-BLEE fueron, 100% a Imipenem y meropenem, 97,8% a nitrofurantoína, 79.1% a amikacina y 72,4% a piperacilina/tazobactam (tabla 10).

Tabla 9

Resistencia de EP-BLEE frente a otros grupos de antimicrobianos en pacientes con ITU que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Antimicrobianos | Resistencia de EP-BLEE en pacientes con ITU | |
|-----------------------------|---|-------|
| | N | % |
| Ciprofloxacino | 128 | 96,2 |
| Levofloxacino | 127 | 95,5 |
| Gentamicina | 95 | 71,4 |
| Sulfametoxazol/trimetropima | 70 | 52,6 |
| Piperacilina /tazobactam | 37 | 27,8 |
| Amikacina | 28 | 21,1 |
| Nitrofurantoina | 3 | 2,3 |
| Total | 134 | 100,0 |

Nota: Los antimicrobianos descritos corresponden a los empleados comúnmente para el informe de antibiograma por parte del sistema Vitek 2.

Tabla 10

Sensibilidad de EP-BLEE frente a otros grupos de antimicrobianos en pacientes con ITU que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Antimicrobianos | Sensibilidad de EP-BLEE en pacientes con sospecha de ITU | |
|-----------------------------|--|-------|
| | N | % |
| Imipenem | 134 | 100,0 |
| Meropenem | 134 | 100,0 |
| Nitrofurantoina | 131 | 97,8 |
| Amikacina | 106 | 79,1 |
| Piperacilina/tazobactam | 97 | 72,4 |
| Sulfametoxazol/trimetropima | 64 | 47,8 |
| Gentamicina | 39 | 29,1 |
| Levofloxacino | 7 | 5,2 |
| Ciprofloxacino | 6 | 4,5 |
| Total | 134 | 100,0 |

Nota: Los antimicrobianos corresponden a los empleados comúnmente para el informe de antibiograma por el sistema Vitek 2.

V. DISCUSIÓN

Dado que la resistencia a múltiples fármacos entre bacterias uropatógenas continúa aumentando y representa una amenaza para la salud pública, el empleo de antibióticos de uso poco frecuente como fosfomicina y cefoperazona/sulbactam representan un recurso valioso como opción de tratamiento para las infecciones urinarias. Para medir la eficacia potencial del tratamiento de las ITU basado en estos antimicrobianos, es fundamental realizar estudios de sensibilidad y resistencia.

En el presente estudio se determinó que *E. coli* (256/95,5%) fue el principal agente causante de infecciones del tracto urinario, seguido de *K. pneumoniae* (9/3,4%) y *P. mirabilis* (3/1,1%). La predominancia de *E. coli* dentro de EP-BLEE, como agente causal tanto de infecciones urinarias como de colonización bacteriana es un hecho ampliamente reportado (Naushad et al., 2022). Este se sustenta en que *E. coli* suele portar el gen de virulencia fimH, el cual expresa una fimbria de adhesión que está presente hasta en el 85% de los aislados uropatógenos (Najafi et al., 2018). Incluso cuando se trata de *E. coli* productora de BLEE se ha reportado la presencia de este gen hasta en un 98,7%, lo que se ha relacionado elevados niveles de colonización, invasión y cronicidad de las infecciones urinarias (Matta-Chuquisapon et al., 2020).

FimH, es expresada por muchas bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* y media la unión de residuos de manosa en las células huésped diana. Las especificidades estructurales del receptor FimH de diferentes especies pueden variar, lo que afecta el tropismo del tejido bacteriano y origina variabilidad en cuanto a la afinidad y consecuentemente la frecuencia con la que se presentan las distintas bacterias uropatógenas. Es así que, al comparar las propiedades funcionales de las proteínas FimH de *E. coli* y *K. pneumoniae* se ha determinado hasta un 15 % de diferencias en los aminoácidos en este último, lo cual le otorgaría menor afinidad por el epitelio urinario (Stahlhut et al., 2009), y por ende explicaría su menor frecuencia como agente causal de ITU y bacteriuria asintomática. En cuanto a *P. mirabilis*, la proteína de fusión MrpH, juega un rol crítico en su afinidad por el epitelio urinario (Habibi et al., 2015). De este modo, las frecuencias halladas en el presente estudio se respaldan por la presencia y afinidad de distintas adhesinas presentes en las bacterias uropatógenas.

El empleo de Agar cefotaxima 4mg para el tamizaje de la detección de EP-BLEE fue una estrategia que evitó el empleo innecesario de medios de cultivo y discos de difusión. Esta metodología ha demostrado gran utilidad y eficacia al momento de tamizar grandes cantidades de muestra en búsqueda de bacterias con este mecanismo de resistencia (Aguilar-Martínez et al., 2022). De este modo, esta metodología es práctica para aislar e identificar EP-BLEE de muestras clínicas.

En el presente estudio se determinó el efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam. La elección de ambos fármacos se respalda ya que ambos se encuentran incluidos dentro de la lista de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (WHO, 2019). Por este motivo, la OMS ha recomendado su amplia investigación por representar alternativas prometedoras en tiempos de resistencia antimicrobiana. Es así que el CLSI en su documento M100 29th del 2019 incluyó puntos de corte para fosfomicina trometamol aunque solo para aislamientos urinarios y que en la actualidad continúan en discrepancia con los propuestos por EUCAST (Humphries y Schuetz, 2019). Por su parte, cefoperazona/sulbactam no tiene puntos de corte reconocidos por ninguna de estas instituciones y suele interpretarse empleando las medidas para cefoperazona en base a trabajos de investigación y manuales de centros referenciales (Aguilar-Gamboa et al., 2016; Sacsquispe y Velásquez, 2002). De este modo, se destaca la importancia de realizar investigación sobre estos dos antimicrobianos.

De los 268 aislamientos bacterianos recolectados en el presente estudio, se determinó que (267/99,6%) presentaron susceptibilidad a fosfomicina según los criterios propuestos de CLSI mientras que al considerar EUCAST (245/91,8%) fueron susceptibles. De este modo, ambos criterios otorgan un elevado nivel de susceptibilidad frente a EP-BLEE. Estos hallazgos son comparables con otro estudio en el que fosfomicina mostró actividad frente al 94.4% de EP-BLEE (Mothibi et al., 2020), y a otro en el que la susceptibilidad a la fosfomicina fue del 97,9 % de aislamientos de *E. coli*, 86,6 % de *Klebsiella spp.* y en el 83,3 % de *P. mirabilis* (Lima et al., 2021). Mientras que, en el ámbito nacional, en un estudio desarrollado en Lima-Perú se encontró un 72,6 % de susceptibilidad por el método de disco difusión (Lifonzo- Mucha et al., 2018). El elevado nivel de susceptibilidad hallado en estos estudios se debe a que dicho

antimicrobiano es de uso poco frecuente en nuestro medio, lo cual hace que la presión selectiva ejercida sea mínima por otro lado fosfomicina presenta propiedades únicas de no compartir ninguna similitud estructural y falta de resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos. Por ello, es razonable encontrar buena actividad *in vitro*.

Para el caso de cefoperazona/sulbactam se evidenció susceptibilidad en 245(91,4%) aislamientos bacterianos, lo cual es comparable con lo reportado en Pakistan, en un estudio realizado en 400 muestras de orina donde el 93,3 % de aislamientos de *E. coli* mostró sensibilidad a cefoperazona/sulbactam, seguidos del 85,36 % sensibles a fosfomicina (Hussain et al., 2021), mientras que otro estudio desarrollado en 630 pacientes que asistieron a la Unidad Médica del Hospital Docente Ayub, Abbottabad, en Pakistan (Hussain-Gilani et al., 2016), se logró determinar una sensibilidad del 93,3%. Lo cual respalda la efectividad de este antimicrobiano. Como es evidente, la principal referencia de estudios con cefoperazona/sulbactam se encuentra en Asia donde su uso es más frecuente, por ello, la información sobre su eficacia en América o Perú son muy limitadas.

Los elevados niveles de susceptibilidad encontrados frente a ambos fármacos se explican debido a su poco uso en la Región Lambayeque. Estos no forman parte del reporte de rutina de urocultivos ya que incluso los equipos comerciales semi automatizados como Vitek-2, que se encuentran en los nosocomios más importantes de la región, están incorporando progresivamente el tamizaje de este fármaco en 2022 mientras que cefoperazona/sulbactam no está incluido siquiera como parte de este tamizaje. Esto puede representar una ventaja y oportunidad para incluir a ambos fármacos dentro de un esquema de rotación cíclica de antibióticos (Varela, 2006), en el que se evite agotar únicamente a los carbapenemes o nitrofuranos cuando se presenten infecciones por bacterias productoras de BLEE.

Para incluir fosfomicina y cefoperazona/sulbactam al arsenal terapéutico como opciones adicionales a tratamiento de EP-BLEE en ITU no complicadas y colonización, es importante evaluar la concordancia estadística de ambos antimicrobianos. Esto permite en el contexto clínico hacer uso indistinto de alguna de estas opciones ya que, por motivos de disponibilidad, capacidad de adquisición o alergias puede ser necesaria adquirir o reemplazar alguno por el otro. Debido a que ambos antimicrobianos demostraron altos niveles de susceptibilidad lo que

se buscó fue determinar que ambos ostentan un nivel de actividad equivalente. Para demostrar ello, se evaluó cefoperazona/sulbactam junto a fosfomicina empleando para este último tanto los criterios de EUCAST como del CLSI. De este modo, al comparar la interpretación de la medida de los halos de fosfomicina según los criterios de EUCAST el análisis arrojó un p-valor no significativo. Sin embargo, al considerar los halos según CLSI, hubo una muy buena concordancia del 91.8% con p valor 0,001 (tabla 3). Teniendo en cuenta este último criterio ambos antimicrobianos tienen una actividad comparable, pero es preciso considerar la gran discrepancia entre los puntos de corte que establecen ambas instituciones (>16 vs >24). Esta sería la razón por la que se encuentran diferencias al emplear uno u otro criterio.

El impacto de las discrepancias en los puntos de corte entre el CLSI y EUCAST sobre la notificación de la susceptibilidad a los antimicrobianos y la vigilancia de la resistencia antimicrobiana es ampliamente conocido y discutido (Cusack et al., 2019). En este sentido, los niveles de susceptibilidad en general son más bajos cuando se usan las pautas de EUCAST. Por lo tanto, la correlación hallada entre cefoperazona/sulbactam y fosfomicina en el presente estudio requirió de análisis adicionales (ver más adelante). Por otro lado, otro aspecto a considerar al elegir entre ambos antimicrobianos son sus características propias de biodisponibilidad, concentración urinaria y uso durante la lactancia. En este sentido, fosfomicina presenta una larga vida media con altas concentraciones en el tracto urinario, pero concentraciones séricas inadecuadas para el tratamiento de infecciones sistémicas, además pequeñas cantidades excretadas en la leche materna no hacen posible su recomendación en la lactancia (Gardiner et al., 2019), algo que no ocurre con cefoperazona/sulbactam (National Library of Medicine, 2006). De este modo, el estudio de concordancia permite, de acuerdo al contexto clínico, evaluar el uso equivalente de ambos antimicrobianos en distintas situaciones.

