

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE POSGRADO



TESIS

Frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022.

**Para optar el título de Segunda Especialidad Profesional en Análisis
Clínicos**

AUTOR

Lic. Alex Eduardo Ramírez Mejía

ASESORA

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

Lambayeque – Perú

2024

Frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022



Lic. Ramírez Mejía Alex Eduardo

Presentada a la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo para optar el título de Segunda Especialidad Profesional en

Análisis Clínicos

APROBADO POR:



Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo

PRESIDENTA



Dr. Mario Cecilio Moreno Mantilla

SECRETARIO



Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio

VOCAL



Dra. Matha Arminda, Vergara Espinoza

DNI N° 16581832

ASESORA



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION N° 005-2024-FCCBB-UI

Siendo las 09:00 horas del día 16 de mayo de 2024, se reunieron los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada **Frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022**, Resolución N° 549-2018-FCCBB/D de fecha 13 de noviembre de 2018, 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 de Cumpa	Presidenta
MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla	Secretario
Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio	Vocal
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza	Asesora

La sustentación presencial, es autorizada mediante RESOLUCIÓN N° 149-2024-FCCBB/D de fecha 14 de mayo de 2024.

La Tesis fue presentada y sustentada por el Licenciado **ALEX EDUARDO RAMÍREZ MEJÍA** y tuvo una duración de **30** minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurados; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de (**EXCELENTE**) (**30**) en la escala vigesimal.

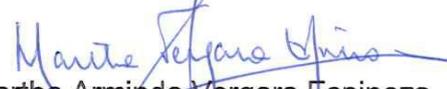
Por lo que queda APTO para obtener el título de Segunda Especialidad Profesional en Análisis Clínicos, de acuerdo a la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las **10:17** se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad con la firma de los miembros del jurado.


Dra. Ana María del Socorro Vásquez de Cumpa
Presidenta


MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla
Secretario


Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio
Vocal

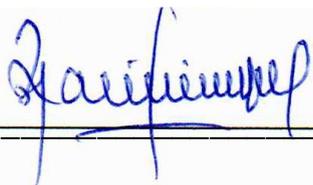

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
Asesora

Declaración de originalidad

Yo Lic. Alex Eduardo Ramírez Mejía investigador principal y Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza, asesora del trabajo de investigación “Frecuencia y susceptibilidad de Escherichia coli Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022”, declaramos bajo juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos.

En caso se demostrará lo contrario, asumo responsablemente la anulación de este informe y por ende el proceso administrativo a que hubiere lugar. Que puede conducir a la anulación del título o grado emitido como consecuencia de este informe.

Lambayeque, 14 de mayo del 2024.



Lic. Alex Eduardo Ramírez Mejía
Autor



Dra. Martha Arminda, Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

Asesora

Dedicatoria

Para mis padres Francisco y Blanca, que me han enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño; todo ello con una gran dosis de amor.

Para mi esposa Karina a quien amo tanto y agradezco por su comprensión, por su empeño, por su fuerza; estar a mi lado cada momento y por darme su amor todos los días, lo que me motiva a cumplir todo lo que me propongo.

Para mis hijas, Danna y Adriana quienes me brindaron su apoyo, comprensión y cedieron su tiempo para que “Papá estudie”, para permitir así llevar adelante un proyecto que pasó de ser una meta personal a otro emprendimiento más de familia. A ellas, mi infinito cariño y gratitud

Alex Eduardo Ramírez Mejía

Agradecimiento

Agradezco de todo corazón las enseñanzas brindadas por todos y cada uno de mis maestros durante mis estudios de especialidad de análisis clínicos, de todos me llevo algo muy especial y sé que lo aprendido jamás lo olvidaré.

Debo agradecer de manera sincera, a mi asesora de tesis, la Dra. Martha Vergara Espinoza ya que creyó en mí y en mi proyecto desde un inicio, su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como profesional. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.

Al Lic. Jorge Antonio Fupuy Chung, por su apoyo incondicional en el análisis estadístico, compartir sus conocimientos y guiarme en el proceso de la presente tesis. Así mismo, de manera especial debo agradecer a un gran amigo, al Lic. Christian Esteban Quesada Gemin por sus consejos y apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRAC.....	8
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	12
ANTECEDENTES.....	12
BASES TEÓRICAS.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
Tipo y Diseño de Investigación.....	17
Población	17
Muestra.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Autorización de la investigación.....	18
Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	18
Procedimientos de recolección de datos.....	18
Técnicas e instrumentos de recolección de datos	18
Procedimiento de recolección de los datos.....	18
Aspectos éticos.....	19
Procesamiento y análisis de datos.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN.....	26
RECOMENDACIONES.....	28
REFERENCIAS.....	29
ANEXOS.....	37

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Frecuencia de *E. coli* BLEE aislada en urocultivo de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial Ferreñafe durante julio de 2021 – febrero de 2022.
- Tabla 2.** Frecuencia de *E. coli* BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según sexo durante julio de 2021 – febrero de 2022.
- Tabla 3.** Frecuencia de *E. coli* BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según la etapa de vida durante julio de 2021 – febrero de 2022.
- Tabla 4.** Frecuencia de *E. coli* BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según el servicio hospitalario durante julio de 2021 – febrero de 2022.
- Tabla 5.** Susceptibilidad de *E. coli* BLEE en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe durante julio de 2021 – febrero de 2022.
- Tabla 6.** Frecuencia de uropatógenos aislados de los urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial Ferreñafe durante Julio de 2021 – febrero de 2022.

Resumen

Las infecciones del tracto urinario se han tornado en un serio problema de salud pública de interés en la farmacovigilancia por la frecuente presencia de bacterias resistentes no solo en pacientes hospitalizados sino también en pacientes ambulatorios. El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años del Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – febrero 2022. El estudio fue descriptivo y el diseño de una sola casilla. La población y la muestra se constituyeron por 514 urocultivos de pacientes atendidos en el hospital. La frecuencia de *E. coli* BLEE, en el Hospital Referencial de Ferreñafe, en el periodos de julio 2021 a febrero de 2022 fue de 31,38%. *E. coli* BLEE se aisló en el 66,11% de mujeres y en el 33,89% de varones. En jóvenes se identificó *E. coli* BLEE en 8,47%, en adultos 26,27% y en adultos mayores 65,26%. En consulta externa se identificó *E. coli* BLEE en el 7,6% y 92,4% en el servicio de emergencia. La sensibilidad de *E. coli* BLEE fue a imipenen, meropenem, levofloxacino y nitrofurantoina principalmente, y fue resistente a la gentamicina, norfloxacino y ciprofloxacino.

