



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

DETECCIÓN FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA ENZIMÁTICA A
BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERIALES AISLADOS DE UROCULTIVOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, EN EL 2023

Línea de investigación

Microbiología, parasitología e inmunología

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autora

De la Cruz Diaz, Guianella Elena

Asesor

Guerrero Barrientos, César Enrique

Código ORCID 0000-0001-9427-9281

Jurado

Astete Medrano, Delia Jessica

Prado Maggia, Carlos Toribio

Lazón Mansilla, David Félix

Lima - Perú

2024



"DETECCIÓN FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA ENZIMÁTICA A BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERIALES AISLADOS DE UROCULTIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, EN EL 2023".docx

INFORME DE ORIGINALIDAD

11%

INDICE DE SIMILITUD

10%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	www.grafiati.com Fuente de Internet	1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
5	repositorio.unheval.edu.pe Fuente de Internet	<1%
6	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	<1%
7	revistas.unilibre.edu.co Fuente de Internet	<1%
8	cienciadigital.org Fuente de Internet	<1%



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**DETECCIÓN FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA ENZIMÁTICA
A BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERALES AISLADOS DE
UROCULTIVOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO, EN EL
2023**

Línea de investigación: Microbiología, parasitología e inmunología

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio
Clínico y Anatomía Patológica

Autora:

De la Cruz Diaz, Guianella Elena

Asesor:

Guerrero Barrientos, César Enrique

ORCID: 0000-0001-9427-9281

Jurado

Astete Medrano, Delia Jessica

Prado Maggia, Carlos Toribio

Lazón Mansilla, David Félix

Lima – Perú

2024

Dedicatoria:

A mis queridos padres, Teodosio y Graciela.

Este logro académico es un reflejo de todo el esfuerzo que han invertido en mí para brindarme una educación sólida, sin duda, es el regalo más preciado que tengo. Cada día de trabajo duro, cada sacrificio que tomaron en mi nombre constituye la base de mi éxito. Gracias por su amor y apoyo incondicional, por creer en mis sueños y alentarme a alcanzar cada meta que me he propuesto. Los amo y estaré agradecida eternamente. A mi querida hermana Estefany.

Tu apoyo incondicional y tus palabras de ánimo han sido fundamentales para mí en este camino. Tu amor y tu alegría genuina al celebrar mis logros han significado mucho para mí. Tu influencia en mi vida es enorme y te agradezco profundamente por ser mi constante apoyo e inspiración. Te quiero mucho Fany. A mis abuelitos, tíos, tías, primos y primas por los maravillosos momentos que hemos compartido juntos. Aprecio enormemente las palabras de motivación y aliento que me han brindado en los momentos más desafiantes. Gracias por el apoyo que siempre han demostrado, permaneciendo juntos en todo momento.

Agradecimiento:

A Dios, por su guía y fortaleza durante este proceso.

Su presencia ha sido mi luz en la oscuridad y mi fuerza en la debilidad.

Al Instituto Nacional de Salud del Niño y al personal del servicio de Microbiología por brindarme las facilidades de realizar este trabajo.

A mis asesores de tesis: Mg. Cesar Guerreo Barrantes. y Mg. Roberto Rojas L., quienes me brindaron su valioso tiempo, conocimiento y total apoyo en el transcurso de esta investigación.

A mis amistades más cercanas, por brindarme palabras de apoyo y motivación durante este proceso, gracias por estar presentes y cruzármelos en esta vida.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. Introducción:.....	9
1.1. Descripción y formulación del problema:.....	11
1.1.1. Descripción del problema:.....	11
1.1.2. Formulación del problema.....	12
1.2. Antecedentes:.....	12
1.3. Objetivos:.....	16
1.4. Justificación:.....	17
1.5. Hipótesis:.....	17
II. Marco teórico.....	18
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	18
2.1.1. Infección del Tracto Urinario (ITU).....	18
2.1.2. Resistencia a Antimicrobianos (RAM).....	23
2.1.3. Mecanismos de resistencia.....	24
III. Método.....	31
3.1. Tipo de Investigación:.....	31
3.1.1. Diseño de investigación.....	31
3.1.2. Enfoque de investigación.....	31
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	31

3.3. Variable	31
3.4. Población y muestra	33
3.5. Instrumentos	34
3.6. Procedimientos	34
3.7. Análisis de datos.....	35
3.8. Consideraciones éticas	35
IV. Resultados	36
V. Discusión de resultados.....	41
VI. Conclusiones	45
VII. Recomendaciones	46
VIII. Referencias bibliográficas.....	47
IX. ANEXOS	53
ANEXO A:.....	53
ANEXO B:.....	54
ANEXO C:.....	56
ANEXO D:.....	62
ANEXO E:	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1. Frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales.	40
Tabla N°2. Frecuencia de los enterobacteriales con mecanismos de resistencia enzimática.	41
Tabla N°3. Perfil de sensibilidad a antibióticos en urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales.	42
Tabla N°4. Caracterización de urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales según su grupo etario y género.	43
Tabla N°5. Frecuencia urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales según el lugar de procedencia.	44

RESUMEN

Introducción: La RAM (resistencia a los antimicrobianos) representa un peligro creciente para la salud pública a nivel mundial, comprometiendo la efectividad de tratamientos médicos y aumentando la morbi-mortalidad asociada a las infecciones bacterianas ocasionada por bacterias Gram negativas de la orden Enterobacterales, debido a la rápida diseminación de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas AmpC y Carbapenemasas, mecanismos que profieren una resistencia frente a los betalactámicos, una clase importante de antibióticos ampliamente utilizada en la práctica clínica. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacterales aislados de urocultivos en el INSN Breña, durante el año 2023. **Método:** Es una investigación observacional con enfoque cuantitativo, descriptiva, transversal y retrospectiva, realizado durante el año 2023. **Resultados:** De 1081 registros de urocultivos positivos, 718 cumplían con los criterios establecidos, determinándose una frecuencia de BLEE del 40.5%, Carbapenemasa con 0.7% y AmpC plasmídico con 1.4%, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente superando el 70%, las cefalosporinas y Trimetoprima Sulfametoxazol tuvieron mayor porcentaje de resistencia, superando el 80%. El sexo más frecuente fue el femenino con 64.3% ($p < 0.05$), y un ligero predominio del grupo etario de 6 a 10 años con 28% ($p > 0.05$); con mayor procedencia del servicio de hospitalizados (55%). **Conclusiones:** Existe una alta prevalencia del mecanismo de resistencia betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en urocultivos positivos con aislamiento de enterobacterales, donde el sexo femenino es predominante.

Palabras clave: Betalactámicos, betalactamasas, resistencia microbiana a antibióticos, antibiograma, bacteriuria

ABSTRACT

Introduction: AMR (antimicrobial resistance) represents a growing danger to public health worldwide, compromising the effectiveness of medical treatments and increasing morbidity and mortality associated with bacterial infections caused by Gram-negative bacteria of the Enterobacterales order, due to the rapid dissemination of strains producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), AmpC beta-lactamases and Carbapenemases, mechanisms that proffer resistance against beta-lactams, an important class of antibiotics widely used in clinical practice. **Objectives:** To determine the frequency of enzymatic resistance mechanisms to beta-lactams phenotypically detected in Enterobacterales isolated from urine cultures at INSN Breña, during the year 2023. **Methodology:** It is observational research with a quantitative, descriptive, cross-sectional and retrospective approach, carried out during the year 2023. **Results:** Of 1081 positive urine culture records, 718 met the established criteria, determining a frequency of ESBL of 40.5%, Carbapenemase with 0.7% and plasmid AmpC with 1.4%, *Escherichia coli* being the most frequent microorganism exceeding 70%, cephalosporins and Trimethoprim Sulfamethoxazole had a higher percentage of resistance, exceeding 80%. The most frequent sex was female with 64.3% ($p < 0.05$), and a slight predominance of the age group from 6 to 10 years with 28% ($p > 0.05$); with a greater origin from the hospitalized service (55%). **Conclusions:** There is a high prevalence of the extended spectrum beta-lactamase (ESBL) resistance mechanism in positive urine cultures with isolation of Enterobacterales, where the female sex is predominant.

Keywords: Beta-lactams, beta-lactamases, microbial resistance to antibiotics, antibiogram, bacteriuria.

I. INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU), es una enfermedad causada por la proliferación de microorganismos patógenos en el tracto urinario, con o sin sintomatología significativa. Estas infecciones pueden afectar diversas partes de las vías urinarias, generalmente se adquieren contaminarse de gérmenes intestinal de manera ascendente por el epitelio periuretral, uretral y vesical (cistitis), y llegar hasta el órgano renal (pielonefritis), por vía hematógena y vía directa a través de procedimientos quirúrgicos. En pacientes pediátricos, el 30% de las infecciones son provocadas por malformaciones congénitas (Lombardo, 2018). La Organización Mundial de la Salud (OMS), informa que aproximadamente en niños, el 1% y en niñas, del 3% al 8%, se diagnostican con esta enfermedad, convirtiéndose esta infección en una causa de consulta médica frecuente e internamiento hospitalario en la infancia (Murillo, 2019).

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una amenaza creciente para la salud pública a nivel mundial. Esta RAM se produce cuando los microorganismos, como las bacterias, experimentan cambios al ser expuesto a antimicrobianos, como los antibióticos. El uso excesivo de antibióticos fomenta la creación de cepas resistentes, lo que reduce las alternativas terapéuticas disponibles en entornos clínicos (Serra, 2017). En entornos comunitarios, el tratamiento de infecciones urinarias por *Escherichia coli* se ve comprometida, ya que los antibióticos comúnmente utilizados dejan de ser efectivos, requiriendo tratamientos más complejos. En el ámbito hospitalario, las infecciones afectan principalmente a pacientes oncológicos o internados en unidades de cuidados intensivos, donde las bacterias resistentes comprometen la efectividad de los tratamientos médicos. Esto incrementa la morbimortalidad, la mortalidad, aumenta la agonía de los enfermos y costos sanitarios asociados con la atención médica, lo que

podría poner en riesgo la viabilidad de los sistemas de salud en un futuro (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Las infecciones bacterianas en el tracto urinario son ocasionadas generalmente por bacterias Gram negativas de la orden Enterobacterales. La bacteria que frecuentemente se identifica es *Escherichia coli*, causante del 80-90% de todos los casos en niños. Otras bacterias que también están involucradas son *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* y *Enterobacter*, entre otras. Estas bacterias se diseminan rápidamente por la propagación de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas AmpC y Carbapenemasas, que confieren resistencia enzimática frente los antibióticos betalactámicos (Vallina, 2023).