En cuanto a la elevada susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina de acuerdo a criterios CLSI y EUCAST y a cefoperazona/sulbactam hallada principalmente en pacientes de consultorio externo, probablemente se ha visto influenciada el mayor número de individuos que conformaron estos grupos y no tenga que ver directamente con un evento asociado. Aunque es importante resaltar que indistintamente de la procedencia, la susceptibilidad a alguno de los dos antimicrobianos fue muy común tanto en el ámbito hospitalario como en consultorio

externo.

Para demostrar la actividad *in vitro* de cefoperazona/sulbactam y fosfomicina trometamol frente a *E. coli* productora de BLEE es importante considerar que no existen puntos de corte completamente aceptados para ambos antimicrobianos. Por lo que es importante realizar análisis de actividad en base a la medida de los halos. De este modo, se obtuvo que la media en la medida de halos para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam puede sugerir sensibilidad al compararlos con la media del resto de antimicrobianos descritos en los documentos de referencia ya que, solo con excepción de la penicilina, las medidas obtenidas para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam representan sensibilidad en cualquier otro antimicrobiano ensayado (CLSI, 2022; EUCAST, 2022)

El diámetro del halo, que está relacionado de manera proporcional a la actividad del antimicrobiano, fue mayor en fosfomicina que en cefoperazona/sulbactam. Para evaluar si esto representó una mayor actividad *in vitro*, se realizó la comparación de los halos en ambos antimicrobianos empleando la prueba de U-mann Whitney. Además, se organizó la información de acuerdo al origen clínico para determinar su actividad frente a colonización o infección. De este modo, se encontró que existe diferencia significativa entre los halos de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, lo que indica que, si se considera el tamaño de halo como la actividad del antimicrobiano, en general la actividad de fosfomicina fue mayor. Esto no solo se respalda con la mayor frecuencia de sensibilidad hallada en este estudio frente a este fármaco sino que fosfomicina en general suele mostrar una muy buena actividad *in vitro* frente a uropatógenos en comparación con muchos otros antibióticos (Sardar, 2017).

Otro sustento de esta mayor actividad radica en el hecho de que fosfomicina posee un efecto bactericida y se dirige a la síntesis de mucopéptidos mediante la inhibición del fosfoenolpiruvato transferasa, que es la primera enzima involucrada en la síntesis de peptidoglicanos. Al actuar en la primera etapa de la síntesis de peptidoglicanos, inhibe la producción de la pared celular bacteriana en una etapa más temprana que la mayoría de las clases de antibióticos, incluido cefoperazona/sulbactam (Williams, 2020).

Para determinar el espectro de la actividad *in vitro* de ambos fármacos también se evaluó el nivel de Correlación entre el tamaño del halo de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam. De

este modo, se buscó determinar si los aislamientos que presentaron buena actividad a cefoperazona/sulbactam a su vez, lo presentaron para fosfomicina. Así, el análisis estadístico encontró un Rho de Spearman de -0.1392 y valor p de independencia de 0.0228. Aunque el objetivo fue evidenciar si las EP-BLEE presentarían susceptibilidad concomitante de ambos antimicrobianos, contrario a lo esperado, se pudo corroborar que la relación entre estas variables es negativa, lo que indica que para cada aislamiento a medida que el halo de fosfomicina aumenta el de cefoperazona disminuye. Las causas de esta relación pueden tener orígenes genéticos asociados al tipo de gen que produce la BLEE aunque es poco probable que este hallazgo tenga implicancia clínica ya que la Correlación inversa es un evento que se ha reportado entre distintos atributos y características bacterianas como la eficiencia de producción de biopelículas y la resistencia antimicrobiana mas no entre antimicrobianos (Yamani et al., 2021).

Las bacterias productoras de BLEE halladas en muestras de origen de ITU presentaron elevados niveles de resistencia a múltiples antimicrobianos como trimetoprim sulfametoxazol, gentamicina, ciprofloxacino y levofloxacino. Estos datos son comparables a lo reportado a nivel nacional en bacterias colonizantes en infantes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Perú donde se encontró una alta resistencia a ciprofloxacino 74,2% y trimetoprim sulfametoxazol 81,5% (Colquechagua et al., 2015). Así mismo, en infecciones urinarias se han descrito elevados niveles de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol y ciprofloxacino con tasas del 78% y 60% respectivamente (Raja, 2019). Incluso la exposición previa a trimetoprim sulfametoxazol o quinolonas podría incrementar la tasa de resistencia en los organismos productores BLEE, razón por la cual ya no pueden recomendarse como tratamiento empírico de primera línea (Wagenlehner et al., 2011).

La causa de corresponsencia a múltiples fármacos en aislamientos productores de BLEE radicaría en la presencia de islas de patogenicidad que albergan también otros genes de resistencia (Samei et al., 2016). Además, en los últimos años el gen CTX-M, el cual se ha diseminado ampliamente por el mundo, se relaciona con presentar corresponsencia a múltiples fármacos. De este modo, en aislamientos de *E. coli* productora de BLEE recolectados en Lima-Perú, 48,5% fueron positivos para proteínas *qnr* las cuales otorgan resistencia a quinolonas

(Toribio-Arias et al., 2019). Por otra parte, la resistencia a aminoglucósidos se ha extendido también por la coexistencia de bla CTX-M con aac(3)-IIa y aac(6')-Ib, la que se observó en el 46,8 % de los aislados de *K. pneumoniae* productores de CTX-M (Latifi et al., 2021).

La prueba de susceptibilidad antimicrobiana por antibióticos comúnmente prescritos se realizó para las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* más frecuentes encontrados en nuestro estudio. En la determinación de los patrones de susceptibilidad antibiótica de *E. coli* se observó un alto nivel de sensibilidad a Imipenem, Amikacina, Meropenem y Nitrofurantoína y piperacilina/tazobactam. La mayoría de los estudios sobre la susceptibilidad a los antibióticos de los patógenos urinarios en todo el mundo han encontrado resultados similares. De este modo, se ha reportado en diversos estudios que EP-BLEE presenta altos niveles de susceptibilidad para fármacos como Imipenem, Amikacina, Meropenem y Nitrofurantoína (Gharavi et al., 2021; Gholipour et al., 2014; Khorvash et al., 2014). Por su parte, la alta efectividad que se reporta para carbapenemesen sustenta su categoría como la principal opción terapéutica frente a bacterias productoras deBLEE (Gutiérrez-Gutiérrez y Rodríguez-Baño, 2019).

En general la mayoría de estudios existe coincidencia en las corresponsibilidades reportadas para las EP-BLEE. Sin embargo, algunos reportes discrepan en cuanto a la resistencia a la gentamicina dentro del grupo de aminoglucósidos. Por ejemplo, en un estudio en Lima-Perú se encontró una resistencia del 57,6% para la gentamicina y 1,3% a la amikacina (Colquechagua et al., 2015). En el presente estudio también se encontró esta característica, es así que gentamicina presentó un 71,4% frente al 21,1% de amikacina. Esto se debe a que la resistencia frente a aminoglucósidos es codificada por distintos genes de metiltransferasa como aac(6')-Ib-cr, aac(6')-Ib, aac(6')-Ib-like entre otros que otorgan distintos patrones de resistencia que afectan de manera selectiva a cada tipo de aminoglucósido (Costello et al., 2019). Además, la diferencia en el origen de los patógenos aislados nosocomiales versus no nosocomiales, uso indiscriminado y la automedicación frecuente en Latinoamérica con gentamicina, pueden ser factores contribuyentes (Fajardo-Zapata et al., 2013).

El rol de la colonización es importante para la diseminación de bacterias productoras de

BLEE, es por ello que en el presente estudio se investigó la bacteriuria asintomática. En los últimos años, particularmente en la región Lambayeque, se han observado altos niveles de colonización en portadores EP-BLEE en pacientes de consulta externa (Aguilar- Martínez et al., 2022), y se ha estudiado mejor su dinámica de transmisión tanto en la comunidad, (Santamaría-Veliz et al., 2019), como a nivel nosocomial (Díaz-Maldonado et al., 2018). La causa de la aparición de colonización por BLEE radica en que al emplear un antimicrobiano de manera excesiva o en monoterapia se ejerce presión selectiva no sólo frente a la bacteria causante de infecciones sino también a la microbiota colonizante. De este modo, el exceso de presión elimina la competencia de cepas sensibles, apareciendo nuevas resistencias a antibióticos a una velocidad mayor que en la naturaleza, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más altas y en menos tiempo que el requerido para crear nuevos fármacos (García-Andrade y Amorós, 2020).

En el presente estudio se emplearon medios selectivos y diferenciales para la detección de colonización en bacteriuria asintomática de EP-BLEE, una estrategia estandarizada y ejecutada de manera exitosa en estudios anteriores realizados en Hospital Regional Lambayeque (Aguilar-Martínez et al., 2022; Aguilar-Gamboa et al., 2016). La importancia de emplear esta estrategia radica en que es la única forma de erradicar el microbiota acompañante que suele estar en eventos de colonización microbiana. El hallar elevados niveles de susceptibilidad tanto a cefoperazona/sulbactam como a fosfomicina en EP-BLEE aisladas de bacteriuria es un buen indicador de que no existe una fuente o reserva silente de resistencia a este fármaco contenida dentro de la población que podría incrementarse rápidamente cuando inicie su uso de manera extendida. Por lo que según lo hallado ambos antimicrobianos son buenas opciones terapéuticas para su uso en la región Lambayeque.

Debido al rol fundamental de la colonización y la infección en la epidemiología y tratamiento frente a EP-BLEE es importante buscar asociación entre sensibilidad de nuevos fármacos y el origen clínico de la muestra. Por este motivo, en el presente estudio se evaluó dicha asociación. De este modo, cuando se realizó el análisis entre fosfomicina tanto con los criterios del CLSI como de EUCAST, ninguno pudo demostrar que este evento guardaba asociación estadística con el origen de la muestra, lo mismo cuando se evaluó cefoperazona

/sulbactam. Aunque es preciso señalar que este último presentó un nivel de significancia límite en el 0,05, por lo que sería importante que futuros estudios analicen con mayor cantidad de muestra y entornos distintos la probable asociación entre el origen de la muestra y la sensibilidad a este fármaco. De esta manera, con los resultados obtenidos, no existe predilección por el tratamiento con alguno de los dos antimicrobianos frente a EP-BLEE ya sea procedan de ITU o bacteriuria. Esto principalmente tiene repercusión para el tratamiento empírico donde el clínico busca asumir susceptibilidad al tratar una infección o erradicar una colonización.