Palabras clave: Infecciones del tracto urinario, *Escherichia coli*, Betalactamasas de espectro extendido, Susceptibilidad

Abstract

Urinary tract infections have become a serious public health problem of interest in pharmacovigilance due to the frequent presence of resistant bacteria not only in hospitalized patients but also in outpatients. The objective of this research was to determine the frequency and susceptibility of Extended-Spectrum Beta-Lactamase producing *Escherichia coli* isolated from urine cultures of patients over 15 years old at Ferreñafe Referral Hospital. July 2021 – February 2022. The study was descriptive and had a single-box design. The population and sample consisted of 514 urine cultures from patients treated at the hospital. The frequency of ESBL-producing *E. coli* at Ferreñafe Referral Hospital from July 2021 to February 2022 was 31.38%. ESBL-producing *E. coli* was isolated in 66.11% of females and 33.89% of males. In young adults, ESBL-producing *E. coli* was identified in 8.47%, in adults 26.27%, and in older adults 65.26%. In outpatient care, ESBL-producing *E. coli* was identified in 7.6% and 92.4% in the emergency department. The sensitivity of ESBL-producing *E. coli* was mainly to imipenem, meropenem, levofloxacin, and nitrofurantoin, and it was resistant to gentamicin, norfloxacin, and ciprofloxacin.

Key words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, Extended-spectrum beta- lactamases, Susceptibility

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) sigue siendo una de las formas más comunes de infección tanto en la comunidad como en el ámbito de la atención médica, es una patología que surge en respuesta a la colonización del uroepitelio por microorganismos, frecuentemente bacterias y puede presentarse con o sin complicaciones (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación [IETSI], 2019). Con frecuencia los factores asociados en el desarrollo de las ITU son: el cateterismo, hospitalizaciones, edad avanzada, sexo femenino, automedicación entre otros. Por otro lado, la ITU está asociada con altas tasas de recurrencia y sin una adecuada administración antimicrobiana, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte por ello es un problema de relevancia (Blanco et al., 2016).

La ITU es causada por *Escherichia coli* uropatógena (UPEC), el agente etiológico frecuente en la ITU compleja y en la ITU sin complicaciones (Flores et al., 2015), además esta especie contiene genes de resistencia a antibióticos, tales como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y betalactámicos (Raeispour y Ranjbar, 2018, Betrán et al., 2020). La práctica de prescribir antibióticos sin caracterización bacteriana y venta no regulada de antibióticos ha facilitado el aumento de resistencia antimicrobiana (Ayukekbong et al., 2017)

En los últimos años, se ha notado un incremento en la prevalencia de ITU en los países de América Latina (Marcos et al., 2020). En el Perú la prevalencia de dicha infección alcanza un porcentaje de 19% (MINSA, 2018), y es la segunda causa de infección comunitaria después del proceso de infección respiratoria, se estima que por año el 10% de las mujeres ha experimentado una ITU sin complicaciones y al menos el 60% de las mujeres ha tenido una infección urinaria simple a lo largo de su vida. (Echevarría et al, 2016). Porcentaje de hasta el 40,1% de bacterias causantes de ITU son productoras de BLEE (Castillo-Tokumori et al., 2017).

En Lambayeque, se han llevado a cabo estudios en los cuales se ha detectado la existencia de *E. coli* BLEE en individuos afectados por ITU en porcentajes de 87,7%, 94.4% y 26% (Aguilar, 2020; Delgado, 2021 y Llanos, 2022). Por lo que existen precedentes de infección no solo de origen nosocomial sino también comunitario producidas por esta bacteria, que en general muestra una creciente resistencia a los fármacos como las fluoroquinolonas y otros más, considerados útiles para el tratamiento.

Particularmente en el Hospital Referencial de Ferreñafe (HRF), una importante institución de salud en la región Lambayeque de nivel II-1 según mostraron los datos estadísticos en el software® Excel 2013 del hospital, en el 2019 la ITU constituía ya la segunda causa de consultas médicas por consultorio externo y emergencias y la tercera causa de hospitalización. En dicho hospital, la ITU en mayores de 15 años representa una carga significativa para los servicios de salud del hospital principalmente por pacientes como mujeres con actividad sexual activa y aquellas en estado de gestación quienes tienden notablemente a experimentar esta patología y son frecuentemente son atendidas en el hospital (Hospital Referencial Ferreñafe [HRF], 2019).

En el HRF no existen precedentes de un consenso en la realización de pruebas de sensibilidad para el manejo inicial y adecuado de la ITU trayendo como consecuencia fracasos en el tratamiento inicial, generándose reincidencias y resistencias en los casos tratados, debido a que las pruebas de sensibilidad se solicitaban solo de manera eventual y por lo general luego de que el paciente fracasará al tratamiento inicial. Posteriormente, en la actualidad, los médicos de atención primaria buscan llevar un buen manejo clínico de estas infecciones considerando la realización de urocultivos y de pruebas de sensibilidad que permiten la elección del medicamento adecuado para el tratamiento.

Por todo lo mencionado y no existiendo reportes de ITU producidas por *E. coli* BLEE en el hospital antes mencionado se cuestionó: ¿Cuál es la frecuencia y la susceptibilidad de *E. coli* BLEE aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años del Hospital Referencial Ferreñafe durante Julio 2021 – Febrero 2022?, para resolver esta interrogante se ejecutó la presente investigación cuyo objetivo general es determinar la frecuencia y susceptibilidad de *E. coli* BLEE aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años del Hospital Referencial Ferreñafe durante Julio 2021 – febrero 2022.

Con esta investigación se da a conocer el impacto de la *E. coli* BLEE como agente etiológico de las ITU en pacientes atendidos en el Hospital Referencial de Ferreñafe, se pretende contribuir con la prescripción de medicamentos adecuados para el tratamiento de las ITU por dicha bacteria con la finalidad de evitar el incremento de la resistencia antimicrobiana. Así mismo instar a la realización de campañas futuras, por parte de las áreas correspondientes en la institución, para orientar a la comunidad y pacientes de los diferentes servicios de atención médica sobre la importancia, prevención y tratamiento de esta infección.

Marco teórico

ANTECEDENTES

En México, se llevó a cabo una vigilancia epidemiológica para analizar las tendencias de resistencia a los antimicrobianos entre 2009 y 2012. Se examinaron 2682 urocultivos, y los resultados mostraron que el 57% de los aislamientos correspondían a *E. coli*, el 12% a *Klebsiella pneumoniae*, con prevalencias de cepas BLEE del 54% y 39%, respectivamente. Además, se observó una eficacia destacada de ertapenem, imipenem y amikacina (Ponce de León et al., 2018).

En Perú, en un hospital de la Libertad, se llevó a cabo una evaluación de la frecuencia de *E. coli* BLEE como agente de ITU. Se encontró que el 67.88% de los afectados eran menores de 22 años, mientras que el 3.1% eran personal de salud. Además, se observó que el género con mayor incidencia fue el femenino, representando el 64%. Otra especie identificada fue *K. pneumoniae*, con una prevalencia del 10.29%. Este estudio reveló que los principales factores asociados a la ITU causada por *E. coli* BLEE fueron la hospitalización previa (3.85%) y el uso de antibióticos (2.65%) como terapia previa (Robledo, 2018).

En una investigación realizada en un hospital en Perú, se buscó determinar las comorbilidades asociadas a una ITU por *E. coli* BLEE entre los años 2017 y 2018 en pacientes cuya edad osciló entre los 19 y los 97 años. En dicha investigación se analizaron los resultados de 114 pacientes y se encontró, que el 51,65% fueron mujeres. Además, los principales factores de riesgo fueron la diabetes mellitus 61,02% así como el tener una ITU recurrente 62,71% (Chipa, 2019).