En el contexto peruano, durante el 2013 al 2015, los microorganismos más prevalentes fueron *Escherichia coli* con 56,60%, *Klebsiella pneumoniae* con 10,12% y *Proteus mirabilis* con 4,22%. Durante los años 2013, 2014 y 2015, el porcentaje de *E. coli* productora de BLEE fue del 37,49%, 47,02% y 50,10%, respectivamente. En cuanto a la susceptibilidad de dicho microorganismo, demostró una alta sensibilidad a los carbapenémicos como Ertapenem, Meropenem e Imipenem (> 99%); mientras que en su resistencia, Ciprofloxacino fue el antibiótico con mayor porcentaje, obteniendo el 67%, 72% y 82% en esos mismos años (Grandez et al., 2018).

El propósito fundamental del tratamiento con antibióticos es erradicar por completo los agentes patógenos y al mismo tiempo aliviar los síntomas experimentados por el paciente. Sin embargo, la importancia de este enfoque va más allá de simplemente mitigar los signos clínicos, sino en la prevención de posibles complicaciones como el daño renal. La prescripción de antibióticos para niños con infecciones urinarias requiere la evaluación de varios factores, tales como la prevalencia de los gérmenes y su perfil de resistencia a los antibióticos (Guzmán y García, 2020).

1.1. Descripción y formulación del problema:

1.1.1. Descripción del problema:

RAM (resistencia antimicrobiana) va ganando importancia progresivamente, representa un serio desafío para la salud a nivel global y plantea un gran reto para el futuro. Esto implica que los efectos adversos se manifiestan en forma de mayor morbilidad, mortalidad y costos sanitarios asociados con la atención médica, lo que podría poner en riesgo la viabilidad de los sistemas de salud largo plazo (Serra, 2017). El excesivo empleo de antibióticos fomenta la creación de cepas resistentes, reduciendo las alternativas terapéuticas disponibles en entornos clínicos. El surgimiento de cepas resistentes a múltiples grupos de antimicrobianos está vinculada con la utilización inadecuada de estos medicamentos, la medicación sin receta médica y el incumplimiento de los tratamientos (Carriel, 2021).

En el Perú, los hospitales a nivel nacional se enfrentan diariamente a diferentes enfermedades, entre ellas las infecciones urinarias en niños y niñas, quienes conforman una población vulnerable. En un estudio realizado en el país, comparó los perfiles de resistencia entre las tres regiones del Perú (costa, sierra y selva), encontrando mayor resistencia (28.6%) en la región de la sierra. Esto subraya que la resistencia a los betalactámicos es una problemática que requiere mayor atención, especialmente en el interior del país (Marcos et al., 2020).

La propagación de mecanismos de resistencia representa un peligro en la eficacia de los tratamientos y la salud general de los pacientes pediátricos. Es por ello, el objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño Breña durante el 2023. Este trabajo busca proporcionar datos precisos y contextuales que permitan mejorar la toma de decisiones clínicas, optimizar

los protocolos de tratamiento y fortalecer el programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) a nivel nacional.

1.1.2. Formulación del problema

Problema general.

¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) Breña, durante el 2023?

Problema específico.

¿Cuáles son las especies de enterobacteriales más frecuentes con mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos de urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023?

¿Cuál es el perfil de susceptibilidad de enterobacteriales con mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos aislados de urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023?

¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según género y grupo etario en el INSN Breña, durante el 2023?

¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según el servicio de procedencia en el INSN Breña, durante el 2023?

1.2. Antecedentes:

1.2.1. Antecedentes Nacionales:

Huacho (2022), realizó un trabajo de tesis sobre el patrón de sensibilidad antimicrobiana de urocultivos en el Hospital General Santa Rosa durante los meses de febrero - julio del 2019, tuvo como objetivo tiene como objetivo determinar este tipo de patrones. El estudio fue observacional, cuantitativo, descriptivo y corte transversal. Se estudió 153 historias que reportaron urocultivos positivos y perfil de susceptibilidad. El sexo femenino representó

el 80,4%, con una edad promedio de 53,9, así mismo, el 19,6% fue del sexo masculino, y la edad promedio fue de 58,6. Las bacterias halladas fueron *E.coli* (69,8%), *K.pneumoniae* (10,5%), *P.mirabilis* (4,7%), otras especies bacterianas (15%). Concluyó que el 42% de las muestras presentaron el mecanismo de resistencia BLEE.

Juárez y Garay (2020), en su trabajo de tesis de grado realizado en Cusco en los primeros meses del 2017, sobre *E.coli*, su perfil de sensibilidad y mecanismos que presenta en pacientes hospitalizados en un nosocomio nivel III-1, donde tiene como objetivo establecer el patrón de susceptibilidad y los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. La metodología que usó fue observacional de tipo descriptivo y corte transversal. Evaluó 56 cepas de *E. coli*, el 33.93% de estas fueron productoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) y el 66.07% fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), no hubo reporte de cepas con mecanismos de tipo AmpC y carbapenemasas.

Ricaldi (2022), realizó un trabajo de tesis sobre la resistencia antibiótica en cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* en urocultivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo – EsSalud, que tiene como objetivo identificar el patrón de resistencia a los antimicrobianos en cepas de *E. Coli* y *K. pneumoniae*. Realizó un estudio de descriptivo, corte transversal y cronología retrospectiva. Tuvo una muestra de 313 cepas de urocultivos positivos, el 55% presentó alta resistencia a Quinolonas, el 45% y 44.4% a Cefalosporina 1ra Gen y 2da Gen respectivamente, el 50% a Sulfametoxazol/Trimetoprima. Las cepas productoras de BLEE representaron el 30%, mientras que las de AmpC y Carbapenemasas fue en menor medida. El grupo etario de 19 – 64 años fue más afectado que los grupos de mayores de 65 o pediátricos en cepas productoras de BLEE.

Álvarez (2019), publica su trabajo de investigación sobre factores de riesgo en niños con infección del tracto urinario adquirido en la comunidad por microorganismos productores de BLEE, además presenta datos estadísticos sobre ese mecanismo de resistencia, fue realizado

en el Hospital de Nacional Ramiro Priale – Priale, durante los años 2017 y 2018. Tuvo como objetivo identificar estos factores de riesgo de presentar microorganismos productores de BLEE en niños de Huancayo, Perú. La metodología tuvo como diseño el estudio de casos y controles de tipo analítico. Se estudiaron 220 niños con el diagnóstico de ITU durante 2 años, el microorganismo aislado en un 83% fue *E.coli*. Cepas productoras de BLEE tuvieron una frecuencia del 15.9% y el grupo etario que presentó mayor frecuencia de BLEE fue el 0 a 2 años con el 40%. El sexo más frecuente en presentar una ITU con BLEE positiva fue el femenino (63%).

1.2.2. Antecedentes Internacionales:

Mendieta et al. (2021), publicó un artículo realizado en Ecuador, durante los meses de enero a abril del 2020, sobre la prevalencia de BLEE, AmpC y Carbapenemasas en cepas de *Escherichia Coli* de origen en la comunidad, su objetivo fue determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia en aislamientos de *E.coli*. La metodología fue de diseño transversal, cuantitativo, durante los meses de enero - abril del 2020 en el laboratorio clínico Neolab en Ecuador. La población se formó por 671 informes de urocultivo, 96.4% femeninos y 3,6 % masculinos. Determinó que el 7.62% fue BLEE positivo, 0.13% AmpC positivo y 0% Carbapenemasas positivo. Los antibióticos más sensibles para esta bacteria fueron Nitrofurantoína (87.93%), Gentamicina (79.31%) y Fosfomicina (70.68%).

Falcón (2024), realizó una investigación en La Habana, Cuba, sobre la resistencia bacteriana y la detección de betalactamasas en pacientes pediátricos con ITU, cuyo objetivo fue analizar la conducta de resistencia a antibióticos en estudios in vitro de los patógenos responsables de ITU en paciente pediátricos atendidos en el Hospital Pediátrico William Soler, durante los años 2021 y 2022. La metodología de investigación fue observacional, descriptivo y corte transversal. Los resultados fueron, de 342 urocultivos, en el 76% se aisló *E.coli*. El 21%

del total de aislamientos fue BLEE positivo, de los cuales *E.coli* fue la mayor productora con un 74%.

Hernández et al. (2017) realizó una investigación en España sobre las infecciones urinarias febriles por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido adquiridas en ambiente comunitario, donde tiene como objetivo determinar estos casos y evaluar los factores de riesgo para la adquisición de infección urinaria febril/pielonefritis (ITU/PNA) en niños menores de 2 años que ingresaron en un nosocomio nivel II en España. El estudio fue de casos controles y cronología retrospectiva. La muestra estuvo conformada por 537 casos de ITU/PNA entre noviembre de 2005 y agosto de 2014; tuvo como resultado la identificación de 19 casos de cepas productoras de BLEE (3,5%); de estos, 16 fueron el microorganismo *Escherichia coli* (84%).

Ullauri (2021), publicó una investigación en Colombia, sobre el perfil de susceptibilidad en ITU en pacientes pediátricos del Hospital General “Isidro Ayora”, Loja (Ecuador) y tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en bacterias uropatógenas estudiadas durante el periodo diciembre 2017 a julio 2018. El tipo de estudio fue no experimental observacional, corte transversal. La investigación incluyó 323 cepas aisladas, el 27.86% fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido y el 1.86% fueron productoras de carbapenemasas. La bacteria más frecuente productora de betalactamasas fue *E. coli* (77.08%) y *K. pneumoniae* fue productor de carbapenemasas en un 4.16%.

Bastidas et al. (2019), realizaron una investigación en Cali, Colombia sobre el perfil de sensibilidad bacteriana en infecciones del tracto urinario en niños por vez primera, tuvo como objetivo evaluar la susceptibilidad bacteriana adquirida en el área comunitaria en niños de 1 mes a 18 años de una Fundación Clínica Infantil Club Noel en 2015. La metodología de este estudio fue observacional, descriptiva con cronología retrospectiva. La muestra estuvo

conformada por 196 urocultivos, concluyó que las ITU son más frecuentes en varones que en niñas, principalmente antes de los 5 años de vida. El microorganismo identificado frecuentemente en orden descendente: *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*; los resultados para los mecanismos de resistencia fueron: el 9.1% de las muestras presentaron penicilinasas, el 60.2% betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), el 10.2% betalactamasa de tipo AmpC y el 7.1 presentaron betalactamasa de espectro extendido (BLEE).

1.3. Objetivos:

Objetivo general:

Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) Breña, durante el 2023.

Objetivo específico:

Determinar las especies de enterobacteriales más frecuentes con mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos de urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023.

Evaluar el perfil de susceptibilidad de los urocultivos positivos con mecanismo de resistencia enzimática detectados fenotípicamente en enterobacteriales en el INSN Breña, durante el 2023.

Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según género y grupo etario en el INSN Breña, durante el 2023.

Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según el servicio de procedencia en el INSN Breña, durante el 2023.

1.4. Justificación:

Este trabajo se enfocó en determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo de enero a diciembre del 2023, este enfoque se justifica por la importancia de comprender y abordar los mecanismos de resistencia enzimática que subyacen a la resistencia bacteriana, especialmente en este grupo de pacientes pediátricos, cuya vulnerabilidad y susceptibilidad a infecciones urinarias es mucho mayor.

Contar con información detallada sobre la procedencia de las muestras: hospitalización, consulta externa y emergencia, es importante para que los establecimientos de salud puedan brindar una atención de calidad, mejoren el diagnóstico y tratamiento que se le brinda al paciente, así gestionar eficientemente los recursos de salud, realizar un seguimiento epidemiológico efectivo y promover la investigación médica y el desarrollo de nuevas terapias.

En general, esta información nos permitirá actualizar datos epidemiológicos, etiológicos y el perfil de susceptibilidad a los betalactámicos en infecciones urinarias en pacientes pediátricos. Esto no solo contribuirá a la mejora de la gestión clínica de las infecciones urinarias en niños, sino que también tendrá implicaciones más amplias en la lucha contra la resistencia antimicrobiana a nivel nacional. Esto representa un paso significativo hacia la identificación de estrategias terapéuticas más precisas y la preservación de la eficacia de los antibióticos, asegurando un mejor cuidado de la salud infantil y sirviendo como contraste para otras investigaciones en el campo de la resistencia bacteriana futuras.

1.5. Hipótesis:

Esta investigación tiene un enfoque descriptivo, por lo tanto, no se formula una hipótesis.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. Infección del Tracto Urinario (ITU)

a) **Definición.** La infección urinaria es la colonización de microorganismos como Virus, Parásitos, Protozoos, Hongos y Bacterias. Se caracteriza por ser la patología infecciosa con mayor cantidad y variabilidad de agentes biológicos; sin embargo, muchas no tienen la misma validez patogénica (Dalet y del Río, 1998).

b) **Patogénesis.** Involucra interacciones complejas entre un organismo, el medio ambiente y el huésped potencial. Frecuentemente las infecciones suscitan por el ascenso de bacterias de la flora fecal, por lo general anaerobios facultativos, a través de la uretra hasta el vejiga y riñón. Hay virulencia de patógenos urinarios factores que promueven la adherencia a las superficies mucosas y la posterior infección. Se sabe que las bacterias suelen expresar fimbrias o pelos que permiten la adherencia a las células epiteliales. El huésped también tiene relevancia en el proceso de infección, que se determinará por la receptividad de sus células epiteliales (Cohn & Schaeffer, 2004).

c) **Epidemiología.** Existe una incidencia considerable en infecciones del tracto urinario, representa más del 30% de las infecciones registradas a nivel mundial, se atribuye a *Escherichia coli*, el uropatógeno más común. (Carriel y Ortiz, 2021).

El Ministerio de Salud del Perú informó en el 2022, que las enfermedades del sistema urinario se encuentran dentro de las 10 causas de mayor morbilidad con más de 900.000 casos en todo el Perú. La mayor cantidad de casos de cistitis fueron los pacientes entre 30 a 59 años con 15.000 casos, seguido por los mayores de 60 años con 6000 casos, en el caso de niños de 0 a 11 años tuvieron un total de 1,916 casos reportados (Ministerio de Salud, 2022).

d) **Etiología.** La bacteria *Escherichia coli* es comúnmente asociada con infecciones del tracto urinario, es la principal causante de pielonefritis y cistitis. En entornos hospitalarios,

su incidencia se reduce, ya que se encuentra en competencia frente a bacterias oportunistas como *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.* o *Serratia sp.* Algunas bacterias como las pseudomonas aprovechan atacar a pacientes con un sistema inmune precario, que se encuentran con tratamiento de antibióticos, inmunosuprimidos y con procedimientos quirúrgicos graves. *Proteus sp* sigue a *Escherichia coli* en frecuencia y tiende a provocar infecciones en áreas previamente colonizadas por otros microorganismos. *Proteus sp.*, y otros patógenos urinarios, ayudan a la formación de cálculos de estruvita, que actúan como refugio protector contra los antimicrobianos, facilitando así reinfecciones posteriores. *Klebsiella sp.*, *Serratia* y *Enterobacter* son comúnmente aislado de pacientes hospitalizados, convirtiéndose frecuentemente en causantes de pielonefritis aguda. (Zboromyrska et al., 2019).

En el contexto peruano, durante el 2013 al 2015, los microorganismos con mayor prevalencia fueron: *E. coli* representó el 56,60%, *K. pneumoniae* el 10,12% y *P. mirabilis* el 4,22%. El porcentaje de *E. coli* cepa productora de BLEE en el año 2013 fue del 37.49%, en el año 2014 fue del 47.02%, finalmente en el 2015 se reportó un 50.10%. En cuanto al perfil de susceptibilidad, *E. coli*, demostró una alta sensibilidad a los carbapenémicos mayor al 99%; mientras que en el perfil de resistencia, demostró ante Ciprofloxacino un porcentaje de 67%, 72% y 82% en los años previamente expuestos (Grandez et al., 2018).

e) Diagnóstico microbiológico. La confirmación de una infección del tracto urinario (ITU) se logra mediante la obtención de un urocultivo positivo. Existen diversas formas de recolectar la muestra de orina, presentadas a continuación en orden ascendente, con el fin de obtener un diagnóstico preciso y reducir al mínimo la posibilidad de contaminación (Ma y Shortliffe, 2004).

- Orina perineal, en bolsas colectoras (Tiene tasas de 85% a 99% de dar falsos positivos).
- Orina de chorro limpio (Es la más usada, sin embargo, puede existir una contaminación periuretral).

- Orina uretral cateterizada (Tiene resultados confiables, pero el método es invasivo pudiendo haber una contaminación por patógenos nosocomiales).
- Orina por aspirado suprapúbico (Es el criterio estándar, nos da resultados confiables y evita la introducción de patógenos nosocomiales, además de ser un procedimiento indoloro bajo anestesia local).

1. Examen directo de Orina. Debido a que el urocultivo convencional tarda al menos 30 horas para obtener una información útil, se ve necesario realizar un examen de orina inicial de donde se pueden obtener resultados rápidos y así brindar un tratamiento empírico.

En el examen macroscópico, lo que notamos a simple vista son el olor y color. Si observamos turbidez, es importante descartar si se trata de alta cantidad de leucocitos o presencia de cristales. Se evalúa el aspecto fisicoquímico, donde se observan las propiedades organolépticas, como el pH, glucosa, proteínas, bilirrubinas, urobilinógeno, hemoglobina, cuerpos cetónicos y nitritos. Un resultado positivo de nitritos nos informa que estamos frente a una infección bacteriana (Arispe et al., 2019)

En el examen microscópico del sedimento urinario, en una muestra normal encontramos escasez de leucocitos, hematíes y células epiteliales, un número alto significativo nos indica un hallazgo patológico. La presencia de bacterias en sedimento urinario no distingue patógenos de bacterias contaminantes. El valor predictivo positivo puede ser tan alto como 84,6% si existe piuria (más de 10 glóbulos blancos por campo). Así también un examen microscópico negativo no excluye de una ITU (Paredes y Roca, 2005).

Urocultivo. El urocultivo es la prueba estándar de oro para distinguir entre una bacteriuria significativa de una sin importancia clínica, así se tomará en cuenta la sospecha clínica y el examen de orina que sugiere una infección y la presencia de 50 000 UFC/ml de una muestra obtenida.

El manual de procedimientos del Instituto Nacional de Salud del Niño Breña (INSN), elaborado por el Servicio de Microbiología en 2016, proporciona las directrices para el manejo de muestras y detalla la ejecución de los siguientes procedimientos (Instituto Nacional de Salud del Niño [INSN], 2016):

Para la detección de piuria, se toma 10 ul de orina sin centrifugar bien mezclada, y se observa a 40x, si existen mayor de 5 leucocitos por campo es considerado indicativo para piuria. Este método tiene 90% de especificidad para predecir una ITU.

Para la coloración de Gram, se toma 10 ul de orina sin centrifugar bien mezclada, en un lamina y extenderla para su coloración. En su observación con aceite de inmersión, la presencia de un microorganismo se correlacionará con un recuento de 10^5 UFC/ml en la orina.

Para el cultivo, se utilizan placas de Agar Sangre y Agar MacConkey, aplicamos la técnica del asa calibrada, se toma 1ul de orina obtenida por el método de chorro medio, obtenida de una bolsa colectora/frasco o catéter, es mezclada vigorosamente y sin centrifugar son sembradas en las placas mencionadas. Se realiza la siembra de tal forma de que en una se pueda realizar el recuento (Agar Sangre) y en la otra que haya colonias bien separadas (Agar MacConkey). El recuento de colonias debe realizarse en el agar sangre, para el conteo, una colonia debe multiplicarse por 1000. Las placas son llevadas a incubar durante 16 o 18 horas a 35 - 37°C en un ambiente aeróbico. Se incubarán durante 48 h aquellas placas con lectura negativa a 18 h con un sedimento urinario sugestivo de ITU, se sembrará en Agar Sangre con estría.

Para la lectura de las placas, en los cultivos positivos se realiza el conteo de colonias y tipo morfológico de los organismos presentes.

- a) 1 ul -> 1 colonia es 1000 UFC/ml
- b) 10 ul -> 1 colonia es 100 UFC/ml

Para las pruebas de diferenciación, si existe crecimiento en el Agar MacConkey, se tomará una colonia para la realización de las pruebas bioquímicas, en caso de solo haber crecimiento en el agar sangre, se realizará una siembra en otro agar diferencial para otro tipo de microorganismo, como el Agar Manitol Salado para cocos Gram positivos (Instituto Nacional de Salud del Niño [INSN], 2016)

Una vez el microorganismo es reconocido, es necesario realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para determinar de manera *in vitro* a qué agentes antimicrobianos es sensible este microorganismo mediante los siguientes métodos:

- ***Método Disco Difusión – Kirby Bauer***
- ***Sistemas de identificación automatizado VITEK 2 compact***

f) Tratamiento. Los pasos fundamentales del tratamiento para mitigar las ITUs son: una instrucción correcta a los pacientes y la permanente vigilancia bacteriológica. También, aparte de medicar al paciente con antibióticos, se le debe informar sobre la manera de mejorar las defensas vesicales: una mayor ingestión de líquidos para que la micción sea frecuente y se elimine rápidamente los microorganismos que afectan. La finalidad del tratamiento es erradicar el microorganismo por completo del tracto urinario (Paredes y Roca, 2005).

Cuando hay una sospecha clínica de infección del tracto urinario (ITU), es crucial iniciar el tratamiento empírico de manera rápida, después de tomar muestras para cultivo y análisis químico-microscópico.

Esto es esencial en lactantes febriles, dada la asociación entre la demora del inicio de tratamiento y el daño renal secular. En la figura N°1, se muestra la elección de antibióticos según la edad y condición clínica del paciente (Cavagnaro, 2005).

2.1.2. Resistencia a Antimicrobianos (RAM)

La RAM compromete la efectividad de los tratamientos médicos con antibióticos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios, aumentando así la morbimortalidad. La eficacia de los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos se ve comprometida debido a la resistencia que desarrollan los microorganismos, lo que hace que tratar las infecciones resulte más difícil o incluso imposible.

Los diferentes tipos de infecciones producidos por bacterias, tales como las infecciones del tracto urinario, proliferación bacteriana diseminada (septicemia) y las infecciones genitales exhiben altas tasas de resistencia antibiótica a nivel global. Esto sugiere una disminución en la efectividad de los antibióticos disponibles. En los países que proporcionan datos al Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (GLASS), reportaron que ciprofloxacino, tuvo una tasa de variación para *Escherichia coli* del 8.4% y 92.9%; para *Klebsiella pneumoniae* una variación del 4,1% y 79,4% (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020)

Las infecciones urinarias son ocasionadas generalmente por bacilos Gram negativas, especialmente de la familia *Enterobacteriaceae*, son capaces de diseminarse rápidamente gracias a sus cepas productoras de betalactamasas resistentes a los inhibidores, betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas AmpC y Carbapenemasas, que son mecanismos favorables de resistencia frente a los betalactámicos, antibióticos ampliamente utilizados en la práctica clínica. La bacteria que frecuentemente se identifica en estas infecciones del tracto urinario es *Escherichia coli*, culpable del 80-90% de todos los casos en niños. Otras bacterias del grupo de las enterobacterias que también pueden estar involucradas son *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* y *Enterobacter*, entre otras.

A. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se define como la capacidad reducida o incluso nula de los microorganismos para responder a los antibióticos, lo que les permite sobrevivir y multiplicarse a pesar de la presencia de fármacos que anteriormente eran efectivos. (Quino y Alvarado, 2021). Este fenómeno puede desarrollarse a través dos principales mecanismos:

a) **Natural o Intrínseca.** Es una característica inherente de cada género bacteriano. Un ejemplo es la resistencia que todas las bacterias Gram negativas tienen frente al antibiótico vancomicina. De igual manera, el micoplasma presenta una resistencia innata a los betalactámicos, ya que carece de pared celular, que es el sitio donde estos medicamentos actúan (Baires, 2012).

b) **Adquirida.** Se manifiesta únicamente en una cepa específica de una especie que usualmente es susceptible. Este tipo de resistencia es el más común y puede originarse tanto por mutaciones como por la incorporación de nuevos genes. Un ejemplo típico es la resistencia a la metilina en algunas cepas de estafilococos. Esta resistencia está estrechamente vinculada a la capacidad de las bacterias de variar genéticamente (Baires, 2012).

2.1.3. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia son los procesos y estrategias que las bacterias emplean para evadir o neutralizar el modo en que actúan los antibióticos u otros agentes antimicrobianos. Las bacterias han desarrollado diferentes tipos de mecanismo burlar la acción de los antibióticos, en términos generales, hay cuatro mecanismos que pueden coexistir y complementarse mutuamente, aumentando su efecto (Lopardo, 2020):

- **Acción de betalactamasas.** Son enzimas que tienen la capacidad de romper el anillo betalactámico, alterando la disposición de los átomos de la molécula, haciendo que ya no sea reconocible como sustrato por la enzima transpeptidasa.

- **Bomba de Eflujo activo.** Son bombas con sistemas de expulsión de antibióticos diseñados para evitar que estos puedan llegar a su lugar de acción y ejercer su efecto, solo presentes en Gram negativos.
- **Sitio de acción modificado.** Si las proteínas de unión a penicilina (PBP) experimentan cambios, su capacidad de interactuar con los beta-lactámicos y ser afectadas por ellos se ve reducida.
- **Pérdida de permeabilidad.** Los antibióticos betalactámicos llegan al blanco mediante proteínas presentes en la parte externa de la membrana en bacterias Gram negativas, conocidas como porinas. Si la cantidad de estas proteínas se reduce o si se disminuye el tamaño de los canales que facilitan el paso de moléculas que se disuelven en agua, se complica el acceso de los antibióticos a su sitio de acción. Las penicilinas, por lo general, son bien aceptadas y presentan una baja toxicidad.

A. Mecanismo de resistencia enzimática a Betalactámicos.

Es la capacidad de ciertas bacterias para inactivar o neutralizar los antibióticos betalactámicos mediante la producción de enzimas específicas. En enterobacteriales, la producción de betalactamasas resulta de cambios en la información genética de las bacterias, los cuales pueden ocurrir por: mutaciones cromosómicas o a través de elementos extracromosómicos.

- *Mutaciones cromosómicas:* Estas mutaciones ocurren por mutaciones de genes que controlan las estructuras o funciones de la bacteria donde los antibióticos atacan. Estos cambios pueden ser en la secuencia de ADN bacteriano y pueden heredarlos a sus descendientes, de manera temporal (en una sola generación) o permanente (en varias generaciones), haciendo a la bacteria totalmente resistente al antibiótico. Las mutaciones pueden provocar alteraciones en la producción de enzimas específicas o en

la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que afecta cómo el antibiótico entra en la célula.

- *Mutación extracromosómicas*: Los elementos extra cromosómicos, plásmidos y trasposones, también pueden inducir resistencia ya que son elementos que pueden transferirse entre bacterias por tres mecanismos:

Conjugación: Transferencia directa de plásmidos o trasposones de una bacteria a otra.

Transformación: Incorporación de ADN libre dentro del cromosoma bacteriano.

Transducción: Integración de ADN por un bacteriófago en el ADN bacteriano.

Estos mecanismos permiten que la resistencia a antibióticos se propague de manera eficiente entre diferentes bacterias (Abarca y Herrera, 2001).

Estas enzimas se clasifican según Ambler en **cuatro grupos (A, B, C y D)** por su estructura molecular. La actividad enzimática de los grupos A, C y D depende del residuo de serinas, mientras que en la clase B, esta actividad está ligada a uno o dos iones de zinc, por lo que a veces se las denomina metalo-betalactamasas. Además, las betalactamasas pueden clasificarse según su capacidad para descomponer diferentes sustratos y su sensibilidad a distintos inhibidores, agrupándose en tres categorías funcionales: 1, 2 y 3. Desde una perspectiva clínica, las enzimas más relevantes en los enterobacteriales pertenecen a tres grupos: Betalactamasas de espectro extendido, betalactamasas de clase C (AmpC) y las betalactamasas tipo carbapenemasas (Lepe & Martínez, 2022)

1. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE (clase A de Ambler), poseen la habilidad de hidrolizar y generar resistencia a antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas de 1era, 2da, 3era y 4ta generación y monobactámicos como aztreonam; sin embargo no da resistencia a cefamicinas (cefexitina FOX) ni a carbapenémicos. El ácido clavulánico puede bloquear la acción de estas enzimas. Los genes responsables de producir estas enzimas están localizados en elementos

genéticos móviles, lo que facilita su propagación. Además, es común que estas enzimas también confieran resistencia a más tipos de antibióticos, como los aminoglucósidos y las quinolonas (Lopardo, 2020).

1.1. Detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido

En los laboratorios de microbiología, es esencial detectar y caracterizar rápidamente la resistencia a los antimicrobianos. Esta información es crucial para seleccionar el antibiótico más eficaz para tratar la infección y así implementar, si fuera necesario, medidas de aislamiento para prevenir la mutación de más microorganismo y se propaguen a otros pacientes.

Su identificación se fundamenta por la capacidad de descomponer las cefalosporinas de 3era y 4ta generación, así como a monobactámicos. Esto conlleva a una reducción en la sensibilidad bacteriana a estos antibióticos, esto se puede observar en las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) o en halos de inhibición reducidos al realizar la técnica manual (Navarro et al., 2011).

➤ Método CLSI-Francia

Este enfoque se fundamenta en el método manual, donde se utiliza disco de antibióticos con concentraciones conocidas. La determinación de cepas productoras de BLEE, se realiza aprovechando el efecto sinérgico entre las cefalosporinas y el ácido clavulánico. Este último se coloca estratégicamente en medio de los tres discos de cefalosporinas, generalmente ceftazidima (CAZ), cefotaxima (CTX) y cefepima (FEP). Las pruebas fenotípicas manuales para detectar BLEE requieren por lo menos 48 horas, en ese tiempo se realizará el cultivo bacteriano y realización del antibiograma. Figura N°2 (Lezameta et al., 2010).

2. Betalactamasas Tipo AmpC

Las AmpC, que según la clasificación de Ambar pertenecen al tipo C y 1 según Bush-Jacoby Medeiros. Las AmpC hidrolizan cefalosporinas de 1era y 2da generación, y cantidad baja en las de 3era generación como cefotaxima (CTX) y ceftazidima (CAZ). Los antibióticos

de 4ta generación y carbapenémicos, son generalmente muy poco eficaces al hidrolizarlas. El ácido fenil - borónico inhibe a las betalactamasas de tipo AmpC; mientras que el ácido clavulánico no es buen inhibidor (Martínez, 2009). Existen tipos:

- **AmpC plasmídica.** Es un tipo de betalactamasas tipo AmpC que, en lugar de estar codificada en el cromosoma bacteriano, se encuentra en plásmidos, que son fragmentos de ADN extracromosómico y son fácilmente transferible entre bacterias. Se han descrito en algunas especies de enterobacteriales como: *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, *E. coli* y *Salmonella entérica*, entre otras. Generalmente tienen significancia clínica y epidemiológica dando lugar a fracasos terapéuticos.

- **AmpC cromosómica inducible.** Son un tipo de betalactamasas cuya expresión es controlada y puede activarse en respuesta a la presencia de ciertos antibióticos betalactámicos. En condiciones normales, estas enzimas se producen en niveles bajos, pero al exponerse a ciertos antibióticos, la producción de AmpC aumenta, lo que confiere a la bacteria una mayor resistencia. Este mecanismo es común en bacterias como *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *Serratia*, *Providencia spp.*, *P. aeruginosa* y *Citrobacter*, y representa un desafío en los tratamientos, ya que una exposición previa al antibiótico puede desencadenar la resistencia. (Martínez, 2009).

- **AmpC cromosómicas no inducibles.** Son un tipo de betalactamasas que se producen de manera continua y constante en las bacterias, sin necesidad de estímulos externos o la presencia de antibióticos. A diferencia de las AmpC inducibles, estas enzimas se expresan de forma permanente, es decir, tienen resistencia continua a ciertos antibióticos betalactámicos. Cuando se hiper producen dar resistencia a todos los betalactámicos, excepto a las cefalosporinas de 4^{ta} generación y carbapenémicos (Martínez, 2009).

2.1. Detección fenotípica de betalactamasas tipo AmpC plasmídica

Las AmpC de tipo plasmídicas pueden detectarse a través de técnicas fenotípicas o métodos moleculares, siendo este último el estándar de oro pero con un costo mayor, mientras que el método fenotípico es mucho más sencillo y de bajo costo. Existen diferentes métodos que han demostrado una sensibilidad y especificidad superior, pero se debe tener en cuenta que estos métodos aún no están estandarizados por el CLSI. (Navarro et al., 2011).

La técnica usada en este caso es la que incluye inhibidores de AmpC, como el ácido fenil borónico, que por sinergia, se formarán un halo ovalado o en forma de huevo llamado generalmente. Los discos utilizados son dos cefalosporinas: cefotaxima (CTX) y ceftazidima (CAZ). Un indicador fenotípico comúnmente empleado para distinguir entre la producción de AmpC y BLEE es la cefoxitina (FOX), los AmpC plásmidicos generalmente son resistentes con un halo de inhibición < 18 mm (Navarro et al., 2011).

3. Carbapenemasas

Son un tipo de betalactamasa producidas por ciertas bacterias que les confieren resistencia a los antibióticos de la clase de los carbapenémicos, en los últimos años viene existiendo una gran preocupación por bacilos Gramnegativos resistentes a estos antibióticos (Navarro et al., 2011).

Existe tres tipos de carbapenemasas, las de clase A, clase B y clase D.

Las de clase A son carbapenemasas serin-beta-lactamasas, están mayormente representadas por los genes KPC, tiene mayor significancia clínica y son de fácil propagación, y en menor medida, otros genes como GES, SME, IMI. Las carbapenemasas generalmente no son inhibidas por el ácido clavulánico, sin embargo sí lo hacen avibactam y ácido borónico (Lepe & Martínez, 2022)

Las de clase B, también conocidas como metalobetalactamasas (MBL), son un tipo de enzimas que confieren resistencia a los antibióticos carbapenémicos mediante la utilización de

iones metálicos, generalmente zinc, en su sitio activo para hidrolizar el anillo betalactámico. Si estos iones de zinc cuentan con uno o dos átomos, se les denomina enzimas VIM, IMP, SPM y NDM. El EDTA al ser un agente quelante inhibe los metales divalentes de zinc (Lopardo, 2020).

Las de la clase D, son un tipo de enzimas betalactamasas conocidas como oxacilinasas (OXA), debido a su capacidad para hidrolizar antibióticos oxacilinas, pero también pueden hidrolizar los carbapenémicos, confiriendo resistencia a estos fármacos. Existen muchos tipos de OXA. las dos más importantes son la OXA-48 y la OXA-163 que se encuentra distribuida en nuestro medio, tienen una alta capacidad de diseminación, ya que su mutación es a nivel plasmídico o cromosómico (Lopardo, 2020).

3.1. Detección fenotípica de carbapenemasa

Para identificar fenotípicamente las carbapenemasas, es importante en primera línea observar la resistencia a los carbapenémicos, tales como imipenem o meropenem. Para determinar una carbapenemasa tipo KPC, se realiza el Test de Ácido borónico, donde se emplea la sinergia que produce este inhibidor junto con dichos carbapénicos. Para determinar una carbapenemasa tipo MBL, se realiza el Test EDTA, que por sinergia y gracias a que el EDTA inhibe exclusivamente a este tipo de carbapenemasa, se observaran los efectos mencionados

- | | |
|--------------------------------|-----------------------|
| - Tirtton Hodge Test (THT) | - Test Ácido Borónico |
| - Test Bioquímica Blue – CARBA | - Test EDTA |
| - Método mCIM | - Colistin Agar Spot |

III. MÉTODO

3.1. Tipo de Investigación:

3.1.1. Diseño de investigación

Dado que en esta investigación no intervine en la manipulación de las variables investigadas y recopila la información en su contexto natural, se realiza una investigación de diseño no experimental observacional. Así mismo, de cronología retrospectiva, ya que los datos estaban registrados previamente y de corte transversal porque las variables son medidas paralelamente durante un determinado tiempo (Hernández y Mendoza, 2018).

3.1.2. Enfoque de investigación

Es cuantitativo, por lo tanto, la recopilación de los datos y el análisis de la toda la información se realizará estadísticamente. Su nivel es de tipo descriptivo, ya que define lo sucedido en un momento determinado (Ñaupas et al., 2018).

3.2. Ámbito temporal y espacial

La investigación abarcó el período comprendido entre enero y diciembre del año 2023.

Se realizó en las instalaciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, situado en la Avenida Brasil 600, en el distrito de Breña, en la región de Lima, Perú.

3.3. Variables

3.3.1. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES
Mecanismo de Resistencia enzimática a betalactámicos	Habilidad de las bacterias para generar enzimas que desactivan los antibióticos, o para realizar modificaciones que impiden que el medicamento llegue a su objetivo, o incluso alteran el propio sitio de acción del fármaco.	Bacterias capaces de producir resistencia mediante enzimas llamadas betalactamasas, esta resistencia se pueden detectar mediante su fenotipo.	Prueba susceptibilidad BLEE AmpC Carbapenemasa	Determinación MIC Determinación del halo de inhibición Determinación MIC Determinación del halo de inhibición por el método CLSI - FRANCIA Determinación MIC Determinación del halo de inhibición por el método de doble sinergia Determinación MIC Determinación del halo de inhibición por el método Test de APB y Test EDTA
Enterobacteriales aislados de urocultivos	Enterobacteriales es una orden que abarca 7 familias, que a su vez incluye varios géneros de bacterias Gram Negativas que pueden ser aisladas mediante la realización de un urocultivo	Bacterias Gram Negativas más comunes aisladas de los urocultivos positivos, que se le realizará un antibiograma para medir su susceptibilidad	Identificación bacteriana Género Grupo etario Procedencia	Familia Enterobacteriaceae Familia Morganellaceae Femenino Masculino < 1 año 2 – 5 años 6 – 10 años 11 – 18 años Consultorio externo Emergencia Hospitalizados

3.4. Población y muestra

3.4.1. Población:

La población de estudio incluyó 1081 urocultivos positivos registradas en el sistema Whonet del Servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, durante el periodo enero - diciembre del 2023.

3.4.2. Muestra

Se empleó una muestra censal compuesta por 718 urocultivos positivos que presentaron algún tipo de resistencia enzimática (BLEE, AmpC, Carbapenemasas) de pacientes menores de 18 años, y además cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en este estudio, durante el periodo de enero - diciembre del 2023. El muestreo fue no probabilístico, no aleatorio por conveniencia.

3.4.3. Criterios de inclusión.

- ✓ Urocultivo positivo con aislamiento de enterobacteriales.
- ✓ Urocultivo positivo con aislamiento de enterobacteriales con un crecimiento mayor a 10^5 UFC/mL.
- ✓ Urocultivos positivos procesados por Método de Disco Difusión y/o Determinación de MIC.
- ✓ Urocultivos de pacientes menores de 18 años con resultado positivo.
- ✓ Urocultivos positivos de los servicios de Emergencia, Hospitalización y Consultorio Externo en el periodo de enero - diciembre del 2023.

3.4.4. Criterios de exclusión

- ✓ Reportes de urocultivos con datos incompletos o no plausibles.
- ✓ Urocultivo positivo con desarrollo de otro tipo de genero de bacterias diferente a los enterobacteriales.
- ✓ Urocultivos contaminados o con crecimiento de dos tipos de colonias

3.5. Instrumentos

Se empleó una hoja de trabajo con código del paciente, el tipo de bacteria aislada, también se incluyó el tipo de mecanismo de resistencia enzimática que presentó y el perfil de susceptibilidad en esos casos. (Anexo N°1)

3.6. Procedimientos

Las solicitudes de urocultivos llegan al servicio de Microbiología junto con las muestras de orina previamente recolectadas según las indicaciones del personal. Las solicitudes y muestras de orina fueron asignadas con un número correlativo. Las muestras fueron procesadas según el manual de procedimientos del servicio; a las 24h se observó si hubo algún tipo de crecimiento de microorganismos. Las muestras que tuvieron crecimiento bacteriano se le realizó un antibiograma, el método manual utilizado fue Kirby Bauer o el automatizado por el equipo Vitek 2 que nos dará el MIC. A las siguientes 24h, se realizó la lectura de placas, donde se midió el halo de inhibición de los diferentes antibióticos testeados y se determinó si presentó alguna resistencia. Todos los reportes de muestras de orina con resultado de urocultivo positivo fueron subidos al sistema Whonet del servicio de Microbiología, así mismo, ahí se encontró información adicional como edad, género y servicio de procedencia del paciente.

La muestra se recopiló utilizando una ficha de recolección de datos. Solo se tomó en consideración reportes de urocultivos positivos, con aislamiento de enterobacteriales positivo para algún mecanismo de resistencia (BLEE, AmpC y/o Carbapenemasas), siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Los datos obtenidos en la ficha se trabajaron en Microsoft Excel. Se ingresó datos de enterobacteriales con mecanismo de resistencia enzimática como BLEE, AmpC y Carbapenemasas. También se incluyó los datos del perfil de susceptibilidad de estos enterobacteriales con mecanismo de resistencia.

3.7. Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron registrados y procesados en el programa informático Microsoft Excel, se exportó a un software estadístico (SPSS). Se realizó estadística descriptiva para las variables categóricas, la cuales fueron presentadas en frecuencias y porcentajes. Además, se empleó la prueba de Chi cuadrado para determinar la asociación entre el género/grupo etario y procedencias frente a los mecanismos de resistencia. Las pruebas se manejaron con un nivel de confianza establecida del 95% y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los resultados se mostraron en tablas y figuras.

3.8. Consideraciones éticas

Este trabajo fue sometido a revisión por la Oficina de Grados y Títulos, así como por el Comité de Ética de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal. Asimismo, fue evaluado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño, con el fin de garantizar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes involucrados en la investigación (Anexo N°5).

Para garantizar la confidencialidad de los pacientes, se utilizaron códigos asignados por el servicio de microbiología del INSN Breña, así como códigos correlativos proporcionados por el estudio para cada muestra. Solo el investigador tendrá acceso a los datos. No amerita consentimiento informado.

IV. RESULTADOS

Durante el periodo de enero - diciembre del 2023, según el registro interno del servicio de Microbiología del INSN Breña, se realizaron 6273 urocultivos, de los cuales se reportaron 1081 urocultivos positivos, de estos, solo 718 urocultivos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del presente trabajo de investigación.

Se determinó que, de los 718 urocultivos positivos cuyos aislamientos fueron enterobacteriales, 291 (40.5%) desarrollaron el mecanismo de resistencia enzimática de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), 5 (0.7%) desarrollaron Carbapenemasas y 10 (1.4%) desarrollaron AmpC plasmídico (Tabla N°1).

Tabla N° 1

Frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales.

Mecanismo de resistencia enzimática	Número de muestras evaluadas	Casos positivos	
		N	%
BLEE	718	291	40.5
Carbapenemasas	718	5	0.7
AmpC plasmídico	718	10	1.4

De los 718 urocultivos positivos tomados para este estudio, 300 aislamientos tuvieron al menos un mecanismo de resistencia detectado. *E.coli* fue el microorganismo más frecuente con el mecanismo de resistencia BLEE (73.2%), seguido por *K. pneumoniae* (17.9%), *P. mirabilis* (5.5%) y otras especies enterobacteriales (3.4%). En Carbapenemasas, el microorganismo más frecuente fue *E.coli* (80%), de igual manera, en AmpC plasmídico fue *E.coli* (70%) (Tabla N°2).

Tabla N° 2

Frecuencia de microorganismos Enterobacterales con mecanismos de resistencia enzimática.

Microorganismo	BLEE		Carbapenemasas		AmpC plasmídico	
	N positivos	%	N positivos	%	N positivos	%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0.7	0	0.0	0	0.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0.7	0	0.0	1	10
<i>Escherichia coli</i>	213	73.2	4	80	7	70
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0.7	0	0.0	1	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52	17.9	1	20	1	10
<i>Proteus mirabilis</i>	16	5.5	0	0.0	0	0.0
<i>Salmonella sp.</i>	2	0.7	0	0.0	0	0.0
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0.3	0	0.0	0	0.0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.3	0	0.0	0	0.0
Total	291	100	5	100	10	100

Los antibióticos usados para el perfil de sensibilidad en urocultivos en este trabajo, respetando los puntos de corte y el MIC descritos por el CLSI (2023), fueron Cefazolina (CZ), Cefepime (FEP), Ceftazidima (CAZ), Nitrofurantoína (F), Ciprofloxacino (CIP), Trimetoprima/Sulfametoxazol (SXT), Meropenem (MEM), Amikacina (AK) y Gentamicina (GN).

Del total de urocultivos positivos con BLEE, los antibióticos Cefalosporinas de 1era, 3era y 4ta generación (CZ, CAZ y FEP respectivamente), fueron resistentes en su totalidad (100 %). El siguiente antibiótico con mayor porcentaje de resistencia fue SXT (88%), CIP (74.9%) y seguido por GN (36.1 %); sin embargo, con relación al perfil de sensibilidad, el antibiótico carbapenémico MEM tuvo una sensibilidad del 98.3%, seguido por el aminoglucósido AK con 81.1%.

Del total de urocultivos positivos con Carbapenemasas, el antibiótico carbapenémico MEM fue resistente con un 100%, de igual manera las cefalosporinas de 1era, 3era y 4ta

generación (CZ, CAZ y FEP respectivamente) con 100%; sin embargo, con relación al perfil de sensibilidad, los aminoglucósidos fueron sensibles en un 100% cada uno (AK y GN), seguido por Nitrofurantoína con 60%.

Del total de urocultivos positivos con AmpC plasmídico, el antibiótico que presentó mayor resistencia fue CZ con 100%, seguido por SXT con 80%; sin embargo, con relación al perfil de sensibilidad, el antibiótico más sensible fue MEM con 100%, seguido por Nitrofurantoína con 90% (Tabla N°3).

Tabla N°3

Perfil de susceptibilidad de antibióticos en urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacterales.

Antibióticos	BLEE			Carbapenemasas			AmpC plasmídico		
	N: 291			N: 5			N: 10		
	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)
Cefazolina (CZ)	100	0	0	100	0	0	100	0	0
Cefepima (FEP)	100	0	0	100	0	0	50	50	0
Ceftazidima (CAZ)	100	0	0	100	0	0	60	40	0
Nitrofurantoína (F)	18.5	73.9	7.6	20	60	20	10	90	0
Trimetoprima/Sulfametoxazol (SXT)	88	11	1	100	0	0	80	20	0
Meropenem (MEM)	0.3	99.3	0.3	100	0	0	0	100	0
Gentamicina (GEN)	36.1	61.5	2.4	0	100	0	30	70	0
Amikacina (AK)	9.3	81.1	9.6	0	100	0	10	90	0
Ciprofloxacino (CIP)	74.9	18.6	6.5	60	40	0	70	30	0

El grupo etario fue establecido estratégicamente con los siguientes puntos de corte, edades ≤ 1 año, edades ≥ 2 y ≤ 5 , edades ≥ 6 y ≤ 10 y finalmente las edades ≥ 11 y ≤ 18 .

Del total de urocultivos incluidos en este estudio, el grupo etario no tuvo significancia clínica ($p > 0.05$); mientras que, los urocultivos positivos del género femenino presentaron mayor porcentaje (64.3%) de aislamientos con mecanismo de resistencia que los urocultivos positivos de género masculino (35.7%), siendo de significancia estadística ($p < 0.05$) (Tabla N°4).

Tabla N° 4

Frecuencia de urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales según su grupo etario y género.

Variables	Mecanismos de resistencia				p.	
	Negativo		Positivo			
	N	%	N	%		
Grupo etario	≤ 1	87	20.8	84	28	0.085
	2 - 5	97	23.2	61	20.3	
	6 - 10	136	32.6	80	26.7	
	11 - 18	98	23.4	75	25	
Género	Femenino	314	75.1	193	64.3	0.002
	Masculino	104	24.9	107	35.7	

En urocultivos con aislamientos BLEE positivos, se observó una mayor frecuencia en el servicio de Hospitalizados (55.8%), seguido por el servicio de emergencia (38.6%), siendo de significancia estadística ($p < 0.005$); mientras que, en los urocultivos con aislamientos carbapenemasa positivo y AmpC plasmídico positivos en relación con dichos servicios no hubo significancia estadística ($p < 0.05$) (Tabla N°5).

Tabla N° 5

Frecuencia urocultivos positivos con mecanismos de resistencia enzimática en aislamientos de enterobacteriales según el lugar de procedencia

Mecanismo de resistencia	Consultorio externo N: 497		Emergencia N: 83		Hospitalizados N: 138		p.
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
BLEE N: 291	315 (63.4)	182 (36.6)	51 (61.4)	32 (38.6)	61 (44.2)	77 (55.8)	< 0.001
Carbapenemasa N: 5	495 (99.6)	2 (0.4)	82 (98.8)	1 (1.2)	136 (98.6)	2 (1.4)	0.357
AmpC plasmídico N: 10	490 (98.6)	7 (1.4)	83 (100)	0 (0)	135 (97.8)	3 (2.2)	0.409

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio; de las 718 muestras evaluadas, 291 urocultivos con aislamientos positivos para el mecanismo de resistencia BLEE (40.5%), 10 urocultivos con aislamiento positivo para AmpC plasmídico (1.4%) y 5 urocultivos con aislamiento positivos para Carbapenemasas (0.7%), cuyos resultados fueron similares al reportado por Huacho (2022) del Hospital General Santa Rosa, quién detectó que el 42% fueron BLEE positivo, y no hubo ninguna cepa productora de carbapenemasa, ni AmpC plasmídico. Igualmente fue similar a los resultados de Ricaldi (2022) en Huancayo, donde la frecuencia de urocultivos con aislamientos positivos para BLEE fue 30%, la AmpC plasmídico fue 1.9% y el de carbapenemasas fue de 0.3%. Sin embargo, nuestros resultados no tuvieron semejanza al estudio realizado por Álvarez (2019) en el Hospital Nacional de Huancayo, quien reportó una frecuencia de BLEE del 15.9%. Esta disparidad puede explicarse por el hecho de que dicho estudio se realizó en 2017-2018, y la prevalencia de este mecanismo podría haber aumentado desde entonces.

Por otro lado, en una investigación realizada en Cali Colombia (Bastidas et al., 2019), encontraron que la frecuencia de BLEE fue del 7.1% y de AmpC plasmídico del 10.2%, observándose diferencias con los resultados de nuestro estudio; igualmente se pudo observar diferencias entre los resultados de este estudio con el Ullauri (2021) en Ecuador para el caso de BLEE, quién reportó el 27.86%; sin embargo, frente a la frecuencia de Carbapenemasa fueron similares, reportando 1.86%. Estas variaciones entre países podrían deberse a la implementación de diferentes medidas de control y contención frente a los mecanismos de resistencia bacteriana a nivel mundial.

En este estudio se determinó que, el microorganismo más frecuenten con el mecanismo de resistencia BLEE fue *E.coli* (73.2%) seguido por *K. pneumoniae* (17.9%) y *P. mirabilis* (5.5%). Estos resultados son consistentes con la literatura. Por ejemplo, Huacho (2022) en el Hospital General Santa Rosa, quien reportó que los microorganismo más frecuentes con BLEE

positivos fue *E.coli* con 84.5% y *K.pneumoniae* con el 15.5%; así también fue similar a lo reportado por Alvarez (2019), en Huancayo, quien encontró una frecuencia de *E.coli* BLEE positivo del 63% y *K.pneumoniae* 6%; de igual manera, también fue similar a lo reportado por Ullauri (2021), con una frecuencia de *E.coli* BLEE positivo con 82.2%, y *K.pneumoniae* con 14.4%.

En cuanto a la resistencia AmpC positiva, en este estudio se identificó que *E. coli* fue el microorganismo más frecuente (70%), seguido de *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *K. oxytoca*, con un 10% cada uno. Estos resultados son similares a los realizados en Cali, Colombia, donde se reportó una prevalencia de AmpC positivo del 7.1% en *Proteus sp* (Bastidas, 2019).

Finalmente, respecto a la resistencia carbapenemasa positiva, este estudio encontró que *E. coli* fue el más frecuente (80%), seguido de *K. pneumoniae* (20%). Esto difiere a lo obtenido por Ullauri (2021), quien reportó que *K. pneumoniae* fue el más frecuente (66.6%), seguido de *K. oxytoca* (16.6%). Sin embargo, estos resultados respaldan la afirmación de que los miembros del orden Enterobacterales siguen siendo los principales patógenos causantes de la mayoría de las infecciones urinarias con mecanismo de resistencia.

En esta investigación se halló que, de todos los microorganismos BLEE positivos, aparte de la resistencia a las cefalosporinas de IG, IIG y IIIG, su perfil de resistencia a los antibióticos aminoglucósidos como gentamicina fue del 36.1%, así como también a sulfametoxazol-trimetoprima con 88% y ciprofloxacino con 74.9%; sin embargo, demostraron además un perfil de sensibilidad para meropenem con 99.3 %, seguido por amikacina con 81.1% y nitrofurantoina con 73.9%; cuyos resultados tiene semejanza con el estudio nacional realizado en la UPCH (Juárez y Garay, 2020), donde Sulfametoxazol-trimetoprima y Ciprofloxacino tienen alto porcentaje de resistencia, con un 94.59%, así también Gentamicina con el 45.9%; sin embargo, se demuestra una diferencia con Amicacina (40.54%); además con respecto al perfil de sensibilidad a Meropenem (100%) y nitrofurantoina (78%), fueron

similares en ambos estudios. Así mismo, nuestros resultados fueron similares a lo reportado por Mendieta et al. (2021) en Ecuador, quien encontró una mayor resistencia en microorganismos con el mecanismo de resistencia BLEE positivo frente a Sulfametoxazol-trimetoprima (72.4%) y Ciprofloxacino (69%). En relación con el perfil de sensibilidad, fue similar a nuestro estudio en el perfil de sensibilidad en Nitrofurantoina del 88%, así como también al estudio de Hernández et al. (2017), realizado en España, quien determinó una sensibilidad a la Nitrofurantoína (81.8%), Gentamicina (68.4%) y también a los carbapenémicos (100%).

En el presente estudio, de todos los microorganismos con el mecanismo de resistencia AmpC plasmídico, los antibióticos CZ, SXT, CAZ y CIP tuvieron altos porcentaje de resistencia, tales como 100%, 80%, 70% y 60 % respectivamente, mientras que, en el perfil de sensibilidad ante el MEM, fue del 100%, F y AK fue del 90% y GEN el 70%. Este resultado fue similar al obtenido en Ecuador (Ullauri, 2021), donde el porcentaje de resistencia fue mayor en SXT y GEN, y el porcentaje de sensibilidad a F y CIP fue del 100% y 69% respectivamente.

En el presente estudio, todos los microorganismos con el mecanismo de resistencia a Carbapenemasas, fueron resistentes a las cefalosporinas testeadas (100%) y al carbapenémico MEM (100%), mientras que, en su perfil de sensibilidad, los aminoglucósidos presentaron mayor sensibilidad (100%). Este resultado coincide con la literatura, manifestando un perfil similar de resistencia y sensibilidad a los antibióticos evaluados (Astocóndor, 2018).

El sexo más frecuente con urocultivo positivo con mecanismo de resistencia fue el femenino con 64.3%, en comparación al sexo masculino con 35.7%, que son similares al reportado por Juárez y Garay (2020) en Lima, donde el sexo femenino tuvo una frecuencia del 62.2% y el masculino 37.8%, al igual que con Ricaldi (2022), donde señala que el sexo femenino tuvo una frecuencia del 88.2% y el sexo masculino 11.8%; y con Ullauri (2021) en Ecuador, quien reporta que el sexo femenino tiene una frecuencia del 68%,. Frente al 22% del

sexo masculino. La mayor prevalencia de infecciones urinarias con mecanismos de resistencia en el sexo femenino puede explicarse por diferencias anatómicas y fisiológicas entre hombres y mujeres. La uretra femenina es más corta y está más cerca del recto, lo que facilita la colonización por bacterias, especialmente en la vejiga, contribuyendo así a una mayor susceptibilidad a infecciones urinarias.

Los grupos etarios de los pacientes donde se aislaron los microorganismos con mecanismo de resistencia a betalactámicos coinciden con los encontrados por Mendieta et al. (2021) en Ecuador y por Álvarez (2019) en Huancayo.

En el presente estudio se determinó que la procedencia de los urocultivos positivos con BLEE, fue más frecuente en Hospitalizados con 55.8% ($p < 0.001$), seguido por los urocultivos de Emergencia con 38.6%. Este resultado difirió con el de Ullauri (2021) realizado en Ecuador, donde reporta que el servicio más frecuente con urocultivo con BLEE positivo fue Emergencia con 47.8%, seguido por Consultorio externo con 36.7% y por último hospitalización, con 15.5%. La significativa variabilidad en la prevalencia geográfica, el tipo y origen de los aislados, así como los patrones de resistencia, podría estar relacionada con factores culturales y tradicionales. Además, las diferencias en las poblaciones estudiadas, el tamaño de las muestras y las metodologías empleadas podrían influir en la variación de la prevalencia de estos mecanismos de resistencia, lo que resalta la necesidad urgente de implementar programas nacionales de vigilancia

VI. CONCLUSIONES

- 6.1 Se concluye que la prevalencia del mecanismo de resistencia Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) es elevada en los urocultivos positivos con aislamiento de enterobacteriales.
- 6.2 Del total de microorganismos con el mecanismo de resistencia BLEE, Carbapenemasa y AmpC plasmídico positivo, el más frecuente fue *Escherichia coli*.
- 6.3 Las cefalosporinas muestran una alta resistencia en urocultivos con BLEE, Carbapenemasas y AmpC plasmídico, mientras que Nitrofurantoína, carbapenémicos como Meropenem y los aminoglucósidos como Amicacina y Gentamicina exhiben una mayor sensibilidad.
- 6.4 El género más frecuente en urocultivos con algún mecanismo de resistencia fue el sexo femenino, mostrando una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).
- 6.5 El grupo etario más frecuente en urocultivos con algún mecanismo de resistencia fue el de ≤ 1 año, pero no presentó asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).
- 6.6 El servicio más frecuente en presentar el mecanismo de resistencia BLEE fue Hospitalización y mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

VII. RECOMENDACIONES

- 7.1 Se recomienda realizar un estudio multicéntrico en hospitales nacionales, fuerzas armadas, instituciones privadas y centros especializados, para determinar la prevalencia de estos mecanismos de resistencia en enterobacteriales y tener mayor alcance de la situación en esta población pediátrica.
- 7.2 Se recomienda ampliar el periodo de estudio, abarcando años anteriores, para determinar cómo ha ido aumentando la prevalencia de estos mecanismos de resistencia anualmente.
- 7.3 Se recomienda, que debido a la alta prevalencia del mecanismo de resistencia BLEE, adoptar medidas enfocadas en mejorar la información dirigida a los padres de familia sobre los riesgos de la automedicación y la adquisición de medicamentos sin prescripción médica para sus hijos.
- 7.4 Se recomienda realizar un seguimiento continuo de los casos positivos de enterobacteriales con producción de carbapenemasas, dado que en el INSN Breña se identificaron 5 casos, mientras que otros estudios no reportaron ningún caso. Este seguimiento es crucial para monitorear la evolución de la resistencia y ajustar las estrategias de control y prevención.

VIII. REFERENCIAS

- Abarca, G. y Herrera, M. (2001). Betalactamasas: Su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*, 36(1-2), 77-104.
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462001000100011
- Álvarez, K. (2019). *Factores de riesgo para infección del tracto urinario adquiridos en la comunidad por microorganismos productores de blee en niños en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, 2017-2018*. [Tesis de segunda especialidad, Universidad Peruana los Andes] <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/1124>
- Arispe, M., Callizaya, M., Laura, A., Mendoza, M., Mixto, J., Valdez, B., Mendoza, E., Magariños, W. y Torrico, B. (2019). Importancia del examen general de orina, en el diagnóstico preliminar de patologías de vías urinarias renales y sistémicas, en mujeres aparentemente sanas. *Revista CON-CIENCIA*, 7(1), 93-102.
http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v7n1/v7n1_a09.pdf
- Astocondor, L. (2018). Betalactamasas: La evolución del problema. *Revista Peruana de Investigación en Salud*, 2(2), 42-49.
<https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/224>
- Baires, A. (2012). Resistencia antibiótica. (En M. Espinosa) *Farmacología y Terapéutica en Odontología: fundamentos y guía práctica*. pp. 159-163.
https://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9786077743484.pdf
- Bastidas, M., Paredes, A., Gómez, J., Valencia, A. y Rojas, J. (2019). Perfil de susceptibilidad bacteriana en infección del tracto urinario en población infantil de Cali – Colombia.

Revista Colombiana Salud Libre, 14(1). 16-23. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n1.5163>

Carriel, M. y Ortiz, J. (2021). Prevalencia de infección del tracto urinario y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en Enterobacterias. *Revista Vive*, 4(11), 217–228. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.89>

Cavagnaro, F. (2005). Infección urinaria en la infancia. *Revista Chilena de Infectología*, 22(2), 161-168. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182005000200007>

Cohn, E. & Schaeffer, A. (2004). Urinary Tract Infections in Adults. *The Scientific World JOURNAL*, 4, 76-88. <https://doi.org/10.1100/tsw.2004.50>

Dalet, F. y del Río, G. (1998). *Infecciones urinarias*. Médica Panamericana.

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 grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio Cybertesis. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/18055>

Falcón, A. (2024). Resistencia bacteriana y detección de β -lactamasas en niños ingresados por infección del tracto urinario. *Revista Cubana de Pediatría*, 96(0). <https://web.archive.org/web/20240709234622/https://revpediatria.sld.cu/index.php/pe/article/view/5189>

Guzmán, N. y García, H. (2020). Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la infección de tracto urinario en adultos. *Revista mexicana de urología*, 80(1), 1-14. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2007-40852020000100301&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- Hernández, R., Guillén, E., Bretón, J., Giner, L., Casado, B., Fújková, J., Salamanca, M., y Nogueira, J. (2017). Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(5), 287-292. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.01.012>
- Hernández, R. y Mendoza, C. (2018). *Metodología de la investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*. McGraw-Hill Interamericana.
- Instituto Nacional de Salud del Niño. (2016). *Manual de Procedimientos Técnicos del Servicio de Microbiología*. <http://www.insn.gob.pe/sites/default/files/transparencia/normas-emitidas/2023/R.D.N%C2%B0006-2023-INSN-DG.pdf>
- Grandez, J., Pichardo, R., Corrales, E., Olortegui, R., Valencia, C., Pascual, L., Vela, J. y Vásquez, E. (2018). Situación del mapeo microbiológico de urocultivos en un hospital referencial de Perú 2013-2015. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 18(1) 45-51. <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1268/6234>
- Juárez, P. y Garay, F. (2020). *Perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia a antimicrobianos betalactámicos en Escherichia coli aislados en urocultivos de pacientes hospitalizados de un nosocomio de nivel III-1 en la ciudad del Cusco en los 6 primeros meses del año 2017*. [Tesis de grado, Universidad Peruana Cayetano Heredia]. Repositorio UPCH. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8569>
- Lepe, J. y Martínez, L. (2022). Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Medicina Intensiva*, 46(7), 392-402. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.004>

- Lezameta, L., Gonzáles, E. y Tamariz, J. (2010). Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 27(3), 345-51. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342010000300006
- Lombardo, E. (2018). Abordaje pediátrico de las infecciones de vías urinarias. *Acta Pediátrica de México*, 39(1), 85-90. <https://doi.org/10.18233/APM39No1pp85-901544>
- Lopardo, H. (Ed.). (2020). *Antibióticos: Clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). <https://doi.org/10.35537/10915/103061>
- Ma, J. & Shortliffe, L. (2004). Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. *Urologic Clinics of North America*, 31(3), 517-526. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2004.04.016>
- Marcos, P., Galarza, M., Huanchuire, S., Otiniano, M., Soto, 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. *Biomédica*, 40, 139-147. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4772>
- Martínez, D. (2009). Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(2), 78-83. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003
- Mendieta, V., Gallegos, J. y Peña, S. (2021). Frecuencia de (BLEE) (AmpC) y CARBAPENEMASAS en muestras de urocultivo, en cepas de *Escherichia Coli* de

origen comunitario. *Revista Vive*, 4(11), 387-396.
<https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.101>

Ministerio de Salud, Perú. (2022). *Morbilidad General a Nivel Nacional*. MINSA.
http://www.minsa.gob.pe/reunis/data/morbilidad_HIS.asp

Murillo, G. y Núñez, C. (2019). *Infecciones urinarias en niños de 1 a 12 años: Etiología y perfil de resistencia bacteriana mayo 2014 - mayo 2016* [Tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua] Repositorio Institucional UNAN-LEÓN. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7071>

Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández, F. y Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 524-534.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>

Ñaupas, H., Valdovía, M., Palacios, J. y Romero, H. (2018). *Metodología de la investigación cuantitativa-cualitativa y redacción de la tesis* (5ta ed.). Ediciones de la U.

Organización Mundial de la Salud. (2016). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud.
<https://iris.who.int/handle/10665/255204>

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Resistencia a los antibióticos*.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>

Paredes, F. y Roca, J. (2005). Infección del tracto urinario. *Offarm*. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-infeccion-del-tracto-urinario-13070731>

- Quino, W. y Alvarado, J. (2021). La resistencia antimicrobiana en Perú: Un problema de salud pública. *Alpha Centauri*, 2(3), 15-22. <https://doi.org/10.47422/ac.v2i3.38>
- Ricaldi, N. (2022). *Perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de E. Coli y Klebsiella pneumoniae obtenidas de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo—EsSalud*. [Tesis de grado, Universidad Continental]. Repositorio Institucional Continental. <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/12471>
- Serra, M. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011
- Ullauri, C. (2021). *Resistencia enzimática a betalactámicos en Enterobacterales uropatógenos*. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5034339>
- Vallina, M., Rodríguez, R., Dueñas, Y., Pérez, Y., Navarro, M. y Garcés, M. (2023). Variables epidemiológicas y clínicas en pacientes pediátricos hospitalizados por infección del tracto urinario. *MediSur*, 21(5), 1063-1071. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000501063
- Zboromyrska, Y., de Cueto, M., López, Alonso, C. y Sánchez, V. (2019). *Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento14a.pdf>

IX. ANEXOS

ANEXO A:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA

I.

Código de ficha :

Edad :

Género : Masculino () Femenino ()

Servicio : Consulta Ext. () Hospitalización ()

Emergencia ()

Bacteria aislada :

II.

ANTIBIOGRAMA

Método de Kirby Bauer () Sistema VITEK AST 401 ()

III.

TIPO DE RESISTENCIA

Betalactamasa de espectro extendido () AmpC () Carbapenemasas ()

IV.

PERFIL DE SUCEPTIBILIDAD

Antibiótico	Siglas	Sensible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
AMINOGLUCÓSIDOS				
Amikacina	AK			
Gentamicina	GN			
CARBAPENÉMICOS				
Imipenem	IPM			
Meropenem	MEM			
CEFALOSPORINAS				
Cefazolina	CZ			
Cefoxitina	FOX			
Ceftazidima	CAZ			
Cefotaxima	CTX			
Cefepime	FEP			
NITROFURANOS				
Nitrofurantoína	F			
INHIBIDORES DE BETALACTAMASA				
Amoxicilina/Clavulánico	AMC			
SULFONAMIDAS				
Trimetoprima/Sulfametoxazol	SXT			
QUINOLONAS				
Ácido Nalidíxico	NA			
Ciprofloxacino	CIP			

ANEXO B:

TEMA	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVO DE ESTUDIO	VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN
<p>Título: Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, durante el 2023</p>	<p>Problema general: ¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) Breña, durante el 2023?</p> <p>Problema específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son las especies de enterobacteriales más frecuentes con mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos de urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023? - ¿Cuál es el perfil de susceptibilidad de enterobacteriales con mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos aislados de 	<p>Objetivo general: Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) Breña, durante el 2023.</p> <p>Objetivo específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar las especies de enterobacteriales más frecuentes con mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos de urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023. - Evaluar el perfil de susceptibilidad de los urocultivos positivos con mecanismo de resistencia enzimática detectados 	<ul style="list-style-type: none"> - Mecanismo de resistencia enzimática a betalactámicos - Enterobacteriales aislados de urocultivos 	<p>Positivo Negativo</p> <p>Presencia Ausencia</p>	<p>Nivel de estudio: La investigación es de diseño no experimental observacional, con un enfoque cuantitativo descriptivo, de corte transversal debido al número de mediciones y cronología retrospectiva.</p> <p>Diseño de estudio: No experimental</p> <p>Población: Muestras de orina con reporte de urocultivo positivo, almacenados en el sistema Whonet del servicio de Microbiología en el Instituto Nacional</p>

	<p>urocultivos en el INSN Breña, durante el 2023?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según género y grupo etario en el INSN Breña, durante el 2023? - ¿Cuál es la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según el servicio de procedencia en el INSN Breña, durante el 2023? 	<p>fenotípicamente en enterobacteriales en el INSN Breña, durante el 2023.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según género y grupo etario en el INSN Breña, durante el 2023. - Determinar la frecuencia de los mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos detectados fenotípicamente en enterobacteriales aislados de urocultivos según el servicio de procedencia en el INSN Breña, durante el 2023. 			<p>de Salud del Niño Breña durante el periodo de enero a diciembre del 2023.</p> <p>Muestra: Se utilizará una muestra censal, donde se incluirá todos los urocultivos positivos que presenten algún tipo de resistencia enzimática (BLEE, AmpC, Carbapenemasas) de pacientes menores de 17 años, durante el periodo de enero a diciembre del 2023. Muestreo no probabilístico, no aleatorio por conveniencia.</p>
--	---	--	--	--	--

ANEXO C:**Ficha de Validación por Jueces Expertos****ESCALA DE CALIFICACIÓN**

Estimado (a):

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.			
3. La estructura del instrumento es adecuada.			
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6. Los ítems son claros y entendibles.			
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a): *Lic. Zaida Sahucancy Bécido*

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. La estructura del instrumento es adecuada.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Los ítems son claros y entendibles.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

.....

.....

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

Lic. Zaida Sahucancy
C.R.P.: 10685

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a): *Elsa Oro Barrera*

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	✓		
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	✓		
3. La estructura del instrumento es adecuada.	✓		
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	✓		
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	✓		
6. Los ítems son claros y entendibles.	✓		
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.	✓		

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

.....

.....

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO


 Lic. Elsa Oro Barrera
 TECNÓLOGO MÉDICO

FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a): *Homer Campos Flores*.

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. La estructura del instrumento es adecuada.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Los ítems son claros y entendibles.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

.....

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

Homer Campos Flores
CTMP: 10483.

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a): *Ivonne de Herme Carbonell Peraldo*

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	X		
3. La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6. Los ítems son claros y entendibles.	X		
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

SUGERENCIAS:

.....

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

.....
 LIC. IVONNE DE MARIA CARBONELL PERALDO
 TECNÓLOGO MÉDICO
 C. T. M. P. 4250

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a): *Lisette Rocio Yupanqui Llanos*.

Teniendo como base los criterios que a continuación se presentan, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta para el proyecto de investigación titulado: **Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, periodo de enero a diciembre del 2023.**

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

	CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1.	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2.	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	X		
3.	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4.	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5.	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6.	Los ítems son claros y entendibles.	X		
7.	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

.....

.....

Lisette Rocio
 Lic. Yupanqui Llanos Lisette Rocio
 Tecnólogo Médico
 C.T.M.P. 10082
 FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)

ANEXO D:**Valoración del Juicio de Expertos**

1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.
3. La estructura del instrumento es adecuada.
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.
6. Los ítems son claros y entendibles.
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación.

Datos de calificación:

CRITERIOS	JUECES					Suma de criterios de jueces
	J1	J2	J3	J4	J5	
1	1	1	1	1	1	5
2	1	1	1	1	1	5
3	1	1	1	1	1	5
4	1	1	1	1	1	5
5	1	1	1	1	1	5
6	1	1	1	1	1	5
7	1	1	1	1	1	5
TOTAL	7	7	7	7	7	35

Prueba de Concordancia entre los jueces

1: de acuerdo 0: desacuerdo

PROCESAMIENTO:

Ta: N° TOTAL DE ACUERDO DE JUECES

Td: N° TOTAL DE DESACUERDO DE JUECES

$$b = \frac{Ta}{Ta+Td}$$

b: Grado de concordancia significativa

$$b = \frac{35}{35 + 0} = 1.0$$

nto:

VALIDEZ PERFECTA



0,53 a menos	Validez nula
0,54 a 0,59	Validez baja
0,60 a 0,65	Válida
0,66 a 0,71	Muy válida
0,72 a 0,99	Excelente validez
1.0	Validez perfecta

ANEXO E:

Autorización del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña



PERÚ

MINISTERIO DE
SALUDINSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO

"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra
Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas
de Junín y Ayacucho"

Lima, 06 de marzo de 2024

OFICIO N°030-2024-CIEI-INSN

Srta.

GUIANELLA ELENA DE LA CRUZ DIAZInvestigadora principal del proyecto de investigación **PI-07/24**

Presente. -

Asunto: Se aprueba el proyecto de investigación **PI-07/24**, titulado: "Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, en el 2023".

Registro:

Reg. OEAIDE-0944-2024

Reg. UDISEÑO-026-2024

Reg. CIEI-045-2024

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y asimismo informarle que con relación al proyecto de investigación **PI-07/24**, titulado: "Detección fenotípica de mecanismos de resistencia enzimática a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, en el 2023", el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño, en su sesión N°04-2024 de fecha 06 de marzo de 2024, ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es desde el 06 de marzo de 2024 al 05 de marzo de 2025.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Según reglamento deben presentar 01 informe de avance cumplidos los 06 meses y el informe final debe ser presentado al año de su aprobación.
4. En caso requiera renovación de vigencia, los trámites deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento y deberá presentarse juntamente con el informe de avance correspondiente para su evaluación.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CIEI
DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTÁNAGA RUÍZ
PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación
DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTÁNAGA RUÍZ
Presidencia del Comité Institucional de Ética en Investigación,
Instituto Nacional de Salud del Niño