Al investigar la asociación estadística entre el origen clínico de los aislamientos de EP-BLEE con el sexo y edad de los pacientes que las albergaban se pudo determinar que el grupo etario conformado por pacientes adultos y de la tercera edad presentaron los niveles más elevados de colonización e infección por EP-BLEE mientras que el sexo femenino fue el que presentó mayor número de aislamientos de EP-BLEE principalmente cuando se investigó colonización. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en un estudio realizado en Ica-Perú en el que se reportó asociación significativa con sexo femenino que dio positivo frente a *E. coli* BLEE con una frecuencia del 78%, así mismo, el grupo etario donde esta infección fue más frecuente estuvo comprendido entre 30 y 59 años, sin embargo, este últimodato no mostró significancia estadística. (Díaz-Monge et al., 2019). Estos hallazgos se respaldan en el hecho de que la presencia de EP-BLEE es muy frecuente en personas adultasy ancianas (Blom et al., 2016), y del sexo femenino en el que se ha evidenciado hasta en un(71%) en edad promedio de $70,7 \pm 16,9$ años. Los factores asociados a este evento en féminas en algunos casos pueden ser antecedente de hospitalización en los últimos tres meses ($p = 0,027$), infecciones previas por EP-BLEE ($p < 0,001$), uso reciente de antimicrobianos ($p = 0,013$) y cáncer metastásico ($p = 0,007$) (Avilés et al., 2016).

Asimismo, la asociación hallada entre grupo etario adulto y de tercera edad principalmente del sexo femenino con la presencia de EP-BLEE se respaldaría también por el desequilibrio hormonal que suele afectar a esta población en determinadas etapas de la vida. De este modo, se conoce que el estrógeno tiene un papel importante en la función del tracto urinario inferior y se han demostrado receptores de estrógeno y progesterona en la musculatura

de la vagina, la uretra, la vejiga y el suelo pélvico. Además, se sabe que la deficiencia de estrógenos que se produce después de la menopausia provoca cambios atróficos y puede estar asociada con síntomas del tracto urinario inferior como polaquiuria, urgencia, nicturia, incontinencia de urgencia e infecciones recurrentes. Estos también pueden coexistir con síntomas de atrofia urogenital como dispareunia, picazón, ardor vaginal y sequedad (Robinson et al., 2013). Todo ello haría que las féminas adultas y de la tercera edad tengan más propensión a albergar EP-BLEE.

La procedencia de los pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE obtenidas tanto de ITU como en bacteriuria asintomática estuvo concentrada principalmente en aquellos que provinieron de consultorio externo. Es importante considerar el probable sesgo durante el muestreo a conveniencia que se realizó para el caso de bacteriuria asintomática, algo que puede haber influenciado una mayor concentración de casos en este grupo. Sin embargo, la mayor frecuencia hallada en pacientes procedentes de consultorio externo tanto de ITU como en bacteriuria asintomática tiene un buen respaldo de acuerdo a hallazgos regionales recientes en los que se reporta que la tasa de colonización por EP-BLEE en la comunidad de Lambayeque del 85,8 % (Aguilar-Martínez et al., 2022). Lo que indica la elevada circulación de este tipo de bacterias en este entorno presumiblemente por el uso indiscriminado de antimicrobianos y la automedicación, dos eventos que han sido muy frecuentes sobre todo durante la primera ola de la pandemia por Covid-19 (Aguilar-Gamboa, et al., 2022).

VI. CONCLUSIONES

- Fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam tuvieron efecto inhibitorio *in vitro* altamente significativo sobre bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque durante 2018-2020.
- El efecto inhibitorio de Fosfomicina trometamol fue mayor a la de cefoperazona/sulbactam, particularmente sobre las EP-BLEE procedentes de bacteriuria que sobre las de ITU. Aunque el análisis estadístico revela que, no existe asociación entre este efecto y el origen de los aislamientos.
- La mayor parte de aislamientos de EP-BLEE resistentes a fosfomicina y cefoperazona/sulbactam procedieron de consultorio externo. Aunque el número de casos detectados durante el periodo de estudio fue muy reducido.
- El nivel de Correlación entre el tamaño del halo de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam fue negativo (rho de Spearman: -0.1392 con valor p de 0.0228), lo que indica que en los casos estudiados a medida que el halo de fosfomicina aumenta el de cefoperazona/sulbactam disminuye. Estos hallazgos requieren estudios adicionales para comprender mejor esta correlación.
- Existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes de sexo femenino que presentaron aislamientos de EP-BLEE con el origen de la muestra principalmente con los que se obtuvieron de bacteriuria asintomática.

VII. RECOMENDACIONES

- Promover, sobre la base científica presentada, la instauración de cefoperazona/sulbactam y fosfomicina como parte de alternativas terapéuticas dentro de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA)
- Desarrollar investigaciones de clonalidad por medio de técnicas de biología molecular que permitan determinar si las EP-BLEE con resistencia a cefoperazona/sulbactam y fosfomicina pertenecen a un mismo linaje o representan eventos no relacionados.
- Desarrollar más estudios de investigación que involucren el uso de fosfomicina frente a aislamientos clínicos de EP-BLEE y que contribuyan a uniformizar los criterios entre CLSI y EUCAST para fosfomicina.
- Promover el empleo de Agar Mac Conkey suplementado con 4 mg/L de cefotaxima para siembra directa de muestras clínicas de rutina o en protocolos de vigilancia epidemiológica en los que se investigue la presencia de EP-BLEE. Ya que representa un método altamente efectivo y práctico para tamizar un gran número de muestras.

VIII. REFERENCIAS

- Aguilar-Gamboa, F. R. (2022). Impacto del uso irracional de antimicrobianos durante la pandemia por COVID-19. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*, 8(2). <https://doi.org/10.37065/rem.v8i2.607>
- Aguilar-Martínez, S. L., Suclupe-Campos, D. O., Guevara-Vásquez, G. M., Failoc-Rojas, V. E., y Aguilar-Gamboa, F. R. (2022). Factores asociados a la colonización rectal por *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de consulta externa de un hospital al norte del Perú. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(1), 46–52. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.965>
- Aguilar-Gamboa, F. R., Aguilar-Martínez, S. L., Cubas Alarcón, D. M., Coaguila-Cusicanqui, L. Á., Fernández-Valverde, D. A., Moreno-Mantilla, M., M. C., Campos Neftalí, R., Guevara-Vásquez, G., y Díaz Sipión, R. S. (2016). Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horizonte Médico (Lima)*, 16(3), 50–57. <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/470>
- Ahn, J. Y., Ann, H. W., Jeon, Y., Ahn, M. Y., Oh, D. H., Kim, Y. C., Kim, E. J., Song, J. E., Jung, I. Y., Kim, M. H., Jeong, W., Ku, N. S., Jeong, S. J., Choi, J. Y., Yong, D., Song, Y. G., & Kim, J. M. (2017). The impact of production of extended-spectrum β -lactamases on the 28-day mortality rate of patients with *Proteus mirabilis* bacteremia in Korea. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 327. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2431-8>
- Albu, S., Voidazan, S., Bilca, D., Badiu, M., Truță, A., Ciorea, M., Ichim, A., Luca, D., & Moldovan, G. (2018). Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter. *Medicine*, 97(33), e11796. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011796>
- Avilés, C., Betancour, P., Velasco, C. L., Godoy, R., Barthel, E., y Martínez, F. (2016). Factores asociados a infecciones urinarias producidas por *Enterobacterias* productoras de β -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. *Revista chilena de infectología*, 33(6), 628–634. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000600004>
- Banerjee, S., Sengupta, M., & Sarker, T. (2017). Fosfomycin susceptibility among multidrug-resistant, extended-spectrum beta-lactamase-producing, carbapenem-resistant uropathogens. *Indian Journal of Urology*, 33(2), 149. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_285_16
- Blom, A., Ahl, J., Månsson, F., Resman, F., & Tham, J. (2016). The prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1430-5>

- Buckler, R. A., Mitchell, M. T., & Phillips, S. R. (2020). *Beta-lactams and tetracyclines* (pp. 253–263). <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2020.08.002>
- Cai, W.-W., Mo, D.-S., Fan, M., Cai, H.-C., Zhang, G.-W., Wang, W.-P., & Shang, X.-J. (2018). [Fosfomycin tromethamine inhibits the expressions of TNF- α , IL-8 and IL-6 in the prostate tissue of rats with chronic bacterial prostatitis]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*, 24(6), 491–498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30173452>
- Castanheira, M., Simner, P. J., & Bradford, P. A. (2021). Extended-spectrum β - lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC- Antimicrobial Resistance*, 3(3). <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2022). *CLSI M100-ED32:2022 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition*. CLSI. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI M100 ED32:2022&scope=user>
- Colquechagua, A., F., Sevilla, A., C., & Gonzales, E., E. (2015). [Extended-spectrum beta-lactamase (esbl)-producing Enterobacteriaceae in fecal samples at the National Institute of Child Health, Peru]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 32(1), 26–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102102>
- Corvec, S., Furustrand Tabin, U., Betrisey, B., Borens, O., & Trampuz, A. (2013). Activities of Fosfomycin, Tigecycline, Colistin, and Gentamicin against Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Foreign-Body Infection Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(3), 1421–1427. <https://doi.org/10.1128/AAC.01718-12>
- Costello, S. E., Deshpande, L. M., Davis, A. P., Mendes, R. E., & Castanheira, M. (2019). Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 16, 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.020>
- Cusack, T. P., Ashley, E. A., Ling, C. L., Rattanaovong, S., Roberts, T., Turner, P., Wangrangsimakul, T., & Dance, D. A. B. (2019). Impact of CLSI and EUCAST breakpoint discrepancies on reporting of antimicrobial susceptibility and AMR surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 910–911. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.007>
- Díaz-Maldonado, K. C., López-Ramírez, K. L., Vergara-Espinoza, M. A., Santamaría-Veliz, O., Serquén-López, L. M., Bustamante Canelo, O., León-Jimenez, F. E., y Aguilar-Gamboa, F.-R. (2018). Patrón de clonalidad mediante ERIC-PCR y REP-PCR de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido, aisladas de pacientes con infección urinaria intrahospitalaria. Hospital Regional Lambayeque, Perú. *Horizonte Médico (Lima)*, 18(2), 11–18. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2.03>