En un estudio realizado en Tacna durante los años 2011 al 2017. Se evaluaron 20361 urocultivos de pacientes atendidos por los servicios de consulta externa, emergencia e internamiento. Determinándose que del total, 29.3 % fueron *E. coli* BLEE, además se observó que de estos, el 30.6%, el 23.5% y el 28.9% provinieron de los servicios hospitalarios de consultorio externo emergencia y hospitalización respectivamente (Ponce, 2019).

Entre julio de 2018 y febrero de 2019, con la finalidad de determinar los factores asociados a la colonización rectal por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de consulta externa en Lambayeque, se obtuvo un resultado del 87,7% de aislamientos de *E. coli* y un 11,6% de *K. pneumoniae*. Los pacientes tenían una edad inferior a los 66 años, y el 50% de ellos eran menores de 22 años. Entre los factores identificados, la automedicación se destacó, afectando al 77% de los casos, así como la residencia en zonas urbanas, con un 79,5%.

Además, el 50,2% de los pacientes que residían en estas áreas no contaba con el servicio de recolección de basura (Aguilar, 2020).

Con el propósito de determinar perfil de resistencia antimicrobiana de los microorganismos patógenos responsables de ITU menores de 15 años atendidos en un hospital estatal entre el año 2015 y 2018. Se reportó mayor tendencia de ITU en el género femenino (82,15%), siendo el 26,67% de los aislamientos correspondientes a *E. coli* BLEE. Por otro lado, en la prueba de susceptibilidad la amikacina (96,20%), ertapenem (94,46%), e imipenem (95,70%), fueron los fármacos que mostraron tener mayor actividad antimicrobiana (Mendieta, 2020).

En un hospital de Lambayeque, durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2018, se analizaron 3556 urocultivos, de los cuales se identificaron 541 bacterias de *E. coli*, representando el 15.21%. De estas, 219 fueron identificadas como *E. coli* BLEE, lo que correspondió al 6.16% del total. Estas bacterias mostraron sensibilidad principalmente al imipenem y la nitrofurantoína, pero presentaron una notable resistencia al trimetoprim/sulfametoxazol y al ciprofloxacino (Delgado, 2021).

En una investigación llevada a cabo en un hospital de Lima durante el 2019, se analizaron 663 urocultivos. De los pacientes atendidos, el 80.4% eran mujeres con edades comprendidas entre 49 y 71 años. Se identificó a *E. coli* como la bacteria predominante, presente en el 69.8% de los casos, y dentro de este grupo el 28% correspondió a cepas de *E. coli* BLEE. En la consulta externa, se observó una resistencia a la ciprofloxacina del 65.6%, mientras que en el caso de la hospitalización, la resistencia fue del 73.2%. También se registró resistencia a la trimetoprima/sulfametoxazol. Por otro lado, se destacó la sensibilidad a los carbapenémicos y a la nitrofurantoína (Huacho, 2022).

De manera similar, en un hospital de la región Lambayeque, durante el periodo comprendido entre marzo y octubre de 2019, se constató que el 80% de los pacientes presentaron ITU causadas por *E. coli*. Además, se observaron ITU en un 7.0% de los casos por *Enterobacter sp*, en un 5.0% por *Klebsiella sp*, en un 5.0% por *Citrobacter sp* y en un 2.0% por *Proteus sp*. Por otro lado, se determinó que el 26% de las infecciones causadas por *E. coli* BLEE. Asimismo, se informó que factores como el género femenino, el embarazo, los antecedentes de hospitalización y el uso de cefalosporinas fueron elementos significativos de riesgo asociados al desarrollo de ITU por *E. coli* BLEE (Llanos, 2022).

Durante el período de enero a diciembre de 2020, se analizaron 2957 urocultivos de pacientes hospitalizados con cáncer. Se observó una frecuencia de *E. coli* BLEE del 51.42%. En cuanto a los resultados de susceptibilidad, se evidenció una mayor sensibilidad a la piperacilina/tazobactam, amikacina, imipenem y ertapenem, con porcentajes superiores al 90%. Sin embargo, se registró resistencia a la tobramicina, gentamicina, levofloxacin, ciprofloxacino y ceftriaxona (Victorio, 2022).

Bases teóricas

La infección del tracto urinario se define como un trastorno inflamatorio que ocurre en el tracto urinario en respuesta al crecimiento anormal de patógenos, en otras palabras, cuando la cantidad de microorganismos que ingresan al sistema urinario es excesiva y el cuerpo no puede defenderse adecuadamente, se producen cambios estructurales y funcionales y el sistema inmunológico responde (Odoki et al., 2019; Cifuentes, 2000). Estas anomalías estructurales y funcionales bloquean el flujo de la orina y junto a otros factores de riesgo dañan la inmunidad del huésped, cuando ocurre tal daño, el tracto urinario puede ser atacado por uropatógenos como *E. coli* que poseen factores de virulencia, los cuales le permiten adherirse y colonizar las células epiteliales urinarias. (Yenehun et al., 2021).

La familia Enterobacteriaceae, es un importante grupo bacteriano que tienen como hábitat el intestino y que por lo regular su invasión al tracto urinario desencadena infecciones (Reséndiz-Nava et al., 2021). La infección también puede ser facilitada por factores anatómicos, los cuales posibilitan el tránsito de bacterias del tracto gastrointestinal al tracto urinario, por esto *E. coli* es el agente más importante de ITU. En las mujeres la distancia del ano a la abertura uretral es corta y esto puede facilitar la colonización de la uretra por uropatógenos, estas bacterias pueden adherirse, colonizar la uretra y ascender a la vejiga gracias a los flagelos y pilis, la UPEC utiliza el pili tipo 1, específicamente su adhesina FimH, para unirse a las células del urotelio y replicarse mientras subvierten ciertas defensas del huésped (Flores-Mireles et al., 2019; O'Brien et al., 2016).

Factores, como disfunciones del tracto urinario y mecanismos genéticos involucrados en el control de la respuesta inmune innata a las infecciones, median el desarrollo de una ITU, el sistema inmunológico innato puede responder a patrones o moléculas específicas de la *E. coli* uropatógena, así los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes en células inmunitarias especializadas, epitelios y otros tejidos identifican a dichos patrones. El ensamblaje de complejos de proteínas multiméricas (inflamasomas) ocurre después de detectar estructuras de patrones moleculares asociados a patógenos, desencadenándose una respuesta inmune innata con producción o no de citocinas pro inflamatorias (Koves y Wullt, 2016; Purves y Hughes, 2016; Guo et al., 2015).

La susceptibilidad microbiana es la respuesta de un microorganismo frente a un antimicrobiano y esa respuesta puede ser letal. La capacidad del microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas es el principal obstáculo para determinar con éxito un tratamiento eficaz (García et al., 2011; Restoy et al., 2006). A través de la prueba

de susceptibilidad antimicrobiana se realiza una evaluación en un entorno de laboratorio (*in vitro*) para determinar la eficacia de un agente antimicrobiano en el tratamiento de una infección causada por un organismo específico. A mayor escala, ayuda en la evaluación de los servicios de tratamiento prestados por hospitales, clínicas y programas nacionales de control y prevención de enfermedades infecciosas (Bayot y Bragg, 2017).