- Díaz-Monge, J., Amar-Perales, W., Angulo-López M., y Bustamante-Solano, Y. (2019). Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. *Revista Médica Panacea*, 5(1). <https://doi.org/10.35563/rmp.v5i1.68>
- Doi, Y., Iovleva, A., & Bonomo, R. A. (2017). The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. *Journal of Travel Medicine*, 24(suppl_1), S44–S51. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw102>
- Fajardo-Zapata, Á. L., Méndez-Casallas, F. J., Hernández-Niño, J. F., Molina, L. H., Tarazona, A. M., Nossa, C., Tejeiro, J. L., y Ramírez, N. (2013). La automedicación de antibióticos: un problema de salud pública. *Revista Salud Uninorte*, 29(2), 226–235. <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/4537>
- Falagas, M. E., Athanasiaki, F., Voulgaris, G. L., Triarides, N. A., & Vardakas, K. Z. (2019). Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013>
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Samonis, G., & Vardakas, K. Z. (2016). Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 321–347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Togias, A. G., Karadima, M., Kapaskelis, A. M., Rafailidis, P. I., & Athanasiou, S. (2010). Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9), 1862–1877. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq237>
- García-Andrade, J-R. C., y Amorós, O. Z. (2020). Reversión de la resistencia bacteriana a antibióticos en ausencia de presión selectiva. *Revista de Salud Ambiental*, 20(2), 129–136. <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/1080>
- Gardiner, B. J., Stewardson, A. J., Abbott, I. J., & Peleg, A. Y. (2019). Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Australian Prescriber*, 42(1), 14. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.002>
- Gehring, C., Regeniter, A., Rentsch, K., Tschudin-Sutter, S., Bassetti, S., & Egli, A. (2021). Accuracy of urine flow cytometry and urine test strip in predicting relevant bacteriuria in different patient populations. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05893-3>
- Gharavi, M. J., Zarei, J., Roshani-Asl, P., Yazdanyar, Z., Sharif, M., & Rashidi, N. (2021). Comprehensive study of antimicrobial susceptibility pattern and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated from urine samples. *Scientific Reports*, 11(1), 578. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79791-0>

- Gholipour, A., Soleimani, N., Shokri, D., Mobasherizadeh, S., Kardi, M., & Baradaran, A. (2014). Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase Produced by *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* Isolates in an Educational Hospital. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 7(8). <https://doi.org/10.5812/jjm.11758>
- Givler, D. N., & Givler, A. (2022). Asymptomatic Bacteriuria. En *Asymptomatic Bacteriuria*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722878/>
- Grabein, B., Graninger, W., Rodríguez Baño, J., Dinh, A., & Liesenfeld, D. B. (2017). Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(6), 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., y Rodríguez-Baño, J. (2019). Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different groups of patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 932–942. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.030>
- Habibi, M., Asadi Karam, M. R., & Bouzari, S. (2015). In silico design of fusion protein of FimH from uropathogenic *Escherichia coli* and MrpH from *Proteus mirabilis* against urinary tract infections. *Advanced Biomedical Research*, 4, 217. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.166164>
- Hay, A. D., Birnie, K., Busby, J., Delaney, B., Downing, H., Dudley, J., Durbaba, S., Fletcher, M., Harman, K., Hollingworth, W., Hood, K., Howe, R., Lawton, M., Lises, C., Little, P., MacGowan, A., O'Brien, K., Pickles, T., Rumsby, K., ... Butler, C. C. (2016). The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute i. *Health Technology Assessment*, 20(51), 1–294. <https://doi.org/10.3310/hta20510>
- Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., y Baptista-Lucio, P. (2014). Metodología de la investigación (6a. ed. --.). México D.F.: McGraw-Hill.
- Hirsch, E. B., Raux, B. R., Zucchi, P. C., Kim, Y., McCoy, C., Kirby, J. E., Wright, S.B., & Eliopoulos, G. M. (2015). Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(6), 642–647. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.08.012>
- Hu, F.P., Guo, Y., Zhu, D.M., Wang, F., Jiang, X.F., Xu, Y.C., Zhang, X.J., Zhang, C.X., Ji, P., Xie, Y., Kang, M., Wang, C.Q., Wang, A.M., Xu, Y.H., Shen, J.L., Sun, Z.Y., Chen, Z.J., Ni, Y.X., Sun, J.Y., ... Huang, W. (2016). Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005–2014. *Clinical Microbiology and Infection*, 22, S9–S14. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.001>

- Humphries, R Schuetz, A. (2019). *What's New in the 2019 CLSI Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (AST)?* CLSI. https://clsi.org/media/3062/clsi-update-2019_21819_final_fullsizedhandouts.pdf
- Hussain-Gilani, S. Y., Ali Shah, S. R., Ahmad, N., & Bibi, S. (2016). Antimicrobial Resistance Patterns In Community Acquired Urinary Tract Infections. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad* : JAMC, 28(3), 572–574. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712238>
- Hussain, T., Moqadasi, M., Malik, S., Salman Zahid, A., Nazary, K., Khosa, S. M., Arshad, M. M., Joyce, J., Khan, R., Puvvada, S., Walizada, K., & Khan, A. R. (2021). Uropathogens Antimicrobial Sensitivity and Resistance Pattern From Outpatients in Balochistan, Pakistan. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17527>
- Jiang, Y., Shen, P., Wei, Z., Liu, L., He, F., Shi, K., Wang, Y., Wang, H., & Yu, Y. (2015). Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(1), 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010>
- Kalaivani, R., Charles, P., Saranathan, Kunigal, S., & Prashanth, K. (2018). Incidence of SHV-1 and CTX-M-15 Extended Spectrum of β -Lactamases Producing Gram-Negative Bacterial Isolates from Antenatal Women with Asymptomatic Bacteriuria. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/35728.11568>
- Karaiskos, I., & Giamarellou, H. (2020). Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics*, 9(2), 61. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020061>
- Khorvash, F., Shokri, D., Soltani, R., & Ehsanpoor, M. (2014). Antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing nosocomial urinary tract infections in an Iranian referral teaching hospital. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 3(1), 6. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.132703>
- Lai, C.C., Chen, C.C., Lu, Y.C., Lin, T.-P., Chuang, Y.C., & Tang, H.-J. (2018). Appropriate composites of cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant organisms. *Infection and Drug Resistance*, Volume 11, 1441–1445. <https://doi.org/10.2147/IDR.S175257>
- Latifi, B., Tajbakhsh, S., Ahadi, L., & Yousefi, F. (2021). Coexistence of aminoglycoside resistance genes in CTX-M-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Bushehr province, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i2.5975>
- Lifonzo-Mucha, S. J., Tamariz-Zamudio, P. E., & Champi-Merino, R. G. (2018). Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido.

- Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 68.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3566>
- Lim, Y. K., Lee, M.-K., & Kim, T.-H. (2015). Management of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Positive Gram-Negative Bacterial Urologic Infections. *Urogenital Tract Infection*, 10(2), 84.
<https://doi.org/10.14777/uti.2015.10.2.84>
- Lima, R. C., Faria, C. A., Carraro-Eduardo, J. C., Morales, P. S., & Fonseca, A. B. M. (2021). Evaluation of sensitivity profiles to fosfomycin in bacterial urine samples from outpatients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 262, 184–187.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.022>
- Llanos, C. J. (2022). Prevalencia de infecciones del tracto urinario por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en un hospital de Chiclayo. Marzo-Octubre 2019 [Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo]. En
Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.
<https://hdl.handle.net/20.500.12893/10124>
- Lupo, A., Saras, E., Madec, J.Y., & Haenni, M. (2018). Emergence of blaCTX-M-55 associated with fosA, rmtB and mcr gene variants in *Escherichia coli* from various animal species in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(4), 867–872. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx489>
- Maslikowska, J. A., Walker, S. A. N., Elligsen, M., Mittmann, N., Palmay, L., Daneman, N., & Simor, A. (2016). Impact of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *Journal of Hospital Infection*, 92(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.10.001>
- Matta-Chuquisapon, J., Valencia-Bazalar, E., Marocho-Chahuayo, L., Gonzales- Escalante, E., y Sevilla-Andrade, C. R. (2020). Presencia de genes fimH y afa en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 282–286.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4829>
- Morejón, G. M. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*, 52(4), 272–280.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es&tlng=es
- Mothibi, L. M., Bosman, N. N., & Nana, T. (2020). Fosfomycin susceptibility of uropathogens at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. *Southern African Journal of Infectious Diseases*, 35(1). <https://doi.org/10.4102/sajid.v35i1.173>
- Najafi, A., Hasanpour, M., Askary, A., Aziemzadeh, M., & Hashemi, N. (2018). Distribution of pathogenicity island markers and virulence factors in new phylogenetic group of uropathogenic

- Escherichia coli* isolates. *Folia Microbiologica*, 63(3), 335–343.
<https://doi.org/10.1007/s12223-017-0570-3>
- National Library of Medicine. (2006). *Drugs and Lactation Database (LactMed)* - Cefoperazone. Bethesda (MD): National Library of Medicine.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501355/>
- Naushad, V. A., Purayil, N. K., Wilson, G. J., Chandra, P., Joseph, P., Khalil, Z., Zahid, M., Kayakkool, M. K., Shaik, N., Ayari, B., Chalihadan, S., Elmagboul, E. B. I., & Doiphode, S. H. (2022). Epidemiology of urinary tract infection in adults caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* – a case–control study from Qatar. *IJID Regions*, 3, 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.05.001>
- Ou, L. B., & Nadeau, L. (2017). Fosfomycin Susceptibility in Multidrug- Resistant *Enterobacteriaceae* Species and Vancomycin-Resistant Enterococci Urinary Isolates. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 70(5). <https://doi.org/10.4212/cjhp.v70i5.1698>
- Pana, Z. D., & Zaoutis, T. (2018). Treatment of extended-spectrum β -lactamase- producing *Enterobacteriaceae* (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Research*, 7, 1347. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14822.1>
- Partin, A. W., Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Peters, C. A., & Dmochowski, R. R. (2020). *Campbell Walsh Wein Urology, E-Book*. Elsevier Health Sciences. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323546423000252>
- Patankar, M., Sukumaran, S., Chhibba, A., Nayak, U., & Sequeira, L. (2012). Comparative in-vitro activity of cefoperazone-tazobactam and cefoperazone-sulbactam combinations against ESBL pathogens in respiratory and urinary infections. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 60, 22–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767198>
- Patel, B., Patel, K., Shetty, A., Soman, R., & Rodrigues, C. (2017). Fosfomycin Susceptibility in Urinary Tract *Enterobacteriaceae*. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 65(9), 14–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313570>
- Penwell, W. F., Shapiro, A. B., Giacobbe, R. A., Gu, R.-F., Gao, N., Thresher, J., McLaughlin, R. E., Huband, M. D., DeJonge, B. L. M., Ehmann, D. E., & Miller, A. A. (2015). Molecular Mechanisms of Sulbactam Antibacterial Activity and Resistance Determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(3), 1680–1689. <https://doi.org/10.1128/AAC.04808-14>
- Pigrau, C. (2013). *Infección del tracto urinario* (SALVAT (ed.)). Ergon. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>

- Quan, J., Dai, H., Liao, W., Zhao, D., Shi, Q., Zhang, L., Shi, K., Akova, M., & Yu, Y. (2021). Etiology and prevalence of ESBLs in adult community-onset urinary tract infections in East China: A prospective multicenter study. *Journal of Infection*, 83(2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.004>
- Raja, N. S. (2019). Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Infection and Public Health*, 12(6), 843–846. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.012>
- Robinson, D., Tooze-Hobson, P., & Cardozo, L. (2013). The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause International*, 19(4), 155–162. <https://doi.org/10.1177/1754045313511398>
- Rubio-Villamizar, A. M. (2014). Farmacocinética de Meropenem, Cefepime y Cefoperazona/Sulbactam en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá. *Departamento de Medicina Interna*. <http://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/52249>
- Ruppé, E., Armand-Lefèvre, L., Estellat, C., Consigny, P.-H., El Mniai, A., Boussadia, Y., Goujon, C., Ralaimazava, P., Campa, P., Girard, P.-M., Wyplosz, B., Vittecoq, D., Bouchaud, O., Le Loup, G., Pialoux, G., Perrier, M., Wieder, I., Moussa, N., Esposito-Farèse, M., ... Matheron, S. (2015). High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* After Travel to the Tropics. *Clinical Infectious Diseases*, 61(4), 593–600. <https://doi.org/10.1093/cid/civ333>
- Sacsaquispe C., R., y Velásquez P., J. (2002). Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. *Lima: Instituto nacional de salud*. https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/manua_l_sensibilidad.pdf
- Sader, H. S., Carvalhaes, C. G., Streit, J. M., Castanheira, M., & Flamm, R. K. (2020). Antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam tested against Gram-Negative organisms from Europe, Asia-Pacific, and Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.006>
- Salas del C, P., Barrera B, P., González C, C., Zambrano O, P., Salgado D, I., Quiroz, L., Lillo D, A. M., Hevia J, P., y Cavagnaro SM, F. (2012). Actualización en el diagnóstico y manejo de la Infección Urinaria en pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 83(3), 269–278. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062012000300009>
- Samei, A., Haghi, F., & Zeighami, H. (2016). Distribution of pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Folia Microbiologica*, 61(3), 261–268. <https://doi.org/10.1007/s12223-015-0433-8>

- Santamaría-Veliz, O., Aguilar-Gamboa, F. R., Serquén-López, L. M., Díaz- Maldonado, K. C., López-Ramírez, K. L., Silva-Díaz, H., y Vergara-Espinoza, M. A. (2019). Clonalidad de cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes con infección urinaria de la comunidad y portadores asintomáticos de un hospital de Chiclayo. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*, 5(3), 126–134. <https://doi.org/10.37065/rem.v5i3.368>
- Sardar, A. (2017). Comparative Evaluation of Fosfomycin Activity with other Antimicrobial Agents against *E.coli* Isolates from Urinary Tract Infections. *Journal of clinical and diagnostic research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23644.9440>
- Sastry, S., & Doi, Y. (2016). Fosfomycin: Resurgence of an old companion. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(5), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.01.010>
- Sirijatuphat, R., & Thamlikitkul, V. (2014). Preliminary Study of Colistin versus Colistinplus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5598–5601. <https://doi.org/10.1128/AAC.02435-13>
- Sohail, M., Khurshid, M., Murtaza Saleem, H. G., Javed, H., & Khan, A. A. (2015). Characteristics and Antibiotic Resistance of Urinary Tract Pathogens Isolated From Punjab, Pakistan. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(7). <https://doi.org/10.5812/jjm.19272v2>
- Stahlhut, S. G., Tchesnokova, V., Struve, C., Weissman, S. J., Chattopadhyay, S., Yakovenko, O., Aprikian, P., Sokurenko, E. V., & Krogfelt, K. A. (2009). Comparative Structure-Function Analysis of Mannose-Specific FimH Adhesins from *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 191(21), 6592–6601. <https://doi.org/10.1128/JB.00786-09>
- Su, J., Guo, Q., Li, Y., Wu, S., Hu, F., Xu, S., & Wang, M. (2018). Comparison of empirical therapy with cefoperazone/sulbactam or a carbapenem for bloodstream infections due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 3176–3180. <https://doi.org/10.1093/jac/dky323>
- Tan, C., & Chlebicki, M. (2016). Urinary tract infections in adults. *Singapore Medical Journal*, 57(09), 485–490. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016153>
- Tandogdu, Z., & Wagenlehner, F. M. E. (2016). Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(1), 73–79. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (2022). *Clinical breakpoints - breakpoints and guidance*. EUCAST. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf

- Toribio-Arias, L. J., Sevilla-Andrade, C. R., y Gonzales-Escalante, E. (2019). Marcadores de resistencia plasmídica a quinolonas Qnr en aislamientos clínicos de Enterobacterias productoras de betalactamasas CTX-M en Lima, Perú. *RPMESSP*, 36(2), 265. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3960>
- Vanga, A., Malhotra, V., Ripley, K., & Khardori, N. (2020). Controversies in Treating Asymptomatic Bacteriuria and Urinary Tract Infection: A Case Based Review of Antibiotic Use in Renal Transplant Patients and its Impact on the Development of Resistance. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(1), 51–55. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03109-w>
- Varela, E. A. (2006). Rotación de antibióticos: una estrategia para paliar la resistencia. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 37(1), 37–44. <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220542007.pdf>
- Wagenlehner, F. M. E., Hoyme, U., Kaase, M., Fünfstück, R., Naber, K. G., & Schmiemann, G. (2011). Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0415>
- Williams, P. C. (2020). Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(6), 864–872. <https://doi.org/10.1111/jpc.14883>
- World Health Organization. (2019). *Antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana*, 6.^a revisión. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331531/9789243515526-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- World Health Organization. (2021). *WHO integrated global surveillance on ESBL-producing E. coli using a “One Health” approach*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/who-integrated-global-surveillance-on-esbl-producing-e.-coli-using-a-one-health-approach>
- Yamani, L., Alamri, A., Alsultan, A., Alfifi, S., Ansari, M. A., & Alnimr, A. (2021). Inverse correlation between biofilm production efficiency and antimicrobial resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Pathogenesis*, 157, 104989. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104989>

IX. ANEXOS

Anexo A

Consentimiento informado

Proyecto: Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona-sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y bacteriuria asintomática. hospital regional Lambayeque 2018.

Yo _____ (nombre del paciente participante de la investigación), he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido información suficiente sobre el estudio, he logrado comprender que la investigación de la cual soy participe es una contribución a mejorar los conocimientos en salud.

Si tengo alguna duda, puedo hacer preguntas en cualquier momento durante mi participación en la investigación. Igualmente, puedo retirar mi participación durante cualquier fase de la investigación sin que esto me perjudique en forma alguna.

Por lo tanto, doy mi permiso para que la muestra biológica orina, los datos y/o información brindados, sean utilizados por el equipo de investigación para la contribución al estudio.

Entendiendo que mis datos serán confidenciales, y se me garantiza que mi nombre no saldrá en ninguna publicación o informe relativo al estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Presto libremente mi conformidad para participar en la presente investigación.

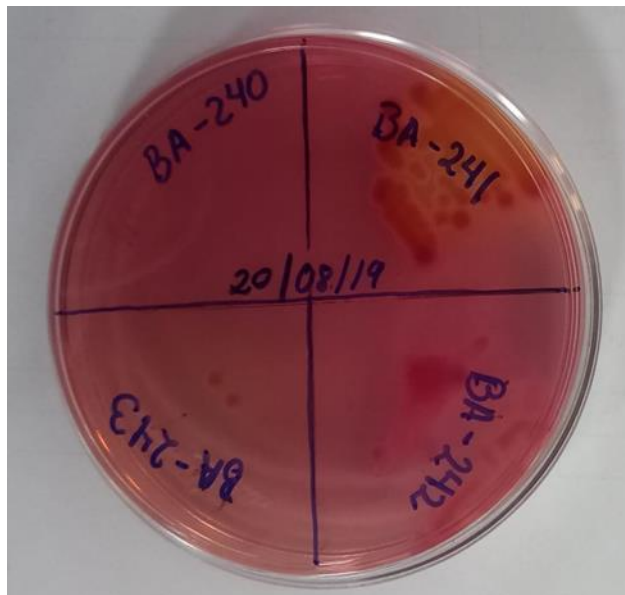
Fecha: _____

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____

Anexo B

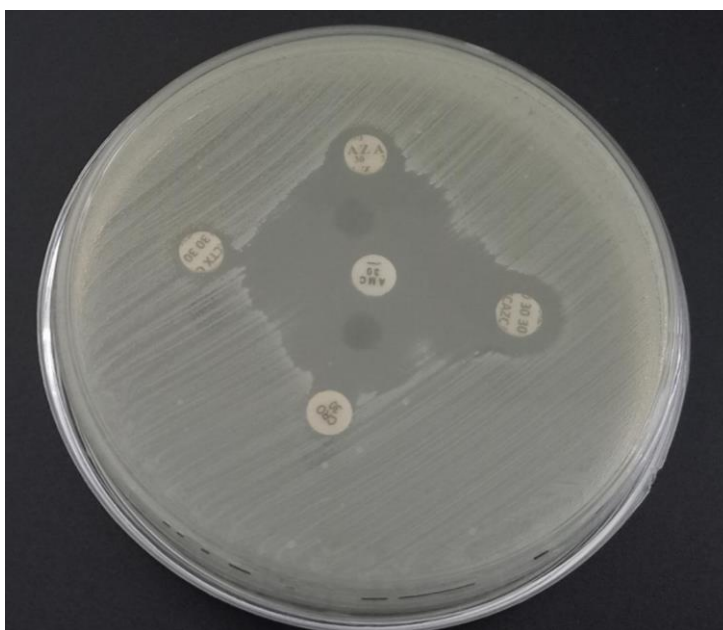
Método de tamizaje para detección bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en muestras de orina mediante Agar Mac Conkey suplementado con 4 mg/L de cefotaxima



Nota: Indicador de bacteriuria, crecimiento de 10^3 - 10^5 ufc /ml

Anexo C

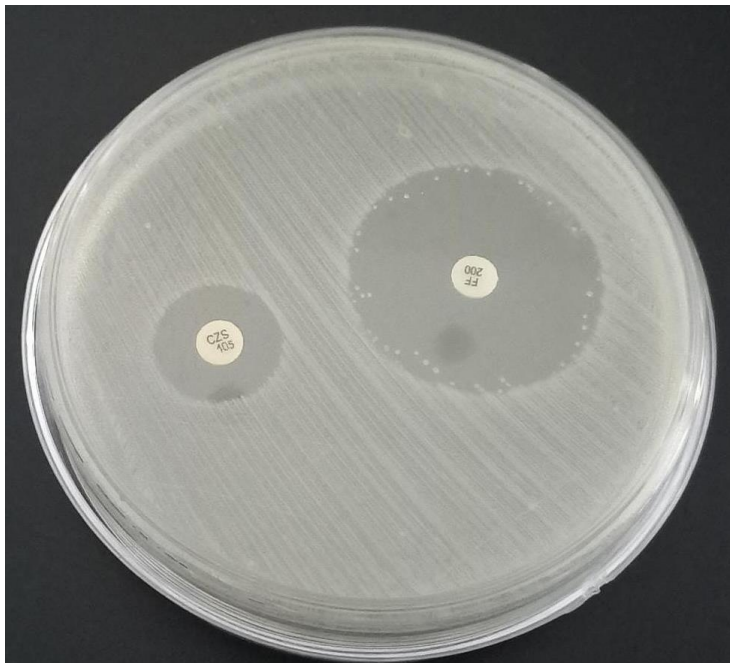
Método confirmatorio de producción de BLEE (Test de Jarlier - Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología).