Las enterobacteriáceas y otras bacterias gramnegativas desarrollan resistencia a los agentes antibacterianos que contienen betalactámicos, debido a la producción de enzimas betalactamasas, las cuales eliminan la actividad destructora de los betalactámicos al unirse al fármaco, rompiendo el enlace amida del anillo de azetidionona de cuatro átomos (3 de carbono y 1 de nitrógeno) presente en cada betalactámico y agregar una molécula de agua a la molécula de anillo abierto (Bush y Bradford, 2020). Bioquímicamente estas enzimas se clasifican en dos categorías principales, basadas en el mecanismo mediante el cual llevan a cabo la hidrólisis. La primera categoría implica la formación de una acil enzima con una serina en el sitio activo para llevar a cabo la hidrólisis. La segunda categoría implica una reacción hidrolítica mediada por iones de zinc en los sitios activos de las metalobetalactamasas (Bush, 2018).

Métodos y materiales

Tipo y Diseño de investigación

La presente investigación es descriptiva y el diseño corresponde al de una sola casilla (Tresierra, 2000).

Población, muestra y criterios de selección

Población y muestra

La población y la muestra estuvieron constituidas por 514 urocultivos de pacientes mayores de 15 años atendidos durante julio del 2021 a febrero del 2022 en el Hospital Referencial Ferreñafe.

Criterios de inclusión

- Urocultivos provenientes de pacientes que presentan infecciones del tracto urinario después de un periodo de hospitalización de 48 horas, siendo aislamientos positivos para *E. coli* BLEE.
- Urocultivos de *E. coli* BLEE proveniente de pacientes con infecciones del tracto urinario procedentes de consulta externa y emergencias del Hospital Referencial Ferreñafe.

Criterios de exclusión

- Urocultivos positivos a *E. coli* BLEE provenientes de pacientes recurrentes.

Autorización de la investigación

Se solicitó autorización al Hospital Referencial de Ferreñafe para llevar a cabo la ejecución del proyecto y acceder a los datos de los pacientes que utilizaron los servicios del hospital (Anexo A), y en contestación a esta solicitud la dirección del hospital contestó afirmativamente a través del documento que autorizó la realización del trabajo (Anexo B).

Técnicas e instrumento de recolección de datos

Las técnicas utilizadas fueron la observación y el análisis de datos (Vásquez et al., 2021). Los instrumentos empleados fueron las hojas de trabajo, que incluyeron datos como la edad, procedencia, códigos, resultados, entre otros, que fueron posteriormente registradas en una base de datos utilizando Microsoft® Excel 2013 y una cámara fotográfica.

Procedimientos de recolección de datos.

A. Determinación de la frecuencia *E. coli* BLEE

a). Toma de muestra de orina y el aislamiento de *E. coli* BLEE.

La toma de muestra y el urocultivo, se realizaron siguiendo las recomendaciones del manual del Instituto Nacional de Salud (Instituto Nacional de Salud [INS], 2013).

b).Determinación de *E. coli* BLEE.

Se comprobó la presencia de patrones de resistencia de betalactamasas de espectro extendido mediante el método de Jarlier. En el centro de una placa de Petri con Agar Müeller Hinton se colocó un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AM/C) con una concentración de 20/10 µg. Luego, a una distancia de 25 mm, se dispusieron discos de ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, cada uno con una concentración de 30 µg. La presencia de BLEE se confirmó mediante el efecto sinérgico de la amoxicilina/ácido clavulánico con los discos distribuidos alrededor, evidenciado por la antibiogramasforma de "cola de pez"(Comité de de la sociedad francesa de microbiología [CA-SFM], 2020).

B. Determinación de susceptibilidad de *E. coli* BLEE.

La evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó conforme al manual M100-Ed31 de normas de desempeño para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Los discos de susceptibilidad (EMARIN) empleados fueron imipenem 10 ug (IMP), Meropenem 10 ug (MPM), ciprofloxacino 5 ug (CIP), levofloxacino 5 ug (LEV), norfloxacino 10 ug (NOR), gentamicina 10 ug (GEN), amikacina 30 ug (AMK), nitrofurantoina 300 ug (NIT), fosfomicina 200 ug (FF) y se distribuyó en una placa de 150 mm con agar Müller Hinton. Luego, se incubó a 35°C durante 16 a 18 horas y se evaluaron los halos de inhibición (Clinical and Laboratory Institute Standards [CLSI], 2021).

Aspectos éticos

Para este estudio los pacientes fueron informados sobre la investigación, su importancia, ausencia de riesgo y confidencialidad de los datos por el responsable de la investigación y los pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado (Anexo C), para los pacientes menores de 18 años se solicitó el asentimiento de los padres o apoderados (Anexo D). La información recopilada se utilizó únicamente con fines académicos y científicos.

Procesamiento y análisis de datos

Los datos recolectados en la determinación de la frecuencia de *E. coli* BLEE y en la determinación de la susceptibilidad fueron digitalizados en una base de datos de Microsoft® Excel 2013 y fueron resumidos en tablas y gráficos. Para evaluar la frecuencia de *E. coli* BLEE, se analizaron mediante estadística descriptiva con distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. La susceptibilidad de *E. coli* BLEE se evaluó mediante la comparación con las medidas estandarizadas de los halos de inhibición de las tablas del manual M100-Ed31 de normas de desempeño para las pruebas de sensibilidad antimicrobiana 2021.

Resultados

En el presente estudio, de los 513 urocultivos realizados, el 21,63% (111) resultaron negativos y el 78,37% (402) fueron positivos. Encontrándose que el 73,29% (376) de los aislamientos fueron de *E. coli* y, de estos, el 31,38% (118) fueron identificados como *E. coli* BLEE (Ver tabla 1). El resto de aislamientos (26,71%) del total de urocultivos se encuentran descritas en la tabla 6.

Tabla 1.

Frecuencia de E. coli BLEE aislada en urocultivo de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial Ferreñafe durante julio de 2021 – febrero de 2022

Aislados		
Cepas de <i>E. coli</i>	n	%
<i>E. coli</i> BLEE	118	31,38%
<i>E. coli</i> no BLEE	258	68,62%
Total	376	100,00%

En la tabla 2, se encontró que de 118 cepas de *E. coli* BLEE, 40 (33,89 %) fueron aisladas en pacientes de sexo masculino y 78 (66,11%) de pacientes de sexo femenino.

Tabla 2.

Frecuencia de E. coli BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según sexo durante julio de 2021 – febrero de 2022

<i>E. coli</i> BLEE		
Sexo	n	%
Masculino	40	33,89%
Femenino	78	66,11%
Total	118	100,00%

En la tabla 3, se observa que la etapa de vida en donde hubo un mayor aislamiento de *E. coli* BLEE, fue la etapa de adulto mayor con un porcentaje de 65,26 %.

Tabla 3.

Frecuencia de E. coli BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según la etapa de vida durante julio de 2021 – febrero de 2022

<i>E. coli</i> BLEE		
Etapa de vida	n	%
Juventud	10	8,47%
Adulto	31	26,27%
Adulto mayor	77	65,26%
Total	118	100,00%

En la tabla 4, se observó que la mayor frecuencia de aislamiento de *E. coli* BLEE proceden de infecciones comunitarias atendidas principalmente por los servicios de consulta externa y emergencia cuyos porcentajes fueron 7,6% y 92,4 %.

Tabla 4.

Frecuencia de E. coli BLEE aislada en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe según el servicio hospitalario durante julio de 2021 – febrero de 2022

<i>E. coli</i> BLEE		
Servicio hospitalario	n	%
Consulta externa	9	7,6%
Emergencia	109	92,4%
Hospitalización	0	0,0%
Total	118	100,0

En la tabla 5, se muestra una notable sensibilidad bacteriana de *E. coli BLEE*, frente al antibiótico imipenem en un 97,46% y meropenem en un 78,81%, seguido de antibióticos como levofloxacino, nitrofurantoina, fosfomicina, a en porcentajes de 59,32%, 52,54%, 50,85%, respectivamente. Asimismo, mostró una importante resistencia del 71,18% a la norfloxacino y del 65,25 al ciprofloxacino.

Tabla 5

Susceptibilidad de E. coli BLEE en urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe durante julio de 2021 – febrero de 2022

Antibiótico	<i>E. coli BLEE</i>			
	Sensible		Resistente	
	n	%	n	%
IMP	118	100,00	0	0,00
MER	93	78,81	3	0,25
CIP	35	29,66	77	65,25
NOR	20	16,94	84	71,18
LVX	70	59,32	40	33,89
GEN	14	11,86	91	77,11
AMK	58	49,15	47	39,83
NIT	62	52,54	39	33,05
FF	60	50,84	42	35,59

Nota: IMP: Imipenem, MER: Meropenem, CIP: Ciprofloxacino, NOR: Norfloxacino, LVX: Levofloxacino, GEN: Gentamicina, AMIK: Amikacina, NIT: Nitrofurantoina, FF: Fosfomicina.

Discusión

En el Hospital Referencial de Ferreñafe durante los meses de julio de 2021 a febrero de 2022, se investigaron 513 urocultivos de pacientes con sospecha de ITU, evidenciándose una frecuencia elevada y confirmando así que este tipo de infecciones representan la segunda patología más frecuente y es una de las causas más comunes por las que las personas acuden a consultas médicas en atención primaria. (IETSI, 2019).

En el presente estudio se determinó que la frecuencia de *E. coli* BLEE es menor (31,38%) a la reportada por Robledo (2018), en el Hospital EsSalud II Chocope de la Libertad (89.71%). En relación a estas diferencias, debe tenerse en cuenta que respecto a la presencia y diseminación de la producción de BLEE, esta se asocia con la duración de la estancia hospitalaria, factores de riesgo, el lugar de estudio y un tratamiento ineficaz (Blanco et al., 2016 y García et al., 2011); Así pues, mientras que en este estudio los urocultivos evaluados provinieron de pacientes ambulatorios, debido al cierre del servicio de hospitalización como medida preventiva durante la pandemia de COVID_19, el autor mencionado anteriormente trabajó solo con urocultivos de pacientes hospitalizados lo cual aumenta la probabilidad de hallazgo de casos.

El contexto anteriormente señalado, es una problemática importante dada la facilidad de transferencia lateral de genes de resistencia que esta bacteria posee a través de los procedimientos de recombinación y transferencia de información genética. (Raeispour y Ranjbar, 2018; Betrán et al., 2020) que anteriormente se creía que estos brotes solo se daban en pacientes hospitalizados, pero que en la actualidad se encuentra distribuidas a nivel comunitario probablemente por el mal manejo del tratamiento y la automedicación (Ayukekbong et al., 2017).

En este estudio, se observó que la proporción más elevada de aislamientos de *E. coli* BLEE se registró en pacientes de género femenino, hallazgo que coincide con los resultados obtenidos por Chipa-Paucar (2019), Mendieta (2020) y Huacho (2022), lo que se explica en el hecho de que los factores anatómicos como la cercanía del ano a la abertura uretral, los factores clínicos, una mala higiene, así como la presencia de flagelos y pilis en la estructura de la bacteria favorecen la adherencia y ascensión desde el recto hacia tracto urinario. Así mismo, la mayor parte de la población femenina fueron mujeres posmenopáusicas y el déficit de estrógenos que se experimenta durante la menopausia conlleva a un incremento en el pH vaginal, lo cual conduce a la reducción de la concentración de lactobacilos favoreciendo la

proliferación de especies como *E. coli* u otras enterobacterias (Flores-Mireles et al., 2019; O'Brien et al., 2016; Gómez, 2009).

En cuanto a la etapa de vida, se observó que la mayor proporción de urocultivos de *E. coli* BLEE se encontró en la etapa de adulto mayor, con un porcentaje del 65,26 %, estos resultados concuerdan con los obtenidos por Delgado (2021) y Llanos (2022), lo cual se atribuye a la disminución de la eficacia del sistema inmunológico, entre otros factores. Esto incluye la disminución de la actividad física que obliga al paciente a permanecer sentados durante varias horas, la disminución del control de los músculos del esfínter urinario y el uso de implementos como pañal o sonda en algunos casos (Purves y Hughes, 2016 y Koves y Wullt, 2016). Además, se debe añadir que la población en estudio en este grupo etario provenía de zonas rurales, presentando una elevada práctica de automedicación especialmente de quinolonas por ser de venta libre.

Adicionalmente, los resultados de la presente investigación contrastan con los de Aguilar (2020) quien encontró una mayor proporción de *E. coli* BLEE en jóvenes; Así pues, mientras que en esta investigación el rango de edad de los pacientes abarco desde los 15 años a más en el estudio del autor en mención el cincuenta por ciento de los pacientes tenían un rango de edad igual o menor a 22 años, lo que incrementa, en cierta medida, las posibilidades de obtener resultados positivos. Es relevante tener en cuenta que las ITU en los jóvenes pueden ser atribuibles a la etapa de mayor actividad sexual, lo que facilita la entrada de patógenos a la vejiga (Echevarría et al., 2016 y MINSA, 2018).

E. coli BLEE se detectó con mayor frecuencia en el servicio de emergencia en este estudio, en contraste con los hallazgos de Ponce (2019), quien identificó que la mayoría de los casos de *E. coli* BLEE se presentaban en el servicio de consulta externa. Es comprensible que esta bacteria se encuentre en ambos servicios, ya que en ambos estudios el mayor porcentaje de muestras procedió del medio comunitario lo que confirma que dicha bacteria está ampliamente distribuida en la comunidad. Además, este resultado puede asociarse a que durante el estado de emergencia por la pandemia algunos servicios hospitalarios quedaron suspendidos entre ellos el de hospitalización.

Se observó un elevado porcentaje de cepas *E. coli* BLEE sensibles a antibiótico como el imipenen, seguido del meropenem, levofloxacino y la nitrofurantoina, resultado que coincide con lo reportado por Delgado (2021), Huaco (2020), Mendieta (2020) y Ponce de Leon et al. (2018). Es importante destacar que a pesar del paso del tiempo, los antibióticos

carbapenémicos continúan siendo la opción principal en el tratamiento, además la sensibilidad a la nitrofurantoína y el levofloxacinó las señala como dos opciones para el tratamiento de infecciones de tracto urinario por *E. coli* BLEE. Así mismo se justifica en el hecho de que estos medicamentos no eran prescritos por los médicos del hospital, dado que priorizaban el uso de betalactámicos y aminoglucósidos.

La resistencia de *E. coli* BLEE se evidenció ante gentamicina, norfloxacinó y ciprofloxacino, en concordancia con los hallazgos de las investigaciones llevadas a cabo por Huacho (2022) y Victorio (2022), lo cual se justifica en el hecho de que dichos medicamentos son de venta libre al que tiene acceso la comunidad y con los cuales se automedican ante una infección urinaria. Para la identificación fenotípica de BLEE, se utilizó el método de Jarlier, los resultados de este método tienen implicaciones clínicas significativas, especialmente en las decisiones relacionadas con la terapia adecuada, como respaldado por varias investigaciones debido a su alta sensibilidad y especificidad (Aguilar, 2021 y Llanos, 2022).

Conclusión

La frecuencia de *E. coli* BLEE aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial de Ferreñafe, durante julio 2021 a febrero de 2022 fue de 31,38%, principalmente pacientes del género femenino con el 66,11%, en la etapa de vida de adulto mayor con un 65,26% provenientes del servicio de emergencia cuyo porcentaje fue de 92,4 %.

La sensibilidad de *E coli* BLEE aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años en el hospital Referencial de Ferreñafe, durante julio 2021 a febrero de 2022, fue a imipenen, meropenem, levofloxacino y nitrofurantoina principalmente, y fue notablemente resistente a la gentamicina, norfloxacino y ciprofloxacino.

Recomendaciones

Al Hospital Referencial de Ferreñafe, Se sugiere que realicen actividades de concientización para informar a la población sobre la situación actual de las infecciones del tracto urinario, sus posibles complicaciones y las medidas eficaces para prevenirlas, así mismo, promover investigaciones adicionales con la finalidad de obtener una frecuencia precisa de cepas de *E. coli* BLEE en pacientes con ITU atendidos en las diferentes áreas de la institución.

A los pacientes con infecciones del tracto urinario, enfatizar la importancia de evitar el uso de antibióticos sin una prescripción adecuada, ya que puede acarrear consecuencias negativas en el tratamiento de las ITU.

A los profesionales de la salud, que recetan antibióticos, deben comprometerse a respetar los protocolos establecidos por los organismos de salud para garantizar un uso adecuado de estos medicamentos. Esto incluye la prescripción precisa y la educación de los pacientes sobre el uso correcto de los antibióticos.

Referencias

- Aguilar, S. (2021). *Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes de consulta externa del Hospital Regional Lambayeque, julio 2018 – febrero 2019*. (Tesis de posgrado, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo). Unprg.edu.pe. <https://hdl.handle.net/20.500.12893/9074>
- Llanos, C. (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*. (Tesis de posgrado, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo). Unprg.edu.pe. <https://hdl.handle.net/20.500.12893/10124>
- Ayukekbong, J., Ntemgwa, M. y Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial resistance and infection control*. 6(5), 47. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
- Bayot, M. y Bragg, B. (2017). Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. [Actualizado el 31 de julio de 2021]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539714/>
- Betrán, A., Lavilla, M., Cebollada, R., Calderón, J. y Torres, L. (2020). Resistencia antibiótica de Escherichia coli en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13(3), 198–202. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198
- Blanco, V., Maya, J., Correa, A., Perenguez, M., Muñoz, J., Motoa, G., Pallares, C., Rosso, F., Matta, L., Celis, Y., Garzon, M. y Villegas, M. V. (2016). Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 34(9), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.017>

- Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
- Bush, K. y Bradford, P. (2020). Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(2), e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
- Castillo, F., Salgado, C. y Málaga, G. (2017). Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 55(1),16- 19. Recuperado: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971216316502>
- Cifuentes, R. (2000). *Obstetricia de Alto Riesgo*. Ed. Guadalupe. pp 224-227. <https://libreriamedica.com/ginecologia-y-obstetricia/57-Obstetricia-en-alto-riesgo-Septima-edicion.html>
- Clinical and Laboratory Institute Standards (2021). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED31:2021&sbssok=CLSI%20M100%20ED31:2021%20TABLE%20B-5&format=HTML#CLSI%20M100%20ED31:2021%20TABLE%20B-5>
- Chipa-Paucar, Y. (2019). Comorbilidades asociadas a infección de tracto urinario por *Escherichia Coli* Blee positivo del Hospital Vitarte. 2017 - 2018. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 19(3), 48–52. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v19i3.2162>
- De la cruz, C. (2017). *Factores asociados a la presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Militar Central de febrero-noviembre 2017*. (Tesis de pregrado, Universidad Ricardo Palma). Repositorio de la Universidad Ricardo Palma. <http://repositorio.urp.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/URP/1298/47CDELACRUZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Delgado, E. (2018). *Prevalencia de Escherichia coli y Klebsiella spp Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido en Urocultivos de Pacientes del Hospital*

Docente Belén de Lambayeque. Enero –Diciembre, 2018. (Tesis de posgrado, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo). Unprg.edu.pe. <https://hdl.handle.net/20.500.12893/10269>

Díaz, J., Amar, W., Angulo, M., y Bustamante, Y. (2015). Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. *Revista Médica Panacea*. 5(1): 20-4. Disponible: <https://doi.org/10.35563/rmp.v5i1.68>

Dirección General de Presupuesto Público. (2010). *Resolución directoral*. https://www.mef.gob.pe/contenidos/transparencia/doc_gestion/MOFPPTO11.pdf

Echevarría, J., Sarmiento, E., y Osorio, F. (2016). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta médica peruana*. 23 (n.1). Disponible http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100006

Flores, A., Hreha, T. y Hunstad, D. (2019). Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*, 25(3), 228–240. <https://doi.org/10.1310/sci2503-228>

Flores-Mireles, A., Walker, J., Caparon, M. y Hultgren, S. (2015). Infecciones del tracto urinario: epidemiología, mecanismos de infección y opciones de tratamiento. *Reseñas de la naturaleza. Microbiología*, 13 (5), 269- 284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

Galván, F., Agapito, J., Bravo, N., Lagos, J. y Tamariz, J. (2016). Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios. *Rev Med Hered*. 27(1), 22-29. Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2016000100004

García, A., García, E., Torres, A., Ruiz, J., Yagüe, G., Herrero, J. y Gómez, J. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido

- (BLEE). *Revista Española de Quimioterapia*. 24(2), 57-66. <https://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
- Gómez, A. (2009). Infección urinaria en el anciano. *ELSEVIER*. 23(4), 40-45. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-infeccion-urinaria-el-anciano-13139887>
- Guo, H., Callaway, J. y Ting, J. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 21(7), 77-87. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>
- Gutierrez, A. (2016). *Factores de riesgo asociados a infecciones urinarias por Escherichia coli productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos].Cybertesis. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/4689>
- Hospital Referencial de Ferreñafe. (2019). Excel 2013 (15.0.4420.1017 MSO 15.0.4420.1017 64 bits). Windows. California: Microsoft.
- Huaco, B. (2020). *Relación entre la expresión fenotípica de betalactamasas en Escherichia coli, aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario y la sensibilidad antimicrobiana en el Hospital III Goyeneche, Arequipa- Perú, entre los años 2018-2019*. (Tesis de pregrado, Universidad Católica de Santa María). repositorio ucsm. <https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/10049/70.2576.M.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Huacho, D. (2022). *Perfil de susceptibilidad antimicrobiana en urocultivos reportados en el Hospital General Santa Rosa, Lima, de febrero a julio del 2019*. (Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos). Unmsm.edu.pe. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/18055>
- Instituto Nacional de Salud. (2013). *Procedimientos de Laboratorio*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2660.pdf>.

- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2019). *Guía de práctica clínica para el manejo de la infección del tracto urinario no complicada*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_ITU_Vers_Extensa.pdf
- Koves, B. y Wullt, B. (2016). The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. *Eur. Urol. Suppl.* 15(1), 88–94. Recuperado de doi:10.1016/j.eursup.2016.04.005
- Leyton, D. y Marín, A. (2013). Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en la Comunidad en niños, según urocultivos. (Tesis de pregrado). Universidad de Colombia, Colombia.
- Lora, M. (2013). *Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por Escherichia coli productora de Betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena*. (Tesis de pregrado, Universidad de Cartagena, Colombia). Repositorio UCC. <http://190.242.62.234:8080/jspui/bitstream/11227/1925/1/Art%C3%ADculo%20BLEE%20Cartagena%20Dra.%20Lora.pdf>
- Manyahi, J., Moyo, S., Tellevik, M., Ndugulile, F., Urassa, W., Blomberg, B. y Langeland, N. (2017). Detection of CTX-M-15 beta-lactamases in Enterobacteriaceae causing hospital- and community-acquired urinary tract infections as early as 2004, in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC infectious diseases*, 17(1), 282. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2395-8>
- Marcos-Carbajal, P., Galarza-Pérez, M., Huanchuire-Vega, S., Otiniano-Trujillo, M. y Soto-Pastrana, J. (2020). Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de Escherichia coli uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en tres establecimientos privados de salud de Perú. *Biomedica. Revista del Instituto Nacional de Salud*, 40(1), 139–147. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4772>.
- Mendieta, A. (2020). *Perfil de resistencia antimicrobiana de los microorganismos patógenos responsables de las infecciones del tracto urinario en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2015 – 2016*. (Tesis de pregrado,

Universidad Nacional Mayor de San Marcos). Unmsm.edu.pe.
<https://hdl.handle.net/20.500.12672/16016>

Micali, S., Isgro, G., Bianchi, G., Miceli, N., Calapai, G. y Navarra, M. (2014). Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(8), 1063–1075. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.625574>

Ministerio de Salud. (2018). Nuestra razón de ser y hacer: Boletín Epidemiológico del Perú.(26) <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/13.pdf>

O'Brien, V., Hannan, T., Nielsen, H. y Hultgren, S. (2016). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum*, 4(1), 10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012>

Odoki, M., Almustapha Alier, A., Tibyangye, J., Nyabayo Maniga, J., Wampande, E., Drago Kato, C., Agwu, E. y Bazira, J. (2019). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *International journal of microbiology*, 4(2); 6-17. <https://doi.org/10.1155/2019/4246780>

Organización Panamericana de la Salud. (2016). *Acelerar el progreso hacia la reducción del embarazo en la adolescencia en América Latina y el Caribe*. https://www.unicef.org/lac/media/1336/file/PDF_Acelerar_el_progreso_hacia_la_reducci%C3%B3n_del_embarazo_en_la_adolescenc.pdf

Ponce, E (2019). *Mapa microbiológico en urocultivo realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión-ESSALUD Tacna, 2011 – 2017*. (Tesis de pregrado, Universidad Privada de Tacna). Repositorio UPT: <http://161.132.207.135/bitstream/handle/20.500.12969/901/Ponce-Huanca-Estefany.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Ponce de Leon, A., Rodríguez-Noriega, E., Morfín-Otero, R., Cornejo-Juárez, D., Tinoco, C., Martínez-Gamboa, A., Gaona-Tapia, C. J., Guerrero-Almeida, M. L., Martín-Onraët, A., Vallejo Cervantes, J. y Sifuentes-Osornio, J. (2018). Antimicrobial susceptibility of gram-

- negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary- tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PloS one*, 13(6), e0198621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198621>
- Purves, J. T. y Hughes, F. (2016). Inflammasomes in the urinary tract: a disease-based review. *American journal of physiology. Renal physiology*, 311(4), F653–F662. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00607.2015>
- Raeispour, M. y Ranjbar, R. (2018). Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>
- Resendiz-Nava, C. N., Silva-Rojas, H. V., Rebollar-Alviter, A., Rivera-Pastrana, D. M., Mercado-Silva, E. M. y Nava, G. M. (2021). A Comprehensive Evaluation of Enterobacteriaceae Primer Sets for Analysis of Host-Associated Microbiota. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(1), 17. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010017>
- Restoy, C., Ruiz, R. y Arechavaleta, J. (2006). Susceptibilidad antimicrobiana de la *Escherichia Coli* aislada en pacientes con sepsis urinaria alta. *Revista Médica Electrónica*, 28(5), 391-396. Recuperado de <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/317>
- Robledo, A. (2018). “Factores asociados a infección de tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados - servicio de medicina - Hospital ESSALUD II Chocope – La Libertad - 2017”. (Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Piura). Repositorio.unp. <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1217/CIE-ROB-RAB-18.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Société Française de Microbiologie (2020). Comité de l’antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2020. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CASFM2020_Avril2020_V1.1.pdf

- Tejada, P., Huarcaya, J., Melgarejo, G., Gonzales, L., Cahuana, J., Pari, R., Bohorquez, H., y Chacaltana, J. (2015). Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *Anales de la Facultad de Medicina*, 76(2), 161–166. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i2.11143>
- Tresierra, A. (2000). *Metodología de la investigación científica*. Editorial Biociencia. https://biblioteca.imarpe.gob.pe/opac_css/index.php?lvl=author_see&id=4064
- Vásquez, E., Ortiz, G., Rodríguez, N. y Vásquez, E. (2021). *El Proyecto de Investigación*. Unprg.edu.pe. <https://doi.org/9789972550263>
- Yenehun, G., Belete, Y. y Erku, W. (2021). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility Patterns Among Diabetes Mellitus Patients Attending Zewditu Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Infection and drug resistance*, 1(4); 1441–1454. <https://doi.org/10.2147/IDR.S298176>
- Victorio, G. (2022). *Resistencia antimicrobiana de Escherichia coli productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en urocultivos de pacientes oncológicos de Lima - Perú, entre enero y diciembre del 2020*. (Tesis de pregrado, Universidad Ricardo Palma). Repositorio [urp.edu.pe](https://repositorio.urp.edu.pe). https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5702/T030_46661406_T%20GLADYS%20DENISSE%20VICTORIO%20GONZALES%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Anexos

Anexo A. Solicitud al Hospital Referencial de Ferreñafe para ejecutar el proyecto de investigación.

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”

SOLICITO: Permiso para realizar Trabajo de Investigación

DR. MIGUEL SALAZAR GALOPIÑA
DIRECTOR DE HOSPITAL REFERENCIAL DE FERREÑAFE

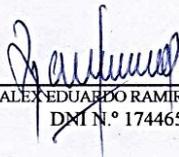
Yo, ALEX EDUARDO RAMIREZ MEJIA, identificado con DNI N° 17446515, biólogo con C.B.P 4877. Ante Ud. respetuosamente me presento y expongo:

Que, habiendo culminado la segunda especialidad en análisis clínicos, solicito a Ud. permiso para realizar trabajo de Investigación en el HOSPITAL REFERENCIAL, titulado: “FRECUENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)”, por lo cual se me brinde las facilidades para obtener las muestras correspondientes.

POR LO EXPUESTO:

Ruego a usted acceder a mi solicitud.

Ferreñafe, 07 de Septiembre del 2021


ALEX EDUARDO RAMIREZ MEJIA
DNI N.° 17446515



Anexo B. Autorización del Hospital Referencial de Ferreñafe para ejecutar el proyecto de investigación.



GOBIERNO REGIONAL LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD LAMBAYEQUE
RED DE SALUD FERREÑAFA
Hospital Referencial de Ferreñafe



"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

Constancia

El Director del Hospital Referencial de Ferreñafe, consta por el presente documento:

Que, **ALEX EDUARDO RAMIREZ MEJIA**, estudiante de la segunda especialidad en análisis clínicos, se le concede el permiso para EJECUTAR el proyecto de investigación denominado: **"FRECUENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO(BLEE)"**

Se expide la presente constancia, careciendo de valor oficial para asuntos judiciales en contra del Estado Peruano.

Ferreñafe, 11 de octubre del 2021.



GOBIERNO REGIONAL LAMBAYEQUE
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
RED DE SALUD FERREÑAFA

Miguel David Salazar Calopiña
DIRECTOR H.R.F.
CMP 19590 RNE 8613

"Nuestra Prioridad...Tu Bienestar"

Av. Augusto B. Leguía N° 630 – Ferreñafe Teléfono: 500297 RPM: # 978593462
email: hospitalreferencial-ferre@hotmail.es

Anexo C. Formato de consentimiento informado.

FORMATO PARA RECOLECCION DE MUESTRA**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha: de..... del

Yo..... Identificado con DNI He sido informado por el Blgo. Alex Eduardo Ramírez Mejía sobre la investigación, su importancia, ausencia de riesgos y la confidencialidad de los datos así como el procedimiento que debe realizarse para la obtención de la muestra para dicho estudio. La información recopilada se utilizará unicamente con fines académicos y científicos.

He formulado las preguntas que consideré oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con respuestas que considero suficientes y aceptables.

Por lo tanto en forma consciente y voluntaria doy mi consentimiento para que se me realice la toma de muestra y examen de laboratorio (Urocultivo), teniendo pleno conocimiento de la ausencia de riesgos y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto

.....
Firma de la paciente
DNI:

.....
Firma del profesional
DNI:

.....
Firma de un testigo

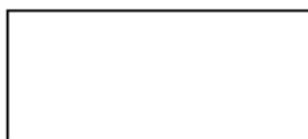
Anexo D. Formato de asentimiento informado.**FORMATO PARA RECOLECCION DE MUESTRA****ASENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha: de..... del

Yo..... Identificado con DNI..... y apoderado(a) de mi menor hijo (a) identificado con DNI..... he sido informado por el Blgo. Alex Eduardo Ramírez Mejía sobre la investigación, su importancia, ausencia de riesgos y la confidencialidad de los datos así como el procedimiento que debe realizarse para la obtención de la muestra para dicho estudio. La información recopilada se utilizará unicamente con fines académicos y científicos.

He formulado las preguntas que consideré oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con respuestas que considero suficientes y aceptables.

Por lo tanto en forma consciente y voluntaria doy mi consentimiento para que se realice a mi menor hijo la toma de muestra y examen de laboratorio (Urocultivo), teniendo pleno conocimiento de la ausencia de riesgos y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto.



Firma del apoderado



Firma de un testigo

Anexo F.

Tabla 6.

Frecuencia de uropatógenos aislados de los urocultivos de pacientes mayores de 15 años en el Hospital Referencial Ferreñafe durante Julio de 2021 – Febrero de 2022

Uropatógenos	Aislamientos	
	N	%
<i>Citrobacter</i> sp	3	0,59
<i>Enterobacter</i> sp	6	1,17
<i>Escherichia coli</i>	376	73,29
<i>Klebsiella</i> sp	2	0,39
<i>Proteus</i> sp	2	0,39
<i>Pseudomonas</i> sp	1	0,19
<i>Staphylococcus</i> sp	9	1,76
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,59
Negativo	111	21,63
Total	513	100,00

Anexo G

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, **Martha Arminda Vergara Espinoza**, Asesora de Tesis de segunda especialidad en Análisis Clínicos del Lic. Alex Eduardo Ramírez Mejía autor de la Tesis Titulada: Frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022, luego de la revisión exhaustiva del documento en mención, dejo constancia que la misma tiene un índice de similitud de 15% 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, 21 noviembre de 2023

A handwritten signature in blue ink, reading "Martha Vergara Espinoza". The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Asesora

Anexo H. Recibo digital Turnitin



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: Alex Eduardo Ramírez Mejía
 Título del ejercicio: Quick Submit
 Título de la entrega: Frecuencia y susceptibilidad de Escherichia coli Betalactama...
 Nombre del archivo: ALEX_turnitin_2.pdf
 Tamaño del archivo: 341.58K
 Total páginas: 28
 Total de palabras: 7,194
 Total de caracteres: 39,609
 Fecha de entrega: 21-nov.-2023 08:16a. m. (UTC-0500)
 Identificador de la entre... 2235165758

1

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

Frecuencia y susceptibilidad de *Escherichia coli* Betalactamas de espectro
 extendido aislada de secretorios de pacientes mayores de 18 años. Hospital
 Referencial Peruviano. Julio 2021 - Febrero 2022.

Lic. Ramirez Mejía Alex Eduardo

TESIS
 Para optar el título de Segunda Especialidad Profesional
 Especialista en Análisis Clínico

APROBADO POR:

Dra. Ana María del Socorro Viquez del Castillo PRESIDENTA		_____
Sr. Mario Cotto Moron Marillo SECRETARIO		_____
Dr. Pedro Jorge Chirco Elbo VICEAL		_____
Dra. Martha Arrianda Vergara Espinoza ABSORBIDA		_____


 Dra. Martha Arrianda Vergara Espinoza
 DNI N° 16581832

Anexo I: Informe de originalidad de Turnitin

Frecuencia y susceptibilidad de Escherichia coli
Betalactamasas de espectro extendido aislada de urocultivo
de pacientes mayores de 15 años. Hospital Referencial
Ferreñafe. Julio 2021 – Febrero 2022

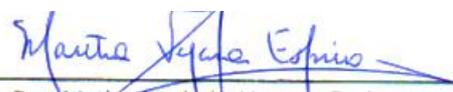
INFORME DE ORIGINALIDAD


Dra. Matha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

15%	14%	1%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
2	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	1%
4	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	dspace.unl.edu.ec Fuente de Internet	1%
7	repositorioinstitucional.buap.mx Fuente de Internet	1%
8	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1%


Dra. Matha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832