Nota: BLEE positiva, efecto sinérgico del inhibidor dando un aspecto de huevo, cola de pez o balón de fútbol americano.

Anexo D

Método de Kirby Bauer para determinación de susceptibilidad a fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam



Nota: La media de la medida de los halos de fosfomicina (FF) fue mayor que la de cefoperazona/sulbactam (CZS).

Anexo E

Tabla 1 E

Nivel de concordancia entre fosfomicina (según criterios EUCAST y CLSI) con cefoperazona sulbactam ensayadas sobre EP-BLEE obtenidas de pacientes que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| | Criterio - Fosfomicina EUCAST | | | | |
|--|--------------------------------------|-----|----------|-------|-------|
| | Resistente | | Sensible | | Total |
| Cefoperazona/sulbactam | N | % | N | % | N |
| Resistente | 2 | 8.7 | 21 | 91.3 | 23 |
| Sensible | 20 | 8.2 | 225 | 91.8 | 245 |
| Concordancia Kappa, 84.70%. Valor-p χ^2 : 0.929 | | | | | |
| | Criterio - Fosfomicina CLSI | | | | |
| | Resistente | | Sensible | | Total |
| Cefoperazona/sulbactam | N | % | N | % | N |
| Resistente | 1 | 4,4 | 22 | 95,6 | 23 |
| Sensible | 0 | 0 | 245 | 100,0 | 245 |
| Concordancia Kappa, 91.8 %. Valor-p χ^2 : 0.001 | | | | | |

Nota: El cálculo del nivel de concordancia se realizó sobre un total de 268 aislamientos

Anexo F

Tabla 2 F

Valores y prueba de X^2 para establecer la asociación entre la Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol – CLSI y el origen de los aislamientos Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Valores para asociación | | Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol - CLSI | | | | Total |
|--|--------------------|--|--------|------------|-----------------------|-------|
| | | Sensible | | Resistente | | |
| Origen | Valores | Nº | % | Nº | % | |
| ITU | Observados | 133 | 99,3 | 1 | 0,7 | 134 |
| | Esperados | 133,5 | | 0,5 | | 134 |
| Bacteriuria asintomática | Observados | 134 | 100 | 0 | | 134 |
| | Esperados | 133,5 | | 0,5 | | 134 |
| Total | Observados | 267 | 99,6 | 1 | 0,4 | 268 |
| | Esperados | 267 | | 1 | | 268 |
| | | | | | | |
| Prueba de X^2 | Valores | Significación | | | Probabilidad en punto | |
| | | asintótica | exacta | exacta | | |
| Chi-cuadrado de Pearson | 1,004 ^a | ,316 | 1,000 | 0,5 | | |
| Corrección de continuidad ^b | ,000 | 1,000 | | | | |
| Razón de verosimilitud | 1,390 | ,238 | 1,000 | 0,5 | | |
| Prueba exacta de Fisher | | | 1,000 | 0,5 | | |
| Asociación lineal por lineal | 1,000 ^c | 0,317 | 1,000 | 0,5 | 0,5 | |
| N de casos válidos | 268 | | | | | |

Nota: 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. Recuento mínimo esperado es ,50. El estadístico estandarizado es -1,000. Programa SPSS Statistics 25

Anexo G

Tabla 3 G

Valores y prueba de X^2 para establecer la asociación entre la Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol – EUCAST y el origen de los aislamientos Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Valores para asociación | | Susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina trometamol - EUCAST | | | | Total |
|--------------------------|------------|--|------|------------|-----|-------|
| | | Sensible | | Resistente | | |
| Origen | Valores | Nº | % | Nº | % | |
| ITU | Observados | 123 | 91,8 | 11 | 8,2 | 134 |
| | Esperados | 123 | | 11 | | 134 |
| Bacteriuria asintomática | Observados | 123 | 91,8 | 11 | 8,2 | 134 |
| | Esperados | 123 | | 11 | | 134 |
| Total | Observados | 246 | 91,8 | 22 | 8,2 | 268 |
| | Esperados | 246 | | 22 | | 268 |

| Prueba de X ² | Valores | Significación | | | Probabilidad en punto |
|--|---------|---------------|--------|--------|-----------------------|
| | | asintótica | exacta | exacta | |
| <u>Chi-cuadrado de Pearson</u> | ,000a | 1,000 | 1,000 | ,588 | |
| <u>Corrección de continuidad^b</u> | ,000 | 1,000 | | | |
| <u>Razón de verosimilitud</u> | ,000 | 1,000 | 1,000 | ,588 | |
| <u>Prueba exacta de Fisher</u> | | | 1,000 | ,588 | |
| <u>Asociación lineal por lineal</u> | ,000c | 1,000 | 1,000 | ,588 | ,176 |
| N de casos válidos | 268 | 1,000 | | | |

Nota: 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. Recuento mínimo esperado es 11,00. El estadístico estandarizado es 0,00. Programa SPSS Statistics 25

Anexo H

Tabla 4 H

Valores y prueba de X^2 para establecer la asociación entre la Susceptibilidad de EP-BLEE a Cefoperazona/sulbactam y el origen de los aislamientos Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

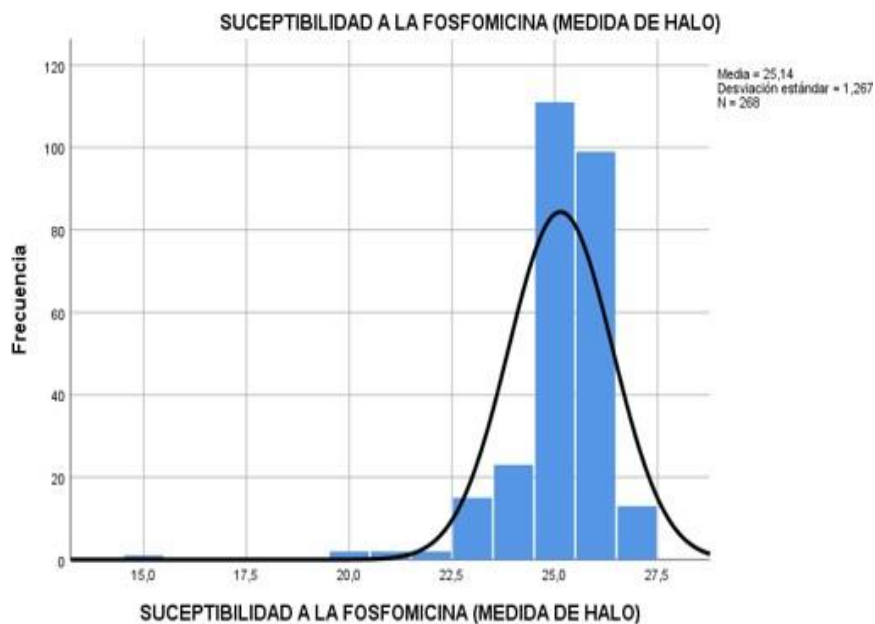
| Valores para asociación | | Susceptibilidad de EP-BLEE a Cefoperazona/sulbactam | | | | Total |
|--|------------|---|--------|------------|-----------------------|-------|
| | | Sensible | | Resistente | | |
| Origen | Valores | N° | % | N° | % | |
| ITU | Observados | 118 | 88,1 | 16 | 11,9 | 134 |
| | Esperados | 122,5 | | 11,5 | | 134 |
| Bacteriuria asintomática | Observados | 127 | 94,8 | 7 | 5,2 | 134 |
| | Esperados | 122,5 | | 11,5 | | 134 |
| Total | Observados | 245 | 91,4 | 23 | 8,6 | 268 |
| | Esperados | 245 | | 23 | | 268 |
| | | | | | | |
| Prueba de X ² | Valores | Significación | | | Probabilidad en punto | |
| | | asintótica | exacta | exacta | | |
| <u>Chi-cuadrado de Pearson</u> | 3,852a | ,050 | ,079 | ,040 | | |
| <u>Corrección de continuidad^b</u> | 3,044 | ,081 | | | | |
| <u>Razón de verosimilitud</u> | 3,948 | ,047 | ,079 | ,040 | | |
| <u>Prueba exacta de Fisher</u> | | | ,079 | ,040 | | |
| <u>Asociación lineal por lineal</u> | 3,838c | ,050 | ,079 | ,040 | ,026 | |
| N de casos válidos | 268 | | | | | |

Nota: 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. Recuento mínimo esperado es 11,50. El estadístico estandarizado es -1,959. Programa SPSS Statistics 25

ANEXO I

Figura 2 I

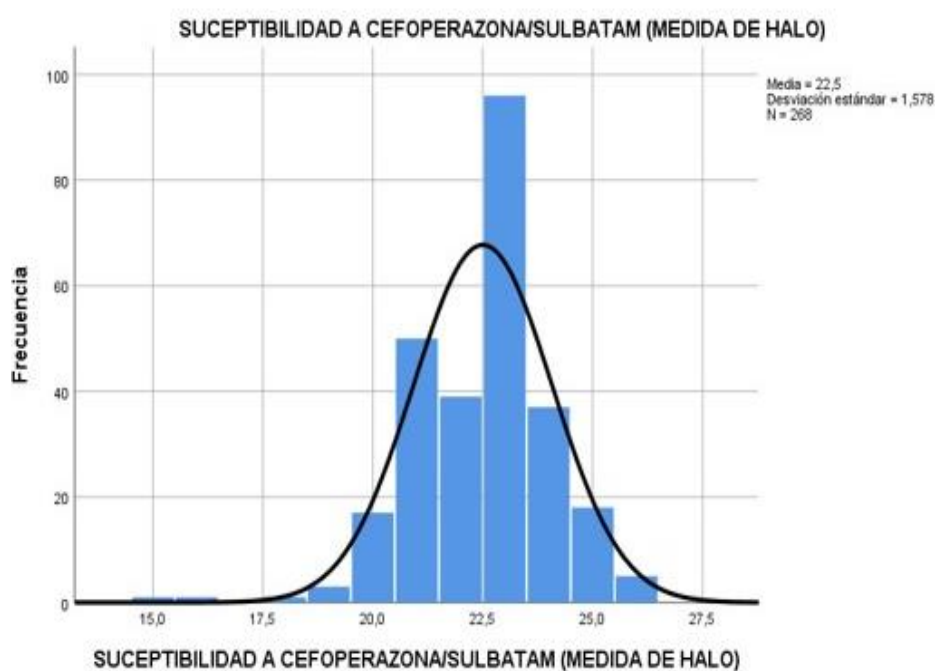
Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de EP-BLEE con fosfomicina obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020



Anexo J

Figura 3 J

Análisis de normalidad para los datos cuantitativos de medida de halo de inhibición de EP-BLEE con cefoperazona/sulbactam obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020



Anexo K

Tabla 2 I - 3 J

Prueba de hipótesis para determinación de la normalidad de las medidas de halos de inhibición de EP-BLEE obtenidos con fosfomicina y cefoperazona/sulbactam en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

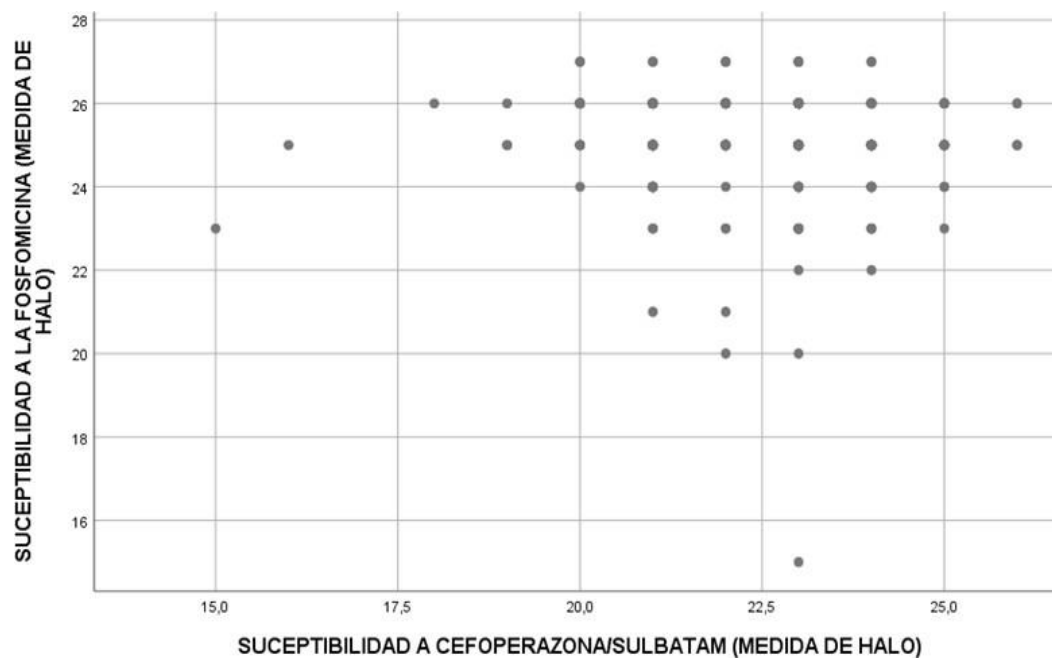
| Prueba de normalidad aplicada a la medida de los halos de inhibición de EP-BLEE con fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam | | | | | | |
|--|-------------------------|------|------|--------------|---------|------|
| Kolmogorov-Smirnova | | | | Shapiro-Wilk | | |
| | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| Fosfomicina trometamol | ,288 | 268 | ,000 | ,738 | 268 | ,000 |
| Cefoperazona sulbactam | ,206 | 268 | ,000 | ,927 | 268 | ,000 |
| Prueba de homogeneidad de varianza | | | | | | |
| | Estadístico de Levene | | | | | |
| | | | gl1 | | gl2 | Sig. |
| Fosfomicina trometamol | media | ,032 | | 1 | 266 | ,859 |
| | mediana | ,060 | | 1 | 266 | ,807 |
| | mediana con gl ajustado | ,060 | | 1 | 221,290 | ,807 |
| | media recortada | ,149 | | 1 | 266 | ,700 |
| Cefoperazona sulbactam | media | ,136 | | 1 | 266 | ,713 |
| | mediana | ,136 | | 1 | 266 | ,713 |
| | mediana con gl ajustado | ,136 | | 1 | 265,979 | ,713 |
| | media recortada | ,015 | | 1 | 266 | ,902 |

Nota: Los datos presentados en la tabla fueron obtenidos por medio del programa SPSS Statistics 25

Anexo L

Figura 4 L

Determinación de la fuerza de correlación mediante la dispersión de los datos de las medidas de los halos de cefoperazona/sulbactam y de fosfomicina obtenidos de EP-BLEE en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020



Nota: La fuerza de correlación analizada bajo gráficos de dispersión, revela que cuanto más agrupados estén los datos mayor fuerza de correlación existe.

Anexo M

Tabla 7 M

Asociación entre las variables categóricas de origen de la muestra y sexo de pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE procedentes de ITU y asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| Origen de la muestra de pacientes con EP-BLEE | | | | | | |
|--|----------------|--------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|-------|
| Valores para asociación | | ITU | | Bacteriuria | | total |
| Sexo | Valores | Nº | % | Nº | % | |
| Masculino | Observados | 39 | 29,1 | 6 | 4,5 | 45 |
| | Esperados | 22,5 | | 22,5 | | |
| Femenino | Observados | 95 | 70,9 | 128 | 95,5 | 223 |
| | Esperados | 111,5 | | 111,5 | | |
| total | Observados | 245 | | 23 | | 268 |
| Prueba de X^2 | | | | | | |
| Prueba de X^2 | Valores | Significación | | | Probabilidad en punto | |
| | | asintótica | exacta | exacta | | |
| <u>Chi-cuadrado de Pearson</u> | 29,083a | ,000 | | | | |
| Corrección de continuidad ^b | 27,347 | | | | | |
| <u>Razón de verosimilitud</u> | 31,944 | ,000 | | | | |
| <u>Prueba exacta de Fisher</u> | | ,000 | ,000 | ,000 | | ,000 |
| <u>Asociación lineal por lineal</u> | 28,975 | ,000 | | | | |
| N de casos válidos | 268 | | | | | |
| Medidas simétricas | | | | | | |
| | valor | significación aproximada | Significación exacta | | | |
| Phi | ,329 | ,000 | ,000 | | | |
| V de Cramer | ,329 | ,000 | ,000 | | | |
| Coeficiente de contingencia | ,313 | ,000 | ,000 | | | |
| N de casos válidos | 268 | | | | | |

Nota: a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 22,50.
Programa SPSS Statistics 25

Anexo N

Tabla 7 N

Asociación entre el origen de la muestra con los distintos grupos etarios de los pacientes positivos a EP-BLEE que asistieron al Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

| | | Grupos etarios de los pacientes positivos a EP-BLEE | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|------------|---|-----|---------------|--------------------------|--------------|--------|----------------------|------|---------|------|--------------|-----------------------|-------|
| Origen | | Infancia | | Niñez | | Adolescencia | | Juventud | | Adultez | | Tercera edad | | Total |
| | Valores | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N |
| ITU | Observados | 5 | 3,7 | 3 | 2,2 | 1 | 0,7 | 13 | 9,7 | 64 | 47,8 | 48 | 35,8 | 134 |
| | Esperados | 4,0 | | 2,5 | | 1,0 | | 27,5 | | 71,0 | | 28,0 | | 134,0 |
| Bacteriuria asintomática | Observados | 3 | 2,2 | 2 | 1,5 | 1 | 0,7 | 42 | 31,3 | 78 | 58,2 | 8 | 6,0 | 134 |
| | Esperados | 4,0 | | 2,5 | | 1,0 | | 27,5 | | 71,0 | | 28,0 | | 134,0 |
| Observados | | 8 | 3,0 | 5 | 1,9 | 2 | 0,7 | 55 | 20,5 | 142 | 53,0 | 56 | 20,9 | 268 |
| Total | Esperados | 8,0 | | 5,0 | | 2,0 | | 55,0 | | 142,0 | | 56,0 | | 268,0 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prueba de X ² | | Valores | | Significación | | | | | | | | | Probabilidad en punto | |
| | | | | asintótica | | | exacta | | | exacta | | | | |
| Chi-cuadrado de Pearson | | ,000a | | 1,000 | | | 1,000 | | | ,588 | | | | |
| Corrección de continuidadb | | ,000 | | 1,000 | | | | | | | | | | |
| Razón de verosimilitud | | ,000 | | 1,000 | | | 1,000 | | | ,588 | | | | |
| Prueba exacta de Fisher | | | | | | | 1,000 | | | ,588 | | | | |
| Asociación lineal por lineal | | ,000c | | 1,000 | | | 1,000 | | | ,588 | | | ,176 | |
| N de casos válidos | | 268 | | 1,000 | | | | | | | | | | |
| Medidas simétricas | | | | | | | | | | | | | | |
| | | valor | | | significación aproximada | | | significación exacta | | | | | | |
| Phi | | ,414 | | | ,000 | | | ,000 | | | | | | |
| V de Cramer | | ,414 | | | ,000 | | | ,000 | | | | | | |
| Coeficiente de contingencia | | ,383 | | | ,000 | | | ,000 | | | | | | |
| N de casos válidos | | 268 | | | | | | | | | | | | |

Nota: 6 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El estadístico estandarizado es -3,443. Interpretación: cuanto más cerca de 1, la asociación es fuerte. Un valor de 0.414, asociación moderada



ACTA DE SUSTENTACIÓN
ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 009-2022-FCCBB-UI

Siendo las 17:30 horas del día 14 de diciembre de 2022, se reunieron vía plataforma virtual. meet.google.com/zth-mffk-gcx, los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada **“Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática. Hospital Regional Lambayeque-2018-2020”**, designados por Resolución N° 059-2017-FCCBB/D de fecha 20 de febrero de 2017, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:


| | |
|---|------------|
| Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo | Presidenta |
| Dra. Carmen Rosa Carreño Farfán | Secretaria |
| Dr. José Teodoro Reupo Periche | Vocal |
| Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza | Asesora |

La sustentación fue autorizada por Resolución N°338-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 13 de diciembre de 2022. La Tesis fue presentada y sustentada por el **Licenciado FRANKLIN RÓMULO AGUILAR GAMBOA** y tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurado; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de **(EXCELENTE) (20)** en la escala vigesimal.

Por lo que el Licenciado **FRANKLIN RÓMULO AGUILAR GAMBOA** queda APTO para obtener el título de Segunda Especialidad Profesional. Especialista en Microbiología Clínica, de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 7:00 pm se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad con la firma de los miembros del jurado.


Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo
Presidenta


Dra. Carmen Rosa Carreño Farfán
Secretaria


Dra. José Teodoro Reupo Periche
Vocal


Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
Asesora

Efecto inhibitorio in vitro de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infec

por Franklin Rómulo Aguilar Gamboa

Fecha de entrega: 12-dic-2022 09:58p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1979768580

Nombre del archivo: Efecto_fosfomicina_Franklin_aguilar_Turnitin.docx (336.4K)

Total de palabras: 17045

Total de caracteres: 101855

Efecto inhibitorio in vitro de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infec

INFORME DE ORIGINALIDAD

19% EN

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

14%

PUBLICACIONES

12%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|---|--|-----|
| 1 | Phoebe CM Williams. "Potential of fosfomycin in treating multidrug - resistant infections in children", Journal of Paediatrics and Child Health, 2020 Publicación | 2% |
| 2 | repositorioinstitucional.buap.mx Fuente de Internet | 1% |
| 3 | www.researchgate.net Fuente de Internet | 1% |
| 4 | research-information.bris.ac.uk Fuente de Internet | 1% |
| 5 | repositorio.puce.edu.ec Fuente de Internet | 1% |
| 6 | Submitted to Pennsylvania College of Health Sciences Trabajo del estudiante | <1% |

| | | |
|----|---|------|
| 7 | core.ac.uk Fuente de Internet | <1 % |
| 8 | www.researchsquare.com Fuente de Internet | <1 % |
| 9 | Johann D. D. Pitout, Gisele Peirano, Liang Chen, Rebekah DeVinney, Yasufumi Matsumura. "Escherichia coli ST1193: Following in the Footsteps of E. coli ST131", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2022 Publicación | <1 % |
| 10 | coek.info Fuente de Internet | <1 % |
| 11 | laur.lau.edu.lb:8443 Fuente de Internet | <1 % |
| 12 | Submitted to University of Auckland Trabajo del estudiante | <1 % |
| 13 | www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet | <1 % |
| 14 | Submitted to Fresno City College Trabajo del estudiante | <1 % |
| 15 | www.nature.com Fuente de Internet | <1 % |
| 16 | link.springer.com Fuente de Internet | <1 % |

17

Submitted to Kampala International University

Trabajo del estudiante

<1 %

18

Submitted to Kaplan University

Trabajo del estudiante

<1 %

19

Submitted to Walden University

Trabajo del estudiante

<1 %

20

Submitted to Massachusetts College of Pharmacy & Allied Health Sciences

Trabajo del estudiante

<1 %

21

Submitted to Sharda University

Trabajo del estudiante

<1 %

22

Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS

Trabajo del estudiante

<1 %

23

www.frontiersin.org

Fuente de Internet

<1 %

24

Cardozo, L.. "Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder",
[Urology](#), 200211

Publicación

<1 %

25

sites.kowsarpub.com

Fuente de Internet

<1 %

26

medicopublication.com

Fuente de Internet

<1 %

| | | |
|----|--|------|
| 27 | Submitted to Queensland University of Technology Trabajo del estudiante | <1 % |
| 28 | kupdf.net Fuente de Internet | <1 % |
| 29 | siis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet | <1 % |
| 30 | Submitted to Indiana Wesleyan University Trabajo del estudiante | <1 % |
| 31 | www.scirp.org Fuente de Internet | <1 % |
| 32 | www.zora.uzh.ch Fuente de Internet | <1 % |
| 33 | portal.research.lu.se Fuente de Internet | <1 % |
| 34 | mafiadoc.com Fuente de Internet | <1 % |
| 35 | scholarship.rice.edu Fuente de Internet | <1 % |
| 36 | Submitted to Glasgow Caledonian University Trabajo del estudiante | <1 % |
| 37 | Rafael C. Lima, Carlos A. Faria, José C. Carraro-Eduardo, Pedro S. Morales, Ana Beatriz M. Fonseca. "Evaluation of sensitivity | <1 % |

profiles to fosfomycin in bacterial urine samples from outpatients", European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2021

Publicación

38

Sravan K. Miryala, Anand Anbarasu, Sudha Ramaiah. " Gene interaction network approach to elucidate the multidrug resistance mechanisms in the pathogenic bacterial strain ", Journal of Cellular Physiology, 2020

Publicación

<1 %

39

Submitted to South University

Trabajo del estudiante

<1 %

40

Submitted to UC, Boulder

Trabajo del estudiante

<1 %

41

dalspace.library.dal.ca

Fuente de Internet

<1 %

42

ejhp.bmj.com

Fuente de Internet

<1 %

43

pure.fujita-hu.ac.jp

Fuente de Internet

<1 %

44

Xi-Wei Ji, Xiao Zhu, Yun Li, Feng Xue et al. "Model-Informed Drug Development of New Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium Combination (3:1):

<1 %

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Antibacterial Efficacy Against Enterobacteriaceae", Frontiers in Pharmacology, 2022

Publicación

-
- | | | |
|-------|---|------|
| 45 | Yanhong He, Lamei Wu, Pingming Liao, Lili Shen, Huijian Yang. "Phenotypic and genotypic characterization of multi-drug resistance <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from urinary tract infections of non-catheterized and catheterized Chinese patients: A descriptive study over 3 years", <i>Medicine</i> , 2022 | <1 % |
| <hr/> | | |
| 46 | researchers.unab.cl Fuente de Internet | <1 % |
| <hr/> | | |
| 47 | doaj.org Fuente de Internet | <1 % |
| <hr/> | | |
| 48 | encore.seals.ac.za Fuente de Internet | <1 % |
| <hr/> | | |
| 49 | repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet | <1 % |
| <hr/> | | |
| 50 | scholar.sun.ac.za Fuente de Internet | <1 % |
| <hr/> | | |
| 51 | wjgnet.com Fuente de Internet | <1 % |
-

52

www.horizontemedico.usmp.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

53

Submitted to Monash University

Trabajo del estudiante

<1 %

54

tel.archives-ouvertes.fr

Fuente de Internet

<1 %

55

Amaresh Vanga, Varun Malhotra, Kathryn Ripley, Nancy Khardori. "Controversies in Treating Asymptomatic Bacteriuria and Urinary Tract Infection: A Case Based Review of Antibiotic Use in Renal Transplant Patients and its Impact on the Development of Resistance", The Indian Journal of Pediatrics, 2019

Publicación

<1 %

56

Lin Lin, Sheng Xia, Wen Zhang, Shengxia Chen. " Influence of macrophage migration inhibitory factor on the proliferation activity of prostate epithelial cell line and its preliminary mechanism ", Andrologia, 2022

Publicación

<1 %

57

renati.sunedu.gob.pe

Fuente de Internet

<1 %

58

"13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", Clinical Microbiology and Infection, 2003

Publicación

<1 %

59 Randeep Guleria, Anant Mohan, Atul Kulkarni, Karan Madan, Vijay Hadda. "Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit", Indian Journal of Critical Care Medicine, 2019
Publicación

60 journals.humankinetics.com
Fuente de Internet

61 publires.unicatt.it
Fuente de Internet

62 Submitted to Utah Valley State College
Trabajo del estudiante

63 Submitted to West Coast University
Trabajo del estudiante

64 www.globalfamilydoctor.com
Fuente de Internet

65 repositorio.ucv.edu.pe
Fuente de Internet

66 scielosp.org
Fuente de Internet

67 www.ijcmas.com
Fuente de Internet

68 www.isca.isca.in
Fuente de Internet

69 Omar Alberto Dominguez Amorocho. "Papel da Sirtuina 1 na ativação e diferenciação das

células T CD4>sup<+>/sup< em um modelo murino de obesidade e transplante",
Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA),
2022

Publicación

70

Robinson, D.. "Urogenital effects of hormone therapy", Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 200303

Publicación

<1 %

71

ojs.diffundit.com

Fuente de Internet

<1 %

72

scirp.org

Fuente de Internet

<1 %

73

www.medilib.ir

Fuente de Internet

<1 %

74

www.open.edu

Fuente de Internet

<1 %

75

www.southampton.ac.uk

Fuente de Internet

<1 %

76

Submitted to Coventry University

Trabajo del estudiante

<1 %

77

Submitted to University of Technology,
Sydney

Trabajo del estudiante

<1 %

academic.oup.com

78

Fuente de Internet

<1 %

79

www.sid.ir

Fuente de Internet

<1 %

80

9dok.net

Fuente de Internet

<1 %

81

hlt.bums.ac.ir

Fuente de Internet

<1 %

82

Submitted to Ewha Womans University

Trabajo del estudiante

<1 %

83

Submitted to Higher Education Commission
Pakistan

Trabajo del estudiante

<1 %

84

Sutep Jaruratanasirikul, Wajanarat Nitchot,
Wibul Wongpoowarak, Maseetoh Samaeng,
Monchana Nawakitransan. "Population
pharmacokinetics and Monte Carlo
simulations of sulbactam to optimize dosage
regimens in patients with ventilator-
associated pneumonia caused by
Acinetobacter baumannii", European Journal
of Pharmaceutical Sciences, 2019

Publicación

<1 %

85

Submitted to Chester College of Higher
Education

Trabajo del estudiante

<1 %

| | | |
|----|---|------|
| 86 | Submitted to De Montfort University Trabajo del estudiante | <1 % |
| 87 | mr.crossref.org Fuente de Internet | <1 % |
| 88 | curis.ku.dk Fuente de Internet | <1 % |
| 89 | Submitted to Troy University Trabajo del estudiante | <1 % |
| 90 | etd.aau.edu.et Fuente de Internet | <1 % |
| 91 | www.intechopen.com Fuente de Internet | <1 % |
| 92 | Cassandra L. Chatwin, Jodie C. Hamrick, Robert E. L. Trout, Cullen L. Myers et al. "Microbiological Characterization of VNRX-5236, a Broad-Spectrum β -Lactamase Inhibitor for Rescue of the Orally Bioavailable Cephalosporin Ceftibuten as a Carbapenem-Sparing Agent against Strains of Expressing Extended-Spectrum β -Lactamases and Serine Carbapenemases ", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021 Publicación | <1 % |
| 93 | Sebastian A. Testero, Leticia I. Llarrull, Jed F. Fisher, Shahriar Mobashery. "Medicinal | <1 % |

Chemistry of β - Lactam Antibiotics", Wiley, 2021

Publicación

94

amedeo.com

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

ASESORA

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, **Martha Arminda Vergara Espinoza**, Asesora de Tesis, del Licenciado **Aguilar Gamboa Franklin Rómulo**, autor de la Tesis Titulada: **Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática. Hospital Regional Lambayeque 2018-2020**, luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un índice de similitud de 19% verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

La suscrita analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 12 de Diciembre de 2022



Dra. Martha Arminda, Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

ASESORA




Recibo digital


Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Franklin Rómulo Aguilar Gamboa
Título del ejercicio: Tesis posgrado
Título de la entrega: Efecto inhibitorio in vitro de fosfomicina trometamol y cefop...
Nombre del archivo: Efecto_fosfomicina_Franklin_aguilar_Turnitin.docx
Tamaño del archivo: 336.4K
Total páginas: 55
Total de palabras: 17,045
Total de caracteres: 101,855
Fecha de entrega: 12-dic.-2022 09:58p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1979768580



UNIVERSIDAD NACIONAL "PEDRO RUIZ GALLO"
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIDAD DE POSGRADO



Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática.
Hospital Regional Lambayeque 2018-2020

TESIS
para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional.

ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR
Lic. Biología Microbiología - Parasitología, Aguilar Gamboa Franklin Rómulo

ASESORA
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

LAMBAYEQUE-PERÚ

2022



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza