



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Revisión sistemática de tesis universitarias peruanas relacionadas a la resistencia antimicrobiana de enterobacterias. Período 2010-2020

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Juan Antonio BULLÓN PALOMINO
Paola Guadalupe VASQUEZ CERVANTES

ASESOR

Dra. María Elena SALAZAR SALVATIERRA

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Bullón J, Vasquez P. Revisión sistemática de tesis universitarias peruanas relacionadas a la resistencia antimicrobiana de enterobacterias. Período 2010-2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Juan Antonio Bullón Palomino
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	48383859
URL de ORCID	-
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Paola Guadalupe Vasquez Cervantes
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	73704337
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Elena Salazar Salvatierra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08675623
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5661-4752
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Crispín Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07363013
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Celia Bertha Vargas de la Cruz

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	42354741
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Ana María Virginia Chávez Fernández
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07514130
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Teresa Celina Gallardo Jugo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07727234
Datos de investigación	
Línea de investigación	Microorganismos B.2.8.3. Resistencia bacteriana. B.2.6.4. Epidemiología molecular de la resistencia bacteriana.
Grupo de investigación	BIOBACT
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Microbiología País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Calle: Jr Puno N° 1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Junio 2020-Junio 2021
URL de disciplinas OCDE	Biología celular, Microbiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Revisión sistemática de tesis universitarias peruanas relacionadas a la resistencia antimicrobiana de enterobacterias. Período 2010-2020.”

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**JUAN ANTONIO BULLÓN PALOMINO Y
PAOLA GUADALUPE VASQUEZ CERVANTES**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado Evaluador, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

APROBADO 18 SOBRESALIENTE

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

JURADO EVALUADOR (R.D. N.º 000673-2021-D-FFB/UNMSM)

- Dr. Víctor Crispín Pérez
- Mg. Celia Bertha Vargas de la Cruz
- Mg. Ana María Virginia Chávez Fernández
- Q.F. Teresa Celina Gallardo Jugo

Lima, 11 de noviembre de 2021.


Dr. Víctor Crispín Pérez
Presidente

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Revisión sistemática de tesis universitarias peruanas relacionadas a la resistencia antimicrobiana de enterobacterias. Período 2010-2020.
Área de investigación (*)	BIOQUÍMICA, MICROBIOLOGÍA Y BIOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, ALIMENTARIA Y TOXICOLÓGICA.
Líneas de Investigación (*)	Mecanismos de patogenicidad y resistencia a antimicrobianos
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Facultad de Farmacia y Bioquímica- UNMSM - Jr. Puno N° 1002 Lima-Perú
Institución que financia si corresponde	Autofinanciada
Año o rango de años que abarcó	2020-2021
DATOS DEL TESISISTA I	
Apellidos y Nombres	Bullón Palomino Juan Antonio
Número de matrícula	130040096
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Bachiller egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica
Código ORCID (opcional)	-
DATOS DEL TESISISTA II	
Apellidos y Nombres	Paola Guadalupe Vasquez Cervantes
Número de matrícula	130040071
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Bachiller egresada de la Facultad de Farmacia y Bioquímica
Código ORCID (opcional)	-
DATOS DEL ASESOR I	
Apellidos y nombres	Salazar Salvatierra María Elena
Código docente: 0A0045	Categoría: Principal Clase: T.C. 40 Horas.
Máximo grado alcanzado	Doctora en Farmacia y Bioquímica
Código ORCID (obligatorio)	https://orcid.org/0000-0002-5661-4752
Título profesional	Químico Farmacéutico
Departamento Académico al que pertenece	Microbiología y parasitología básica y aplicada
Instituto de Investigación al que pertenece	Instituto de Química Biológica, Microbiología y Biotecnología "Marco A. Garrido Malo"
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	BIOBACT / Coordinadora

DEDICATORIA

A mi mamá que en cada etapa de mi vida siempre caminó conmigo de la mano y siempre me alentó a ser una mejor persona; a mi padre por su constante apoyo y muestra de cariño; a mi hermano por ser un segundo padre, así como un gran ejemplo de éxito personal y profesional.

Paola Guadalupe, Vasquez Cervantes

A mi madre porque siempre me apoyó a seguir mis metas, a mi abuelo que es como un padre enseñándome buenos valores, a mis tíos por ser como hermanos mayores para mí y a mi abuelita que sé que desde el cielo guía mi camino para ser una persona de bien.

Juan Antonio, Bullón Palomino

AGRADECIMIENTOS

A nuestra asesora Dra. María Elena Salazar Salvatierra, docente de microbiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, por su apoyo incondicional y consejos durante la realización de la tesis a pesar de las difíciles circunstancias.

A cada miembro del jurado, porque cada consejo y observación fue un gran aporte para poder culminar de manera exitosa el presente trabajo.

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por la educación brindada durante toda nuestra etapa universitaria.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	1
I.1.Planteamiento del problema:	1
I.2.Objetivos.....	3
I.2.1.Objetivo general.....	3
I.2.2.Objetivos específicos.....	3
I.3.Importancia y alcance de la investigación	3
I.4.Limitaciones de la investigación	4
II.MARCO TEÓRICO	5
II.1.Antecedentes del estudio	5
II.1.1.Antecedentes internacionales	5
II.1.2.Antecedentes nacionales	9
II.2.Bases teóricas.....	12
II.2.1.Familia Enterobacteriaceae y su importancia clínica	12
II.2.2.Enterobacterias de importancia hospitalaria	13
II.2.2.1.Género <i>Escherichia</i>	13
II.2.2.2.Género <i>Klebsiella</i>	14
II.2.2.3.Género <i>Proteus</i>	14
II.2.2.4.Género <i>Enterobacter</i>	15
II.2.2.5.Género <i>Citrobacter</i>	15
II.2.2.6.Género <i>Serratia</i>	15
II.2.3.Técnicas de estudio para sensibilidad a antimicrobianos	16
II.2.3.1.Métodos fenotípicos	16
II.2.3.1.1.Disco-placa (Kirby-bauer)	16
II.2.3.1.2.Sinergia del doble disco (método de Jarlier)	16
II.2.3.1.3.Macrodilución.....	17
II.2.3.1.4.Microdilución	17

II.2.3.1.5.Dilución en agar.....	18
II.2.3.2.Métodos bioquímicos	18
II.2.3.2.1.Yodométrico.....	18
II.2.3.3.Métodos genéticos	18
II.2.3.3.1.Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	18
II.2.3.3.2.Electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE)	19
II.2.4.Terapia antimicrobiana.....	20
II.2.5.Antimicrobianos de uso terapéutico en infecciones por enterobacterias	20
II.2.5.1.Betalactámicos	20
II.2.5.2.Penicilinas	21
II.2.5.3.Cefalosporinas.....	22
II.2.5.4.Carbapenemes	23
II.2.5.5.Monobactamas	24
II.2.5.6.Coadyudantes de β -lactámicos: Inhibidores de las betalactamasas	24
II.2.5.7.Fluoroquinolonas	25
II.2.5.8.Aminoglucósidos	26
II.2.5.9.Nitrofuranos	28
II.2.5.10.Sulfonamidas	28
II.2.6.Resistencia bacteriana	28
II.2.7.Mecanismos de resistencia.....	29
II.2.7.1.Resistencia a β -lactámicos	29
II.2.7.2.Resistencia a aminoglucósidos	30
II.2.7.3.Resistencia a sulfonamidas	30
II.2.7.4.Resistencia a fluoroquinolonas.....	31
II.2.8.Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	32
II.2.8.1.Clasificación de BLEE´s.....	32
II.2.8.1.1.Clase A (Grupo 2)	34

II.2.8.1.2.Clase B (Grupo 3)	34
II.2.8.1.3.Clase C (Grupo 1)	35
II.2.8.1.4.Clase D	35
II.2.9.Sistema Mundial de Vigilancia de la resistencia y el uso de los Antimicrobianos (GLASS)	36
II.2.10.Comisión multisectorial de naturaleza permanente	37
II.4. Glosario de términos	38
III.HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	39
III.1.Hipótesis.....	39
IV.MATERIALES Y MÉTODOS	39
IV.1.Área de estudio	39
IV.2.Diseño de investigación	39
IV.3.Materiales y muestra.....	39
IV.4.Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información	39
IV.4.1.Instrumentos de recolección de información	39
IV.4.1.1.Ficha de recolección de datos	39
IV.4.2.Criterios de selección.....	40
IV.4.2.1.Criterios de inclusión.....	40
IV.4.2.2.Criterios de exclusión	40
IV.5.Procedimiento de recolección	40
IV.5.1.Búsqueda de repositorios universitarios.....	40
IV.5.2.Búsqueda de tesis.....	40
IV.6.Análisis estadístico.....	41
V.RESULTADOS	42
V.1.Presentación y análisis de los resultados	42
VI. DISCUSIÓN.....	58
VII. CONCLUSIONES	68

VIII.RECOMENDACIONES.....	69
X. ANEXOS.....	111

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del sitio de acción de los β -lactámicos.	21
Figura 2. Estructura de las penicilinas.....	22
Figura 3. Núcleo cefem (núcleo básico de las cefalosporinas).....	23
Figura 4. Estructura química de carbapenem	23
Figura 5. Estructura química de aztreonam	24
Figura 6. Estructuras de inhibidores de betalactamasas	24
Figura 7. Estructura base de quinolonas.....	25
Figura 8. Estructura de la estreptomicina.....	27
Figura 9. Mecanismo de acción de aminoglucósidos en bacterias.	27
Figura 10. Enterobacterias más estudiadas en las tesis durante el período 2010-2020.....	42
Figura 11. Enterobacterias BLEE más estudiadas en las tesis durante el período 2010- 2020.	43
Figura 12. Procedencia de las tesis según departamentos durante el periodo 2010-2020.....	44
Figura 13. Frecuencia de enterobacteria según muestra de origen durante el periodo 2010- 2020.....	45
Figura 14. Tipo de resistencia a antimicrobianos en enterobacterias reportado en tesis peruanas durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.	47
Figura 15. Porcentaje de tesis que estudiaron BLEEs, durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.....	48
Figura 16. Porcentaje de tesis que estudiaron fenotípicamente la producción de BLEEs durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.	49
Figura 17. Genes de resistencia reportados en tesis peruanas durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.	50
Figura 18. Resistencia de cepas de <i>Escherichia coli</i> a antimicrobianos en.....	51
tesis peruanas durante el período 2010-2020	51

Figura 19. Resistencia de cepas de <i>Escherichia coli blee</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.	52
Figura 20. Resistencia de cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020	53
Figura 21. Resistencia de cepas de <i>Klebsiella pneumoniae blee</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.	54
Figura 22. Resistencia de cepas de <i>Proteus mirabilis</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.	55
Figura 23. Resistencia de cepas de <i>Proteus mirabilis blee</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.	56
Figura 24. Resistencia de cepas de <i>Enterobacter spp blee</i> a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Géneros y especies de la familia Enterobacteriaceae más asociados a infecciones.....	13
Tabla 2. Lugar de acción de los fármacos antibacterianos.	20
Tabla 3. Esquema de clasificación y representantes de enzimas betalactamasas de espectro extendido.....	33
Tabla 4. Centros de atención de salud estudiados durante el período 2010-2010...	46
Tabla 5. Pacientes estudiados según género durante el período 2010-2020.	46

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°1: Lista de Universidades del Perú según SUNEDU 2020	111
ANEXO N°2: Ficha de recolección de datos de tesis	115
ANEXO N°3: Enterobacterias más estudiadas durante el período 2010-2020. ...	116
ANEXO N°4: Departamentos de donde procedieron las cepas de enterobacterias.	118
ANEXO N°5: Muestras de las que se aisló enterobacterias	119
ANEXO N°6: Mecanismo de resistencia encontrada.....	120
ANEXO N°7: Enzimas asociadas a la resistencia bacteriana de enterobacterias en tesis del 2010 al 2020	122
ANEXO N°8: Frecuencia de enzimas asociadas a la resistencia bacteriana de enterobacterias en tesis del periodo 2010-2020.....	123
ANEXO N°9: Genes de resistencia en las tesis del periodo 2010-2020	124
ANEXO N°10: Frecuencia de genes de resistencia aislados en enterobacterias en tesis del 2010 al 2020	125
ANEXO N° 11: Resistencia detallada de <i>Escherichia coli</i> en tesis del 2010 al 2020	126
ANEXO N°12: Resistencia detallada de <i>Escherichia coli</i> blee en tesis del 2010 al 2020	128
ANEXO N°13: Resistencia detallada de <i>Klebsiella pneumoniae</i> en tesis del 2010 al 2020	130
ANEXO N°14: Resistencia detallada de <i>Klebsiella pneumoniae</i> blee en tesis del 2010 al 2020	132
ANEXO N°15: Resistencia detallada de <i>Proteus mirabilis</i> en tesis del 2010 al 2020	133
ANEXO N°16: Resistencia detallada de <i>Proteus mirabilis</i> blee en tesis del 2010 al 2020	134
ANEXO N° 17: Resistencia detallada de <i>Enterobacter spp</i> blee en tesis del 2010 al 2020	135

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

AmpC: Serin-betalactamasa del grupo 1

ATCC: American Type Culture Collection

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CTX-M: Enzima hidrolítica BLEE que no afecta a la ceftazidima

ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*

ESSALUD: Seguro social de salud

GLASS: Sistema mundial de vigilancia de la resistencia y el uso de los antimicrobianos

ICMSF: International Commission on Microbiological Specifications for Foods

IMP: Imipenem

INS: Instituto Nacional de Salud

ITU: Infección del tracto urinario

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa

LPS: Lipopolisacárido

MBL: Metallo-betalactamasas

NAMRU: Unidad de Investigación Médica Naval.

NMD: Nueva Dehli metalo-beta-lactamasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

QRDRs: Regiones determinantes de la resistencia a quinolonas

RAM: Resistencia a los antimicrobianos

RQMP: Resistencia a quinolonas mediada por plásmidos

SHV: Variable sulfhidrilo

TEM: Temoniera

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UPEC: Escherichia coli uropatógena.

VIM: Metallo-betalactamasa codificada por el integrón de Verona

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de las tesis de universidades peruanas realizadas durante el período 2010-2020 relacionadas a la resistencia de enterobacterias a los antimicrobianos. **Metodología:** El presente estudio es de tipo, observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se recolectaron tesis disponibles en repositorios de universidades públicas y privadas, cuyos resultados contenían análisis epidemiológicos sobre enterobacterias de importancia clínica, resistencia antimicrobiana, determinación de gen(es) relacionado(s) a la resistencia antimicrobiana. Los datos se ingresaron a fichas en Microsoft Excel versión 2013 para la construcción de tablas y gráficos con información de especies estudiadas, muestra de procedencia, origen de cepas, perfil de resistencia. **Resultados:** Se seleccionaron 237 tesis en las cuales *Escherichia coli* 96,62% (229/237), *Klebsiella pneumoniae* 64,14% (152/237), *Proteus mirabilis* 32,49% (77/237) y *Enterobacter spp.* 20,68% (49/237) fueron las enterobacterias de mayor frecuencia. La producción de BLEE fue el principal mecanismo de resistencia reportado 94,12% (96/102), seguido por la producción de carbapenemasas 3,92% (4/102), además 4 tesis (1,69%) realizaron pruebas fenotípicas de detección enzimática encontrándose 100% de frecuencia de estudio de la enzima AmpC; solo 4 tesis (1,69%) detectaron genes responsables de la resistencia antimicrobiana, el principal determinado fue *bla*_{CTX-M}, con 100% de frecuencia de estudio. **Conclusiones:** *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las enterobacterias reportadas con mayor frecuencia, se reportaron 4 mecanismos de resistencia (producción de BLEE, BLEA, carbapenemasas y mcr-1), se reportó que produjeron AmpC y expresaron el gen *Blactx-M*, además mostraron un perfil de resistencia a penicilinas, quinolonas, cefalosporinas, sulfonamidas y con sensibilidad a carbapenémicos y aminoglucósidos.

Palabras clave: Enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido, resistencia antimicrobiana.

SUMMARY

Objective: To carry out a systematic review of the theses of Peruvian universities carried out during the period 2010-2020 related to the resistance of Enterobacteriaceae to antimicrobials. **Methodology:** The present study is of type, observational, descriptive, retrospective and cross-sectional. Theses available in repositories of public and private universities were collected, the results of which contained epidemiological analyzes on clinically important Enterobacteriaceae, antimicrobial resistance, determination of gene (s) related to antimicrobial resistance. The data were entered into files in Microsoft Excel version 2013 for the construction of tables and graphs with information on the studied species, sample of provenance, origin of strains, resistance profile. **Results:** 237 theses were selected in which *Escherichia coli* 96,62% (229/237), *Klebsiella pneumoniae* 64,14% (152/237), *Proteus mirabilis* 32,49% (77/237) and *Enterobacter spp.* 20,68% (49/237) were the most frequent Enterobacteriaceae. The production of ESBL was the main mechanism of resistance reported 94,12% (96/102), followed by the production of carbapenemases 3,92% (4/102), in addition 4 theses (1,69%) performed phenotypic tests of enzymatic detection finding 100% study frequency of the AmpC enzyme; only 4 theses (1,69%) detected genes responsible for antimicrobial resistance, the main one determined was bla CTX-M, with 100% study frequency. **Conclusions:** *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the most frequently reported Enterobacteriaceae, 4 resistance mechanisms were reported (production of ESBL, ESBL, carbapenemases and mcr-1), it was reported that they produced AmpC and expressed the BlaCTX-M gene, they also showed a profile of resistance to penicillins, quinolones, cephalosporins, sulfonamides and with sensitivity to carbapenems and aminoglycosides.

Key words: Enterobacteriaceae, extended spectrum beta-lactamases, antimicrobial resistance.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Planteamiento del problema:

En los últimos años se evidenció un aumento en la incidencia de infecciones producidas por bacterias gramnegativas que incluyen principalmente a Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, relacionándose directamente con el aumento de resistencia bacteriana a los antimicrobianos, debido a diversos factores como la deficiente infraestructura (acceso a saneamiento y agua potable), bajo gasto público en atención médica, uso indiscriminado de antibióticos, ausencia de sistemas de vigilancia para control y prevención de infecciones y, empleo de antimicrobianos en animales cuyo destino es de alimentación del ser humano. Además la rápida propagación de mecanismos de resistencia expresados por genes de la familia Enterobacteriaceae dentro y fuera de los hospitales, principalmente la resistencia por betalactamasas, debido a que muchos de estos microorganismos portan genes adicionales transmitidos por plásmidos activos contra otras clases de antibióticos que las convierte en bacterias resistentes a múltiples fármacos provocando el fracaso terapéutico de antimicrobianos de reserva (carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación), representando a nivel mundial un problema de salud pública^{1,2,3} y causando preocupación en los países de América Latina, dentro los cuales se encuentra el Perú. Se proyecta que para el año 2050 a nivel mundial habría una tasa de fallecimiento de 10 millones de personas por año a causa de la resistencia antimicrobiana. La familia Enterobacteriaceae está conformada por bacilos gramnegativos, los cuales tienen una amplia distribución como microbiota intestinal de humanos y animales, así como en el agua, suelo y plantas.⁴

Asimismo, un grupo de bacterias de la familia Enterobacteriaceae se encuentran incluidas dentro de los patógenos de prioridad crítica y alta, basado en la necesidad de producción de nuevos antibióticos a nivel mundial como dio a conocer la OMS⁵. A nivel mundial la OMS propuso un plan de acción para combatir la resistencia antimicrobiana, trazando los siguientes objetivos: “Mejorar el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación, formación efectiva y la concientización al respecto” además “Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación” tanto

en humanos, como animales y a través de los alimentos y agua; los que se consideran muy importantes para así crear nuevas herramientas, directrices y reglamentos para combatir la resistencia a antimicrobianos. “El sistema mundial de vigilancia de la resistencia y el uso de los antimicrobianos” (GLASS), fundada por la OMS, en el cuarto informe publicado el 2021 da a conocer que 109 países y territorios de todo el mundo se han inscrito; dentro de los cuales se encuentra Perú, inscrito en agosto del 2019, sin embargo, aun no hay datos de la vigilancia de antimicrobianos y resistencia antimicrobiana.^{6,7}

La “Comisión multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos” así como diversas publicaciones de grupos de investigación particulares reportan que en la actualidad las cepas de enterobacterias provenientes de distintos centros de salud poseen cada vez mayor nivel de resistencia frente a antimicrobianos de diversos grupos farmacológicos, a su vez también han reportado algunos genes codificantes de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Por lo tanto, se considera necesario e importante realizar una síntesis de los estudios relacionados a la resistencia antimicrobiana de enterobacterias, a saber, la evidencia sistemática disponible en las universidades del Perú con la finalidad de tener al alcance el conocimiento científico aportado por las mismas, para poder así cumplir con los objetivos del GLASS.^{8,9,10}

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo general

Realizar una revisión sistemática de las tesis de universidades peruanas realizadas durante el período 2010-2020 relacionadas a la resistencia de enterobacterias a los antimicrobianos.

I.2.2. Objetivos específicos

1. Identificar las enterobacterias más estudiadas y su importancia relacionada a la salud pública.
2. Analizar los mecanismos de resistencia determinados por pruebas fenotípicas
3. Identificar los genes asociados a mecanismos de resistencia.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

La preocupación frente al aumento de la resistencia a diversos grupos de antimicrobianos en enterobacterias se manifiesta en los diferentes trabajos de investigación nacionales e internacionales, y en diversas entidades en el área de salud, como el INS a través de la “Comisión multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos”.

Además existe la ausencia de estudios que integren los aspectos más relevantes de investigaciones producidas en las universidades del Perú frente a la resistencia a los antimicrobianos en enterobacterias, por ello se propuso en este estudio realizar una revisión sistemática de los aportes científicos de universidades peruanas con el fin de consolidar información acerca de las metodologías empleadas, las poblaciones de estudio con mayor frecuencia, las bacterias estudiadas, la resistencia de las mismas frente a antimicrobianos, los genes que las causan, entre otros y poner al alcance de la comunidad científica la información evidenciada, siguiendo de esta forma una de las recomendaciones de la OMS que es el reforzamiento de conocimientos de la base científica, mencionado en su Plan de Acción Mundial sobre resistencia antimicrobianos.⁷

I.4. Limitaciones de la investigación

El presente trabajo tuvo como limitación el acceso restringido de algunas tesis de diferentes universidades. Por lo que la presente investigación es la síntesis de todas las tesis que han estado disponibles o con acceso libre en los repositorios de universidades públicas y privadas de acuerdo a la lista oficial de universidades del Perú publicada por la Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria (SUNEDU) en 2020.

Otra limitación que se tuvo fue la falta de revisiones sistemáticas previas a nivel nacional, que hubiera permitido dar información de la evidencia científica producida por universidades respecto a la evolución de la resistencia a antimicrobianos por enterobacterias en Perú, con la finalidad de establecer comparaciones y pautas para futuras revisiones que se puedan dar, sin embargo, los estudios a nivel internacional permitieron establecer los objetivos y metodología.

Además, al realizar la síntesis de resultados de las tesis seleccionadas, se evidenció que no se había establecido una metodología o protocolo para estudios de resistencia antimicrobiana a nivel nacional, debido a ello los trabajos de investigación no presentan sus resultados de manera uniforme. Por lo que se siguió un enfoque basado en la búsqueda y síntesis de resultados que permitieran lograr los objetivos establecidos.

Sin embargo, los resultados que se presentan pretenden reflejar la situación actual real de la resistencia antimicrobiana de Enterobacteriaceae a nivel nacional.

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Antecedentes del estudio

II.1.1. Antecedentes internacionales

Gupta et al.⁸ reportaron que la flora intestinal se ha convertido en un reservorio de microorganismos resistentes a antibióticos luego de la identificación de Enterobacteriaceae en 207 muestras fecales de individuos aparentemente sanos de una comunidad del Norte de India, de las cuales se detectaron que 70,5% de los Enterobacteriaceae tenían resistencia a los antibióticos en la comunidad y 2,4% multidrogoresistentes detectándose BLEE, carbapenemasas y metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi.

En la búsqueda sistemática de estudios observacionales en el período 2002-2014 realizada por Luna et al.⁹ se determinó que las bacterias gramnegativas fueron los agentes infecciosos predominantes en América Latina y el Caribe, y entre los patógenos con mayor prevalencia se encontró *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* causantes de >50% de infecciones en UCI. Además, señalaron como factores de riesgo la terapia antimicrobiana previa o inapropiada, también se hizo hincapié sobre la importancia de implementar técnicas más discriminatorias para determinar la susceptibilidad, dado el aumento exponencial de bacterias que albergan BLEE, KPC y metalo-betalactamasas con la finalidad de dar al médico un perfil de resistencia antimicrobiana que pueda guiar la terapia.

El nivel de expresión de genes que codifican metilasa del ARNr 16 S es alto como lo informan Yeganeh et al.¹¹ en un estudio realizado el 2014 en 307 aislados clínicos de Enterobacteriaceae de 5 hospitales al noroeste de Irán, para determinar el nivel de resistencia a aminoglucósidos en el que se reporta que 71,7% de los aislamientos son resistentes a aminoglucósidos, de los cuales 40 aislamientos fueron positivos para genes metilasa, además 60% de estos mostraron alta resistencia (CMI ≥512 mg/ml a amikacina y kanamicina; y MIC≥128 mg / mL para gentamicina y tobramicina).

García et al.¹² realizaron la detección de genes de resistencia presentes en cepas de enterobacterias recolectadas el 2014 de pacientes de diferentes servicios del

Hospital Universitario de Cumana en Venezuela, y reportaron a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* como los microorganismos aislados con mayor frecuencia revelando elevadas cifras de resistencia a ciprofloxacina con 67,2% y 56% respectivamente, también presentaron elevados porcentajes de resistencia a β -lactámicos, mientras que los aminoglucósidos y carbapenémicos se mostraron como una buena opción terapéutica.

Además, el resultado de la PCR reveló la presencia de los genes qnrA y qnrB, siendo este último el más predominante en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que qnrA solo se encontró en una cepa de *Proteus vulgaris* lo que demuestra que estos genes pueden tener una amplia distribución entre diferentes géneros bacterianos.¹³

Kaye et al.¹⁴ en el 2015 realizó una revisión de la epidemiología, factores de riesgo y mecanismo de resistencia antimicrobiana de los microorganismos gramnegativos en centros de atención hospitalaria de Estados Unidos, en el que se estimó que hasta 2 millones de pacientes desarrollan una infección bacteriana anualmente, de las cuales 26 000 casos se reportaron por causa de enterobacterias productoras de BLEE y de ellos se produjeron 1700 muertes, mientras que 9300 casos de infección fueron causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, de los cuales se produjeron 610 muertes, además se reportaron las enzimas BLEE clase A, incluidas las tipo TEM, SHV y CTX-M como principales causas de resistencia a cefalosporinas y la diseminación de Enterobacteriaceae productora de enzima KPC como causa de resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos.

El 2016 la OPS lanzó una alerta epidemiológica sobre “la detección de microorganismos con mecanismos de resistencia a la colistina a través de plásmidos mcr-1, aislados en animales y humanos”. La identificación de este gen se dio el 2014 en aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en China en muestras de carne cruda, animales y pacientes hospitalizados con infección, además se ha reportado en diferentes países del continente Americano entre el 2015 y 2016 como Canadá, EEUU, Brasil, Colombia y Argentina donde se encontraron que entre los aislados en los que se detectaba el gen mcr-1 no existía

relación genética, siendo el mecanismo de transferencia bacteriana el demostrado.¹⁵

Bryce et al.¹⁶ reportaron luego de una revisión sistemática la prevalencia de resistencia a antibióticos en infecciones urinarias causadas por *Escherichia coli* a partir de aislados bacterianos del tracto urinario de niños, y encontraron que en los estudios de países fuera de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) presentaron porcentajes significativamente mayores de resistencia a antibióticos siendo 26,4% más para ampicilina, 52,1% amoxicilina con ácido clavulánico, 24,7% ciprofloxacino y 15,7% nitrofurantoína con respecto a los países dentro de la OCDE, considerándose la disponibilidad de antibióticos sin receta como una posible explicación originando que algunos de los antibióticos mencionados resulten ineficaces en tratamientos de primera línea en infecciones del tracto urinario.

Vieira et al.¹⁷ luego de realizar una búsqueda bibliográfica que incluía estudios procedentes de 11 países de América Latina obtuvieron 61 artículos de los cuales la mayoría reportó presencia de genes PMQR entre enterobacteriales aislados de muestras de animales y humanas durante el 2013-2016, se determinó con respecto a las mutaciones cromosómicas, que hubo predominio de aquellas que involucran a *gyrA* (34,4%), *par C* (26,2%) y las menos frecuentes fueron *parE* (4,9%) y *gyrB* (1,6%). Además, se encontró que el patógeno más frecuentemente reportado como portador del gen PMQR fué *Escherichia coli* con 65,6%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* (39,3%), *Enterobacter cloacae* (24,6%), *Salmonella spp.* (22,9%), *Klebsiella oxytoca* (13,1%), *Citrobacter freundii* (13,1%) y *Proteus mirabilis* (11,5%).

Sin embargo, las infecciones de tracto urinario se han asociado con otros géneros de Enterobacteriaceae como: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Kluyvera* y *Morganella*, de las cuales según lo reportado el 2018 por Lyonga et al.¹⁸ a partir del análisis de cepas aisladas de muestras de orina de pacientes internos y externos de un Hospital de Camerún, utilizando el método de difusión en disco de Kirby Bauer, se obtuvo que 28% de 207 aislamientos fue resistente a todas las quinolonas: 29% a ciprofloxacina, 30,4% a norfloxacina y 29,5% a moxifloxacina. Además, se evidencio que especies de

Escherichia fueron más resistentes entre los pacientes hospitalizados mientras que entre los pacientes ambulatorios, *Klebsiella* fue la más resistente.

El impacto de una intervención como la revisión de las prescripciones médicas de antibióticos antes de la dispensación por el departamento de farmacia, es una estrategia que permite lograr una disminución significativa de la resistencia bacteriana tal como lo reportaron Hernández et al.¹⁹ en Colombia siendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

II.1.2. Antecedentes nacionales

A partir de una revisión sistemática en el 2012, García et al.²⁰ mencionaron que en América Latina la resistencia a cefalosporinas mostró un aumento el aumento especialmente por enterobacterias que producen, sin embargo, señalaron que entre los estudios internacionales ninguno incluyó centros del Perú.

Las infecciones del tracto urinario afectan las vías urinarias tanto bajas como altas, causando desde cistitis hasta pielonefritis. Entre los factores de virulencia que facilitan la colonización e invasión del endotelio del tejido urinario por *Escherichia coli* uropatógena se encuentran las adhesinas “*fimH*, *Dr/afa*, *M FIC*, *S*, *Sfa*” haciendo que este patógeno sea responsable del 85% de cistitis aguda en humanos, Matta et al.²¹ luego de un análisis genético, a partir de 75 aislamientos urinarios pediátricos recolectados entre 2012-2013 de *Escherichia coli* BLEE de pacientes pediátricos, reportaron que 98,7% poseían el gen *fimH* y 8% el gen *afa*.

Colquecahua et al.²² a través de un estudio observacional a partir de la recolección y análisis de 235 muestras fecales provenientes de consulta externa y emergencia procedentes del Hospital del Niño, aislaron 64,2% de enterobacterias productoras de BLEE y *Escherichia coli* representaba 86,1% de casos, *Klebsiella pneumoniae* 7,9%, además con respecto a la susceptibilidad 88,7% de los aislamientos presentaba una corresponsencia a quinolonas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetropin-sulfametoxazol y cloranfenicol.

Escherichia coli es el patógeno más común que causa infecciones del tracto urinario tal como lo reporta Remenik et al.²³ al realizar un análisis retrospectivo de pacientes con ITU de una clínica en Lima durante el período 2016-2017, el cual comprendió 1405 cultivos positivos, de los cuales *Escherichia coli* fue el más frecuente (85,41%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (4,48%). Además de todos los cultivos positivos a BLEE, 92,1% correspondieron a *E. coli* y 5,7% a *K. pneumoniae*.

A partir de 1027 urocultivos provenientes de un centro de salud privado de Lima, Ugarte et al.²⁴ detectaron el gen *mcr-1* en 7 aislados de *Escherichia coli* resistentes a colistina.

Falconi et al.²⁵ reportaron a partir de 85 casos de bacteriemias por enterobacterias que hubo mayor frecuencia de las infecciones por *Escherichia coli* (50,5%), seguida por *Klebsiella pneumoniae* (29,4%), además se determinó que la mayor parte de las infecciones sistémicas fueron de origen urinario (49,4%) e intraabdominal (12,9%).

Sacsquispe et al.²⁶ publicaron un reporte de los genes *bla_{KPC}* y de metalobetalactamasas (*bla_{NMD}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*) detectados por PCR, en 12 hospitales del Perú, se incluyeron cepas resistentes a carbapenémicos (imipenem, meropenem o ertapenem); de las cuales 83 cepas fueron portadoras de carbapenemasas, además 31,3% fueron portadores de gen *bla_{KPC}*, 67,5% fueron portadores del gen *bla_{NMD}* y 1,2% portador del gen *bla_{IMP}* en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*.

Los métodos fenotípicos recomendados por el CLSI y que son los más comúnmente usados en Perú para la vigilancia de resistencia bacteriana son el descrito por Kirby-Bauer y la determinación de la concentración mínima inhibitoria *Escherichia coli* causa infecciones intestinales y extraintestinales, la patogenicidad se da principalmente por el grupo *Escherichia coli* diarreogénica, Quino et al.²⁷ en un análisis bioinformático de las secuencias genómicas obtenidas, a partir de 14 aislados recuperados por el INS de pacientes que presentaron enfermedad diarreica aguda, reportó que 9 genomas presentaron gen AmpC; 44,44% tenían el gen *bla_{TEM1}*, y solo 11,11% portaba el gen *bla_{CTX-M-15}*, también hubo presencia de genes *gyrA*, *qnrS1* y *qnrB10*, responsables de la resistencia a quinolonas.

La detección fenotípica de carbapenemasas se convierte en un reto cuando las enterobacterias poseen otros mecanismos de resistencia, como BLEE, cefalosporinas tipo AmpC cromosómico o plasmídico que enmascara la presencia de carbapenemasas. Para la detección de KPC, existen métodos como ensayo Carba NP, disco combinado de hodge modificado (MHT), método combinado de inactivación de carbapenémicos y PCR. Diaz et al.²⁸ a partir de muestras de orina y sangre aislaron *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, cefalosporinas de última generación, monobactam y aminoglucósidos, los cuales fueron confirmados con los métodos mencionados.

El mismo año Yauri et al.²⁹ analizaron la presencia de genes de resistencia por PCR a partir de 165 aislamientos de enterobacterias patógenas que producen BLEE, en cepas de *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. ozaenae* y *K. oxytoca* de pacientes hospitalizados del INEN, detectándose 15,2% positivos para *mcr-1*; 12,1% presentándose de manera predominante en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Además, los portadores del gen mostraron resistencia a fluoroquinolonas y gentamicina.

La aparición de resistencia a colistina en aislados clínicos de fundamento a la necesidad de la implementación de estudios que realicen epidemiología a nivel molecular a nivel nacional.

II.2. Bases teóricas

II.2.1. Familia Enterobacteriaceae y su importancia clínica

Es un grupo grande y taxonómicamente diverso de bacterias gramnegativas en forma de bastoncillo dentro de la clase Gammaproteobacteria y orden Enterobacteriales.³⁰

Los miembros de esta familia son de tamaño intermedio (0,3 a 1,0 x 1,0 a 6,0 μm). Pueden crecer de forma aerobia o anaerobia de manera rápida tanto en medios selectivos como no selectivos, se caracterizan por ser fermentadores de glucosa, reducir nitratos y ser catalasa-positivos.³¹

La mayoría de enterobacterias son móviles debido a que son rodeados por flagelos (peritricos), a excepción de algunos géneros como *Klebsiella*, *Shigella* y *Yersinia*.³²

Las enterobacterias pueden producir infecciones debido a los factores de virulencia favorecen su invasión y resistencia a las defensas del huésped, pueden ser: biopelículas, cápsula, membrana externa, flagelos, enzimas, toxinas.^{31,33}

Se clasifican en 52 géneros y aproximadamente en 290 especies³⁴, es uno de los grupos con mayor diversidad taxonómica, incluyen bacterias de alta importancia a nivel médico debido a que hay bacterias patógenas capaces de causar procesos infecciosos y enfermedades transmitidas por alimentos, su tratamiento se complica debido a la creciente prevalencia de BLEE dentro del grupo y aparición de cepas productoras de carbapenemasas.³⁵

Dentro de las especies y géneros que son patógenos humanos más comunes y con mayor frecuencia tenemos³⁶:

Tabla 1. Géneros y especies de la familia Enterobacteriaceae más asociados a infecciones.

Géneros	Especies
<i>Citrobacter</i>	<i>feundii, koseri</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae, aerogenes</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli, albertii</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae, oxytoca</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis, vulgaris</i>
<i>Serratia</i>	<i>Marcences</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenterii, flexneri, sonnei, boydii</i>
<i>Yersinia</i>	<i>pestis, enterocolitica, pseudotuberculosis</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Entérica</i>

Fuente: Adaptado de Rock et al³⁶.

II.2.2. Enterobacterias de importancia hospitalaria

II.2.2.1. Género *Escherichia*

Escherichia coli, bacilo gramnegativo, no formador de esporas, capaz de desarrollarse en ausencia o presencia de oxígeno puede crecer en medios selectivos como McConkey además produce indol a partir de triptófano, útil para identificarlo.³⁶

Es un habitante comensal común del tracto gastrointestinal y uno de los patógenos más importantes en los seres humanos, siendo la causa más común de infecciones en el torrente sanguíneo y de tracto urinario. *E. coli* puede encontrarse frecuentemente con una alta frecuencia en el tracto genital de la mujer causando colonización vaginal o endocervical; así como infecciones en mujeres embarazadas, intraamniótica y puerperal, neonatales, precoz y sepsis neonatal tardía.³⁷

Las diferentes cepas de *Escherichia coli* pueden definirse por los antígenos encontrados en su superficie celular, como el antígeno O, en la membrana externa; antígeno H, derivado del flagelo bacteriano y el antígeno K, derivado de las cápsulas de polisacárido que lo envuelve.³⁸

II.2.2.2. Género *Klebsiella*

Especies de *Klebsiella* se encuentran de manera ubicua en la naturaleza lo que incluye animales, plantas y humanos.

Klebsiella pneumoniae es una bacteria gramnegativa, que se considera oportunista ya que causa infecciones en individuos hospitalizados o inmunodeprimidos. En los seres humanos se concentra en el tracto gastrointestinal y nasofaringe a través de los cuales pasan a la circulación sanguínea y otros tejidos para luego causar infección en las cuales se incluyen las del tracto respiratorio, tracto urinario y del torrente sanguíneo.

Son la segunda causa principal de infecciones al torrente sanguíneo después de *Escherichia coli*.^{39,40}

Las infecciones urinarias asociadas a dispositivos médicos como catéteres posiblemente se dan porque *Klebsiella pneumoniae* tiene la capacidad de formar biopelículas mediados por adhesinas fimbriales.⁴¹

II.2.2.3. Género *Proteus*

El género *Proteus* incluye bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, heterotróficos y proteolíticos con capacidad de fermentar maltosa e incapacidad de fermentar lactosa, son patógenos oportunistas en humanos, aislados de orina, heridas y otras fuentes clínicas.

El género consta de 5 especies y 3 genomoespecies de *Proteus hauseri*. Causan infecciones principalmente en personas con sistema inmune deteriorado siendo en su mayoría de tracto urinario ascendentes que son relacionados a la presencia de catéteres. Además, *Proteus spp.* son las prevalentes, aisladas en cálculos vesicales y renales (aproximadamente 70%), siendo 80-90% causadas por *Proteus mirabilis*, caracterizado por su producción de ureasa, posee una motilidad de enjambre y capacidad de auto-alargarse y secretar un polisacárido al entrar en contacto con superficies sólidas. Los flagelos le permiten moverse, permitiéndole su colonización y capacidad de formar biopelículas.^{42,43}

Las especies del género *Proteus* también liberan endotoxinas cuando invaden el torrente sanguíneo; desencadenando respuestas inflamatorias del hospedador que pueden resultar en sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que es una afección grave asociada con 20-50% de mortalidad.⁴⁴

II.2.2.4. Género *Enterobacter*

El género *Enterobacter* son capaces de desarrollarse en ausencia o presencia de oxígeno que no formadoras de esporas, son móviles y sus flagelos les permiten formar biopelículas, exportar proteínas y adhesión, su género incluye 22 especies. Se encuentran comúnmente en agua, aguas residuales, suelo, plantas o heces de animales, son comensales naturales de la microbiota intestinal humana y animal. Poseen resistencia a cefalosporinas de tercera generación.⁴⁵ *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* son oportunistas, están implicados en infecciones nosocomiales, en UCI especialmente los que se encuentran con ventilación mecánica, donde afectan a pacientes inmunodeprimidos como neonatos, prematuros, con diabetes mellitus, quemaduras, traumatismos o tratamiento con inmunosupresores.⁴⁶

Pese a que *E. cloacae* es aislado frecuentemente a partir de muestras clínicas y que expresa mayor resistencia a β -lactamasas y carbapenemasas, *E. aerogenes* conduce fácilmente un shock séptico en pacientes infectados, asociándose a una mayor mortalidad (39% pacientes).⁴⁷

II.2.2.5. Género *Citrobacter*

Son bacilos anaerobios facultativos, consta de 13 especies, entre las cuales *Citrobacter freundii* y *Citrobacter koseri* se asocian frecuentemente a infección en humanos.⁴⁸ Se encuentran en el agua, suelo, alimentos y tracto gastrointestinal de humanos y animales. Causan afecciones tanto en la comunidad como en hospital, afectan principalmente a recién nacidos (meningitis, abscesos cerebrales), pacientes geriátricos o inmunodeprimidos (infecciones de tracto urinario, intraabdominales, heridas, neumonía o bacteriemias).⁴⁹

Citrobacter freundii se asocia a diarrea debido a que posee toxinas similares a Shiga. Su resistencia ha incrementado, algunas cepas producen BLEE, AMPc y carbapenemasas, además poseen resistencia a quinolonas, aminoglucósidos.⁵⁰

II.2.2.6. Género *Serratia*

Su género comprende al menos 14 especies y 2 subespecies. *Serratia marcescens* es una bacteria móvil, su hábitat común es el agua, suelo, los animales, insectos y plantas. Muestra una virulencia baja, causa infecciones nosocomiales en pacientes gravemente inmunodeprimidos, particularmente en servicios de UCI,

especialmente neonatales, en las cuales pueden manifestar colonizaciones asintomáticas hasta queratitis, conjuntivitis, infecciones de tracto urinario, neumonía, sepsis infecciones del torrente sanguíneo, incluida la endocarditis.

Posee una resistencia intrínseca, debido a que portan determinantes genéticos cromosómicos y codificados por plásmidos que especifican la resistencia a antibióticos de espectro extendido, ya que poseen betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y metalo-betalactamasa (MBL).^{51,52}

II.2.3. Técnicas de estudio para sensibilidad a antimicrobianos

II.2.3.1. Métodos fenotípicos

II.2.3.1.1. Disco-placa (Kirby-bauer)

Método recomendado por la CLSI para la determinación de sensibilidad a antimicrobianos. Consiste en colocar discos de papel impregnados con una solución estandarizada del antibiótico sobre la superficie de un medio sólido (Mueller-Hinton) inoculado superficialmente previamente con una suspensión del microorganismo. El antibiótico difunde radialmente sobre el agar formando un gradiente de concentración, pudiendo presentarse un halo de inhibición alrededor de los discos tras un tiempo de incubación de 18 a 24 horas. El diámetro del halo se relaciona al grado de sensibilidad del microorganismo, este es medido en milímetros (mm) con la ayuda de una regla o vernier.

Mediante este método no se puede obtener el valor de la CMI, por lo que se sugiere contrastarlo usando cepas cuyas CMI sean conocidas y obtenidas por distintos métodos (ej. método de dilución), luego se realiza una recta de regresión y se extrapolan los resultados. El CLSI estableció categorías que permiten interpretar las lecturas de los halos de inhibición como: resistente (R), Intermedio (I) o sensible (S).^{53,54}

II.2.3.1.2. Sinergia del doble disco (método de Jarlier)

Este método consiste en ubicar un disco de amoxicilina/ácido clavulánico en proporción de 20/10 ug/ml en la parte central de la placa que contiene agar Mueller-Hinton a 30 mm de una cefalosporina de amplio espectro. Si se observa sinergismo entre alguna de las cefalosporinas y la amoxicilina/ácido clavulánico se evidencia la síntesis de BLEE.⁵⁵

II.2.3.1.3. Macrodilución

El método consiste en exponer a los microorganismos a diferentes concentraciones del antimicrobiano, en diluciones a la mitad y observar el crecimiento para determinar el CMI.

El inóculo bacteriano preparado debe contener una concentración 10^5 - 10^6 UFC/mL. Debe prepararse una serie de tubos a los que se añaden 0,5 mL de caldo de cultivo Mueller-Hinton, además se agregan suplementos de acuerdo a la necesidad del microorganismo, su pH deberá estar ajustado con Ca^{++} y Mg^{++} sin el antimicrobiano en estudio, al primer tubo se agrega 0,5 mL de una dilución del antimicrobiano y se mezcla, luego se transfiere 0,5 mL de esta mezcla al siguiente tubo, este proceso debe ser repetido la cantidad de veces como diluciones deseen estudiarse, se debe eliminar 0,5 ml del último tubo, deberá haber un tubo control el cual solo se encuentre con el medio de cultivo. Se añade 0,5 mL del inóculo a todos los tubos e incubar a $35^{\circ}C$ por un periodo de 24 horas. Se debe tener en cuenta que para cada dilución se deberán utilizar pipetas diferentes.

La CMI es la concentración más baja del agente antimicrobiano que inhibe completamente el crecimiento del microorganismo detectado en los tubos por observación directa.^{56,57}

II.2.3.1.4. Microdilución

Este método permite una gran reducción de la cantidad de material utilizado y una realización más eficiente. Se realiza en una placa que contiene aproximadamente 96 pocillos, el volumen final por pocillo es de 100 μ L, un pocillo sirve como control positivo (caldo más inóculo) y otro de control negativo (solo caldo). Se realiza la preparación del antimicrobiano y sus diluciones seriadas con el medio Mueller-Hinton, según las diluciones que se quieran evaluar, se adiciona 10 μ L a los pocillos. El inóculo es preparado partiendo de una suspensión de 0,5 en la escala de MacFarland, la turbidez del cultivo es ajustada con el medio Muller-Hinton hasta obtener una concentración final de $3-5 \times 10^5$ CFU/mL. Se dispensa con ayuda de una pipeta multicanal 90 μ L de la suspensión diluida en los pocillos. Se dejan incubar por un periodo de 16-29 horas, luego se revisa el control de crecimiento en cada pozo, la lectura puede realizarse por turbidimetría, por absorbancia con resazurina o por fluorescencia.⁵⁸⁻⁶¹

II.2.3.1.5. Dilución en agar

Es un sistema de inoculación múltiple en el cual se preparan placas de agar con diferentes concentraciones del antimicrobiano, este método permite inocular un gran número de microorganismos. El proceso consiste en preparar un medio de cultivo según las necesidades nutritivas del microorganismo controlando que la temperatura del medio no sea alta a fin de que una vez incorporado el antibiótico, éste no pierda su actividad. Generalmente las placas petri son llenadas con 20 mL del medio y antimicrobiano (en proporción de 18 mL de medio y 2mL de antimicrobiano) y se dejan solidificar, se inoculan los microorganismos con ayuda de un replicador que permiten entre 32-36 inóculos por placa, luego se dejan incubar entre 18-24 horas. Se deben incluir microorganismos de control cuya CMI sea conocida.⁵³

II.2.3.2. Métodos bioquímicos⁶²

II.2.3.2.1. Yodométrico

Se utiliza una mezcla yodo-yoduro potásico, la cual en presencia de la enzima β -lactamasa y el antibiótico β -lactámico se produce ácido peniciloico y cefalosporínico provocando que el pH del medio disminuya y el yodo de la mezcla se reduzca, desapareciendo el intenso color azulado del complejo. En ausencia de la enzima, el enlace amídico del antibiótico permanece cerrado por lo que el yodo no reacciona en consecuencia la mezcla no se decolora.^{63,64}

II.2.3.3. Métodos genéticos

II.2.3.3.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

No solo permite identificar con precisión el agente infeccioso, sino permite caracterizar los genotipos de resistencia, este método consta de tres pasos:

- Extracción del material genético
- Amplificación del ADN en un termociclador, en el que se da el ciclo de amplificación (desnaturalización del ADN que se utilizará como molde, anillado de cebadores sintéticos y extensión catalizada por el ADN polimerasa de los cebadores)
- Detección de amplicones mediante electroforesis en gel de agarosa

La PCR en tiempo real se ha diseñado para reducir el tiempo ya que amplifica, detecta una región específica del ADN y cuantifica los productos resultantes al mismo tiempo que se desarrolla la reacción, esto es posible ya que los termocicladores incorporan un lector de fluorescencia.^{65,66}

II.2.3.3.2. Electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE)

Es una técnica de genotipado con alto poder de discriminación, utilizado para la separación de fragmentos de ADN de alto peso molecular, luego de haber sido sometidas a digestión con enzimas de restricción.^{67,68}

La PFGE involucra aislar el ADN cromosómico integro mediante la lisis de células bacterianas incrustadas en un tapón de agarosa para evitar el cizallamiento mecánico de las moléculas de ADN durante la extracción. Lo siguiente es la digestión del ADN cromosómico dentro del tapón de agarosa por una rara enzima de restricción de corte para producir ≥ 12 fragmentos de ADN de alto peso molecular. Para finalizar, las muestras de ADN digeridas (10-800 kb) se someten a separación alternando el campo eléctrico entre pares de electrodos distintos, facilitando que los fragmentos de tamaño megabase (mb) se reorienten y migren a diferentes velocidades a través de los poros del gel hacia el ánodo. Las interpretaciones de los perfiles de ADN se realizan aplicando los criterios desarrollados por Tenover, en caso los números de cepas o perfiles de bandas sea elevados se pueden utilizar softwares. Esta técnica tiene la ventaja de aplicar a un gran número de especies bacterianas, se puede almacenar los perfiles, al menos de forma local y, sobre todo, su alto nivel de discriminación, ya que analizan gran parte del cromosoma bacteriano.⁶⁹

II.2.4. Terapia antimicrobiana

El tratamiento básico de las infecciones bacterianas es la quimioterapia, que ejerce una toxicidad específica sobre las bacterias patógenas y mínimos efectos posibles sobre el huésped al ser administrados.⁷⁰

Los antibacterianos se clasifican en:

- **Bacteriostáticos:** Actúan inhibiendo el crecimiento bacteriano, aunque el microorganismo permanece viable.
- **Bactericidas:** Producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso.

Tabla 2. Lugar de acción de los fármacos antibacterianos.

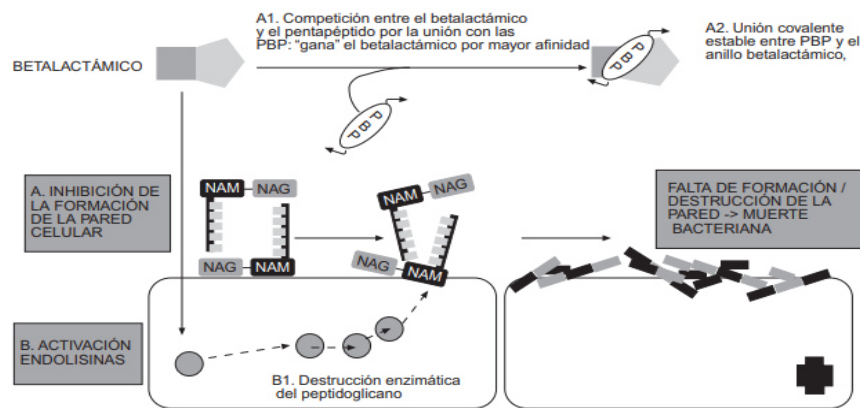
Lugar de acción	Fármaco antibacteriano
Pared celular del peptidoglucano	Penicilinas, Cefalosporinas, glucopéptidos
Membrana citoplásmica	Polimixinas
Síntesis Proteica	Aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, ácido fusídico
Ácidos nucleicos	Antifolatos, quinolonas, rifampicina

Fuente: Yassin.⁷⁰

II.2.5. Antimicrobianos de uso terapéutico en infecciones por enterobacterias

II.2.5.1. Betalactámicos

Los antibióticos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenems) poseen estructuras y mecanismo de acción común, actúan inhibiendo la síntesis de peptidoglucano; componente heteropolimérico que compone la estructura de la pared celular de la bacteria; la cual es conformada por cadenas de glucano (ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina) entrecruzados por enlaces peptídicos (Figura 1), los betalactámicos al tener una semejanza estructural a la porción final de la cadena del peptidoglucano compiten por la unión a PBP (proteína de unión a penicilinas), responsable de catalizar la transpeptidación y enlace cruzado de la pared celular, además puede activar la autolisina de la bacteria endógena que hidroliza el peptidoglucano.⁷¹⁻⁷³



NAM: Ácido N-acetilmurámico; NAG: Ácido N-acetilglucosamina; PBP: Proteína de unión a penicilinas

Figura 1. Esquema del sitio de acción de β -lactámicos.

Fuente: Suarez et al.⁷²

II.2.5.2. Penicilinas

Su descubrimiento se atribuye a Alexander Fleming en 1928, quien observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* era inhibido por la presencia del hongo del género *Penicillium*.⁷⁴

Las penicilinas tienen en su estructura básica (Figura 2): Un anillo de tiazolidina (A) conectado con otro anillo β -lactámico (B) este último portando una función amina secundaria (RNH-). El radical R puede formar enlaces con el grupo amino. El núcleo que pertenece al ácido 6-aminopenicilánico (anillos A y B) resulta fundamental para actividad antimicrobiana. El proceso de hidrólisis en el anillo β -lactámico de las betalactamasas producidas por las bacterias da por resultado un ácido peniciloico en el cual está ausente la actividad antimicrobiana. Actúan inhibiendo la multiplicación bacteriana por interrupción del proceso de transpeptidación en la producción de la pared de la célula bacteriana.^{73, 74}

Las concentraciones terapéuticas son alcanzadas con rapidez en los tejidos diana y por la secreción afectada, son eliminadas con rapidez por la orina. Tiene espectro de actividad frente a cocos grampositivos y negativos como la penicilina G y V; dicloxacilinas, oxacilinas, meticilinas, nafcilina, cloxacilina poseen actividad frente a betalactamasas de estafilococos; ampicilina, amoxicilina, bacampicilina frente a

microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, estas son relativamente susceptibles a la hidrólisis por las betalactamasas y ticarcilina, piperacilina y carbecilina actúan sobre especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas* como.^{74,75}

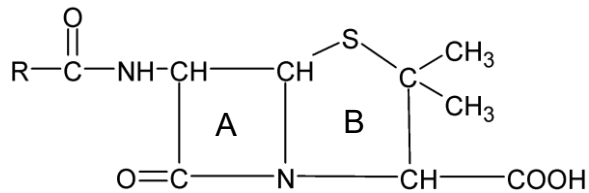


Figura 2. Estructura de las penicilinas. A: Anillo de tiazolina. B: Anillo β-lactámico
Fuente: Elaboración propia

II.2.5.3. Cefalosporinas

Son bactericidas al igual que las penicilinas, empleadas con gran frecuencia en infecciones a causa de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, poseen un núcleo ácido 7-aminocefalosporánico (Figura 3), poseen mayor estabilidad frente a betalactamasas por lo que tienen un mayor espectro de actividad, las modificaciones estructurales en la posición 7 cambian su actividad antimicrobiana y la variación en la posición 3 modifican su perfil farmacocinético. Se distribuyen en todo el organismo, son metabolizados por el hígado y son eliminadas a través de la bilis y orina.⁷⁶

Poseen una clasificación de cuatro generaciones de acuerdo a su espectro de actividad antimicrobiano: Cefalexina, cefazolina y cefadroxilo pertenecen a la primera generación y poseen baja actividad contra bacterias gramnegativas, útiles para tratar infecciones del oído, garganta y tracto urinario ; cefuroxima y cefoxitina están incluidos en la segunda generación de cefalosporinas y presentan una marcada actividad contra gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus*, de este grupo la cefoxitina resulta ser eficaz para combatir las infecciones a causa de *Serratia marcescens*; las cefalosporinas de tercera generación son más activos contra Enterobacteriaceae, sin embargo debido al aumento de resistencia debe utilizarse con precaución. Cefepima se clasifica como una cefalosporina de cuarta generación, posee actividad contra microorganismos

gramnegativos, como especies de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, este grupo se caracteriza por tener mayor resistencia a hidrólisis por betalactamasas cromosómicas.^{77,78}

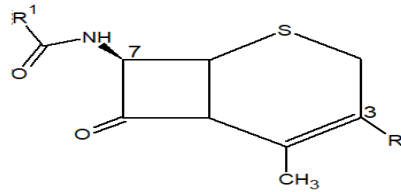


Figura 3. Núcleo cefem (núcleo básico de las cefalosporinas)

Fuente: Elaboración propia.

II.2.5.4. Carbapenemes

Los carbapenemes difieren de las penicilinas en que el átomo de sulfuro del anillo de tiazolidina se ha externalizado y reemplazado por un átomo de carbono (Figura 4). Tienen alta potencia contra bacterias grampositivas y gramnegativas multiresistentes o productoras de betalactamasas. Dado que el imipenem es inactivado por las deshidropeptidasa en el túbulo renal se administra junto con cilastatina el cual inhibe esta enzima. El doripenem y meropenem poseen una actividad ligeramente mayor a bacterias gramnegativas que grampositivas y el ertapenem que al poseer un tiempo de vida media más prolongado permite su dosificación con dosis única al día, su efecto antimicrobiano contra bacterias grampositivas, Enterobacterias y anaerobios, brindan la capacidad de utilizarlos en las infecciones en la zona intraabdominal y pélvica.⁷⁶

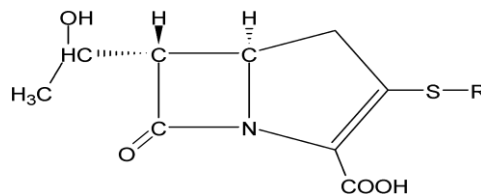
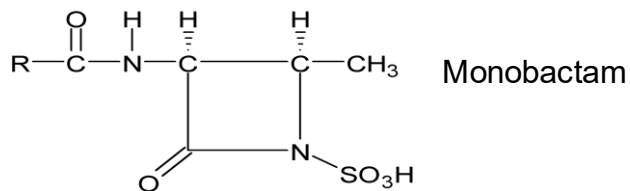


Figura 4. Estructura química de carbapenem

Fuente: Elaboración propia.

II.2.5.5. Monobactamas

Los monobactámicos son fármacos con un anillo lactámico β -monocíclico (Figura 5). Poseen un espectro antimicrobiano que limita su actividad frente a bacilos aerobios Gram-negativos (incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*). En comparación con otros antibacterianos β -lactámicos, carecen de efecto antibacteriano frente a Gram-positivas y bacterias anaerobias. Otro antibacteriano monobactámico es Aztreonam el cual es un análogo sintético de un antibiótico aislado de una especie de *Streptomyces*. Este se une principalmente a las proteínas de unión a penicilina, interrumpiendo la producción de la pared de la célula bacteriana y es estable a la mayoría de las betalactamasas.⁷⁹



Ácido 3-amino-4-metilmonobactámico sustituido (aztreonam)

Figura 5. Estructura química de aztreonam

Fuente: Elaboración propia.

II.2.5.6. Coadyudantes de β -lactámicos: Inhibidores de las betalactamasas

Poseen una elevada afinidad por las betalactamasas uniéndose a ella de manera irreversible, evitando la inactivación del antibiótico β -lactámico; incluyen al ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam que están combinadas con las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos; son indicados ante una sospecha de resistencia bacteriana.⁷⁴

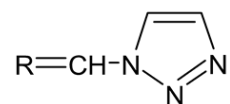
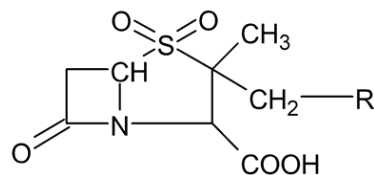
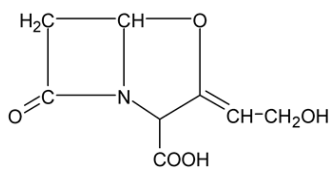


Figura 6. Estructuras de inhibidores de betalactamasas

Fuente: Elaboración propia.

II.2.5.7. Fluoroquinolonas

Son los análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico, actúan inhibiendo la síntesis bacteriana del ADN, tienen acción específica sobre la topoisomerasa IV y el ADN girasa bacteriana, el principal blanco en muchos microorganismos gramnegativos inhibiendo el superenrollamiento. Poseen una potente actividad contra *Escherichia coli* y diversas especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* y *Neisseria*. La norfloxacin es menos activa frente a gramnegativos a diferencia de ciprofloxacina y levofloxacina; moxifloxacina constituye el grupo con mayor actividad contra bacterias grampositivas. Su uso clínico se da en infecciones del tracto urinario, tejido blando, respiratorias y gastrointestinales.

Tienen buena absorción y presentan una distribución completa en flúidos y tejidos corporales, la mayor parte se eliminan de modo predominante por el riñón excepto moxifloxacina.^{74,75}

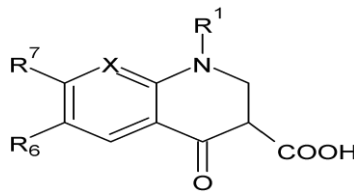


Figura 7. Estructura base de quinolonas.

Fuente: Elaboración propia.

II.2.5.8. Aminoglucósidos

Se componen estructuralmente por un anillo hexosa que puede ser estreptidina o 2-desoxiestreptamina unidos a azúcares aminados por medio de enlaces glucosídicos (Figura 8). Dependen de la dosis administrada, poseen actividad bactericida de amplio espectro, principalmente utilizados para combatir infecciones originadas por microorganismos aerobios gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y especies de *Enterobacter*, se difunden a través de las porinas de la membrana exterior bacteriana para ingresar al espacio periplasmático. Se unen con las proteínas de la subunidad ribosomal 30S, inhibiendo la formación de proteínas de 3 formas⁷⁵ :

- Interfiriendo en la parte inicial del proceso de síntesis de péptidos
- Incorrecto procesamiento del mRNA que produce la unión incorrecta de aminoácidos en la cadena peptídica originando proteínas no funcionales.
- Disgregación de liposomas en monosomas no funcionales

Tienen poca absorción a nivel del tubo intestinal; se excreta en su totalidad por las heces, se eliminan sin sufrir alteración en la orina mediante filtración en el glomérulo.

La gentamicina es el antibiótico de primera elección en el tratamiento de infecciones graves por bacilos gramnegativos, también son utilizados en sinergia a β -lactámicos frente a *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Enterobacter*, entre otros.

Amikacina es utilizado en infecciones nosocomiales producidas principalmente por *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* resistentes a tobramicina y gentamicina.⁷⁵

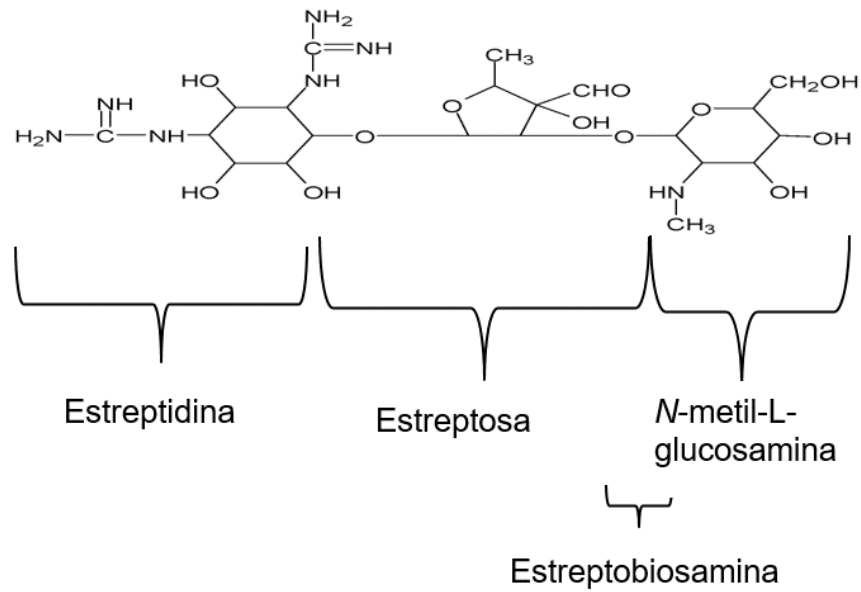


Figura 8. Estructura química de la estreptomicina.

Fuente: Elaboración propia.

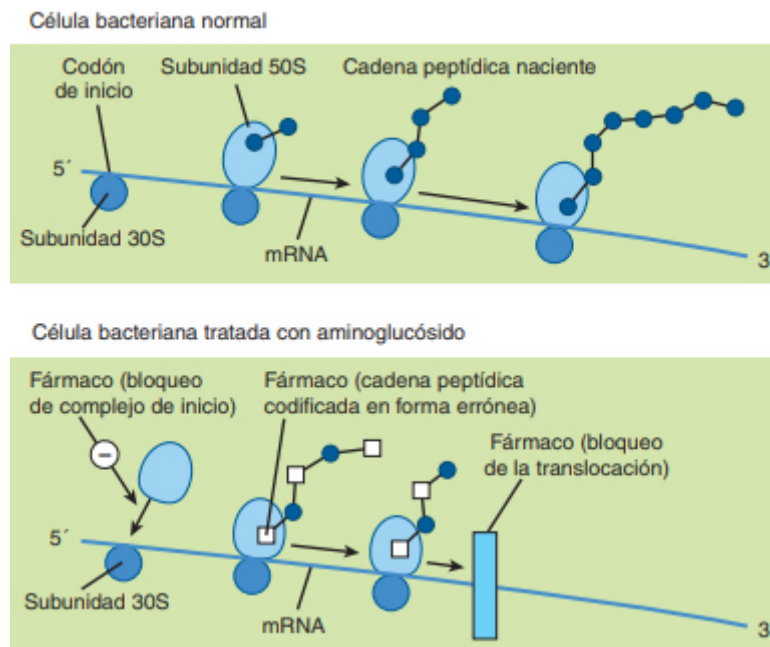


Figura 9. Mecanismo de acción de aminoglucósidos en bacterias.

Fuente: Katzung.⁷⁵

II.2.5.9. Nitrofuranos

La nitrofurantoina es utilizado en la profilaxis de cuadros de infección urinaria, se activan por medio de reducciones enzimáticas, dando origen a productos intermedios capaces de reaccionar de forma inespecífica con proteínas ribosomales alterando su síntesis. Presentan actividad frente a cepas de *Enterococos* y *Escherichia coli*. Se elimina con rapidez sin sufrir cambios por la orina.⁷⁴

II.2.5.10. Sulfonamidas

La combinación de sulfametoxazol-trimetropina constituye el tratamiento para infecciones como: neumonías causadas por shigelosis, sistémicas por salmonelas y de las vías urinarias por *Escherichia coli*. También es activa contra microorganismos patógenos de vías respiratorias como *Klebsiella pneumoniae*. Su administración por vía parenteral es utilizada para septicemias causadas por algunas bacterias multirresistentes como *Enterobacter* y *Serratia*.⁷⁵

II.2.6. Resistencia bacteriana

Se dice que la bacteria posee resistencia cuando al tratarla con un antimicrobiano no hay eficacia. Asimismo la resistencia puede darse manera intrínseca o adquirida.^{70,80}

- Resistencia intrínseca: Se produce cuando las bacterias no son afectadas por el antibiótico, bien porque carecen del sitio de acción del antimicrobiano o porque es inaccesible.
- Resistencia adquirida: Se desarrolla cuando las bacterias que mostraron previa sensibilidad se vuelven resistentes a este antimicrobiano.

La resistencia involucra una variación genética en la bacteria. Existen 2 mecanismos para explicar la aparición de un gen de resistencia a un antibiótico.⁸⁰

- a. Un gen puede aparecer por mutación de un gen bacteriano que codifica una proteína con una actividad diferente.
- b. Otro posible origen son las propias bacterias productoras de antibióticos.

II.2.7. Mecanismos de resistencia

II.2.7.1. Resistencia a β -lactámicos

Durante el tratamiento con antibióticos, estos pueden perder su efectividad debido a que la bacteria puede desarrollar mecanismos de resistencia, ya que puede alterarse su estructura, metabolismo o sufrir una mutación que favorezca su permanencia pese al efecto del antimicrobiano.⁸¹

La resistencia a penicilinas y betalactámicos se da principalmente por la producción de betalactamasas que hidrolizan el enlace de amida cíclico que provoca la pérdida de su efecto bactericida, estas se producen en el cromosoma bacteriano o se adquieren por transferencia de plásmidos transferidos por conjugación, se ubican en el espacio periplásmico. Se ha identificado que *Escherichia coli* produce estas enzimas con una gran especificidad de sustrato, siendo más preferentes a penicilínicos con respecto a cefalosporínicos. Otras betalactamasas como la AmpC y las betalactamasas de amplio espectro producida por microorganismos como *Enterobacter spp.*, hidrolizan cefalosporinas y penicilinas.^{75,82}

La resistencia por alteración del antibiótico a las proteínas de unión a penicilinas (PBP) ocurre solo en gramnegativos, ya que estas poseen una pared externa impermeable. Los β -lactámicos atraviesan esta pared por medio de las porinas, las cuales cuando se modifican o desaparecen alteran la penetración de fármacos a la célula, pero solo este mecanismo no es suficiente para conferir resistencia, sino que estos microorganismos son capaces de elaborar además una bomba de expulsión, compuestas por proteínas periplásmicas y componentes citoplasmáticos, que transportan los antibióticos β -lactámicos desde el espacio periplásmico de retorno a la membrana externa.^{75,81}

Las cefalosporinas presentan resistencia por hidrólisis del anillo β -lactámico por betalactamasas o la afinidad reducida por las proteínas de unión a penicilinas, la cefotaxima, cefuroxima y otras cefalosporinas de tercera generación presentan mayor resistencia hacia betalactamasas comparadas con las de primera generación. La β -lactamasa junto con AmpC de manera inmediata hidrolizan a las cefalosporinas de tercera generación y carece de efecto antimicrobiano frente a *Enterobacter*. También suelen producir cefalosporinas algunos géneros como *Citrobacter*, *Providencia* y *Serratia*, la cual se codifica de forma cromosómica que también confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación. A pesar que

son menos susceptibles a betalactamasas de tipo I, las cefalosporinas de cuarta generación suelen sufrir degradación por metalo-betalactamasas y KPC.⁷⁴

Los carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem) muestran un espectro de actividad más amplio frente a las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que han sido capaces de hidrolizar la mayoría de antibióticos β -lactámicos, es por ello que hay un incremento en el consumo de carbapenémicos conllevando a la aparición de resistencia a estos. En la familia de las enterobacteriaceae la resistencia se da por dos mecanismos: adquisición de genes de carbapenemasa que codifican enzimas capaces de degradar carbapenémicos, o una disminución en la absorción de antibióticos por una deficiencia cualitativa o cuantitativa de la porina en asociación con la sobreexpresión de betalactamasas que poseen una afinidad muy débil por los carbapenémicos.⁷⁵

II.2.7.2. Resistencia a aminoglucósidos

Resistencia a aminoglucósidos puede darse a través de tres mecanismos:

1. A través de la producción de transferasas, enzimas capaces de inactivar al aminoglucósido por reacciones de fosforilación, adenilación, acetilación.
2. Alteración o eliminación del receptor ubicado en la unidad ribosomal 30 S producto de una mutación.
3. Alteración durante el ingreso del aminoglucósido a la célula, por ejemplo, producto de una mutación o delección proteínas que se vinculan al transporte y mantenimiento del gradiente electroquímico o el gen de una porina; o fenotípico, como resultado de condiciones de proliferación en el cual el transporte dependiente de oxígeno, no es funcional.

La resistencia a gentamicina implica resistencia cruzada a otros aminoglucósidos como: kanamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina dado que la enzima inactivadora es bifuncional pudiendo modificar la totalidad de aminoglucosidos.^{74,75,82}

II.2.7.3. Resistencia a sulfonamidas

La resistencia a sulfonamidas resulta de mutaciones que: 1. Causan sobreproducción de PABA (ácido *p*-aminobenzoico). 2. Ocasionan la producción de enzimas de síntesis de ácido fólico con poca afinidad a sulfonamidas. 3. Alteran la permeabilidad de estas. Enzima blanco como la dihidropteroato sintetasa mutan

por presencia de genes (*sulf1*, *sulf2*, *dfr*) que codifican estas enzimas por lo que son resistentes a sulfonamidas.^{75,82,83}

II.2.7.4. Resistencia a fluoroquinolonas

La resistencia a fluoroquinolonas surge por una o más mutaciones cromosómicas en las topoisomerasas, sistemas de eflujo y enzimas modificantes. Dentro de los mecanismos se incluyen ^{75,82}:

1. Unión al blanco alterado: Se reduce la unión de la quinolona por una alteración de la estructura del sitio de acción del ADN girasa o topoisomerasa IV como resultado de una mutación del gen que codifica estas enzimas, en otros casos usan proteínas Qnr como protectora del DNA girasa.
2. Menor acumulación, se reduce la concentración intracelular debido a la reducción de porinas y la presencia de bombas de eflujo.
3. Degradación de fluoroquinolonas, debido una variante de un aminoglucósido acetiltransferasa que modifica a la ciprofloxacina acetilándolas es decir inactivándolas.

Lamentablemente la expresión de nuevos genes de resistencia que codifican el ADN girasa o la expulsión de la fluoroquinolona hacia el exterior de la bacteria limita el uso de estos agentes antibacterianos.⁸⁴

II.2.8. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Son un grupo de enzimas bacterianas que descomponen los antibióticos pertenecientes a la familia penicilinas y cefalosporinas volviéndolos ineficaces.

Las enzimas que están entre las de mayor relevancia clínica son TEM, SVH y CTX-M.⁸⁵

II.2.8.1. Clasificación de BLEE's

Las betalactamasas son clasificadas de acuerdo a dos esquemas (Tabla 3), la creada por Ambler en 1973, en el cual se muestran agrupadas en 4 grupos moleculares (A, B, C, D) de acuerdo a su homología proteica base, se considera el sistema de clasificación más simple.

Las clases A, C, D funcionan mediante el mecanismo de hidrólisis del éster de serina, y las betalactamasas tipo B, también conocidas como metalo-betalactamasas, tienen un ion zinc que participa en la catálisis.

También tenemos a la clasificación creada en 1995 por Bush-Jacoby y Medeiros la más utilizada hasta la actualidad, la cual está basada en las propiedades funcionales de las enzimas, es decir los perfiles de sustrato e inhibidor. Esta clasificación se da en 4 grupos, según la degradación de los sustratos β -lactámicos y efecto por los inhibidores.^{86,87}

Tabla 3. Esquema de clasificación y representantes de enzimas betalactamasas de espectro extendido

Ambler (molecular)	Bush & Jocaby	Substrato/objetivo	Perfil de inhibición		Ejemplos
Clase	Grupo		Ac. clavulanico	Tazobactam	
A	2a	Penicilinas	Si	No	PC-1
	2b	Penicilinas, algunas cefalosporinas de 1° generación	Si	No	TEM-1, TEM-2, SVH-1
	2be	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactam	Si	No	TEM-3, SVH-2, CTX-M, PET-1, VEB-1
	2br	Penicilinas	No	No	TEM-30, SVH-10
	2ber	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactam	No	No	TEM-50
	2c	Carbenicilina	Si	No	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicilina, cefepime	Si	No	RTG-4
	2e	Betalactamasas de espectro extendido	Si	No	CepA
	2f		Cambiando	No	KPC-2, IMI-1, SME-1
	B	3a	Carbapenemes	No	Si
3b		Carbapenemes	No	Si	IND-1, NDM-1, CphA, Shf-1
C	1	Cefalosporinas	No	No	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1, GCI-1, CMY-36
	1e	Cefalosporinas	No	Si	GCI-1, CMY-1
D	2d	Cloxacilina	Cambiando	No	OXA-1, OXA-10
	2de	Cefalosporina de espectro extendido	Cambiable	No	OXA-11, OXA-15
	2df	Carbapenemes	Variable	No	OXA-23, OXA-48

Fuente: Adaptado de Rahman et al.⁸⁸

II.2.8.1.1. Clase A (Grupo 2)

Son albergadas por el plásmido, lo que le permite fácilmente transmitirse a diferentes células bacterianas, pueden ser inhibidas por sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico. Sus principales enzimas son TEM, SVH y CTX-M.⁸⁹

➤ BLEE tipo TEM

Fue reportado en un aislado de *Escherichia coli* por primera vez en 1965. TEM-1 puede hidrolizar más rápido las penicilinas que la carbenicilina, oxacilina y cefalotina,

➤ BLEE tipo SVH

Esta familia deriva de *Klebsiella spp.*, SVH-1 deriva exclusivamente de *Klebsiella pneumoniae*, además confiere resistencia a penicilinas de amplio espectro como ampicilina, tigeciclina y piperacilina.

➤ BLEE tipo CTX-M

Estas pueden hidrolizar la cefotaxima, principalmente han sido encontradas en géneros de Enterobacteriaceae, como *Salmonella entérica*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*. Hidrolizan rápidamente la cefotaxima, son mejor inhibidas por tazobactam.

Las primeras CTX-M fueron descubiertas a finales de 1980. Según su secuencia de aminoácidos, pueden dividirse en CTX-M grupo 1, 2, 8, 9 y 25.

II.2.8.1.2. Clase B (Grupo 3)

Son metalo-betalactamasas a base de Zn^{+2} capaces de destruir penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Frecuentemente son encontradas en *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Dado que un metal se encuentra en su centro activo, su actividad puede ser suprimida por un agente quelante como EDTA.^{90,91}

➤ BLEE tipo IMP

IMP fueron identificadas por primera vez en una cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, recogida en Japón en 1988. Su nombre hace referencia a la resistencia a imipinem, antibiótico carbapenémico, que presentaba dicha cepa, ha logrado diseminarse, actualmente se identificaron por lo menos 52 variantes de este gen en diferentes bacterias a nivel mundial, sin embargo, las enterobacterias que contienen IMP-1 MBL son endémicas de Japón y Taiwán.

Su diseminación es facilitada debido a que se localizan en plásmidos y transposones.⁹²

➤ **BLEE tipo VIM**

VIM-1 fueron descritas entre 1996-1997 en *Pseudomonas aeruginosa* en Verona, Italia y Marsella además en Francia se describió la VIM-2, en la actualidad este último es el tipo MBL más común con 46 variantes.

Acostumbran a codificarse en transposones, dentro de integrones de clase 1, acompañados de genes de resistencia contra otros antibacterianos como: sulfonamidas, cloranfenicol y a aminoglucósidos originando cepas multiresistentes.

Las principales enzimas hidrolíticas VIM y IMP poseen un espectro que abarca a todos β -lactámicos excepto aztreonam y no pueden ser inhibidos por tazobactam, sulbactam o ácido clavulánico. Sin embargo, compuestos como ácido 2-mercaptopropiónico, ácido dipicolínico o agentes quelantes como EDTA pueden inhibirlo.^{93,94}

➤ **BLEE tipo NMD**

El zinc forma parte de su centro activo, que hidroliza β -lactámicos, excepto monobactámicos. Hay 16 variantes de esta NMD además según el programa de vigilancia SENTRY sugiere que ha estado circulando desde el 2006.

Las bacterias que poseen NDM-1, usualmente cuentan con mecanismos adicionales de resistencia frente a diferentes familias de antibióticos, como: macrólidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfonamidas.⁹⁵

II.2.8.1.3. Clase C (Grupo 1)

Conocidas también como enzimas AmpC, conocida como adquiridas o plásmidicas, son resistentes a inhibidores como ácido clavulánico, pero sensible a cefamicinas, cefoxitina y ceftazidima; están presentes en cromosomas. Esta clase es inducible. Son resistentes a combinaciones inhibitoras de lactama/ betalactamasas, penicilinas, cefamicinas y cefalosporinas de 1era, 2da y 3ra generación.

Las variantes AmpC reducen la sensibilidad a los carbapenémicos.⁹⁶

II.2.8.1.4. Clase D

Son conocidas como enzimas OXA, incluyen OXA-1 y OXA-10.

Poseen un sitio de serina idéntico a betalactamasas A y C, posee actividad hidrolizante frente a cloxacilina y oxacilina.

Este grupo se codifica con frecuencia en plásmidos y/ o integrones que permite su amplia difusión.

Fue descubierto originalmente en *Pseudomonas aeruginosa*, en su mayoría no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido.

Esta clase de enzimas están distribuidas en *Acinetobacter*, *Shewanella*, *Pseudomonas* y *Burkholderi*.^{91,97,98}

II.2.9. Sistema Mundial de Vigilancia de la resistencia y el uso de los Antimicrobianos (GLASS)

Es una plataforma para el intercambio global de datos sobre antimicrobianos en todo el mundo, fundada en el año 2015 por la OMS, creada para respaldar el segundo objetivo del plan de acción mundial para abordar la resistencia a los antimicrobianos, “fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia y la investigación”.⁹⁹

Este sistema busca promover y apoyar un enfoque estandarizado para la recopilación, el análisis y el intercambio de datos de RAM a nivel mundial al alentar y promover el desarrollo de sistemas a nivel nacional de vigilancia de RAMs capaces de monitorear las tendencias de RAM y producir datos confiables y comparables a través del logro de sus 6 objetivos^{100,101}:

- 1) “Fomentar los sistemas nacionales de vigilancia y las normas mundiales armonizadas”;
- 2) “Estimar el alcance y la carga de la RAM a nivel mundial mediante indicadores seleccionados”;
- 3) “Analizar y notificar datos mundiales sobre la resistencia a los antimicrobianos de forma regular”;
- 4) “Detectar resistencias emergentes y su propagación internacional”;
- 5) “Informar la implementación de programas específicos de prevención y control”;
- y
- 6) “Evaluar el impacto de las intervenciones”.

El GLASS inicialmente se centró en datos de patógenos bacterianos considerados principalmente de mayor amenaza mundial los cuales son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, detectadas en 4 tipos de muestras: sangre, orina, heces y fluidos genitales, y ha ido incorporando otros datos relacionados a la resistencia antimicrobiana, como el consumo de antimicrobianos, RAM transmitida por alimentos, el medio ambiente y vigilancia de infecciones que se asocian a la atención de la salud.¹⁰⁰

Para que un país pueda participar en GLASS debe implementar 3 componentes básicos de un sistema de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, que son: lugar de vigilancia (recopila datos demográficos, clínicos, epidemiológico y microbiológico información de los pacientes), laboratorio nacional de referencia (promueve las buenas prácticas de laboratorio y apoya a los laboratorios en el sistema nacional de vigilancia), centro coordinador nacional (establece y supervisa el programa nacional de vigilancia, recopila datos nacionales de RAM y se comunica con GLASS a través de un punto focal nacional).¹⁰²

II.2.10. Comisión multisectorial de naturaleza permanente

El 17 de mayo del 2019 se creó el “Plan Multisectorial” por medio el decreto supremo N°010-2019-SA para enfrentar la Resistencia a los antimicrobianos 2019-2021.

El plan tiene como objetivo la disminución del riesgo sanitario el cual involucra la resistencia a los antimicrobianos en Perú. Tiene un alcance de nacional en instituciones privadas y públicas, cuyas competencias tengan relación con las actividades señaladas.¹⁰³

El Plan estratégico cuenta con los siguientes objetivos:

- “Mejorar la concientización y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectiva”.
- “Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación”.
- “Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección”.
- “Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y salud animal”.

- “Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de Perú, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medio de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones”.

II.4. Glosario de términos

- Repositorio de conocimiento: Es una base de datos en línea que captura, organiza y clasifica sistemáticamente la información basada en el conocimiento. Los repositorios de conocimiento suelen ser bases de datos privadas que gestionan información empresarial y patentada, pero también existen repositorios públicos para gestionar la inteligencia de dominio público.¹⁰⁴

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

No aplica

IV. MATERIALES Y MÉTODOS ^{105,106}

IV.1. Área de estudio

La presente investigación fue realizada en Lima, Perú durante el período junio 2020 hasta junio 2021.

IV.2. Diseño de investigación

- **Observacional:** Se enfoca en la descripción de un fenómeno dentro de una población determinada a estudiar.
- **Descriptivo:** Debido a que se analizó el fenómeno de resistencia antibacteriana sin intervención alguna durante el proceso.
- **Retrospectivo:** Debido a que se incluyeron tesis realizadas antes de iniciar el desarrollo de la presente revisión.

IV.3. Materiales y muestra

IV.3.1. Materiales

Todas las tesis de universidades peruanas del período junio del 2010 a junio del 2020, disponibles o de libre acceso en los repositorios virtuales.

IV.3.2. Muestra

Para el presente estudio fueron 237 tesis.

IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1. Instrumentos de recolección de información

IV.4.1.1. Ficha de recolección de datos (Ver anexo 2)

Se realizó la recolección de los siguientes datos de las tesis seleccionadas:

1. N° de tesis
2. Año de publicación
3. Título
4. Autor(es)
5. Departamento
6. Lugar(es) de estudio(s)

7. Bacteria(s) estudiada(s)
8. Origen de muestra(s)
9. Género de pacientes
10. Resistencia(s) identificada(s)
11. Mecanismo(s) de resistencia
12. Gen(es) identificado(s)
13. Observaciones

IV.4.2. Criterios de selección

IV.4.2.1. Criterios de inclusión

- Tesis publicadas durante el período junio 2010 a junio 2020.
- Tesis universitarias que tengan dentro de su tema de estudio algún microorganismo perteneciente a la familia de enterobacterias.
- Tesis universitarias en las cuales se analiza la resistencia antimicrobiana de enterobacterias de procedencia clínica.
- Tesis disponibles en su versión completa.

IV.4.2.2. Criterios de exclusión

- Tesis sin una metodología clara para evaluar la resistencia antimicrobiana.
- Tesis en la que no se evidencia resistencia antimicrobiana.
- Tesis sin un tamaño de muestra definido.

IV.5. Procedimiento de recolección

IV.5.1. Búsqueda de repositorios universitarios

Se realizó una búsqueda exhaustiva de tesis en repositorios de universidades del Perú, para ello en primer lugar se accedió a la lista oficial de universidades publicada por la SUNEDU en el año 2019.¹⁰⁷

IV.5.2. Búsqueda de tesis

Se seleccionaron las tesis disponibles en su versión completa de los repositorios universitarios a nivel nacional. Se realizó como un primer filtro de búsqueda del tema de investigación con la palabra clave “enterobacterias” en:

- Facultades de Ciencia de la Salud (Pregrado, Posgrado)

- Facultades de Ciencias Biológicas (Pregrado, Posgrado).

Producto de dicha selección se obtuvieron 499 tesis, con estos datos se procedió a elaborar una lista de verificación (Ver anexo 1), con la finalidad de evitar el error de selección y la omisión de algún repositorio de tesis, y de esta forma obtener un muestreo completo.¹⁰⁸

Se realizó un filtro final de tesis universitarias en las cuales se incluyeron sólo tesis que contenían en sus resultados:

- Análisis epidemiológicos de enterobacterias de importancia clínica.
- Resistencia antimicrobiana de enterobacterias de importancia clínica.
- Determinación de gen(es) relacionado(s) a la resistencia antimicrobiana.

Se seleccionaron 237 tesis las cuales fueron el tamaño de muestra.

IV.6. Análisis estadístico

Una vez recolectados los datos según la ficha de recolección (Anexo 2), se incluyeron en una base de datos para realizar el procesamiento de datos con el programa Microsoft Excel 2013, se construyó tablas y gráficos, además se realizó la descripción de los genes encontrados en la revisión.

V. RESULTADOS

V.1. Presentación y análisis de los resultados

Para el presente estudio, fueron seleccionadas y analizadas 237 tesis peruanas obtenidas de los repositorios virtuales tanto de universidades públicas como de universidades privadas mediante los criterios de selección descritos en la metodología.

Durante el período 2010- 2020, 237 tesis investigaron una o más enterobacterias (Figura 10) de las cuales: 229 tesis estudiaron a *Escherichia coli* (96,62%); 152 tesis, *Klebsiella pneumoniae* (64,14%); 77 tesis, *Proteus mirabilis* (32,49%) y 49 tesis, *Enterobacter spp.* (20,68%).

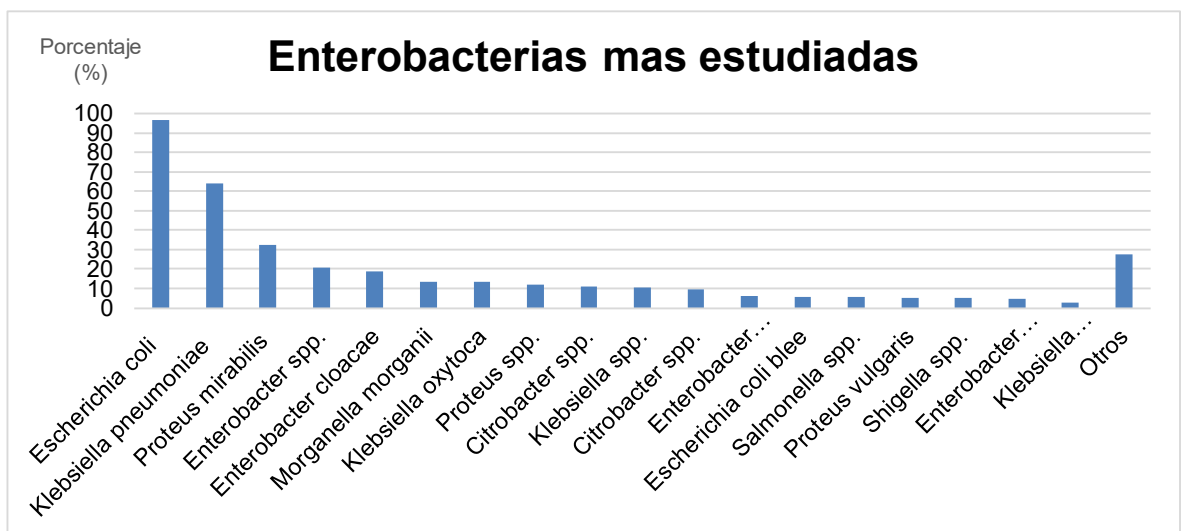


Figura 10. Enterobacterias más estudiadas en las tesis durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia.

Dentro de este grupo las enterobacterias productoras de BLEE fueron estudiadas en los siguientes porcentajes: *Escherichia coli* (5,49%) y *Klebsiella pneumoniae* (2,53%), las cuales fueron las más frecuentemente estudiadas, teniendo un mayor número de estudios comparado con otras bacterias productoras de BLEE como *Enterobacter spp*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus spp*, *Citrobacter spp*, *Proteus mirabilis* y *Citrobacter freundii* (Ver anexo 3).

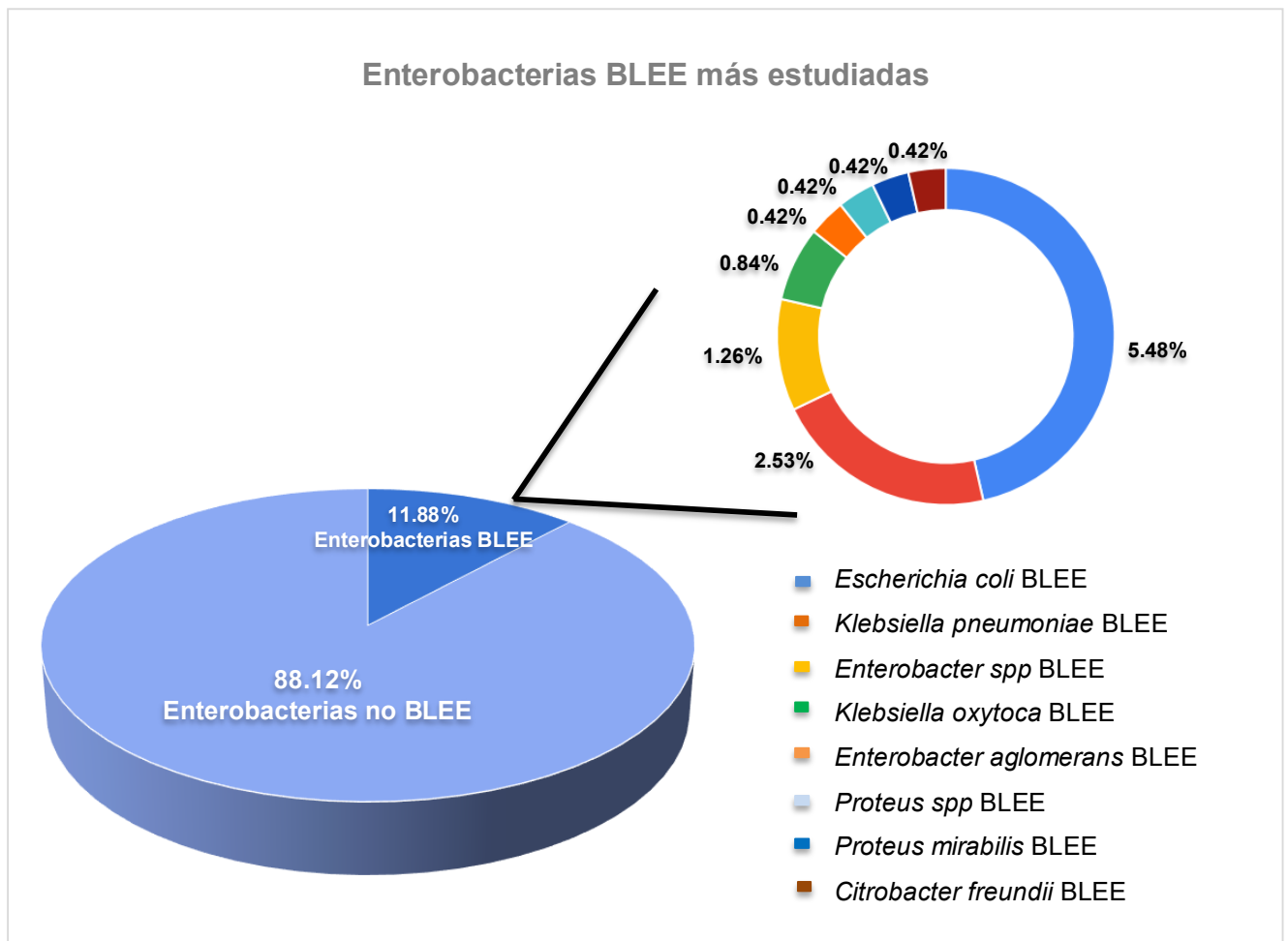


Figura 11. Enterobacterias BLEE más estudiadas en las tesis durante el período 2010- 2020.

Fuente: Elaboración propia.

Aproximadamente 72,88% de tesis de las universidades del Perú involucró el estudio de cepas procedentes de la región costa; entre las cuales tenemos Lima y Callao (46,84%), Arequipa (13,50%), Lambayeque (6,75%) y La Libertad (6,75%); por otro lado, se observa la escasa frecuencia de cepas procedentes de departamentos como Ica, Ancash, Ayacucho y Chimbote (Figura 12), reportándose solo una tesis por cada uno estos departamentos (Ver anexo 4).



Figura 12. Procedencia de las tesis según departamentos durante el periodo 2010- 2020.

Fuente: Elaboración propia

En el siguiente gráfico (Figura 13), en relación al tipo de muestra, se puede observar que hay mayor prevalencia en las muestras de orina (76,37%) y sangre (24,05%). Lo que evidencia que las enterobacterias de mayor prevalencia reportadas (Figura 10), son las principales causantes de infección de tipo urinaria e infección sistémica.

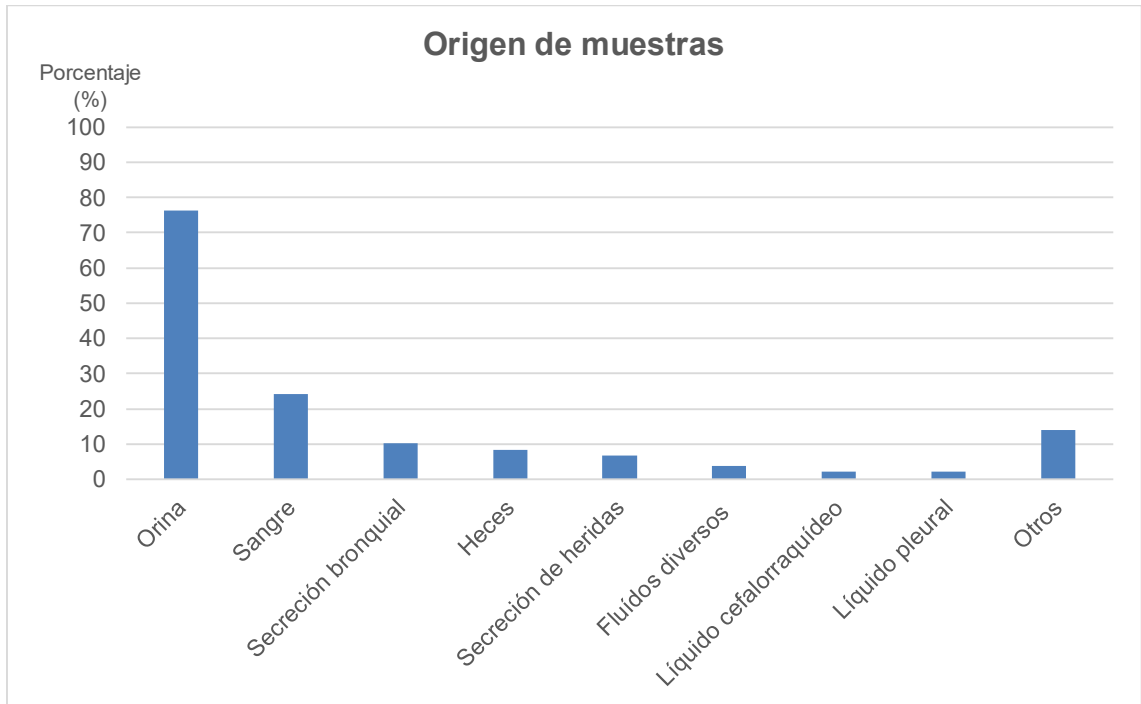


Figura 13. Frecuencia de enterobacteria según muestra de origen durante el periodo 2010- 2020.

Fuente: Elaboración propia

Las tesis revisadas incluyeron cepas procedentes de diversos establecimientos de salud del Perú, siendo las cepas procedentes de Hospitales de ESSALUD/MINSA las de mayor frecuencia (87,34%).

Tabla 4. Centros de atención de salud estudiados durante el período 2010-2010.

Hospitales	Número de tesis (N°)	Porcentaje (%)
ESSALUD/MINSA	207	87.34
Sanidad FFAA	7	2.95
Clínicas Privadas	23	9.70
Total	237	100

Fuente: Elaboración propia

Un total de 59 464 muestras de diversos orígenes fueron incluidos en la revisión sistemática de las cuales 61,11% corresponde a pacientes mujeres y 38,89% a varones.

Tabla 5. Pacientes estudiados según género durante el período 2010-2020.

Género	Número de pacientes (N°)	Porcentaje (%)
Masculino	23125	38.89
Femenino	36339	61.11
Total	59464	100

Fuente: Elaboración propia

Las tesis analizadas reportaron uno o más mecanismos de resistencia para 35 enterobacterias (Figura 14) en 102 tesis (94 estudios fenotípicos y 8 estudios moleculares), el mecanismo predominante de resistencia fue la síntesis de BLEE 94,17%, resaltar además que solo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (5,71%) presentaron los 4 mecanismos de resistencia: producción de BLEE, BLEA, carbapenemasas y mcr-1 (Ver anexo 6).

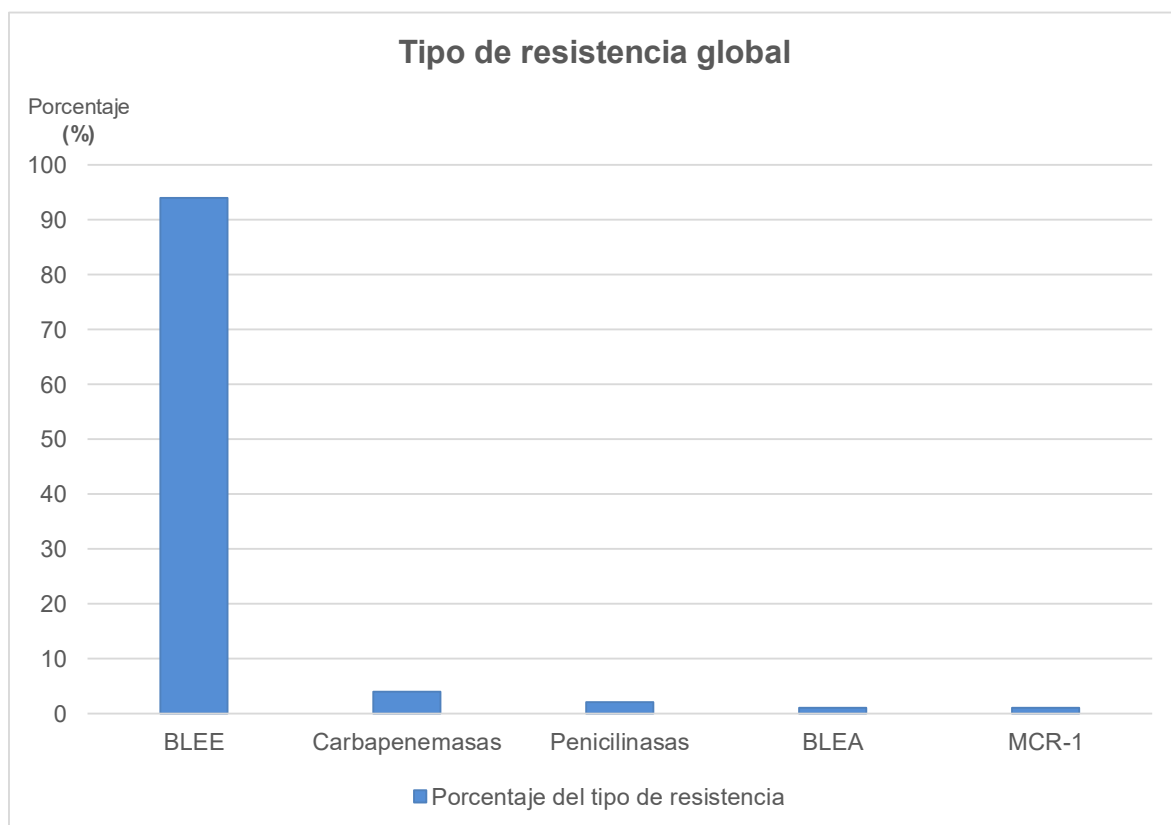


Figura 14. Tipo de resistencia a antimicrobianos en enterobacterias reportado en tesis peruanas durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia.

Dentro de las tesis que realizaron el estudio de BLEE's: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron las más reportadas representando 94,12% y 54,90% respectivamente. (Figura 15)

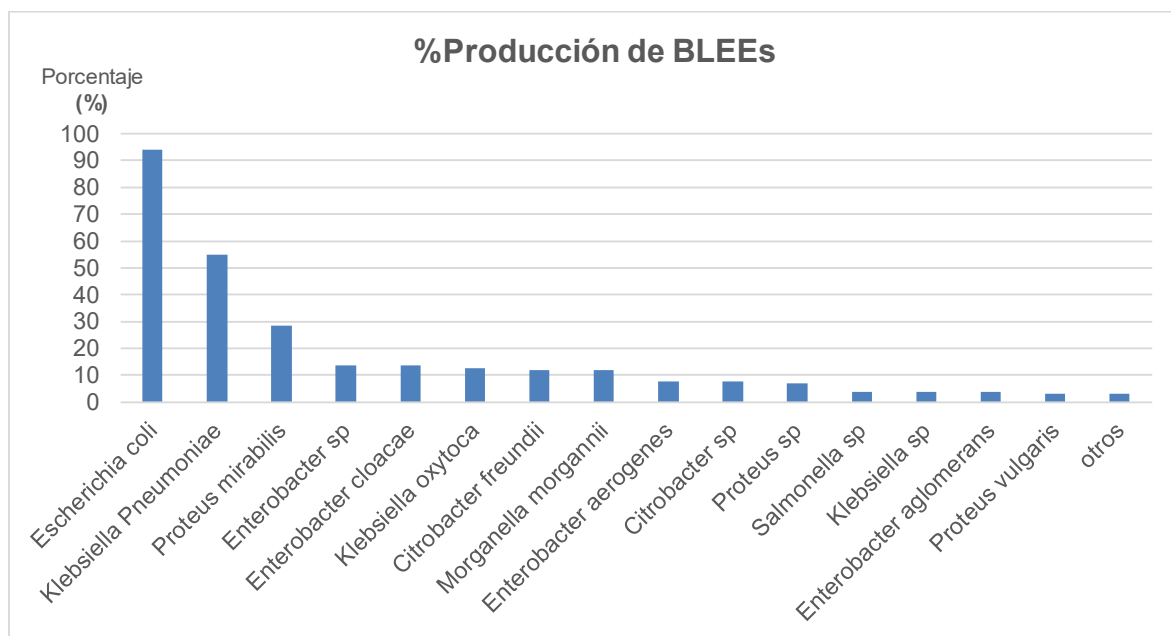


Figura 15. Porcentaje de tesis que estudiaron BLEEs, durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia.

La expresión fenotípica de la betalactamasa fue estudiada por 4 tesis (Figura 16), 100% reportó la expresión de la enzima AmpC y 25% las enzimas SHV-1, TEM-1 y TEM-2; *Escherichia coli* se encontró en 3 (75%) tesis ubicándose como principal enterobacteria que expresa estas enzimas (Ver anexo 7 y 8).

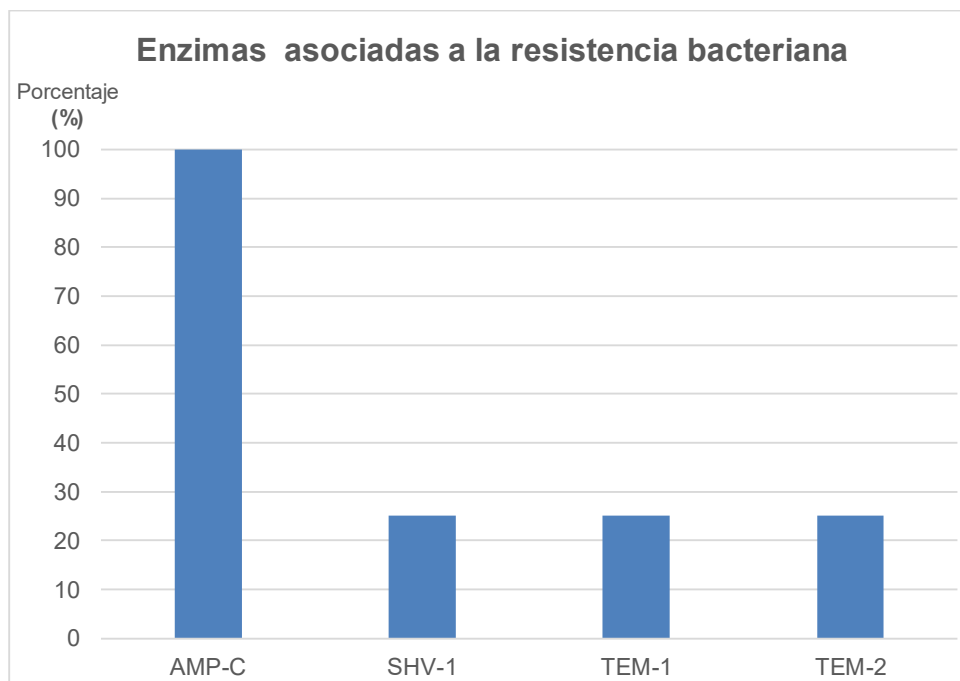


Figura 16. Porcentaje de tesis que estudiaron fenotípicamente la producción de BLEEs durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia.

Solo 4 tesis realizaron la detección de genes asociados a la resistencia de enterobacterias (Figura 17). Se observa que 100% reportó la presencia del gen BLA CTX-M y 25% para genes BLA SHV y BLA TEM, adicionalmente sólo 2 tesis detectaron genes BLA SHV-1, BLA CTX-M1 Y BLA CTX-M2, además se encontró que estos genes estaban presentes en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. (Ver anexo 9 y 10)

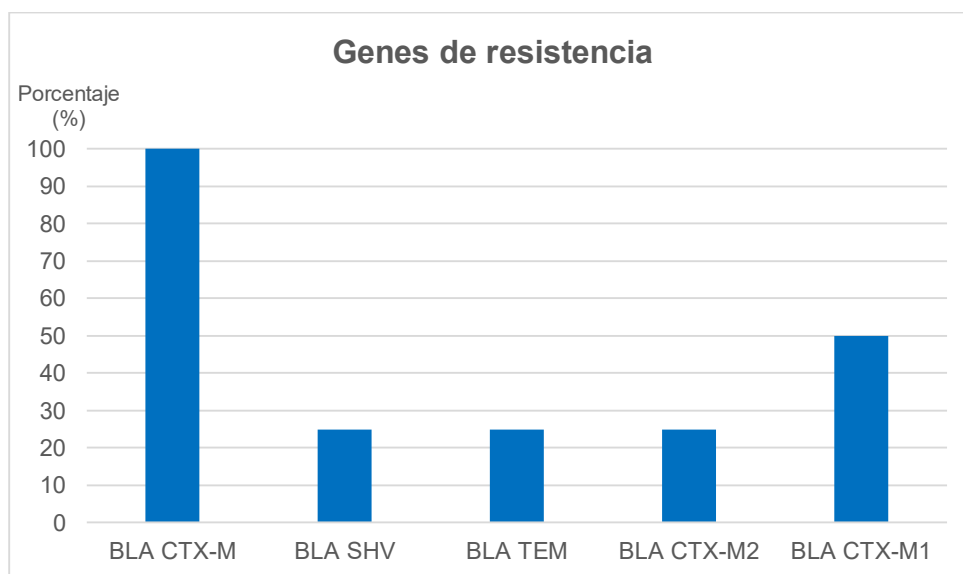


Figura 17. Genes de resistencia reportados en tesis peruanas durante el período 2010-2020, según revisión sistemática.

Fuente: Elaboración propia

El perfil de resistencia antimicrobiana de las enterobacterias, se obtuvo mediante la suma de las cepas resistentes entre el total de cepas reportadas por cada bacteria y antimicrobiano para luego determinar un porcentaje aproximado de resistencia y sensibilidad a cada antibiótico.

El patógeno que más se aisló fue *Escherichia coli* (Figura 18), cuyas cepas presentaron un alto nivel de resistencia: ampicilina 74,21% (26895/36241), cefotaxima 71,51% (15304/21400), aztreonam 67,94% (15113/22243), ácido nalidíxico 63,65% (1823/2864) y sulfametoxazol/ trimetoprima 63,35% (24301/38360) y un nivel de sensibilidad: ertapenem 98,35% (12165/12368), imipenem 97,45% (37619/38604), meropenem 96,88% (21096/21775), amikacina 94,66% (39904/42155), nitrofurantoína 89,67% (38250/42656), gentamicina 72,95% (32522/44582).

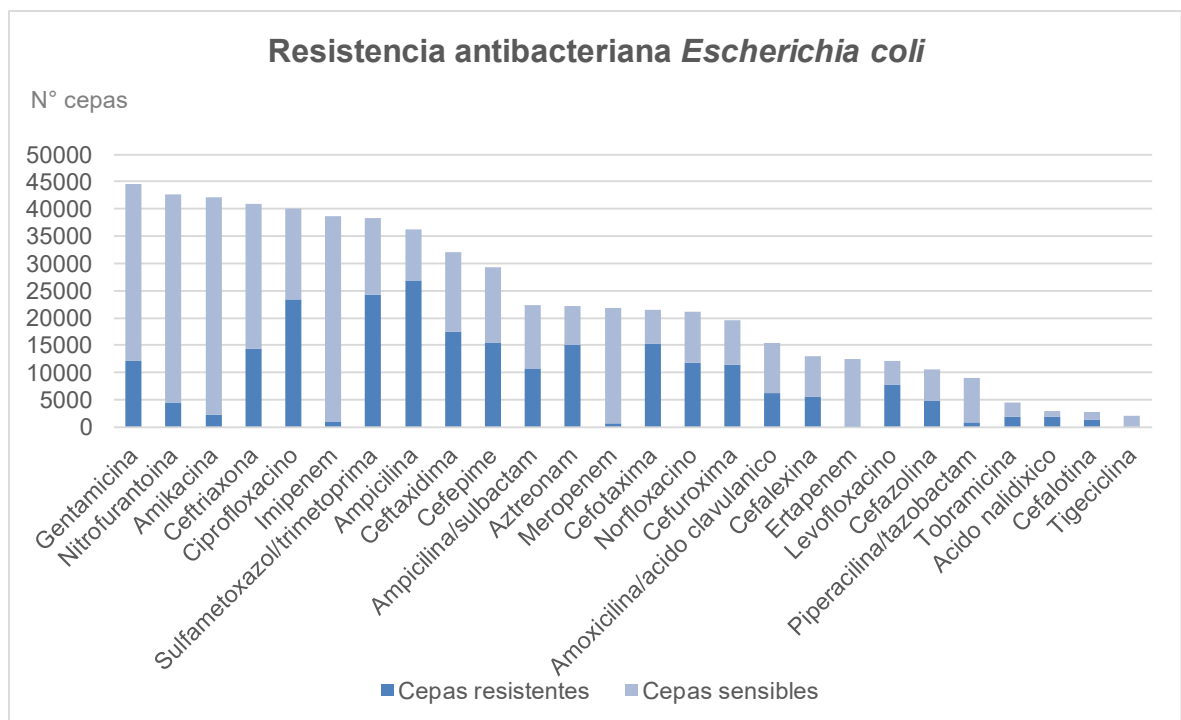


Figura 18. Resistencia de cepas de *Escherichia coli* a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020

Fuente: Elaboración propia

Las cepas de *Escherichia coli* blee recuperadas (Figura 19) presentaron un elevado nivel de resistencia para cefotaxima 99,53% (1283/1289), ampicilina 92,48% (1636/1769), levofloxacino 86,28% (3258/3776), aztreonam 85,42% (897/1050) y ceftriaxona 80,57% (2977/3695). Por el contrario, mostraron una alta sensibilidad hacia los antimicrobianos: imipenem 99,2% (2483/2503), meropenem 98,82% (2004/2028), ertapenem 97,27% (3096/3183), cefotaxima/ ácido clavulánico 97,02% (814/839) y amikacina 94,04% (4027/4282).

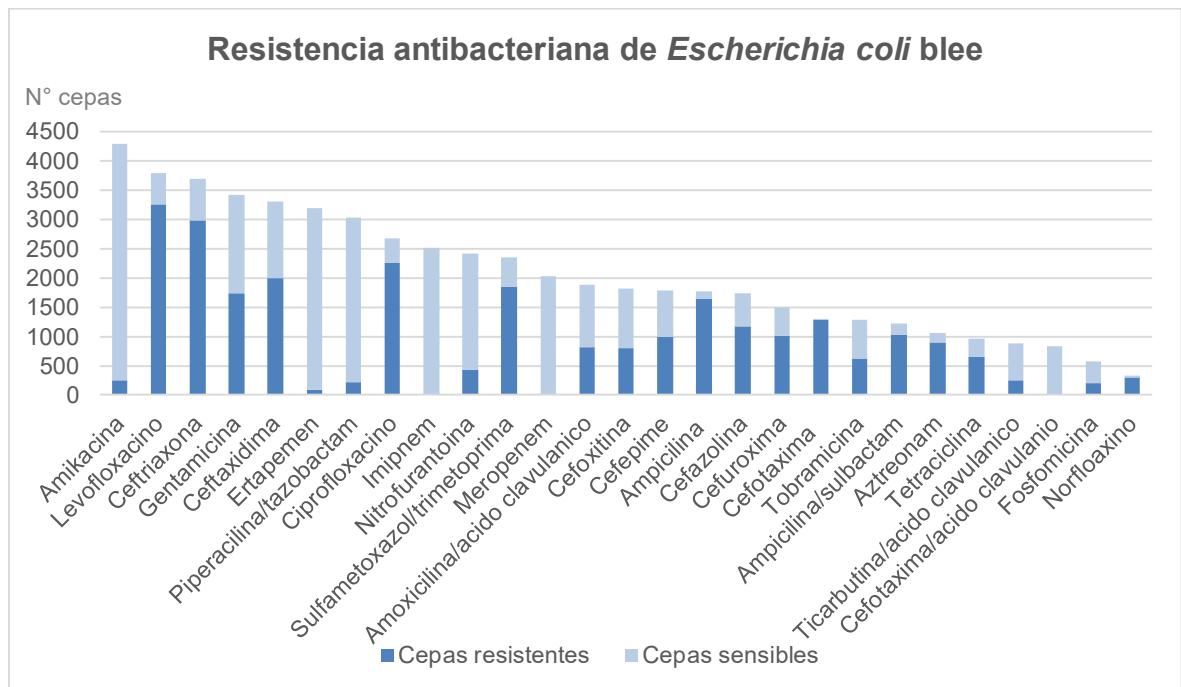


Figura 19. Resistencia de cepas de *Escherichia coli* blee a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia

cepas de *Klebsiella pneumoniae* recuperadas (Figura 20), evidenciaron un elevado nivel de resistencia antimicrobiana contra ampicilina 92,25% (2123/2343), cefotaxima 82,56% (1822/2207), cefepime 79,42% (1922/2420), aztreonam 76,48% (1610/2105) y ceftazidima 73,54% (2154/2929). Por el contrario, presentaron una sensibilidad considerable frente a imipenem 89,96% (2795/3107), ertapenem 89,86% (993/1105), meropenem 88,73% (2418/2725), amikacina 84,48% (2537/3003), y piperacilina/tazobactam 77,32% (792/1095).

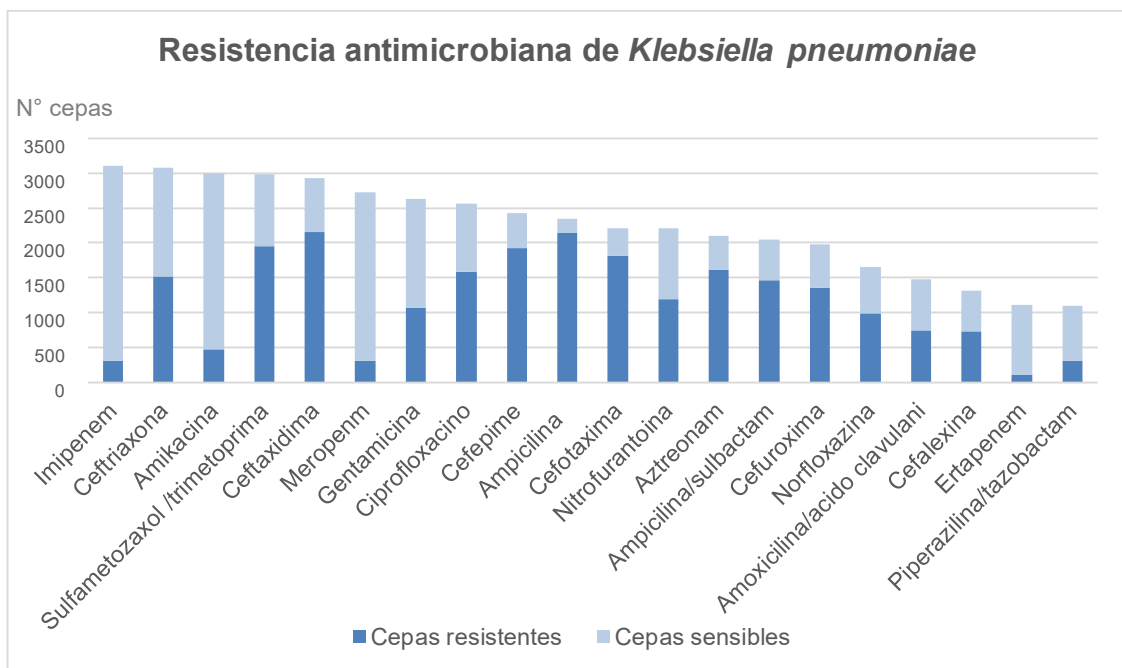


Figura 20. Resistencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020,

Fuente: Elaboración propia.

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* blee seleccionadas (Figura 21), en las muestras obtenidas de las tesis analizadas, presentaron un elevado nivel de resistencia antimicrobiana contra: ampicilina 98,95% (469/474), aztreonam 92,34% (362/392), ceftriaxona 87,20% (879/1008), ceftaxidima 80,94% (811/1002) y cefuroxima 80,45% (354/440). Por el contrario, mostraron una sensibilidad considerable frente a imipenem 99,80% (497/498), meropenem 99,76% (422/423), ertapenem 99,59% (970/974), cefotaxima/ac. clavulánico 93,88% (353/376) y piperazilina/tazobactam 70,89% (638/900).

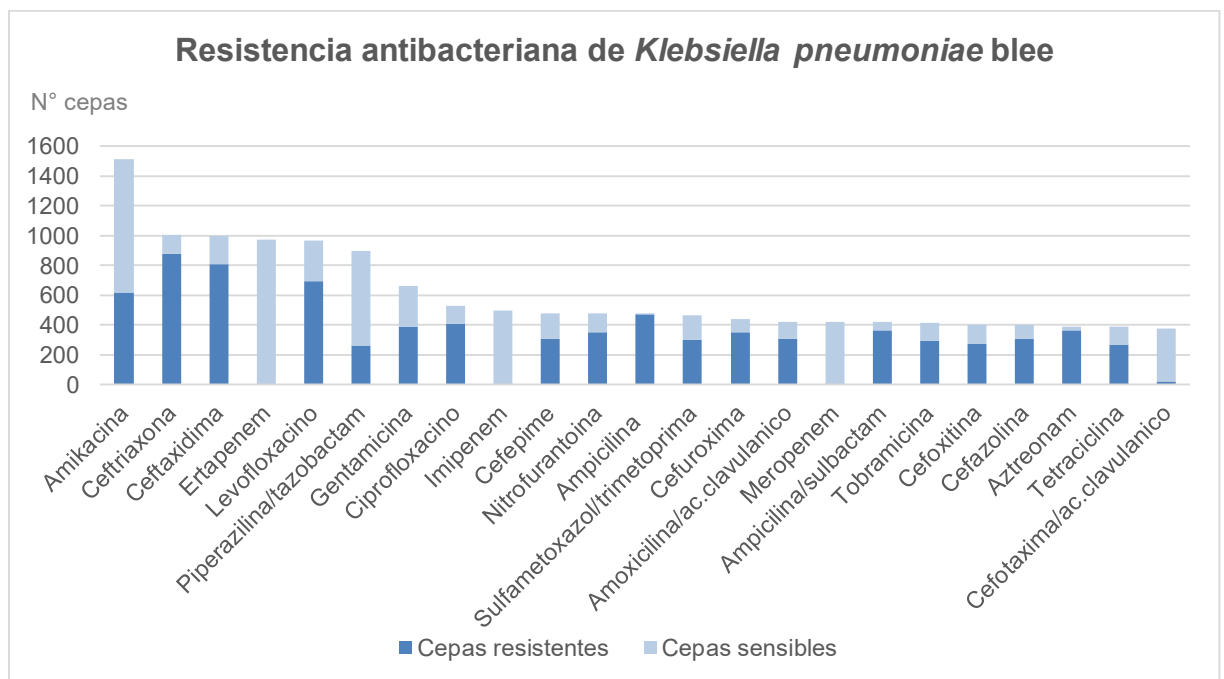


Figura 21. Resistencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* blee a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia.

Las cepas de *Proteus mirabilis* (Figura 22), evidenciaron un elevado nivel de resistencia antimicrobiana contra ampicilina 79,62% (172/216), nitrofurantoina 75,50% (114/151), sulfametoxazol/ trimetoprima 70,54% (158/224), tobramicina 62,14% (64/103), cefazolina 59,76% (98/164) y ciprofloxacino 57,47% (127/221). Por el contrario, mostraron una sensibilidad considerable frente ertapenem 99% (298/301), piperacilina/tazobactam 98,76% (240/243), amikacina 96,86% (339/350), meropenem 92,95% (145/156) e imipenem 92,26% (143/155).

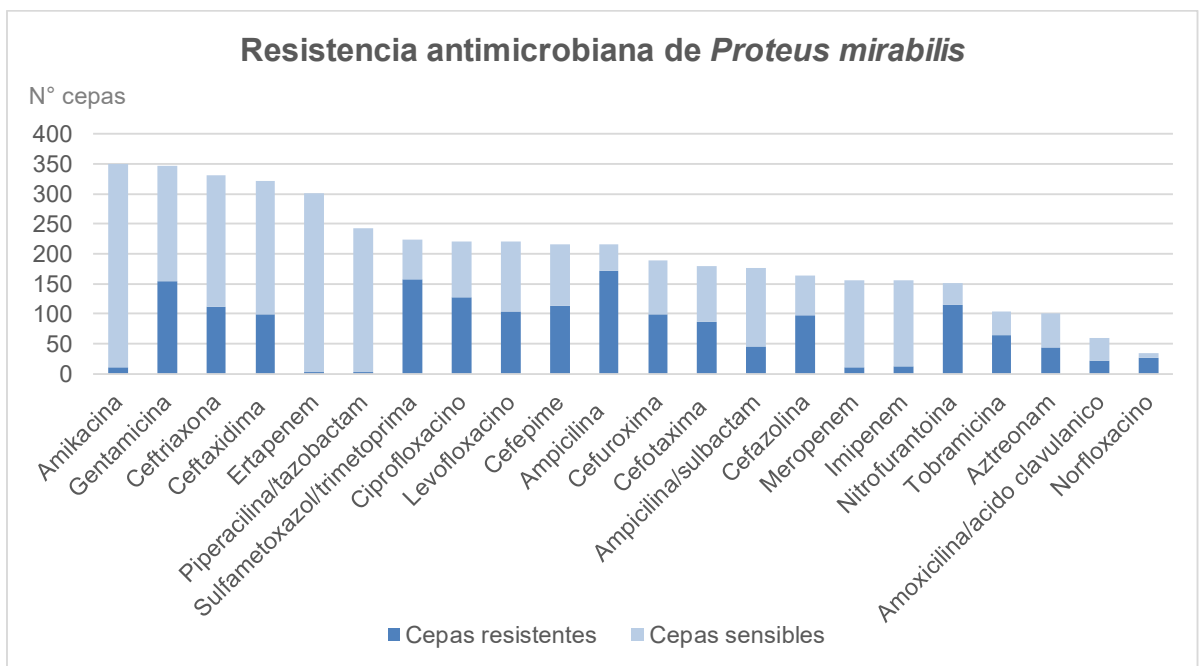


Figura 22. Resistencia de cepas de *Proteus mirabilis* a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia.

Las cepas de *Proteus mirabilis blee* seleccionadas (Figura 23), en las muestras obtenidas de tesis analizadas, presentaron un elevado nivel de resistencia antimicrobiana contra ceftriaxona 100% (8/8), ciprofloxacino 100% (8/8), cefotaxima 100% (6/6), piperacilina/ tazobactam 100% (6/6) y cefuroxima 100%(6/6) y una sensibilidad considerable frente a tigeciclina 100% (6/6), ertapenem 100% (6/6), amikacina 87,5% (7/8), meropenem 87,5% (7/8) e imipenem 87,5% (7/8).

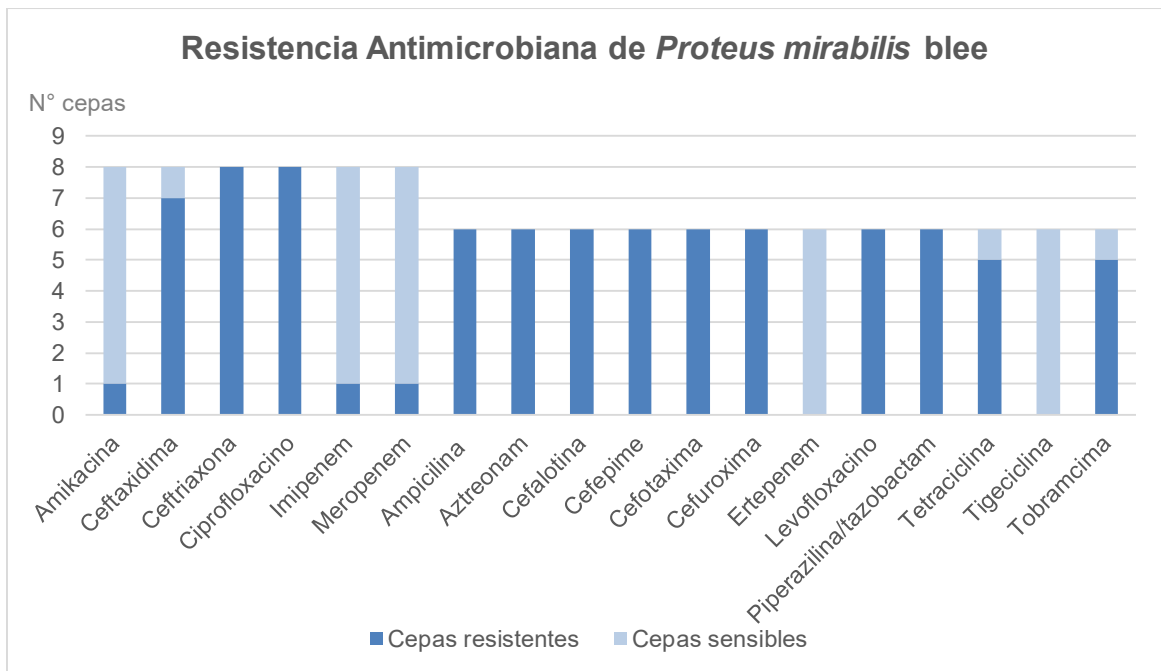


Figura 23. Resistencia de cepas de *Proteus mirabilis blee* a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia.

Las cepas de *Enterobacter spp. blee* seleccionadas (Figura 24), presentaron un elevado nivel de resistencia antimicrobiana contra cefoxitina 100% (105/105), ampicilina 96,11% (173/180), cefotaxima 83,64% (133/159), cefalotina 70% (7/10) y ticarbutina 65,74% (23/35) y una sensibilidad considerable frente a ertapenem 96,52% (194/201), amikacina 81,21% (242/298), cefazolina 75,45% (209/277), cefepime 71,5% (217/302) y cloranfenicol 70,47 % (179/254).

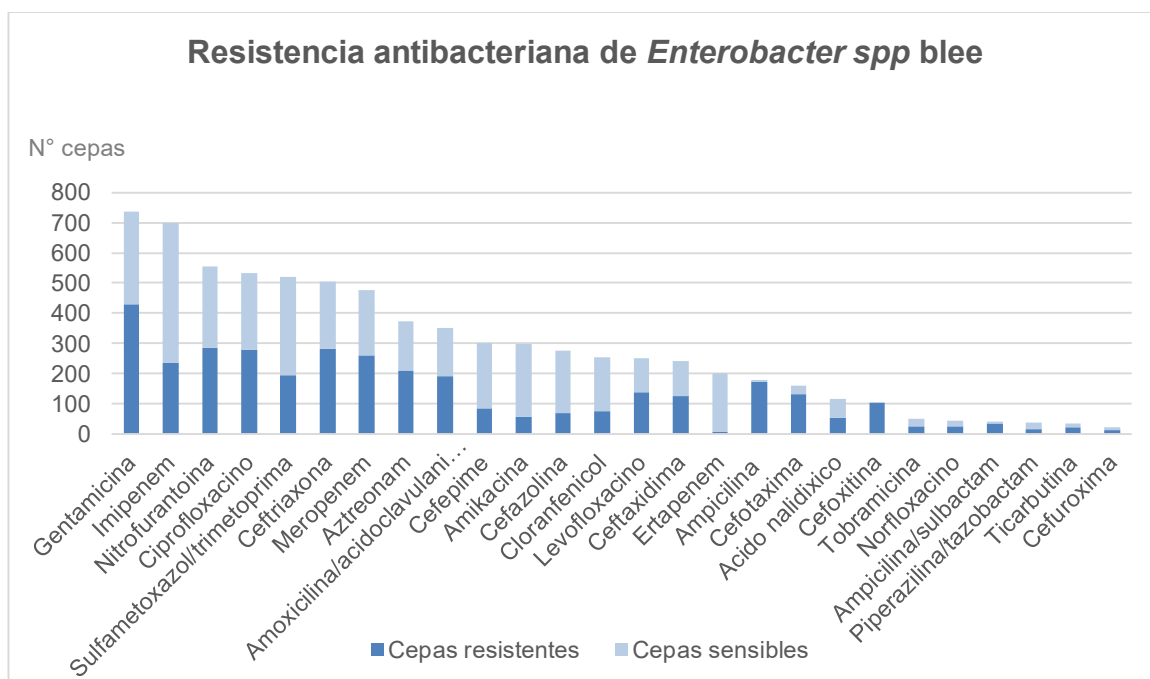


Figura 24. Resistencia de cepas de *Enterobacter spp blee* a antimicrobianos en tesis peruanas durante el período 2010-2020.

Fuente: Elaboración propia.

VI. DISCUSIÓN

Del total de tesis revisadas, las enterobacterias reportadas con mayor frecuencia relacionadas con la resistencia antimicrobiana fueron *Escherichia coli* (96,62%) y *Klebsiella pneumoniae* (64,14%), ambos microorganismos se encuentran en la lista de enteropatógenos que necesitan nuevos antimicrobianos por presentar resistencia a cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes (OMS)⁵. Autores como Rocha et al.¹⁰⁹ también reportaron una alta prevalencia de ambas bacterias, entre el 2016 y 2017 en Perú el NAMRU recolectó 875 cepas ESKAPE y 213 *Escherichia coli* de hospitales de Lima e Iquitos, siendo ésta última la de más frecuencia en Iquitos (46%). *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *E. coli* representaron 45% de todos los patógenos aislados.

Con respecto a la procedencia de las muestras en todos los estudios, para la posterior determinación de resistencia antimicrobiana, las muestras de orina (76,37%) presentaron mayor prevalencia, lo que guarda relación directa con el tipo de infección más prevalente, como es la infección urinaria. También se observó que la infección en mujeres (61,11%) fue mayor comparada con los varones (38,88%), Odoki et al.¹¹⁰ también reportaron que el porcentaje de infección urinaria en mujeres (76,74%) fue mayor con respecto a los varones (23,26%) además identificaron con mayor prevalencia a *Proteus mirabilis* (3,5%), *Klebsiella pneumoniae* (11,6%) y *Escherichia coli* (41,9%). Esto se puede explicar tal como lo menciona Czajkowski et al.¹¹¹ que principalmente se asocia a la anatomía del tracto urinario femenino y su cercanía con los órganos reproductores, además de la proximidad del ano que facilita la colonización por *Escherichia coli*. Mientras que autores como Abou et al.¹¹² indicaron como principales factores de riesgo en mujeres jóvenes, el uso de espermicidas y la actividad sexual, y en mujeres mayores, la vaginitis atrófica, prolapso anterior y retención urinaria. También destacaron la unión del uropatógeno a la capa celular de la mucosa por fimbrias patógenas provocando una colonización persistente con una posterior formación de biopelículas.

En el presente trabajo se identificó que la mayoría de las tesis reportaron la producción de BLEE (94,12%) como el mecanismo de resistencia con mayor prevalencia, si bien los datos recolectados en las tesis no permitieron establecer causas o factores de riesgo que justifiquen la presencia de BLEE, autores como

Djim-Adjim-Ngana et al.¹¹³ a partir del análisis de 20 muestras procedentes de niños hallaron 55% de cepas productoras de BLEE, y establecieron una relación directa con la ingesta previa de antibióticos incluso cuando eran administradas tres meses antes de la infección. La producción de carbapenemasas fue el segundo mecanismo de resistencia reportado con mayor frecuencia, la alta prevalencia se corrobora con recientes publicaciones de diversos autores como Caparachin et al.¹¹⁴ que trabajaron con 50 cepas de *Klebsiella pneumoniae* procedentes del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, logrando identificar 49 cepas productoras de carbapenemasas por el método modificado de inactivación de carbapenems y mediante PCR determinaron que 86% tenían genes bla_{NMD} y bla_{KPC}, Ghaith et al.¹¹⁵ obtuvieron 100 aislados procedentes del hisopado rectal de niños y reportaron prevalencias de 25% para *Escherichia coli* y 70% *Klebsiella pneumoniae*, además la prueba de sensibilidad reveló que 24% de las cepas eran resistentes a carbapenémicos de los cuales 80% producían carbapenemasas.

Además 4 tesis realizaron la detección fenotípica de betalactamasas, de las cuales 100% de las tesis reportaron la presencia de la enzima AmpC, que tiene la capacidad de hidrolizar cefalosporinas, penicilinas y cefamicinas, excepto carbapenems y cefepime. En los perfiles de resistencias de las enterobacterias aisladas con mayor frecuencia (*Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) se corroboró lo mencionado, debido a que la sensibilidad frente a carbapenems fue alta (90%). Por otro lado, estudios muestran que la prevalencia de AmpC en cepas provenientes de otros países son variables, en India, por ejemplo, Chaudhary et al.¹¹⁶ luego de un cribado de 200 aislamientos 6,5% de cepas de *Escherichia coli* eran productores de AmpC; en Pakistán, Younas et al.¹¹⁷ utilizando el método de difusión en disco reportaron que 37,6% de 585 cepas de *Klebsiella pneumoniae* producían AmpC. En Cuba Quiñonez et al.¹¹⁸ reportaron 7,6 % de los 116 aislados de *Escherichia coli* extraintestinal. En 2020, Sierra et al.¹¹⁹ en Venezuela, detectaron a partir de 72 cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de centros asistenciales, solo un aislado (2,86%) fue productor inducible de AmpC, mientras que, en Colombia, López et al.⁹² a partir de 19 cepas con fenotipo BLEE; 55,6% presentó el gen AmpC. El porcentaje alto de este gen es de importancia epidemiológica ya que posee la capacidad de transferirse del ambiente hospitalario

a la comunidad. Según la evidencia molecular este gen está ubicado en el cromosoma y plásmidos, en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Calvo et al.¹²⁰ indicaron que la distribución de este gen es mundial ya que pueden diseminarse con facilidad entre miembros de la familia Enterobacteriaceae guardando una prevalencia baja, pero con tendencia al incremento. La exposición previa a antibióticos es considerada como factor de riesgo para infección por enterobacterias capaces de producir AmpC, ya que en esta familia las betalactamasas son inducibles y pueden expresarse a niveles elevados mediante una mutación que provoca resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro.

De las 4 tesis que realizaron la detección de genes asociados a la resistencia, 100% de las tesis reportaron la presencia del gen bla_{CTX-M}, este gen se expresa debido a la producción de BLEE de clase molecular A, principal mecanismo que adoptan las bacterias para protegerse de los β-lactámicos.¹²¹ En 2019 Gonzales et al.¹²² reportaron la alta frecuencia del gen bla_{CTX-M} (91,1%) presentes en aislados que producían BLEE en el Instituto Nacional del Niño. La presencia del gen bla_{CTX-M} explica los elevados niveles de resistencia a cefotaxima y ceftriaxona expuestos en el presente estudio, así como a cefepime ya que conceden a las bacterias que las portan la capacidad de hidrolizarlas con facilidad¹²³, además se ha reportado que enzimas CTX-M, las cuales generalmente se deben su presencia a la expresión del gen bla_{CTX-M}, están reemplazando a variantes VSH y TEM para asentarse como el tipo más endémico y común en Latinoamérica, Norteamérica, Asia y Europa, encontrándose tanto en el área hospitalaria como comunitaria.⁹⁷

Con respecto a los β-lactámicos, en cepas *Escherichia coli* se determinaron altos niveles de resistencia hallándose 74,21% en los trabajos evaluados. Del mismo modo se presentaron niveles altos de resistencia para cepas reportadas como *Klebsiella pneumoniae* (92,25%) y para aquellas reportadas como cepas *Klebsiella pneumoniae* blee (98,95%), los cuales son muy similares entre sí. A nivel de Sudamérica; el 2013, en Lima, Lujan et al.¹²⁴ evaluaron la resistencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* frente a ampicilina encontrando 83% además durante los últimos 4 años autores como Leguizamon et al.¹²⁵ en Paraguay el 2017 reportaron niveles de resistencia de 97% frente a ampicilina a partir de aislados procedentes

de muestras de orina y en Lima el 2019, Miranda et al.¹²⁶ hallaron que la resistencia a dicho antimicrobiano fue 100% en cepas procedentes de urocultivos, los resultados expuestos demuestran un aparente incremento de resistencia. En cuanto a las cefalosporinas, los niveles de resistencia frente a cefotaxima fueron de igual manera elevados en cepas de *Klebsiella pneumoniae* (82,55%) y *Escherichia coli* (71,51%) estos resultados son preocupantes, debido a que este antimicrobiano es considerado un indicador de cepas productoras de BLEE, lo que haría suponer que es probable que la mayoría de cepas circulantes en nuestra población requieran un tratamiento no empírico y más asociado a las evidencias clínicas-microbiológicas. Altos niveles de resistencia también han sido reportados por otros autores como Yabar et al.¹²⁷ en urocultivos procedentes del Hospital Nacional Cayetano Heredia de pacientes pediátricos y adultos, determinando que 76% de las cepas de *Escherichia coli* fueron resistentes. Carbajal et al.¹²⁸ establecieron, de similar manera 56,5% de cepas resistentes a cefotaxima. Yovera et al.¹²⁹ en un estudio realizado en un Hospital de Lima, a partir de aislados procedentes de pacientes con pie diabético, detectaron 67% de cepas resistentes a cefotaxima. En ceftriaxona los niveles de resistencia en *Escherichia coli* reportados en las tesis fue de 80,57% siendo los más elevados para las productoras de BLEE comparados con las cepas no productoras (35,15%). Estos niveles de resistencia son preocupantes debido al creciente aumento de cepas con resistencia frente a cefalosporinas de tercera generación a nivel mundial tal como lo alerta la OMS¹³⁰, invitando al reporte de casos, para su seguimiento. Asimismo, otros autores encontraron alta prevalencia de resistencia en cepas aisladas en diferentes muestras.¹²⁶⁻¹²⁹

La resistencia a cefepime se encontró en 79,42% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y en 82,56 % de *Klebsiella pneumoniae* productoras blee, niveles de resistencia que se asocian a la coexpresión de BLEE- AmpC, resultados similares fueron expuestos por Yovera et al.¹²⁹ en el año 2017 quienes determinaron en Lima 75% de cepas resistentes.

Respecto a aztreonam, en cepas de *Escherichia coli* se determino resistencia en 67,94% y 85,42% en cepas que fueron reportadas como *Escherichia coli* productoras de blee. Matsuoka et al.¹³¹ reportaron 72% de cepas resistentes en muestras procedentes de diversos fluidos biológicos y según la OPS¹³² el nivel de

resistencia fue 75% en el Perú, diferente a lo encontrado por Giovanetti et al.¹³³ en Colombia que hallaron 23% en el 2017. Para las cepas de *Klebsiella pneumoniae* encontradas en las tesis revisadas la resistencia a aztreonam fue 76,48% y 92,34% para cepas productoras de blee, por lo tanto, fue uno de los antimicrobianos menos efectivo, esto podría ser atribuido a que cepas productoras de betalactamasas cromosómicas de tipo A pueden estar presentes, las cuales se caracterizan por ser resistentes a dicho antibiótico. Matsouka et al.¹³¹ en el año 2020 analizaron cepas procedentes del Instituto Nacional Materno Perinatal en Lima encontrando 72% de cepas resistentes a aztreonam al igual que Yovera et al.¹²⁸ en el año 2017 hallando 78%.

La alta resistencia a sulfametoxazol/trimetoprima (63,35%) en cepas de *Escherichia coli* fue una situación alarmante, debido a que se considera un medicamento de segunda línea utilizado para tratar infecciones urinarias no complicadas según ESSALUD¹³⁴ (2019), de manera similar en España, Bertran et al.¹³⁵ en un estudio descriptivo retrospectivo de historias clínicas de pacientes con ITU no complicada, encontraron alto nivel de resistencia (40%) para este antibiótico. En nuestro país, Carbajal et al.¹²⁸ trabajaron con cepas procedentes de distintos centros de salud del Perú, determinando una resistencia antimicrobiana global de 62,9% para este antibiótico. González et al.¹²² reportaron 66,7% de cepas resistentes procedentes de urocultivos de pacientes del Instituto Materno Perinatal de Lima. Mientras que cepas de *Proteus mirabilis* presentaron 70,54% de resistencia. Esto se puede explicar porque en la mayoría de bacterias gramnegativas la resistencia se debe a que han adquirido plásmidos que portan variantes mutadas del gen dihidropteroato-sintasa.¹³⁶

Con respecto a la resistencia para los diferentes tipos de carbapenems los resultados fueron similares, así para *Escherichia coli* se encontró: imipenem 2,55%; ertapenem 1,65% y meropenem 3,12%, y para *Escherichia coli* blee fueron 0,8%; 2,73% y 1,18% para los mismos antibióticos respectivamente. Niveles similares de resistencia fueron hallados por Miranda et al.¹²⁶ quienes indicaron que la resistencia a imipenem, meropenem y ertapenem fue de 0,1% en los tres casos. Del mismo modo otros autores reportan la alta sensibilidad a este grupo de antibióticos.^{124,128}

Cepas de *Klebsiella pneumoniae* también mostraron elevados niveles de sensibilidad frente a imipenem, ertapenem y meropenem con 89,96%; 89,86% y 88,73% respectivamente, de manera que este grupo se considera una pieza clave para el tratamiento de última opción terapéutica en caso de infecciones multidrogoresistentes. Sin embargo, la OMS publicó una lista de patógenos ⁵ que requieren nuevos antibióticos, dentro de los cuales está presente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que poseen una tendencia al aumento de la expresión de genes productores de carbapenemasas. Grandez et al.¹³⁷ en un estudio retrospectivo transversal en el 2018, analizaron cepas procedentes de urocultivos de un hospital de tercer nivel en Lima, encontrando una sensibilidad de 99% frente a imipenem, meropenem y ertapenem en cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Por el contrario se han reportado altos niveles de resistencia en otras partes del mundo como los encontrados por Dung et al.¹³⁸ en Vietnam en 2021 encontrando 23% de cepas resistentes frente a los carbapenems, además, Bandy et al.¹³⁹ en 2021, realizaron un estudio retrospectivo y transversal en Arabia Saudita encontrando cepas de *Klebsiella pneumoniae* 62,5% resistentes a ertapenem, 62% a imipenem y 58% a meropenem, autores como Xu et al.¹⁴⁰ establecen que estos valores altos de resistencia en países del continente asiático se deben a las malas condiciones médicas, viajes internacionales, turismo médico, hospitalización a largo plazo y el uso frecuente de dispositivos médicos invasivos, por lo que se sugiere un plan de refuerzo de investigación de cepas resistentes a carbapenemasas para *Klebsiella pneumoniae* en Perú y América Latina.

También se presentaron altos niveles de sensibilidad frente a los aminoglucósidos, en caso de *Escherichia coli* frente a amikacina fue 94,04%, estos resultados no presentan una diferencia significativa comparados con *Escherichia coli* blee el cual fue de 94,66%. Niveles similares de sensibilidad fueron publicados por Yabar et al.¹²⁷ en 2017, a partir de cepas procedentes de urocultivos de pacientes pediátricos de Lima, determinaron que 95,5% de cepas procedentes son sensibles a este antibiótico. Fienco et al.¹⁴¹ reportaron 88% de susceptibilidad para amikacina y gentamicina en cepas de *Escherichia coli*, mientras que en cepas de *Klebsiella pneumoniae* fue 100%, estos niveles refuerzan las recomendaciones brindadas por ESSALUD¹³³ en la guía terapéutica para el manejo de ITUs no complicadas, en la

cual se recomienda el uso empírico de elección en centros de atención que no cuenten con los resultados de sensibilidad antimicrobiana. También estos antibióticos han sido aprobados por la FDA como tratamiento para infecciones urinarias sin embargo se debe tener en consideración el riesgo de nefrotoxicidad y toxicidad vestibulococlear que involucra su uso indiscriminado, por lo que se sugiere su dosis como monoterapia o en combinaciones con otros antibióticos como β -lactámicos y en caso de sospecha de presencia de BLEE, pueden asociarse a un carbapenem.^{142,143}

Proteus mirabilis fue la tercera enterobacteria reportada con mayor frecuencia del total de tesis revisadas con 32,63%, lo cual se podría explicar por su capacidad de producir ureasa y alcalinizar la orina produciendo un ambiente favorable para su adherencia y formación de biopelículas. Este género se considera como la quinta causa más común de infecciones nosocomiales de tracto urinario y sepsis en pacientes que se encuentran hospitalizados. Estudios como el publicado por Shelenkov et al.¹⁴⁴ han demostrado que esta especie tiene potencial de diseminación, luego de realizar el secuenciamiento plasmídico de una cepa de *Proteus mirabilis* aislada de la úlcera cutánea de un paciente en Moscú, Rusia; este se pudo dividir en tres partes, indicando que la primera parte poseía una similitud de 99% con plásmidos de *Klebsiella pneumoniae*, y la tercera parte era similar con plásmidos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, estas fracciones contenían genes de resistencia a antimicrobianos en su mayoría, también reportó que esta cepa portaba genes en el cromosoma que expresaron factores de virulencia codificados por genes: *ureABCDEFG*, responsable de la producción de ureasa; *luxS*, involucrado en la detección de quórum; *mr/p*, codificador de fimbrias; *mrpA*, contribuye a adherencia a tejido epitelial; *zapa*, importante para diferenciación de células de enjambre y *rpoA*, gen asociado a la urovirulencia.

Enterobacter spp. con 20,76% fue la cuarta enterobacteria más reportada del total de tesis estudiadas, sus especies son consideradas miembros del grupo ESKAPE, descritos como la principal causa de infecciones nosocomiales. Según los resultados reportados se observa una alta resistencia a quinolonas para la especie *Enterobacter spp. blee*, Regli et al.⁴⁶ la resistencia se debe a la presencia de mutaciones localizadas en QRDR, por otro lado, Cheng et al.¹⁴⁵ mencionaron que

el uso combinado de piperacilina y tazobactam, se consideraría una opción de tratamiento para sepsis por *Enterobacter spp.*, sin embargo, el perfil de susceptibilidad en el presente estudio evidencia que las cepas clínicas de este género poseen una resistencia de 100% a este antibiótico.

A pesar de los bajos niveles de prevalencia de algunos géneros de enterobacterias reportados en las tesis evaluados en el presente trabajo, como: *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* y *Morganella morganii* debe tenerse en cuenta que ellas pueden adaptarse específicamente y tener una alta propagación en entornos nosocomiales por lo que no debe bajarse la guardia sobre todo cuando hay pacientes inmunosuprimidos o críticamente enfermos ya que se ha demostrado que el personal de salud es el principal transmisor, tal como es el caso de *Serratia marcescens*, para el cual el torrente sanguíneo es el sitio de acción más frecuente, como lo ocurrido en marzo del 2015, en el que se reportó la muerte de 10 recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del hospital de la región Loreto, identificándose como causa aparente la falta de limpieza e higiene en dicha unidad.^{146,147}

Las cepas de *Enterobacter cloacae* albergan una variedad de genes que les confiere resistencia a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación debido a la expresión de genes AmpC, también a aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Rivera et al.¹⁴⁸ a partir de 45 cultivos de importancia clínica identificaron 14 cepas de *Enterobacter cloacae* presentes en reservorios hospitalarios la cual había sido asociada a brotes intrahospitalarios.

Morganella morganii comparte con miembros del género *Proteus* la capacidad de producción de ureasa y presencia de fenilalanina desaminasa por lo que el tracto urinario es su principal portal de entrada. La resistencia en esta bacteria es introducida a través de elementos extragenéticos; la secreción de adhesinas fimbriales le permite formar biopelículas y colonizar rápidamente al igual que *Proteus mirabilis*. El tratamiento con cefalosporina de tercera generación o asociado a aminoglucósido reduce una posible resistencia a cefalosporinas con amplio espectro y en caso albergue NMD-1 se ha propuesto el uso de fosfomicina asociado a dosis dobles de meropenem. Su baja prevalencia también ha sido reportada por autores como Revoredo et al.¹⁴⁹ a partir de 169 cultivos de secreciones peritoneales y líquido biliar, identificándose solo 3 cepas de *Morganella*

Morganii, Melgarejo et al.¹⁵⁰ también identificaron 2% de 68 aislamientos procedentes de pacientes con ITU nosocomial o intrahospitalario.

El reporte de resistencia a los diferentes grupos de antimicrobianos pretende dar un panorama global de la resistencia a nivel nacional, debido a que los reportes de casos no son representativos de todo el país. En el presente estudio se obtuvo que 72,88% de ellas proceden de la región costa, entre las cuales Lima y Callao representó 46,61%, autores como Angles et al,¹⁵¹ luego de una revisión de la literatura biomédica en Perú durante el período 2000-2019, también indicaron que los reportes genotípicos para determinación de carbapenemasas provienen en su mayoría de la capital del país en el cual tuvo 98,08%, explicando que este reporte representaría la endemidad, circulación o brotes de pacientes de hospitales de tercer nivel e institutos que tratan pacientes de mayor complejidad y uso de antimicrobianos de mayor espectro, además indicó como posible causa que son pocos los centros de salud que realizan un análisis genotípico de las cepas resistentes. Además indican que la mayoría de reportes pertenece al sistema público (99,34%) mientras que el privado solo se reportó 1 cepa (0,3%), esta tendencia también se evidencio en el presente trabajo, en el cual 90,68% de cepas fueron provenientes del sistema de salud público mientras que 9,32% del sector privado, esto refleja la ausencia de un sistema de vigilancia de resistencia antimicrobiana nacional que exhorta y promueva publicaciones sobre el perfil de resistencia y sensibilidad a antimicrobianos en centros privados de salud con la finalidad de limitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro.

Si bien en el Perú existe la comisión multisectorial creada con la finalidad de velar por el cumplimiento del “Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia antimicrobiana 2019-2021”, al revisar la plataforma se observa la ausencia de publicaciones de informes sobre los avances de este plan y campañas de concientización que realizaron, siendo la última en noviembre del 2020¹⁵², consideramos importante que esta comisión cumpla con sus cinco objetivos planteados.

Como se pudo evidenciar en la literatura revisada sobre enterobacterias, es importante su estudio ya que este grupo de patógenos resultan los más frecuentemente encontrados en pacientes comunitarios como hospitalizados,

presentándose una mortalidad de 23,3% de 163 pacientes con hospitalización prolongada tal como lo reportó Antequera *et al* en 2020¹⁵³, además la mitad estas infecciones son causadas por enterobacterias productoras de BLEE, siendo estas la más elevada en Sudamérica³⁵, por estos motivos se debe continuar realizando estudios sobre este grupo importante de enteropatógenos.

VII. CONCLUSIONES

1. Se determinó que las enterobacterias más estudiadas fueron *Escherichia coli* reportadas en 96,62%(229/237) y *Klebsiella pneumoniae* en 64,14% (77/237) tesis. En relación a las muestras biológicas, se determinó que la procedencia de la mayoría de cepas clínicas fue: orina 76,37% (181/237), seguido de sangre 24,05% (57/237).
2. Se estableció la resistencia de *Escherichia coli* frente a los antimicrobianos siendo principalmente resistente a ampicilina (74,21%), sulfametoxazol/trimetoprima (63,35%), cefotaxima (71,51%); *Escherichia coli* blee a ceftriaxona (80,57%), aztreonam (85,42%) y *Klebsiella pneumoniae* frente a ampicilina (92,25%), cefepime (79,42%), aztreonam (76,48%) respectivamente, además más del 85% de ambas bacterias fueron sensibles a carbapenemes y azitromicina (mayor al 85% en ambos casos). Además, se identificó la producción de BLEE como el mecanismo de resistencia reportado con mayor frecuencia con 94,05%.
3. En 4 tesis (3,36%) se realizó la detección de genes de resistencia antimicrobiana identificándose con mayor frecuencia la presencia del gen bla_{CTX-M} (100%).

VIII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda que los centros de salud de tercer nivel y/o que manejen antibióticos de amplio espectro, antes de comenzar tratamiento para infecciones, revisen la historia clínica del paciente o hacer uso justificado de ellos previo antibiograma, con la finalidad de realizar el uso racional de cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos o aminoglucósidos, sobre todo durante el manejo terapéutico en pacientes COVID-19.
- Se recomienda implementar más laboratorios hospitalarios a nivel nacional para determinar por tipificación fenotípica o genotípica la presencia de mecanismos de resistencia en enterobacterias de procedencia clínica.
- Que el estado regule el uso de antibióticos, a su vez exija la presencia de un comité de farmacovigilancia en centros de salud públicos y privados para obtener datos epidemiológicos con la finalidad de intervenir estableciendo nuevos esquemas terapéuticos en caso se reporten cepas de enterobacterias con resistencia antimicrobiana.
- Que las universidades promuevan publicaciones de investigación con temas relacionados a la resistencia antimicrobiana tanto del perfil de resistencia antimicrobiano como el análisis de los genes responsables, a su vez que sean disponibles y de fácil acceso una vez publicadas en los repositorios.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2010; 28 (s2):25-31. DOI: 10.1016/S0213-005X (10)70027-6.
2. Collignon P, Beggs J, Walsh T, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet Planetary Health*.2018; 2(9):398-405. DOI: 10.1016 / S2542-5196 (18) 30186-4.
3. Latania K, Weinstein R. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace.*JID*.2017; 215(S1):28–36. DOI: 10.1093 / infdis / jiw282.
4. Fariñas M, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-409. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.03.016.
5. World Health Organization. La OMS publica lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Ginebra: Nota de prensa; 2017.
6. OMS. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report [Internet]. 2021. Ginebra. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>
7. OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2016. Ginebra. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf;jsessionid=0AD78BF5C1C23B4496F82DFE99E915EF?sequence=1>
8. Gupta M, Didwal G, Bansal S, Kaushal K, Batra N, Batra N, et al. Antibiotic-resistant *Enterobacteriaceae* in healthy gut flora: A report from north Indian semiurban community. *Indian J Med Res*. 2019; 149(2): 276-280. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_207_18.
9. Luna C, Rodriguez E, Bavestrello L, Guzmán M. Gram-negative infections in adult intensive care units of latin america and the Caribbean. *Crit Care Res Pract*. 2014; 2014:480463. DOI:10.1155/2014/480463.

10. ICMJE. Recommendations for the conduct, reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journal. [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
11. Yeganeh F, Mohammadzede Y, Ghotaslou R. High-Level Resistance to Aminoglycosides due to 16S rRNA Methylation in Enterobacteriaceae Isolates. *Microb Drug Resist*. 2019; 25(9): 1261-1265. DOI: 10.1089 / mdr.2018.0171.
12. García J, Martínez D, Caña L, González D, Rodríguez L, Rodolfo H, et al. Genes qnr en aislados en un hospital de Venezuela. *Rev Chil Infectol*. 2018; 35(2): 147-154. DOI:10.4067/s0716-10182018000200147.
13. Martínez L, Eliecer M, Rodríguez J, Calvo J, Pascual Á. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 17(2): 149-182. DOI: 10.1007/s10156-010-0120-2.
14. Kaye K, Pogue J. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015; 35 (10): 949-962. DOI: 10.1002/phar.1636.
15. PAHO. Alerta epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, implicaciones para la salud pública en las Américas.2016:1-5.
16. Bryce A, Hay A, Lane I, Thornton H, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis.*BMJ*. 2016;352: 939. DOI: 10.1136 / bmj.i939.
17. Vieira D, Lima W, Paiva M. Plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) among Enterobacteriales in Latin America: a systematic review. *Mol Biol Rep*. 2019; 47: 1471-1483. DOI: 10.1007 / s11033-019-05220-9.
18. Lyonga E, Toukam M, Nkenfou C, Gonsu H, Assoumou M, Mesembe M, et al. Resistance pattern of enterobacteriaceae isolates from urinary tract infections to selected quinolones in Yaoundé. *Pan Afr Med J*. 2015; 21: 105. DOI: 10.11604 / pamj.2015.21.105.5469.
19. Hernández O, Camacho O, Gonzáles H, Bolívar S, Campo M, Zuluaga I. Impacto sobre la resistencia bacteriana de la revisión previa de la prescripción de antibióticos por el servicio farmacéutico en hospitales del Atlántico(Colombia). *Salud, Barranquilla*.2020;35(2):187-204.

20. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. Act méd peruana. 2012; 29(3): 163-169.
21. Matta J, Valencia E, Marocho L, Gonzales E, Sevilla C. Presencia de genes fimH y afa en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* productora de betalactamasas en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020; 37(2): 2821-2861. DOI:10.17843/rpmesp.2020.372.4829.
22. Colquecahua F, Sevilla C, Gonzales E. Enterobacterias productoras betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional del niño, Perú. Rev Med Exp Salud Publica. 2015; 32(1): 26-32.
23. Remenik V, Díaz C, Apolaya M. Factores asociados con la presencia de patógenos productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones del tracto urinario en una clínica privada en Lima, Perú. Rev Cienc Salud Bogotá.2020; 18(2): 1-11. DOI:10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.9255.
24. Ugarte R, Olivo J, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay Z. Resistencia a colistina mediado por el gen mcr-1 identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Primeros reportes en el Perú. An.Fac.med. 2018; 79(3): 213-217. DOI:10.15381/anales.v79i3.15313.
25. Falconi A, Nolasco M, Bedoya A, Amaro C, Málaga G. Frecuencia y factores de riesgo para la bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes de un Hospital Público de Lima, Perú. Rev Med Exp Salud Pública.2018;35(1):62-70. DOI:10.17843/rpmesp.2018.351.3601.
26. Sacsquispe R, Bailón H. Identificación de Genes de Resistencia carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018; 35(2): 259-264. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.352.3829.
27. Quino W, Mestanza O, Caro J, Hurtado C, Gavilán R. Resistoma y genómica comparativa de aislados clínicos de *Escherichia coli* diarreogénica en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020;37(4):705-710. DOI:10.17843/rpmesp.2020.374.5240.
28. Díaz R, Guerrero M, Carrilo R, Ventura R. Detección de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en un hospital del norte del Perú. Rev cuerpo méd.2020; 13(3): 303-306. DOI:10.35434/rcmhnaaa.2020.133.742

29. Yauri K, Zavaleta M, Sevilla C, Piscocoya J, Villoslado C, Taboada W, et al. Enterobacteriales productores de betalactamasas de espectro extendido portadores del gen mcr-1 en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37(4): 711-715. DOI:10.17843/rpmesp.2020.374.5832.
30. Marathe N, Salva F, Karlsson R, Larsson J, Moore E, Svensson L, et al. *Scandinavium goeteborgense* gen.nov.,sp.nov., a New Member of the Family Enterobacteriaceae Isolated from a Wound Infection, carries a Novel Quinolone Resistance Gene Variant. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2511. DOI:10.3389/fmicb.2019.02511.
31. Stewart J. Atlas de fisiopatología. 4ta ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018.
32. Murray. Microbiología médica. 8va ed. España: Elsevier; 2017.
33. Bush L. [Base de datos de internet]. Universidad Atlántica de Florida. Manual MSD; c2020[actualizado 2020 septiembre; citado 2021 junio 12].Disponible en : <https://www.msdmanuals.com/es-pe/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-introducci%C3%B3n/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias>
34. Hata H, Natori T, Mizuno T, Kanasawa I, Eldesouky I, Hayashi M, et al. Phylogenetics of family Enterobacteriaceae and proposal to reclassify *Escherichia hermannii* and *Salmonella subterranea* as *Atlantibacter hermannii* and *Atlantibacter subterranea* gen. Nov.,comb.nov. *Microbiol Immunol.* 2016; 60: 303-3011. DOI: 10.1111 / 1348-0421.12374.
35. McLean K, Rosenthal C, Sengupta D, Owens J, Cookson B, Hoffman N, et al. Improved Species-Level Clinical Identification of Enterobacteriaceae through Broad-Range dnaJ PCR and Sequencing.*JCM.* 2019; 57(11). DOI: 10.1128 / JCM.00986-19.
36. Rock C, Sonnenberg MS. Human Pathogenic Enterobacteriaceae. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier. 2014, 3: 1-8. DOI:10.1016/B978-0-12-801238-3.00136-7.
37. Guiral E, Bosch J, Vila J, Soto SM. Prevalence of *Escherichia coli* among samples collected from the genital tract in pregnant and nonpregnant women: relationship with virulence. *FEMS Microbiol Lett.* 2011 Jan; 314(2):170-3.
38. Vila J, López E, Johnson J, Romling U, Dobrindt U, Cantón R, et al. *Escherichia coli* : an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews.* 2016; 40(4): 437-463. DOI: 10.1111 / j.1574-6968.2010.02160.x.

39. Wang G, Zhao G, Xiaoyu C, Longxiang X, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int.J. Environ. Res.Public Health*. 2020; 17(17): 6278.
40. Rebekah M, Bachman M. Colonization, Infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8(4). DOI: 10.3389 / fcimb.2018.00004. eCollection 2018.
41. Schroll C, Barken K, Krogfelt K, Struve C. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiology*. 2010; 10(179). DOI: 10.1186 / 1471-2180-10-179.
42. Drzewiecka D. Significance and Roles of *Proteus spp.* Bacteria in Natural Environments. *Microb Ecol*. 2016; 72(4): 741-758. DOI:10.1007 / s00248-015-0720-6.
43. Chelsie A, Mobley H, Pearson M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* infection. *EcoSal Plus*. 2018; 8(1). DOI: 10.1128 / ecosalplus.ESP-0009-2017.
44. Jamil RT, Foris LA, Snowden J. *Proteus Mirabilis* Infections. Florida: StatPearls; 2020.
45. Regli A, Lavigne J, Pages J. *Enterobacter spp.*: Update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32(4). DOI: 10.1128 / CMR.00002-19.
46. Regli A, Pages J. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front. Microbiol*. 2015; 6:392. DOI: 10.3389 / fmicb.2015.00392
47. Song E, Park K, Jang E, Lee E, Chong Y, Cho O, et al. Comparison of the clinical and microbiologic characteristics of patients with *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* bacteremia: a prospective observation study. *Diagnostic Microbiology and Infections Disease*. 2010; 66(4): 436-440. DOI: 10.1016 / j.diagmicrobio.2009.11.007.
48. Anderson M, Mitchell L, Zhao L, Mobley H. *Citrobacter freundii* fitness during bloodstream infection. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 11792.
49. Maraki S, Vardakas K, Mavromanolaki V, Kyriakidou M, Spais G, Kofteridis D, et al. In vitro susceptibility and resistance phenotypes in contemporary *Citrobacter* isolates in a University Hospital in Crete, Greece. *Infectious diseases*. 2017: 1-8.

50. Liu L, Chen D, Liu L, Lan R, Hao S, Jin W, et al. Genetic Diversity, Multidrug Resistance, and Virulence of *Citrobacter freundii* From Diarrheal Patients and Healthy Individuals. *Front. Cell. Infect.* 2018; 8: 233.
51. Cristina M, Sartini M, Spagnolo A. *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care units(NICUs). *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(4): 610.
52. Iguchi A, Nagaya Y, Pradel E, Ooka T, Ogura Y, Katsura K, et al. Genome Evolution and Plasticity of *Serratia marcescens*, an Important Multidrug-Resistant Nosocomial Pathon. *Genome. Biol. Evol.* 2014; 6(8): 2096-2110.
53. Porres N, Ruiz E. *Microbiología clínica.* 1ª ed. Asturias: Parainfo; 2018.
54. Stella L, Marin D. Metodologías para evaluar in vitro la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal. *Universidad Tecnológica de Pereira.* 2009; 1(42): 263-268.
55. Padilla M. Detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* mediante método de jarlier. *Archivos Bolivianos de Medicina.* 2011; 16(84): 107.
56. Cavalieri S. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.* American Society for Microbiology; 2005.
57. Taroco R. *Temas de bacteriología y virología médica: Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica.* 3 ed. Uruguay, Montevideo: Universidad de la Republica; 2008
58. Puttaswamy S, Kishore S, Regunath H, Patrick L, Sengupta S.A Comprehensive Review of the Present and Future Antibiotic Susceptibility Testing (AST) Systems. *Arch Clin Microbiol.* 2018; 9(3).
59. Kai I, Hancock R. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols.* 2008; 3(2): 163-175.
60. Tellez G, Henao D, Toro L. Micro-dilución en placa para la evaluación de la actividad antimicrobiana. *Centro de Investigaciones Biomedicas.* 2017;2.
61. Balouiri M, Sadiki M, Koraichi S. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2016; 6: 71-79.
62. Álvarez A. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Rev haban cienc méd.* 2010; 9(4): 516-524.

63. Maradiaga A, Montoya E, Mora A. Evaluación de la calidad fisicoquímica y del etiquetado en cápsulas de amoxicilina 500 mg, que se comercializan en la ciudad de León, Nicaragua. [Pregrado]. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua;2011.
64. Guadalupe A. Propuesta de proceso a nivel de laboratorio, para la producción y cuantificación de enzimas betalactamasas, inducibles, utilizando como microorganismo productor *Bacillus cereus*. [Pregrado]. San Salvador: Universidad de El Salvador; 2015.
65. March G. Rapid methods for detection of bacterial resistance to antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol*. 2017; 35(3): 182-188.
66. Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Medigraphic*.2013; 2(2): 70-78.
67. Cardozo Á, Ramón L, Poutou R, Carrascal A, Zambrano D. Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) para la diferenciación molecular de *Listeria monocytogenes*. *Univ.Sci*. 2013; 18(2): 203-222. DOI: 10.11144/Javeriana.SC18-2.egcp.
68. Sharma B, Rude T, Fowler V. Electroforesis en gel de campo de pulso. *Métodos Mol Biol*. 2016; 1373: 117-130.
69. Cuenca F, Cerero L, Hernández Á. Técnicas de tipificación molecular para la vigilancia y control de la infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(supl 1): 20-25. DOI:10.1016/s0213-005x(13)70110-1.
70. Yassin G. Lo esencial en Farmacología. 3ra ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
71. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13ed. McGraw-Hill Education;2019.
72. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.2009; 27(2): 116-129.
73. Aristil P. Manual de farmacología básica y clínica. 5ta ed. México, D.F: McGraw-Hill; 2010.
74. Hilal R, Brunton L. Goodman & Gilman: Manual de farmacología y terapéutica. 2da ed. Mexico: McGraw-Hill education; 2015.
75. Katzung B. Farmacología básica y clínica.14va ed. Mexico: McGraw-Hill education;2019.

76. Moreno K. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. Revista médica de Costa Rica y Centroamericana LXX.2013;608:599-605) (Angles E, Huaranga J, Pampa L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. Rev Panam Salud Publica. 2020 ;44(61).
77. Bush K, Bradford P. Betalactamasas e inhibidores de betalactamasa: descripción general. Perspectivas de Cold Spring Harbor en medicina. 2016;6 (8):1-22.
78. Mella S, Zemelman C, Bello H, Dominguez M, Gonzales G, Zemelman R. Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. Rev Chil Infect. 2001; 18(1): 7-19.
79. Prescott JF. Other Beta-lactam Antibiotics: Beta-lactamase Inhibitors, Carbapenems, and Monobactams. En: Giguere S, editor. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5ª ed. Jhon Wiley & Sons, Inc; 2013. 175-187. DOI: 10.1002/9781118675014.ch10
80. Flórez J. Farmacología humana. 6ta ed. Barcelona: Elsevier;2013.
81. Gastelo R, Maguiña C. Mecanismos de resistencia bacteriana. Diagnostico. 2018; 57(2): 82-86. DOI: 10.33734/diagnostico.v57i2.82.
82. Whalen K. Lippincott illustrated reviews: farmacología. 7ma ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
83. Mosquito S, Ruiz J, Bauer J, Ochoa T. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. Rev Peru Med Exp Salud pública. 2011; 28(4): 648-656.
84. Olson R, Harrell L, Kaye K. Resistencia a los antibióticos en aislados urinarios de *Escherichia coli* de mujeres universitarias con infecciones de tracto urinario. Antimicrob Agents Chemolter. 2009; 53(3): 1285-1286. DOI: 10.1128 / AAC.01188-08
85. Rivera M, Rodríguez C, Flores R, Serquén L, Arce Z. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella spp* y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. Rev. Perú. Med. Exp Salud Pública. 2015; 32(4): 752-755.
86. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Revista Cubana de Medicina. 2013; 52(4): 272-280.

87. Clasificación de Ambler de betalactamasas [Página principal en Internet]. Nebraska:STREK;2020-[Consultado 26 mayo 2021]. [approx. 1 p.]. Disponible en [:https://www.streck.com/blog/ambler-classification-of-%CE%B2-lactamases/](https://www.streck.com/blog/ambler-classification-of-%CE%B2-lactamases/)
88. Rahman S, Ijaz T, Ahmad N, Han B, Gao J. The growing genetic and functional diversity of extended spectrum beta-lactamases. Biomed Research International. 2018.
89. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Mohd S, Amjad M. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology an treatment. Saudi xxx Journal of Biological Sciences. 2015; 22 (1): 20-101.
90. Saroj S, Hemalatha S. Extended spectrum beta lactamase (ESBL) mechanism of antibiotic resistance and epidemiology. Int. J. Pharm Tech Res. 2014; 7(2): 303-309.
91. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases and antimicrobial resistance. J Intensive Care. 2020; 8: 13 pp
92. López DP, Torres MI, Castañeda LM, Prada-Quiroga CF. Determinación de genes que codifican la resistencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2016; 3(2): 107-126.
93. Moreno J, Castillo Y, Delgado A, Ayala F, Pinto A, Lima M, et al. betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en gérmenes gramnegativos aislados de muestras clínicas en los servicios de hospitalización. Unidad de infectología. Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Estado Carabobo, enero – septiembre 2013. Bol Venez Infectol. 2015; 26(2): 65-76.
94. Seral C, Castillo F. epidemiología molecular de enterobacterias productoras de carbapenemasas. [Maestría]. España: Universidad de Zaragoza; 2015.
95. Resurrección C, Montenegro J, Chiappe A, Vargas R, Cucho C, Mamani D. *Klebsiella pneumoniae* nueva Delhi metalo-betalactamasa en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú. Rev. Perú. Exp. Salud pública. 2017; 34(2): 261-267.
96. Ghafourian S, Sadeguifard N, Soheili, Sekawi Z. Extended spectrum beta-lactamses: Definition, classification and epidemiology. Curr. Issues Mol. Biol. 2015; 17: 11-22.

97. Mercedes A, Hernández C, Restrepo E, Villegas M. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia;2001-2016. *Biomédica*. 2019; 39(1): 199-220.
98. Nagshetty K, Shilpa B, Patil S, Shivannavar C, Manjula N. An overview of extended spectrum beta lactamases and metallo beta lactamases. *Advances in Microbiology*. 2021; 11(1): 37-62.
99. World Health Organization [Página principal en Internet]. Sistema global de vigilancia del uso y resistencia a los antimicrobianos(GLASS). [citado 2 junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/glass>
100. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report, early implementation. Ginebra: WHO; 2020.
101. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, Manual for early implementation. Ginebra: WHO; 2015.
102. WHO. National antimicrobial resistance surveillance systems and participation in the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS): A guide to planning, implementation, and monitoring and evaluation. Ginebra: WHO; 2016.
103. Perú. Decreto supremo N°010-2019-SA,17 de mayo, Aprueban el Plan Multisectorial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019 - 2021 y crean Comisión Multisectorial de Naturaleza Permanente. (Publicación oficial, El Peruano, de 18 de mayo del 2019).
104. "Repositorio de conocimiento". Training Industry. (2013) [vía web] disponible en: <https://trainingindustry.com/wiki/e-learning/knowledge-repositories/>
105. Veiga J, De La Fuente E, Zimmermann M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med Segur Trab*. 2008; 54(210): 81-88.
106. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2019; 30(1): 36-49.
107. UNIVERSIDADES: Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria. SUNEDU [internet]. Lima; [actualizado el 2 septiembre 2019, fecha de acceso: 12 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.sunedu.gob.pe/lista-universidades/>

108. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol.* 2015; 33(3): 1156-1164.
109. Rocha C, Bernal M, Canal E, Rios P, Meza R, Lopez M, Burga R, et al. First Report of New Delhi Metallo- β -Lactamase Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii* in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 100(3): 529-531. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0802.
110. Odoki M, Almustapha A, Tibyangye J, Nyabayo J, Wampande E, Drago C, et al. Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *International Journal of Microbiology.* 2019. DOI: 10.1155/2019/4246780.
111. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny.* 2021; 20 (1): 40-47. DOI: 10.5114 / pm.2021.105382
112. Abou N, Degheili J, Yacoubian A, Khauli R. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice *Urol Ann.* 2019; 11 (4): 339-346. DOI: 10.4103 / UA.UA_104_19.
113. Djim-Adjim-Ngana K, Oumar L, Mbiakop B, Munshili H, Crucitti T, Nchiwan E, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacterial urinary infections and associated risk factors in small children of Garoua, Northern Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2020; 36(157). DOI: 10.11604 / pamj.2020.36.157.21347
114. Caparachin M, Mallqui J. Identificación de genes: betalactamasas de espectro extendido (Tem y Shv) y carbapenemasas (Ndm Y Kpc), en cepas de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital de nivel IV de Lima Metropolitana, Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020.
115. Ghaith D, Mohamed Z, Farahat M, Shahin, Mohamed H. d. *Arab Journal of Gastroenterology.* 2019; 20: 19-22. DOI: 10.1016/j.ajg.2019.01.002
116. Chaudhary U, Agarwal S, Raghuraman K. Identification of extended spectrum beta lactamases, AmpC and carbapenemase production among isolates of *Escherichia coli* in North Indian tertiary care centre. *Avicenna J Med.* 2018; 8(2): 46-50. DOI: 10.4103/ajm.AJM_156_17
117. Younas S, Ejaz H, Zafar A, Ejaz A, Saleem R, Javed H. AmpC beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: An emerging threat to the paediatric patients. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68(6): 893-897.

118. Quiñonez D, Betancourt Y, Carmona Y, Pereda N, Álvarez S, Soe M, et al. *Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos. Rev Cubana Med Trop. 2020; 72(3): e605.
119. Sierra L, Vásquez Y, Pérez L, Méndez M. Epidemiología molecular de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los antibióticos betalactámicos aislados de centros asistenciales del estado Aragua-Venezuela. Kasmera. 2020; 48(2): e48232378. DOI: 10.5281/zenodo.4081865
120. Calvo J. Procedimientos en microbiología clínica: Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos; 2011.
121. Bush K, Jacoby G. Updated functional classification of b-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 969-976
122. Gonzales E, Patiño L, Ore E, Martinez V, Moreno S, Cruzado N, et al. B-Lactamasas de espectro extendido tipo CTX-M en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú. Rev Med Hered. 2019; 30 (4). DOI: 10.20453/rmh.v30i4.3659
123. Cantón R, Gonzales J, Galán J. CTX-M enzymes: origin and diffusion. Front Microbiol. 2012; 3(1). DOI: 10.3389/fmicb.2012.00110
124. Lujan D, Ibarra J, Mamani E. Resistencia a los antibioticos en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp.* y *Acinetobacter spp.* aisladas de pacientes con infección del tracto urinario- Lima, Perú. Rev Electron Biomed. 2013; 1 (25).
125. Leguizamon M, Samudio M, Aguilar G. Sensibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Central del IPS. Mem. Inst. Investig. Cienc. Sal. 2017; 15(3).
126. Miranda J, Pinto J, Faustino M, Sánchez B, Ramirez F. Resistencia Antimicrobiana de uropatógenos en adultos mayores de una clínica privada de Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud. 2017; 34(4). DOI: 10.17843/rpmesp.2019.361.3765
127. Yabar M, Curi B, Torres A, Calderon R, Riveros M, Ochoa T. Multiresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. Rev. Per Med Exp Sal Pub. 2017. 34 (4). DOI: 10.17843/rpmesp.2017.344.3338

128. Carbajal P, Salvatierra G, Yareta J, Pino J, Vásquez N, Diaz P, et al. Caracterización microbiológica y molecular de la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógenas de hospitales públicos peruanos. Rev. Per Med Exp Sal Pub. 2021; 38(1). DOI: 10.17843/rpmesp.2021.381.6182
129. Yovera M, Rodriguez A, Vargas M, Heredia P, Huaman M, Vargas J, et al. Resistencia bacteriana y factores asociados en pacientes con pie diabético sin desenlace de amputación mayor en un hospital nacional peruano. Acta Med Peru. 2017; 34(3).
130. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. [internet]. 2020. Disponible en: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
131. Matsuoka A, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons M. Resistencia a colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente del período 2015-2018 en un hospital materno perinatal de Lima, Perú. Rev Per Med Exp Sal Pub. 2020; 37(4).
132. Ade M. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, PERFIL DE PAIS PERÚ. [internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2009. [consultado el 25 Jul 2021]. Disponible en: www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Perfil_de_pais_Peru.pdf
133. Giovanetti M, Morales G, Armenta C. Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas del departamento del Cesar (Colombia). Medicina & laboratorio. 2017; 23 (7).
134. Essalud. Guía de Práctica clínica para el Manejo de la Infección del Tracto Urinario no complicada (Guía en versión corta). (2019) [vía web] disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_ITU_Vers_Corta.pdf
135. Bertran A, Lavilla M, Cebollada R, Calderon J, Torres L. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. Rev Clin Med Fam. 2020; 13(3): 198-202.
136. Manyahi J, Gjerde M, Ndugulile F, MoyoS, Langeland N, Blomberg B. Molecular characterization of Cotrimoxazole resistance genes and their associated integrons in clinical isolates of Gram-Negative bacteria from Tanzania. Microbial Drug Resistance. 2016; 23(1): 37-43. DOI: 10.1089/mdr.2016.0074
137. Grandez J, Pichardo R, Corrales E, Olortegui R, Valencia C, Pascual L, et al. Situación del mapeo microbiológico de urocultivos en un hospital referencial de

- Perú 2013-2015. Rev Fac Med Human. 2018; 18(1). DOI: 10.25176/RFMH.v18.n1.1268
138. Dung T, Choisy M, Nga T, Hoang V, Campbell J, Hoi T, et al. Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016-2017. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2021; 78(10). DOI: 10.1186/s13756-021-00937-4.
 139. Bandy A, Tantry B. ESBL Activity, MDR, and Carbapenem Resistance among Predominant Enterobacterales Isolated in 2019. Antibiotics. 2021; 10 (6): 744. DOI: 10.3390/antibiotics10060744
 140. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiología de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) durante 2000-2012 en Asia. J Thorac Disc. 2015; 7(3): 376-385. DOI: 10.3978 / j.issn.2072-1439.2014.12.33
 141. Fienco C, Cevallos E. Perfil de susceptibilidad de Enterobacterias causales de infecciones de vías urinarias en pacientes atendidos en el seguro social campesino dispensario Las Anonas. [Pregrado]. Manabi: Universidad estatal del Sur de Manbi;2019.
 142. Martinez F, González M, Moneo A. Monoterapia vs. Terapia combinada en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes. Rev Esp Quimioter. 2016; 29(suppl.1): 43-46.
 143. Bader M, Loeb M, Brooks A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. 2017; 129(2): 242-258. DOI: 10.1080/00325481.2017.1246055
 144. Shelenvkov A, Petrova L, Fomina V, Zamyatin M, Mikhaylova Y, Akimkin V. Multidrug-Resistant *Proteus mirabilis* Strain with Cointegrate Plasmid. Microorganisms. 2020; 8(11): 1775. DOI: 10.3390/microorganisms8111775.
 145. Cheng L, Nelson BC, Mehta M, Seval N, Park S, Giddins MJ, et al. Piperacillin-tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream infections due to AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(6): e00276-17. DOI: 10.1128 / AAC.00276-17
 146. Cristina M, Sartini M, Spagnolo A. Infecciones por *Serratia marcescens* en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública. 2019; 16(4): 610. DOI: 10.3390/ijerph16040610

147. RPP.Loreto:10 menores mueren víctimas de bacteria en hospital regional. RPP NOTICIAS. [Internet]. 11 de marzo de 2015. [consultado el 1 setiembre de 2021]. Disponible en: <https://rpp.pe/peru/actualidad/loreto-10-menores-mueren-victimas-de-bacteria-en-hospital-regional-noticia-777028>
148. Rivera M, Rodriguez C, Huayan G, Mercado P. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en enterobacteriaceae aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. Rev Med Hered. 2011; 22(2): 169.
149. Revoredo F, Huamán E, Zegarra S, Auris H, Valderrama R. Perfil microbiológico de las infecciones intra abdominales en el Servicio de Cirugía de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2016; 36(2):115-122.
150. Melgarejo L, Valinotti V, Lird M, Velasquez G, Chirico C, Santa Cruz F. Estudio preliminar de Infecciones Urinarias Intrahospitalarias en Salas de Clínica Médica de un hospital público de San Lorenzo. An Fac Cienc Med. 2018; 51(2). DOI: 10.18004/anales/2018.051(02)17-026
151. Angles E, Huaranga J, Sacsquispe R, Pampa L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. Rev Panam Salud Pública. 2020; 44. DOI: 10.26633/RPSP.2020.61.
152. Comisión multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos: Plan multisectorial. Lima: Instituto Nacional de Salud; [Citado 14 de setiembre de 2021]. Recuperado a partir de: <https://antimicrobianos.ins.gob.pe/>
153. Antequera A, Saenz C, Ciudad M, Garcia M, Moyano B, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. Rev. Chil. Infectol. 2020; 37(3). DOI: 10.4067/s0716-10182020000300295.

REFERENCIAS DE TESIS SELECCIONADAS PARA LA REVISIÓN

1. Rulay K. Características clínicas y epidemiológicas de la infección urinaria en pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del hospital Carlos Lanfranco La Hoz, enero- diciembre 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad privada San Juan Bautista; 2018.

2. Jimenez Y. Microorganismos más frecuentes en urocultivos de gestantes de 20 a 38 años atendidas en el hospital General Jaén 2019. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Jaén; 2019.
3. Moriano C. Prevalencia de infección de vías urinarias en gestantes adolescentes con amenaza de parto pretérmino hospitalizadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, enero a diciembre del 2014. [Pregrado]. Lima: Universidad privada San Juan Bautista; 2019.
4. Illa D. Tasa de eficacia del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos del hospital San Juan de Lurigancho en el 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad privada San Juan Bautista; 2020.
5. Guevara L, Saucedo L. Bacterias patógenas responsables de infecciones intrahospitalarias en los servicios de medicina y neonatología- Hospital General de Jaén enero-junio 2019. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Jaén; 2019.
6. Cordova S. Epidemiología y cuadro clínico de infecciones de las vías urinarias en gestantes hospitalizadas en el hospital II-2 Tarapoto, agosto 2016- julio 2017. [Pregrado]. San Martín: Universidad Nacional de San Martín; 2017.
7. Quispe J. Prevalencia de *Escherichia coli* y *Pseudomonas sp* en pacientes con infecciones prostáticas y su sensibilidad a los extractos de tubérculos de *Tropaeolum tuberosum* (Isaño), Juliaca - 2017. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2018.
8. García S. Factores de riesgo para infección por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: estudio caso y control en pacientes del hospital regional de Loreto 2018 – 2019. [Pregrado]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2020.
9. Davila C, Peña M. Prevalencia de *Escherichia coli* enterotoxigénica en niños menores de cinco años con diarrea, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, Iquitos – 2011. [Magister]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2012.
10. Bardales M, Coral S. Presencia de enterobacteriaceas en urocultivos de pacientes atendidos en consultorios externos del hospital Apoyo Iquitos, enero a marzo – 2014. [Pregrado]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2015.

11. Cañari H. Etiología y patrones de resistencia bacteriana de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en el hospital Nacional Guillermo almenara Irigoyen entre enero del 2009 y junio del 2010. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2011.
12. Goicochea C, Linares S. Perfil microbiológico y antibioterapia empírica en el tratamiento de infecciones urinarias atendidas en el hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el año 2017. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad San Martin de Porres; 2020.
13. Castro J. Factores de riesgo al aislamiento de microorganismos nosocomiales en pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria atendidos en el hospital Almanzor Aguinaga Asenjo en el año 2015. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad San Martin de Porres; 2017.
14. Ramos W. Prevalencia de infecciones intra hospitalarias en pacientes post operados en el servicio de cirugía general del Hospital Gustavo Lanatta Lujan-Huacho 2016-2018. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2019.
15. Torres J. Factores asociados a infección urinaria intrahospitalaria en pacientes oncológicos hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2016.
16. Alfaro P. Infección del tracto urinario en lesión de la médula espinal Instituto Nacional de Rehabilitación 2017. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2019.
17. Fabian K. Infecciones urinarias por *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido en pacientes pediátricos del Hospital Nacional Hipólito Unanue 2016-2017. [Pregrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2019.
18. Cavalcanti S. Infecciones en receptores de trasplante renal en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 1993-2013. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2015.
19. Saenz A. Factores asociados a mortalidad en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas intercurrentes casos del Hospital Naval de Lima, 2010-2013. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2014.
20. Castillo R. Factores de riesgo para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2001 – 2006. Estudio de casos y controles. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martin de Porres; 2012.

21. Gonzales H. Características clínicas en infección por bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido. Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa 2013 – 2014. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2015
22. Samillan W. Incidencia de infecciones bacterianas del tracto urinario en gestantes atendidas en el centro médico María de los Ángeles-Motupe. Noviembre 2013-mayo 2014. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.
23. Ipanaque J, Seclen E. Enteropatógenos predominantes en diarreas agudas de pacientes menores de 10 años atendidos en el Hospital Regional Lambayeque, Perú. Marzo- mayo 2015. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.
24. Meregildo E. Mortalidad por infecciones nosocomiales por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2018.
25. Mendoza E, Ocaña C. Factores de riesgo para infección de tracto urinario por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en el servicio de medicina del Hospital Provincial docente Belén de Lambayeque durante el año 2016. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2017.
26. Valladares I. Microorganismos más frecuentes en sepsis neonatal en el Hospital Regional de Huacho en el año 2018. [Doctorado]. Lima: Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2019.
27. Mendes H. Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de la infección del tracto urinario en gestantes del Hospital Nacional Hipólito Unanue Lima en comparación con el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión Callao, 2017. [Doctorado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2019.
28. Meléndez R. Frecuencia, etiología y manejo de la infección urinaria post-adenomectomía prostática transvesical en Hospital Regional PNP Julio Pinto Manrique, Arequipa, 2009 – 2012. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.
29. Loiza K. Características clínicas, epidemiológicas y tratamiento de la diarrea aguda causada por *Shigella sp.* en niños hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital III Goyeneche Arequipa, 2007 – 2012. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.

30. Barreda C. Factores asociados a la presencia de *Klebsiella* resistente a carbapenems en el HNCASE - Arequipa 2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2020.
31. Carbajal P. Prevalencia y epidemiología molecular de cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEEs aisladas de casos de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. [Magíster]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
32. Salazar L, Vasquez W. Evaluación de la resistencia bacteriana en microorganismos prevalentes en infecciones del tracto urinario a partir de antibiogramas realizados en el SAAAC. periodo 1996-2007. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
33. Bueno G. Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao: setiembre 2008-diciembre 2009. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
34. Méndez E. Determinación de la frecuencia del gen CTX-M que codifica β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* uropatógenas aisladas en el Hospital Guillermo Almenara de marzo a mayo del año 2012. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
35. Colquechagua F. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
36. Virú Y. Caracterización microbiológica de bacterias aisladas de catéter venoso de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé de noviembre del 2017 a diciembre del 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
37. Paredes R. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
38. Mendieta L. Factores de riesgo para sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2018.

39. Sierra R. Serotipificación de *Escherichia coli* aislados en coprocultivo positivos de niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Ramiro Priale Priale. [Pregrado]. Junín: Universidad Peruana los Andes; 2019.
40. Kirwen Y. 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. [Posgrado]. Junín: Universidad Peruana los Andes; 2019.
41. Goytozolo J, Tapia W. Estudio de prevalencia sobre uso de antibióticos en la clínica Good Hope en el 2019. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2020.
42. Suarez C. Análisis de perfiles plasmídicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas en urocultivos en el Instituto Nacional de Salud del Niño. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
43. Aycachi A. Correlación entre el Examen Completo de Orina con el Urocultivo para el diagnóstico de Infecciones Urinarias en pacientes adultos del Hospital II Huaycán 2017 – 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2019.
44. Huamán V. Detección fenotípica de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas en urocultivos de gestantes. Lima, Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012.
45. Poma H. Sensibilidad antibiótica de los uropatógenos de los pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
46. Ayala R. Etiología bacteriana y susceptibilidad antibiótica en infecciones urinarias en adultos atendidos ambulatoriamente en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, enero-diciembre 2014. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
47. Guevara L. Resistencia enzimática a betalactámicos en *Escherichia coli* aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo; 2020.
48. Gutiérrez A. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes Hospitalizados de la Clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.

49. Solís J. Perfil microbiológico y sensibilidad bacteriana en infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco ESSALUD-Cusco, 2017. [Pregrado]. Cusco: Universidad Andina del Cusco; 2018.
50. Espinoza J, Ccanto. Infección del tracto urinario y su resistencia antimicrobiana al ciprofloxacino en pacientes ambulatorios del policlínico “SONO SALUD” HUANCAYO – 2018. [Pregrado]. Junín: Universidad privada de Huancayo “Franklin Roosevelt”; 2019.
51. Espinoza J, Ccanto N. Infección del tracto urinario y su resistencia antimicrobiana al ciprofloxacino en pacientes ambulatorios del policlínico “SONO SALUD” HUANCAYO – 2018. [Pregrado]. Junín: Universidad privada de Huancayo “Franklin Roosevelt”; 2019.
52. Flores P. Resistencia antimicrobiana de infección urinaria aguda -adultos centro de salud San José enero a diciembre – 2017 Piura. [Pregrado]. Piura: Universidad Privada Antenor Orrego; 2018.
53. Hidalgo C. Sensibilidad y resistencia de microorganismos en los servicios de hospitalización del hospital III ESSALUD “José Cayetano Heredia” 2012-2016. Piura. [Pregrado]. Piura: Universidad Privada Antenor Orrego; 2018.
54. Huayanca A, Paniagua C. Incidencia de Escherichia coli resistente a antibióticos y formadora de biopelículas en pacientes con infecciones del tracto urinario de un Hospital de III Nivel de Atención en el año 2017 – Lima Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
55. Alfaro D. Variación del perfil de resistencia y sensibilidad antimicrobiana en infecciones de tracto urinario en niños hospitalizados en la clínica san Juan de Dios periodo 2009 – 2018. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2019
56. Sánchez F. Antibioticoterapia previa como factor asociado a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitalizados en un servicio de medicina. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Privada Antenor Orrego; 2017.
57. Sanchez F. Antibioticoterapia previa como factor asociado a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido

- en hospitalizados en un servicio de medicina. [Pregrado]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2017.
58. Payano K. Antibioticoterapia previa asociada a infección urinaria a repetición en pacientes atendidos en el Hospital II – 2 Santa Rosa Piura 2018. [Pregrado]. Piura: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020.
 59. Gutierrez K. Etiología y sensibilidad antimicrobiana de las infecciones de catéter peritoneal. Hospital Jorge Reategui Delgado 2018. [Pregrado]. Piura: Universidad Privada Antenor Orrego; 2019.
 60. Mendoza L, Ugarte F. Incidencia y perfil microbiológico en sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé –ESSALUD –Huancayo. [Pregrado]. Junín: Universidad Continental; 2019.
 61. Avalos A. Agentes etiológicos aislados en las infecciones bacterianas y su perfil de susceptibilidad en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2019.
 62. Condori J. Validez del examen completo de orina. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana en infección urinaria de neonatos del Hospital Nacional del Sur este ESSALUD- Cusco 2011 a 2013. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2014.
 63. Lukashevich A. Perfil de resistencia antimicrobiana en uropatógenos aislados en pacientes atendidos en el hospital de Huaycán, 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2019.
 64. Laurente M. Bacteriemia en los pacientes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo 2017 – 2019. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional Del Centro Del Perú; 2020.
 65. Matta J. Frecuencia de genes *fimH* y *afa* en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de urocultivos. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
 66. Chávez D. Frecuencia y subtipos del gen blaCTX-M en enterobacterias productoras de BLEE aisladas de urocultivos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de enero a diciembre del 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.

67. Álvarez J. Factores relacionados con multidrogo-resistencia bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos, HBCASE, Arequipa, 2015. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2016.
68. Cerna J. Análisis comparativo del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Privada Antenor Orrego; 2018.
69. Achullla C. Prevalencia y factores demográficos de agentes microbianos aislados en catéteres intravasculares de pacientes hospitalizados. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Enero - diciembre 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2017.
70. Penadillo M, Malena R. Caracterización fenotípica de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2017.
71. Ricaldi C. Infección del tracto urinario y perfil de sensibilidad en pacientes pediátricos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Huancayo 2015 – 2017. [Pregrado]. Junín: Universidad Peruana Los Andes; 2019.
72. Fonseca F. Perfil de sensibilidad en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de urocultivo de pacientes pediátricos con infecciones urinarias. Hospital Nacional Hipólito Unanue. 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2017.
73. Acuña G, Babilonia R. Perfil de susceptibilidad de Escherichia coli en infección del tracto urinario en mujeres de edad reproductiva en el Hospital Docente Madre Niño San Bartolomé, en el periodo del 2013 a 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2020.
74. Llamoctanta N. Utilización de antibacterianos de reserva en los servicios de medicina interna, cirugía general y cuidados intensivos-intermedios del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-ESSALUD, 2011. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2011.
75. Vela F. Etiología y susceptibilidad antibiótica de la sepsis neonatal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2010–2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Científica del Sur; 2017.

76. Villarreal N. Características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2019.
77. Camayo R. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en urocultivos realizados en el Hospital II ESSALUD Huancavelica. [Pregrado]. Junín: Universidad Peruana Los Andes; 2018.
78. Campos V, Valverde G. Susceptibilidad antimicrobiana de hemocultivos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos 2C del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2010.
79. Adrianzen J. Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, aisladas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
80. Estrada G. Etiología y sensibilidad antibiótica en urocultivos en población pediátrica de la Clínica Peruano Americana de agosto 2014 a agosto 2015. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2015.
81. Escalante J, Sime A. Características clínicas de pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo, en el período de enero – diciembre 2010. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo; 2013.
82. Torres L. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del servicio de medicina del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2015. Lima – Perú. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2015.
83. Ticona J. Características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados, servicio de medicina interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, ESSALUD, Arequipa 2012 – 2013. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María de Arequipa; 2014.
84. Saavedra R. Diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

- en infecciones del tracto urinario. Servicio de medicina interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguí Escobedo, Arequipa 2018. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María de Arequipa; 2019.
85. Galindo D. Prevalencia y resistencia bacteriana de patógenos en infecciones del tracto urinario intrahospitalarias y extrahospitalarias en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Yanahuara 2010 –2012. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María de Arequipa; 2013.
 86. Pisconte C. Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, en el año 2011. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2013.
 87. Pacheco A, Mejia G. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con sepsis admitidos en el servicio de UCI adultos de un Hospital Privado de Lima. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Unión; 2020.
 88. Solís R. Perfil Microbiológico y Resistencia Antibiótica de cultivos de Catéteres Venosos Centrales del HNCASE entre los años 2017-2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2020.
 89. Gonzalés V. Agentes etiológicos de sepsis neonatal bacteriana y patrón de sensibilidad antimicrobiana en el servicio de neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2007-2012. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2013.
 90. Dueñas J. Agentes patógenos, resistencia y sensibilidad antimicrobiana en infección urinaria en pediatría en el Hospital III Goyeneche, Arequipa 2011 – 2012. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María de Arequipa; 2013.
 91. Querevalú M. Prevalencia y sensibilidad antibiótica, en los hemocultivos procesados en adultos del Hospital III ESSALUD Iquitos de diciembre 2014 a marzo 2015. [Pregrado]. Loreto: Universidad Científica del Perú; 2018.
 92. Rosado R. Relación entre la sensibilidad del agente etiológico, el tratamiento y evolución de las neumonías adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias en pacientes internados en el servicio de medicina del Hospital Regional PNP Julio Pinto Manrique. Arequipa. 2014. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María de Arequipa; 2015.

93. Pumacayo R. Aspectos clínicos epidemiológicos de infección urinaria en pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital María Auxiliadora entre 2011 a 2014. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016.
94. Vicente M. Bacterias aisladas con mayor frecuencia y perfil de resistencia antibiótica en cultivos y antibiogramas de muestras procedentes de la unidad de cuidados intensivos –Clínica Arequipa 2015. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2016.
95. Isla B. Bacterias aisladas de infecciones de pie diabético y su sensibilidad a antibióticos, según el grado de infección, en pacientes del Hospital Belén de Trujillo. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
96. Aro E. Bacterias causantes de infecciones del tracto urinario y resistencia a los antibióticos en gestantes del tercer trimestre de centro de salud “José Domingo Choquehuanca” – Azángaro. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2019.
97. Davila K, Cruz R. Etiología, susceptibilidad antibiótica y detección de betalactamasas en bacterias aisladas de ITU en pacientes atendidos en el Centro Médico “Salud y Vida”. Chiclayo. Junio 2013 – enero 2014. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2014.
98. Salazar J. Antibiotipo de cepas bacterianas aisladas en hemocultivos positivos de pacientes del servicio I de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins en el periodo 2014. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.
99. Ramírez K. Características clínicas y microbiológicas de la infección del tracto urinario en gestantes atendidas en el Hospital II-2 Tarapoto, agosto 2015 – mayo 2016. [Pregrado]. San Martín: Universidad Nacional de San Martín; 2017
100. Carrera T. Características clínicas y microbiológicas de la infección del tracto urinario en pacientes pediátricos del Hospital Regional de Huacho 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2019.
101. Bueno A. Características clínicas y perfil de resistencia bacteriana en hemocultivos de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa – 2017. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2018.

102. Arancibia K, Callirgos C. Características clínico-epidemiológicas y perfil microbiológico de las infecciones asociadas a la atención en salud del Hospital Base Almanzor Aguinaga Asenjo. período 2014 – 2016. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2017.
103. Vera D. Características microbiológicas y tratamiento de la gestante con Infección del Tracto Urinario en el Hospital Goyeneche, Arequipa – 2014. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2015.
104. Gonzáles M. Ciprofloxacino y metronidazol, y la prevalencia de infecciones del sitio operatorio en pacientes apendicectomizados complicados, Hospital Regional de Cajamarca. 2019. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2020.
105. Machicao A. Correspondencia entre el tratamiento empírico y antibiograma, perfil de resistencia y lectura interpretada del mismo en pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Goyeneche durante 2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2020.
106. Benavente R. Determinación de la resistencia y sensibilidad antibiótica de los patógenos más frecuentes en las infecciones del tracto urinario de pacientes gestantes sintomáticas del Hospital III Goyeneche. Arequipa. 2015. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2016.
107. Rios G. Uso de meropenem en pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
108. López L. *Escherichia coli* productora de BLEE en urocultivos – Clínica Privada de Lima 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2018.
109. Apaza A. *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con infección del tracto urinario que acuden al Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”- Puno. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional Del Altiplano; 2017.
110. Santos R. Etiología bacteriana de sepsis neonatal tardía en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010-2013. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
111. Burga A. Etiología y sensibilidad antibiótica en urocultivo de infecciones del tracto urinario en niños del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque, 2010-2014. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.

112. Gómez J. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de la neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2015.
113. Meléndez A. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía. Hospital nacional Hipólito Únanme. 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019.
114. Coaila J. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos en pacientes diabéticos con infección urinaria en el Hospital May. Od. Julio Pinto Manrique, Arequipa – 2014. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2015.
115. Taco L. Etiología, sensibilidad y resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario en el Hospital Camaná. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2015.
116. Capuñay P. Evaluación de sensibilidad antibiótica de uropatógenos de pacientes que acudieron al laboratorio Quintanilla de Trujillo, febrero 2017-febrero 2018. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2019.
117. Falconi A, Nolasco M, Bedoya A. Factores asociados a bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes internados en un Hospital General de Lima. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
118. Robledo A. Factores asociados a infección de tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados - servicio de medicina - Hospital ESSALUD II Chocope – La Libertad – 2017. [Pregrado]. Piura: Universidad Nacional de Piura; 2018.
119. Chilón J. Factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero – marzo del 2016. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2017.
120. Barrios D. Factores asociados a infección del tracto urinario en los pacientes trasplantados renales del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2013 al 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2020.
121. Hotuya B. Factores asociados a infecciones urinarias intrahospitalarias producidas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en adultos

- mayores del Hospital II Luis Negreiros Vega durante el 2016. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2016.
122. Alvarado C. Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido. En pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Callao -Lima. Enero –diciembre del 2014. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2015.
 123. De la Cruz C. Factores asociados a la presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Militar Central de febrero-noviembre 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
 124. Bellatin N. Uso correcto de antibióticos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes mayores de 18 años y patrón de resistencia bacteriana - Clínica Arequipa 2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2020
 125. Calle A, Colqui K, Rivera D. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido en el año 2016, en el Hospital Cayetano Heredia, Lima- Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2016.
 126. Solis P. Factores asociados a resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en el servicio de medicina del Hospital Daniel Alcides Carrión de ESSALUD Tacna en el año 2014. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2015.
 127. Deza C. Estimación de los costos directos por infección urinaria intrahospitalaria en el servicio de medicina interna del Hospital Regional Lambayeque entre los años 2015 – 2018. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo; 2020.
 128. Riveros V. Factores asociados a sepsis intrahospitalaria en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el año 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019.
 129. Penadillo M, Rosas M. Caracterización fenotípica de las bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2017.

130. Pimentel J. Factores clínicos-epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados al Hospital de Ventanilla 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
131. Beltran Y, Cruz J. Características de la sepsis neonatal temprana en el Hospital III de EsSalud Chimbote, 2015 – 2019. [Pregrado]. Ancash: Universidad San Pedro; 2020.
132. Muñaqui G. Factores de riesgo asociado a infección del tracto urinario, BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del hogar Clínica San Juan de Dios, durante el periodo enero -octubre 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016.
133. Rodas S. Factores de riesgo asociados a infecciones urinarias en menores de 5 años hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Sergio Bernales en el período 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2020.
134. Nava L. Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
135. Arroyo K. Multirresistencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos. [Pregrado]. Ancash: Universidad San Pedro; 2019.
136. Arista N. Factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en infecciones urinarias con urocultivo positivo en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (abril – junio del 2017). [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
137. Nájera Y. Factores de riesgo en infección urinaria por *Escherichia coli* BLEE en un Hospital Regional. [Pregrado]. Junín: Universidad Peruana Los Andes; 2019.
138. Ruiz R. Factores de riesgo para infección por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en adultos hospitalizados del Complejo Hospitalario San Pablo. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
139. Casani S. Factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital María Auxiliadora de Lima, enero - diciembre 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.

140. Aybar S. Factores relacionados al comportamiento de la infección urinaria en pacientes diabéticos. Clínica internacional 2016. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2017.
141. Parra V, Rondón C. Factores relacionados con salmonelosis invasiva en un Hospital de Lima- Perú entre 2013-2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.
142. Chacón K. Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de la familia enterobacteriaceae aisladas en el laboratorio Clínico del Hospital III Goyeneche de Arequipa en los meses de octubre -diciembre del 2014. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2015.
143. Huilca I. Frecuencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido aislado de pacientes ambulatorios con infección de tracto urinario. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019.
144. Pardavé K. Frecuencia de *Klebsiella spp.* productoras de carbapenemasas aisladas de flora fecal de preescolares. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019.
145. Montalvo S. Frecuencia de microorganismos en infección urinaria en gestantes de altura en el Hospital Ramiro Prialé-Huancayo 2019. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2020.
146. Yupanqui C. Frecuencia de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas aisladas en urocultivos de pacientes del Centro Salud Aranjuez Trujillo, La Libertad, 2013. [Maestría]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2016.
147. Mondragón B. Gérmenes causales y susceptibilidad antimicrobiana en infección urinaria asociada a catéter vesical permanente en mayores de 18 años. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2020.
148. Aranibar H. Identificación microbiana y grado de sensibilidad antimicrobiana en el servicio de cuidados intensivos del hogar Clínica San Juan de Dios 2017. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2018.
149. Requelme S. Identificación y evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias causantes de infección en pacientes con órganos transplantados del Hospital Guillermo Almenara.2011-2012. [Doctorado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.

150. Fernández W. Incidencia de infección urinaria en gestantes atendidas en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque. Julio – septiembre 2015. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2016.
151. Medina M. Incidencia de bacterias enteropatógenas aisladas de pacientes de los Establecimientos de Salud de la Red Chiclayo, Lambayeque y su sensibilidad a los antimicrobianos. Enero – Setiembre 2018. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019.
152. Rodriguez R. Fenotipos de resistencia en microorganismos aislados en coprocultivos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, enero-diciembre 2017. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad San Pedro; 2018.
153. Bellido A. Incidencia de enterobacterias causantes de ITU en pacientes ambulatorios en el laboratorio Arcángel de Arequipa en el período del 1 de agosto del 2017 al 31 de enero del 2018. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018.
154. Mamani J. Incidencia y factores asociados a bacteriuria en pacientes post operados de resección transuretral de próstata en el hospital ESSALUD III Daniel Alcides Carrión de Tacna 2012 – 2014. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2016.
155. Choco K. Infección del tracto urinario comunitaria en el departamento de medicina, servicio de medicina interna del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa durante el periodo 2016-2017: características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2019.
156. Cano A. Infección del Tracto Urinario en niños de 0 a 5 años hospitalizados con enfermedad Diarreica Aguda. Hospital Goyeneche. Arequipa 2010 -2013. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2015.
157. Rojas R. Infección urinaria en gestantes asociado a sepsis neonatal en el servicio de neonatología del hospital Vitarte durante enero – julio 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016.
158. Valdez G. Prevalencia de infecciones urinarias por *Escherichia coli* en gestantes. Caserío El Papayo Tambo grande, diciembre 2017 – marzo 2018. [Pregrado]. Piura: Universidad San Pedro; 2018.

159. Manuyama K. Prevalencia de Betalactamasas de Espectro extendido en enterobacterias, en los urocultivos procesados en adultos del Hospital III Iquitos EsSalud de enero 2015 a diciembre 2015. [Posgrado]. Loreto: Universidad Científica del Perú; 2017.
160. León L. Multirresistencia antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislados en urocultivo del Hospital Regional “Manuel Nuñez Butrón” Puno – 2012. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2014.
161. Talavera K. Patógenos causantes de infecciones intrahospitalarias del tracto urinario con alta resistencia a los antibióticos Hospital Nacional Alberto Sabogal 2012. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín; 2015.
162. Qqentasi I. Patrón microbiológico y sensibilidad antibiótica de urocultivos en pacientes portadores de sonda vesical permanente con bacteriuria asintomática atendidos en tópico procedimientos de urología-HBCASE-2017. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2018.
163. Veliz A. Patrón microbiológico y sensibilidad antibiótica de urocultivos en pacientes de 2 meses a 14 años en el Hospital San José durante el período 2011- 2014. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016.
164. Rondon A. Patrones de sensibilidad de cepas de *Shigella sp* Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín; 2015.
165. Cusquisiban J. Patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana en pacientes pediátricos con infección del tracto urinario con urocultivos positivos en el Hospital Regional de Cajamarca de enero-diciembre 2013. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2014.
166. Martino I, Mendoza M. Perfil bacteriológico y antibiograma de bacteriemias en Unidades de Cuidados Críticos del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2016 – 2019. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2020.
167. Quispe R. Perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en los servicios de emergencia, consultorio externo y hospitalización del Hospital Regional Honorio Delgado. Arequipa, 2015. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2016.

168. Cunyas P, Mendoza D. Perfil de resistencia antibiótica en infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé. Enero 2010- diciembre 2012. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2013.
169. Beltrán R. Perfil de resistencia antimicrobiana de *Klebsiella spp.* Y características epidemiológico-clínicas asociadas en pacientes con infección urinaria atendidos en la Clínica Good Hope 2015-2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
170. Rodríguez J. Perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, aisladas en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre – diciembre 2016. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
171. Huamaní J. Prevalencia de *Escherichia Coli* en mujeres gestantes jóvenes que acudieron al consultorio de obstetricia del Hospital de Huacho, enero – diciembre 2016. [Pregrado]. Ancash: Universidad San Pedro; 2018.
172. Linares S. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. [Posgrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2013.
173. Gonzales M, Tequén A. Perfil de susceptibilidad bacteriana de cepas obtenidas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque. Abril – octubre 2016. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2018.
174. Coveñas D. Perfil microbiológico de infecciones del tracto urinario adquiridas en el servicio de medicina interna del Hospital Jose Cayetano Heredia-Piura. Enero-diciembre 2017. [Pregrado]. Piura: Universidad Nacional de Piura; 2018.
175. Calderón M. Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2013.
176. Molina M, Soto L. Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital ESSALUD-Huancayo, período 2009-2013. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2014.

177. Chaupis S. Perfil microbiológico y factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital San José, Callao 2010-2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2020.
178. Garcia K, Mescua J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en urocultivos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – Huancayo del 2015 al 2017. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2018.
179. Arias G, Gutierrez A. Perfil microbiológico y sensibilidad antibiótica de las infecciones del tracto urinario en pacientes pediátricos (1 mes – 14 años) en el Hospital IV ESSALUD-Huancayo: 2007-2009. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2010.
180. Dioses K. Características de la Prescripción de Ceftriaxona en gestantes con ITU atendidas en el hospital de Essalud de Talara” marzo – junio 2018 – Talara [Pregrado]. Piura: Universidad San Pedro; 2018.
181. Choque J. Perfil microbiológico y resistencia antibiótica de los urocultivos en pacientes ambulatorios de emergencia del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, de junio a diciembre del 2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2020.
182. Caldas E. Evaluación de la sensibilidad antibiótica en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario en ESSALUD III Chimbote durante el año 2016. [Pregrado]. Piura: Universidad San Pedro; 2018.
183. Aguilar S, Cubas D. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en el personal asistencial y pacientes que ingresan a Áreas Críticas (UCI-UCIN) del Hospital Regional Lambayeque, octubre 2014 -junio 2015. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.
184. Ventosilla S. Prevalencia de bacterias causantes de infección urinaria en pacientes del hospital II ESSalud– Huancavelica – 2017. [Pregrado]. Junín: Universidad Peruana Los Andes; 2019.
185. Vergara K. Prevalencia de bacteriuria asintomática y perfil de resistencia en urocultivos de gestantes del Hospital III-ESSALUD-Iquitos,2018. [Pregrado]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2019.
186. Morote E. Prevalencia de *E. Coli* BLEE en pacientes mujeres del Hospital Nacional PNP – “LNS”. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2015.

187. Galindo A, Gutiérrez L. Prevalencia de Enterobacterias productoras de Beta-lactamasas tipo BLEE y AmpC aisladas de pacientes con Infecciones del Tracto Urinario (ITUs). Hospital Provincial Docente Belén, Lambayeque Agosto 2014 – Febrero 2015. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2015.
188. Asayag L. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Regional de Loreto en el año 2016. [Pregrado]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2018.
189. Cuadros J, Mujica C, Vallejo R. Prevalencia puntual de uso de antibióticos en pacientes hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia en el mes de enero del año 2019. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
190. Santamaría O. Relación clonal de cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes con infecciones urinarias de origen comunitario y de portadores fecales humanos. Hospital Regional Lambayeque, noviembre 2015-noviembre 2016. [Pregrado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2017.
191. Dávila W. Resistencia antimicrobiana en pacientes del servicio de la unidad de cuidados intensivos (UCI) Hospital IV de ESSALUD-Victor Lazarte Echegaray. Periodo Junio-Diciembre 2014. [Pregrado]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2015.
192. Zambrano O. Resistencia a betalactámicos de agentes bacteriémicos. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
193. Ugarte R. Resistencia a colistín mediado por el gen *mcr-1* identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Primeros reportes en el Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
194. Rivera M. Susceptibilidad a betalactámicos y caracterización de betalactamasas en cultivos de enterobacteriaceas ambientales del Hospital Regional de Cajamarca, octubre 2009 - junio 2010. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2011.
195. Alzamora M, Echevarría A, Ferraro V. Resistencia a los antibióticos de cepas comensales de *Escherichia coli* aisladas en heces de niños sanos de comunidades rurales del Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.

196. Taipe Á. Resistencia antibiótica de gérmenes causantes de infección del tracto urinario en pacientes que acuden al servicio de emergencia del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, 2012. [Pregrado]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2013.
197. Reyes Y. Resistencia antibiótica en infecciones de vías urinarias en el servicio de pediatría del hospital III José Cayetano Heredia ESSALUD Piura, en el periodo enero 2013- diciembre 2017. [Pregrado]. Piura: Universidad Nacional de Piura; 2018.
198. Casablanca J, Hurtado L. Asociación entre la formación de biofilm y la producción de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aislados de urocultivo en el Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero - junio 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad privada Norbert Wiener; 2018.
199. Luyo J. Resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* aisladas en urocultivos Hospital Gustavo Lanatta Lujan 2016. [Posgrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2020.
200. Zegarra R. Resistencia Antimicrobiana en Bacterias Aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos del HBCASE durante Los años 2012-2013. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2015.
201. Colque J. Resistencia antimicrobiana en infecciones asintomáticas del tracto urinario en gestantes del Hospital “Carlos Monge Medrano” – Juliaca. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2017.
202. Gutiérrez D. Resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivo de gestantes atendidas en el consultorio externo, con infección del tracto urinario. Hospital Belén de Trujillo.2005-2009. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2010.
203. Apaza R. Resistencia de uropatogenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en el Hospital Regional “Manuel Nuñez Butron” 2016. [Pregrado]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano; 2016.
204. Alcócer R, Oyardo O. Resistencia y sensibilidad antibiótica en gérmenes aislados por cultivo del servicio de cuidados intensivos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo (3249 m.s.n.m.) año 2010. [Pregrado]. Junín: Universidad Nacional del Centro del Perú; 2011.

205. Varas R. Evolución de la sensibilidad antibiótica de *Escherichia coli* en los urocultivos realizados en el Hospital de Huacho Huaura Oyón durante el período 2015 - 2019. [Pregrado]. Lima: Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2020.
206. Sangama J, Pereyra R. Prevalencia de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas en el servicio de microbiología del Hospital Regional de Loreto desde enero a junio del 2017. [Pregrado]. Loreto: Universidad Científica del Perú; 2017.
207. Cahuína M. Sensibilidad a los antimicrobianos en pacientes ambulatorios del servicio de urología del Hospital III Daniel Alcides Carrión ESSALUD, Tacna – 2016. [Pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2017.
208. Sucapuca F. Sensibilidad antibiótica de *Escherichia coli* causante de infección del tracto urinario en multigestas hospitalizadas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de Ventanilla, enero 2015 –septiembre 2015. [Pregrado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2016.
209. Chinen I, Ocorima W. Sensibilidad antibiótica de bacterias aisladas en urocultivos positivos de un Hospital General 2013-2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
210. Palomino K. Sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital III Goyeneche, Arequipa 2012. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.
211. Salazar M. Sensibilidad y Resistencia de Bacterias Gram negativas frente a antibióticos de uso común en Mujeres Ambulatorias con ITU que asisten al Hospital Central de Majes, Arequipa, enero – marzo 2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2019.
212. Cisneros F. Sepsis neonatal y susceptibilidad antibiótica en una unidad de cuidados intensivos neonatal. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2014.
213. Acosta A. Susceptibilidad antimicrobiana de gérmenes aislados en pacientes adultos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
214. Campos V. Susceptibilidad antimicrobiana en hemocultivos de pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-2009, Lima –Perú. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2010.

215. Díaz W. Susceptibilidad antimicrobiana en urocultivos de pacientes hospitalizados en el Servicio de urología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-2009. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2010.
216. Sigvas Susceptibilidad Antibiótica de Patógenos Gastrointestinales Aislados en Coprocultivos - Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2017. [Posgrado]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2018.
217. Cáceres G. Infecciones bacterianas intrahospitalarias en neonatos y sensibilidad a los antibióticos en el Hospital Regional de Ayacucho “Miguel Ángel Mariscal Llerena”, Ayacucho-2014. [Pregrado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2015.
218. Castañeda J. Susceptibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos aislados en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neurocirugía-13B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.Lima-Perú, año 2009. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2010.
219. Torres J. Susceptibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios servicio de oncología Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015. [Posgrado]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2015.
220. Villalobos M. Susceptibilidad antimicrobiana en hemocultivos de pacientes internados en el Hospital Regional de Tarapoto, abril-julio 2019. [Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Jaén; 2019.
221. Yeh M. Susceptibilidad antimicrobiana en muestras de sangre y orina en un Hospital Nacional de tercer nivel en Lima-Perú 2011-2014. [Pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
222. Chung A. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de Escherichia coli, aisladas de urocultivos de pacientes de la clínica adventista Ana Stahl en los años 2011-2012-2013. [Pregrado]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2017.
223. Velasque L. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de infecciones del tracto urinario en pacientes adultos en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa 2016. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2017.
224. Barrientos L. Identificación de bacterias que producen infección en las vías seminales de los pacientes de 20 a 40 años de edad atendidos en el servicio de

- urología del Hospital nacional Hipólito Unanue durante el año 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
225. Palacios F. Expresión fenotípica de betalactamasas en enterobacterias gramnegativas aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima- Perú entre los años 2012-2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
226. Arias P. Prevalencia de las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de la comunidad en adultos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza durante el período de enero a junio del año 2017. Ica- Perú. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
227. Estrella A. Perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2009-2014. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019.
228. Gutierrez F. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana antibiótica de los pacientes con infección del tracto urinario hospitalizados y de consulta externa en el Hospital Nacional María Auxiliadora durante el año 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019.
229. Silva G. Factores asociados a resistencia bacteriana en pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019.
230. Miranda J. Mecanismos de resistencia bacteriana en uropatógenos aislados de pacientes geriátricos en la Clínica Centenario Peruano Japonesa, enero 2014-octubre 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
231. Caycho R. Etiología microbiológica más frecuente de infecciones del tracto urinario en gestantes del Hospital Nacional Hipólito Unanue del año 2017. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2020.
232. Intor T. Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por E. coli BLEE en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el año 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019.

233. Lopez W. Resistencia bacteriana en cultivos de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Sergio Bernales de enero del 2015 a octubre del 2016. [Pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2020.
234. Ancajima M, Sotelo R. Caracterización fenotípica y molecular de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes pediátricos, 2018. [Pregrado]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2019.
235. Villa R. Perfil microbiológico y sensibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados en secreciones de heridas operatorias infectadas en intervenciones quirúrgicas abdominales de emergencia en el servicio de cirugía del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2013-2014 y 2016-2018. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2019.
236. Huaco B. Relación entre la expresión fenotípica de betalactamasas en *Escherichia coli*, aisladas en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario y la sensibilidad antimicrobiana en el Hospital III Goyeneche, Arequipa- Perú, entre los años 2018-2019. [Pregrado]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2020.
237. Santillán A. Producción de betalactamasas clásica y de espectro extendido de *Escherichia coli* aislada de urocultivos provenientes del Centro Médico Especializado Casa Grande, La Libertad, 2011. [Pregrado]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2012.

X. ANEXOS

ANEXO N°1: Lista de Universidades del Perú según SUNEDU 2020

UNIVERSIDAD	TESIS RELACIONADAS
U. Nacional Mayor de San Marcos	48
U. Nacional San Cristóbal de Huamanga	3
U. Nacional San Antonio Abad del Cusco	1
U. Nacional de Trujillo	56
U. Nacional San Agustín de Arequipa	12
U. Nacional de Ingeniería	0
U. Nacional Agraria La Molina	0
U. Nacional San Luis Gonzaga	0
U. Nacional del Centro del Perú	8
U. Nacional de la Amazonía Peruana	42
U. Nacional del Altiplano	14
U. Nacional de Piura	3
U. Nacional de Cajamarca	9
U. Nacional Federico Villareal	14
U. Nacional Agraria de la Selva	0
U. Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco	0
U. Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle	0
U. Nacional Daniel Alcides Carrión	0
U. Nacional de Callao	0
U. Nacional Faustino Sánchez Carrión	4
U. Nacional Pedro Ruiz Gallo	25
U. Nacional Jorge Basadre Grohmann	12
U. Nacional Santiago Antúnez de Mayolo	0
U. Nacional de San Martín	3
U. Nacional de Ucayali	0
U. Nacional de Tumbes	0
U. Nacional del Santa	0
U. Nacional de Huancavelica	0
U. Nacional Amazónica de Madre de Dios	0
U. Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza	0
U. Nacional Micaela Bastidas de Apurímac	0

(Continuación)

UNIVERSIDAD	TESIS RELACIONADAS
U. Nacional Intercultural de la Amazonía	0
U. Nacional Tecnológica de Lima Sur	0
U. Nacional José María Arguedas	0
U. Nacional de Moquegua	0
U. Nacional de Juliaca	0
U. Nacional de Jaén	5
U. Nacional de Frontera	0
U. Nacional Autónoma de Chota	0
U. Nacional de Barranca	0
U. Nacional de Cañete	0
U. Nacional Intercultural Fabiola Salazar Leguía de Bagua	0
U. Nacional Intercultural de la Selva Central Juan Santos Atahualpa	0
U. Nacional Intercultural de Quillabamba	0
U. Nacional Autónoma del Alto Amazonas	0
U. Nacional Autónoma Altoandina de Tarma	0
U. Nacional Autónoma de Huanta	0
U. Nacional Tecnológica de San Juan de Lurigancho	0
U. Autónoma Municipal de los Olivos	0
U. Nacional Autónoma de Tayacaja Daniel Hernández Morillo	0
U. Nacional Ciro Alegría	0
Pontificia Universidad Católica del Perú	0
U. Peruana Cayetano Heredia	24
U. Católica de Santa María	43
U. del Pacífico	0
U. de Lima	0
U. San Martín de Porres	18
U. Femenina del Sagrado corazón	0
U. Inca Garcilaso de la Vega	9
U. de Piura	0
U. Ricardo Palma	20

(Continuación)

UNIVERSIDAD	TESIS RELACIONADAS
U. Andina Néstor Cáceres Velásquez	3
U. Peruana de los Andes	24
U. Privada de Tacna	0
U. Particular de Chiclayo	0
U. San Pedro	9
U. Peruana Unión	5
U. Andina del Cusco	2
U. Tecnológica de los Andes	0
U. Privada Antenor Orrego	12
U. de Huánuco	0
U. José Carlos Mariátegui	0
U. Marcelino Champagnat	0
U. Científica del Perú	3
U. Cesar Vallejo S.A.C.	29
U. Católica Los Ángeles de Chimbote	2
U. Peruana de Ciencias Aplicadas S.A.C	0
U. Privada del Norte S.A.C.	0
U. San Ignacio de Loyola S.A.	0
U. Alas Peruanas	0
U. Privada Norbert Wiener	11
U. Católica San Pablo	0
Grupo Educativo U. Privada de Ica S.A.C.	0
U. Privada San Juan Bautista S.A.C.	15
U. Tecnológica del Perú	0
U. Continental S.A.C.	1
U. Científica del Sur S.A.C.	1
U. Católica Santo Toribio de Mogrovejo	2
U. Privada Antonio Guillermo Urrelo	5
U. Católica Sede Sapientiae	0
U. Señor de Sipán	0
U. Católica de Trujillo Benedicto XVI	0
U. Peruana de las Américas	0
U. ESAN	0
U. Antonio Ruiz de Montoya	0

(continuación)

UNIVERSIDAD	TESIS RELACIONADAS
U. Peruana de Ciencias e Informática	0
U. Para el Desarrollo Andino	0
U. Privada Telesup	0
U. Sergio Bernales S.A.	0
U. Privada de Pucallpa S.A.C.	0
U. Autónoma de Ica S.A.C.	0
U. Privada de Trujillo	0
U. Privada San Carlos	0
U. Peruana Simón Bolívar	0
U. Peruana de Integración Global S.A.C	0
U. Peruana del Oriente S.A.C.	0
U. Autónoma del Perú	0
U. de Ciencias y Humanidades	0
U. Privada Juan Mejía Baca	0
U. Jaime Bustamante y Meza	0
U. Peruana del Centro	0
U. Privada Arzobispo Loayza S.A.C.	0
U. Le Cordon Bleu	0
U. Privada de Huancayo Franklin Roosevelt	2
U. de Lambayeque S.A.C.	0
U. de Ciencias Y Artes de América Latina	0
U. Peruana de Arte Orval S.A.C.	0
U. Privada de la Selva Peruana	0
U. Ciencias de la Salud	0
U. de Ayacucho Federico Froebel	0
U. Peruana de Investigación y Negocios S.A.C.	0
U. Peruana Austral del Cusco	0
U. Autónoma San Francisco	0
U. San Andrés	0
U. Interamericana para el Desarrollo	0
U. Privada Juan Pablo II	0
U. Privada Leonardo Da Vinci S.A.C.	0
U. de Ingeniería y Tecnología	0

ANEXO N°2: Ficha de recolección de datos de tesis

Ficha de recolección de datos	
N° de tesis	
Año de publicación	
Título	
Autor(es)	
Departamento	
Lugar(es) de estudio(s)	
Bacteria(s) Estudiada(s)	
Origen de muestra(s)	
Género de paciente	
Resistencia(s) Identificada(s)	
Mecanismo de resistencia	
Gen(es) identificado(s)	
Observacio(es)	

ANEXO N°3: Enterobacterias más estudiadas durante el período 2010-2020.

ENTEROBACTERIA	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
<i>Escherichia coli</i>	227	96,62
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	152	64,14
<i>Proteus mirabilis</i>	77	32,49
<i>Enterobacter spp.</i>	49	20,68
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	18,99
<i>Morganella morganii</i>	32	13,50
<i>Klebsiella oxytoca</i>	32	13,50
<i>Proteus spp.</i>	28	11,81
<i>Citrobacter spp.</i>	26	11,97
<i>Klebsiella spp.</i>	25	10,55
<i>Citrobacter freundii</i>	23	9,71
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15	6,33
<i>Escherichia coli</i> BLEE	13	5,49
<i>Salmonella spp.</i>	13	5,49
<i>Proteus vulgaris</i>	12	5,06
<i>Shigella spp.</i>	12	5,06
<i>Enterobacter agglomerans</i>	11	4,64
<i>Klebsiella pneumoniae blee</i>	6	2,53
<i>Salmonella typhi</i>	5	2,11
<i>Shigella boydi</i>	5	2,11
<i>Kluyvera ascorbate</i>	4	1,7
<i>Klebsiella ozaenae</i>	4	1,7
<i>Serratia spp</i>	3	1,27
<i>Enterobacter faecalis</i>	3	1,27
<i>Enterobacter spp blee</i>	3	1,27
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	0,84
<i>Klebsiella oxytoca blee</i>	2	0,84
<i>Klebsiella ascorbata</i>	2	0,84
<i>Salmonella enterica</i>	2	0,84
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,84
<i>Raoullia ornitholytica</i>	2	0,84
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,42
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,42
<i>Providencia estuarti</i>	1	0,42
<i>Salmonella enteridis</i>	1	0,42
<i>Enterobacter afnieae</i>	1	0,42
<i>Salmonella flexneri</i>	1	0,42
<i>Enterobacter flavus</i>	1	0,42
<i>Shigella sonnei</i>	1	0,42
<i>Morganella spp</i>	1	0,42

(Continuación)

ENTEROBACTERIA	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
<i>Proteus wyxoraciens</i>	1	0,42
<i>Enterobacter agloberans blee</i>	1	0,42
<i>Enterobacter ormaechei</i>	1	0,42
<i>Proteus pemneri</i>	1	0,42
<i>Proteus spp blee</i>	1	0,42
<i>Escherichia hermanii</i>	1	0,42
<i>Citrobacter diversus</i>	1	0,42
<i>Escherichia blaetae</i>	1	0,42
<i>Salmonella choleraesuis</i>	1	0,42
<i>Citrobacter sp blee</i>	1	0,42
<i>Proteus mirabilis blee</i>	1	0,42
<i>Citrobacter freundii blee</i>	1	0,42
<i>Citrobacter diversus</i>	1	0,42
<i>Kluyvera intermedia</i>	1	0,42
<i>Citrobacter broaki</i>	1	0,42
<i>Morexella spp</i>	1	0,42
<i>Escherichia fergusonii</i>	1	0,42
<i>Kluyvera spp</i>	1	0,42
NUMERO DE TESIS	237	100

ANEXO N°4: Departamentos de donde procedieron las cepas de enterobacterias.

DEPARTAMENTO	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
Lima y callao	111	46.83
Arequipa	32	13.50
Lambayeque	16	6.75
La Libertad	16	6.75
Junín	13	5.48
Piura	10	4.22
Puno	6	2.53
Iquitos	6	2.53
Cajamarca	4	1.69
Tarapoto	3	1.26
Loreto	3	1.26
Chiclayo	3	1.26
Tacna	3	1.26
Jaen	2	0.84
Cusco	2	0.84
Huancavelica	2	0.84
Callao	1	0.42
Ica	1	0.42
Ancash	1	0.42
Ayacucho	1	0.42
Chimbote	1	0.42
TOTAL	237	100

ANEXO N°5: Muestras de las que se aisló enterobacterias

ORIGEN DE MUESTRA	NÚMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
Orina	181	76,37
Sangre	57	24,05
Secreción bronquial	24	10,13
Heces	20	8,44
Secreción de heridas	16	6,75
Catéter venoso	14	5,91
Líquido cefalorraquídeo	5	2,11
Líquido pleural	5	2,11
Líquido peritoneal	4	1,69
Aspirado traqueal	3	1,27
Aspirado gástrico	2	0,84
Semen	2	0,84
Hisopado nasal	2	0,84
Secreción de bilis	2	0,84
Líquido ascítico	2	0,84
Espuito	2	0,84
Secreción vaginal	2	0,84
Secreción de postrata	1	0,42
Herida operatoria	1	0,42
Líquido pancreático	1	0,42
Secreción de piel	1	0,42
Superficies de estructuras	1	0,42
Hisopado rectal	1	0,42
Pie diabético	1	0,42
Secreción uretral	1	0,42
Tubo endotraqueal	1	0,42
Superficie de manos	1	0,42
Hisopado escaras	1	0,42
Fluidos estériles	1	0,42
TOTAL DE TESIS	237	100%

ANEXO N°6: Mecanismo de resistencia encontrada

MECANISMO DE RESISTENCIA	MICROORGANISMO IDENTIFICADO	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
BLEE	<i>Escherichia coli</i>	96	94,17
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	56	54,90
	<i>Providencia stuarti</i>	1	0,98
	<i>Serratia mascescens</i>	1	0,98
	<i>Proteus mirabilis</i>	29	28,43
	<i>Enterobacter spp</i>	14	13,73
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	13	12,75
	<i>Salmonella spp</i>	4	3,92
	<i>Enterobacter cloacae</i>	14	13,72
	<i>Citrobacter freundii</i>	12	11,76
	<i>Salmonella flexneri</i>	1	0,98
	<i>Morganella morgannii</i>	12	11,76
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	7,84
	<i>Enterobacter flavus</i>	1	0,98
	<i>Enterobacter agglomerans</i>	3	2,94
	<i>Morganella spp</i>	1	0,98
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,98
	<i>Proteus vulgaris</i>	3	2,94
	<i>Citrobacter spp</i>	8	7,84
	<i>Klebsiella spp</i>	4	3,92
	<i>Proteus spp</i>	7	6,86
	<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	0,98
	<i>Escherichia hermanii</i>	1	0,98
	<i>Citrobacter diversus</i>	1	0,98
	<i>Escherichia blattae</i>	1	0,98
	<i>Salmonella enterica</i>	1	0,98
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	2	1,96
	<i>Salmonella cholerae</i>	1	0,98
	<i>Salmonella enterica</i>	2	1,96
	<i>Klebsiella ascorbata</i>	1	0,98
	<i>Salmonel typhi</i>	2	1,96
	<i>Enterobacter ozaenae</i>	1	0,98
	<i>Shiguella spp</i>	2	1,96
<i>Shigella boydi</i>	2	1,96	
<i>Enterobacter faecalis</i>	1	0,98	
<i>Escherichia coli</i>	1	0,98	
BLEA	<i>Klebsiella spp</i>	1	0,98
Penicilinasas	<i>Escherichia coli</i>	1	0,98

(continuación)

MECANISMO DE RESISTENCIA	MICROORGANISMO IDENTIFICADO	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
Penicilinasas	<i>Klebsiella spp</i>	1	0,98
Carbapenemasas	<i>Escherichia coli</i>	4	3,92
	<i>Klebsiella spp</i>	1	0,98
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2	1,96
	<i>Citrobacter spp</i>	1	0,98
	<i>Morganella morgannii</i>	2	1,96
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,98
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,98
MCR-1	<i>Escherichia coli</i>	1	0,98
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,98
TOTAL DE TESIS	TOTAL DE TESIS	102	100

ANEXO N°7: Enzimas asociadas a la resistencia bacteriana de enterobacterias en tesis del 2010 al 2020

ENZIMAS	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
AmpC	4	100
SHV-1	1	25
TEM-1	1	25
TEM-2	1	25
TOTAL DE TESIS	4	100

ANEXO N°8: Frecuencia de enzimas asociadas a la resistencia bacteriana de enterobacterias en tesis del periodo 2010-2020

ENTEROBACTERIA	AMP-C	SHV-1	BLA TEM-1	BLA TEM-2	TOTAL
<i>Citrobacter freundii</i>	2				1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1				1
<i>Escherichia coli</i>	3		1	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1			1
<i>Salmonella spp</i>	1				1
<i>Serratia marcescens</i>	2				2
<i>Shigella flexneri</i>	1				1
Total	4	1	1	1	4

ANEXO N°9: Genes de resistencia en las tesis del periodo 2010-2020

GEN	NUMERO DE TESIS (N°)	PORCENTAJE (%)
BLA CTX-M	4	100
BLA SHV	1	25
BLA TEM	1	25
BLA CTX-M2	1	25
BLA CTX-M1	2	50
TOTAL DE TESIS	4	100

**ANEXO N°10: Frecuencia de genes de resistencia aislados en
enterobacterias en tesis del 2010 al 2020**

ENTEROBACTERIA	BLA CTX-M	BLA CTX-M1	BLA SHV	BLA TEM	BLA TEM-1	BLA TEM-2	Total
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	-	-	-	-	1
<i>Enterobacter faecalis</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>Escherichia coli</i>	4	1	1	1	1	1	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	-	-	-	-	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	1	1	-	-	2
<i>Salmonella spp</i>	1	1	-	-	-	-	1
Total	4	1	1	1	1	1	4

ANEXO N° 11: Resistencia detallada de *Escherichia coli* en tesis del 2010 al 2020

Antibiótico	Total	Cepas de <i>Escherichia Coli</i>			
		Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Gentamicina	44582	12060	27,05	32522	72,95
Nitrofurantoina	42656	4406	10,33	38250	89,67
Amikacina	42155	2251	5,34	39904	94,66
Ceftriaxona	40882	14373	35,16	26509	64,84
Ciprofloxacino	40123	23377	58,26	16746	41,74
Imipenem	38604	985	2,55	37619	97,45
Sulfametoxazol/ Trimetoprima	38360	24301	63,35	14059	36,65
Ampicilina	36241	26895	74,21	9346	25,79
Ceftaxidima	32062	17566	54,79	14496	45,21
Cefepime	29308	15455	52,73	13853	47,27
Ampicilina/Sulbactam	22351	10688	47,82	11663	52,18
Aztreonam	22243	15113	67,94	7130	32,06
Meropenem	21775	679	3,12	21096	96,88
Cefotaxima	21400	15304	71,51	6096	28,49
Norfloxacino	21076	11750	55,75	9326	44,25
Cefuroxima	19559	11447	58,53	8112	41,47
Amoxicilina/Acido Clavulanico	15332	6150	40,11	9182	59,89
Cefalexina	12902	5564	43,13	7338	56,87
Ertapenem	12368	203	1,64	12165	98,36
Levofloxacino	12188	7765	63,71	4423	36,29
Cefazolina	10568	4762	45,06	5806	54,94
Piperazilina/Tazobacta m	8935	735	8,23	8200	91,77
Tobramicina	4397	1936	44,03	2461	55,97
Acido Nalidixico	2864	1823	63,65	1041	36,35
Cefalotina	2753	1428	51,87	1325	48,13
Tigeciclina	2097	39	1,86	2058	98,14
Cefoxitina	935	186	19,89	749	80,11
Cloranfenicol	821	482	58,71	339	41,29
Amoxicilina	807	494	61,21	313	38,79
Ticarbutina/Acido Clavulanico	719	357	49,65	362	50,35
Fosfomicina	609	205	33,66	404	66,34
Cefaclor	479	227	47,39	252	52,61
Vancomicina	409	159	38,88	250	61,12
Cefadroxilo	365	199	54,52	166	45,48
Rifampicina	346	66	19,08	280	80,92

(continuacion)

Antibiótico	Total	Cepas de <i>Escherichia Coli</i>			
		Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Rifampicina	346	66	19,08	280	80,92
Penicilina	331	88	26,59	243	73,41
Tetraciclina	310	217	70,00	93	30,00
Azitromicina	221	69	31,22	152	68,78
Moxifloxacino	217	139	64,06	78	35,94
Cefixima	168	93	55,36	75	44,64
Colistina	162	9	5,56	153	94,44
Cefoperazona/ Sulbactam	156	74,05	47,47	81,95	52,53
Cefoperazona/ Tazobact	119	93	78,15	26	21,85
Cefotixima	100	56	56,00	44	44,00
Eritromicina	95	37	38,95	58	61,05
Clindamicina	93	20	21,51	73	78,49
Cefotetan	89	6	6,74	83	93,26
Doxiciclina	64	46	71,88	18	28,13
Oxacilina	60	4	6,67	56	93,33
Ofloxacino	57	24	42,11	33	57,89
Furazolidona	56	4	7,14	52	92,86
Teicoplanina	35	9	25,71	26	74,29
Carbenicilina	29	29	100,00	0	0,00
Cinoxacino	29	29	100,00	0	0,00
Cefradina	29	28	96,55	1	3,45
Ceftopodoxima	29	25	86,21	4	13,79
Tazobactam	19	0	0,00	19	100,00
Bencil Penicilina	16	16	100,00	0	0,00
Penicilina G	16	7	43,75	9	56,25
Ácido Pipemídico	14	12	85,71	2	14,29
Cefoperazona	11	10	90,91	1	9,09
Claritromicina	10	6	60,00	4	40,00
Synercid	9	9	100,00	0	0,00
Ceftaxidima/Ácido Clavulánico	9	1	11,11	8	88,89
Estreptomina	9	1	11,11	8	88,89
Cefotaxima/Acido Clavulánico	9	0	0,00	9	100,00
Flucitosina	3	0	0,00	3	100,00
Fluconazol	3	0	0,00	3	100,00
Voriconazol	3	0	0,00	3	100,00
Linezolid	2	0	0,00	2	100,00
Penicilina P	1	0	100	1	0

**ANEXO N°12: Resistencia detallada de *Escherichia coli* blee en tesis del
2010 al 2020**

Antibiotico	Cepas de <i>escherichia coli</i> blee				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Amikacina	4282	255	5,95	4027	94,05
Levofloxacino	3776	3258	86,28	518	13,72
Ceftriaxona	3695	2977	80,57	718	19,43
Gentamicina	3407	1729	50,75	1678	49,25
Ceftaxidima	3306	1989	60,16	1317	39,84
Ertapenem	3183	87	2,73	3096	97,23
Piperazilina/Tazo bactam	3018	213	3,00	2805	97,00
Ciprofloxacino	2674	2250	84,14	424	15,86
Imipenem	2503	20	0,80	2483	99,20
Nitrofurantoina	2419	436	18,02	1983	81,98
Sulfametoxazol/Tr imetoprima	2347	1843	78,52	504	21,47
Meropenem	2028	24	1,18	2004	98,82
Amoxicilina/Ácido clavulánico	1885	817	43,34	1068	56,66
Cefoxitina	1819	793	43,59	1026	56,41
Cefepime	1778	1001	56,30	777	43,70
Ampicilina	1769	1636	92,48	133	7,52
Cefazolina	1733	1170	67,51	563	32,49
Cefuroxima	1492	1007	67,49	485	32,51
Cefotaxima	1289	1283	99,53	6	0,47
Tobramicina	1276	629	49,29	647	50,71
Ampicilina/Sulbac tam	1218	1025	84,15	193	15,85
Aztreonam	1050	897	85,43	153	14,57
Tetraciclina	960	661	68,85	299	31,15
Ticarbutina/Ácido clavulánico	878	255	29,04	623	70,96
Cefotaxima/Ácido clavulánico	839	25	2,98	814	97,02
Fosfomicina	570	200	35,09	370	64,91
Norfloxacino	338	294	86,98	44	13,02
Cefalotina	199	176	88,44	23	11,56
Tigeciclina	155	6	3,87	149	96,13
Piperacilina	126	126	100,00	0	0,00
Ácido nalidíxico	83	67	80,72	16	19,28
Cotrimoxazol	60	47	78,33	13	21,67
Colistina	30	0	0,00	30	100,00
Amoxicilina	26	17	65,38	9	34,62
Cefaclor	26	12	46,15	14	53,85

(Continuación)

Antibiótico	Cepas de <i>escherichia coli</i> blee				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Eritromicina	25	18	72,00	7	28,00
Cefoperazona/Sulbactam	8	2	25,00	6	75,00
Ácido pipemídico	1	1	100,00	0	0,00
Cefalexina	1	1	100,00	0	0,00
Cefradina	1	1	100,00	0	0,00

ANEXO N°13: Resistencia detallada de *Klebsiella pneumoniae* en tesis del 2010 al 2020

Antibiótico	Cepas de <i>klebsiella pneumoniae</i>				
	Total	Resistente		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Imipenem	3107	312	10,04	2795	89,96
Ceftriaxona	3081	1518	49,27	1563	50,73
Amikacina	3003	466	15,52	2537	84,48
Sulfametoxazol/Trimeto prima	2999	1955	65,19	1044	34,81
Ceftaxidima	2929	2154	73,54	775	26,46
Meropenem	2725	307	11,27	2418	88,73
Gentamicina	2625	1072	40,84	1553	59,16
Ciprofloxacino	2566	1585	61,77	981	38,23
Cefepime	2420	1922	79,42	498	20,58
Ampicilina	2343	2138	91,25	205	8,75
Cefotaxima	2207	1822	82,56	385	17,44
Nitrofurantoina	2204	1196	54,26	1008	45,74
Aztreonam	2105	1610	76,48	495	23,52
Ampicilina/Sulbactam	2048	1463	71,44	585	28,56
Cefuroxima	1982	1352	68,21	630	31,79
Norfloxacino	1656	991	59,84	665	40,16
Amoxicilina/Ácido clavulánico	1471	743	50,51	728	49,49
Cefalexina	1320	727	55,08	593	44,92
Ertapenem	1105	112	10,14	993	89,86
Piperazilina/Tazobactam	1095	303	27,67	792	72,33
Cefazolina	928	618	66,59	310	33,41
Levofloxacino	810	398	49,14	412	50,86
Tobramicina	632	406	64,24	226	35,76
Cefoxitina	538	109	20,26	429	79,74
Ticarbutina/Ácido clavulánico	470	198	42,13	272	57,87
Cloranfenicol	386	276	71,50	110	28,50

(Continuación)

Antibiótico	Cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i>				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Doxiciclina	261	236	90,42	25	9,58
Ácido nalidíxico	202	93	46,04	109	53,96
Cefalotina	164	108	65,85	56	34,15
Tigeciclina	125	19	15,20	106	84,80
Tetraciclina	45	26	57,78	19	42,22
Fosfomicina	41	10	24,39	31	75,61
Colistina	33	7	21,21	26	78,79
Amoxicilina	28	17	60,71	11	39,29
Cefoperazona/Sulbactam	27	2	7,41	25	92,59
Vancomicina	14	5	35,71	9	64,29
Cefaclor	12	7	58,33	5	41,67
Cefoperazona/Tazobactam	8	6	75,00	2	25,00
Cefotetan	8	0	0,00	8	100,00
Moxifloxacino	8	0	0,00	8	100,00
Penicilina	8	7	87,50	1	12,50
Bencil penicilina	6	6	100,00	0	0,00
Clindamicina	6	4	66,67	2	33,33
Eritromicina	6	4	66,67	2	33,33
Oxacilina	6	4	66,67	2	33,33
Penicilina g	5	2	40,00	3	60,00
Furazolidona	3	0	0,00	3	100,00
Azitromicina	2	2	100,00	0	0,00
Claritromicina	2	2	100,00	0	0,00
Penicilina p	2	2	100,00	0	0,00
Rifampicina	2	2	100,00	0	0,00

ANEXO N°14: Resistencia detallada de *Klebsiella pneumoniae* blee en tesis del 2010 al 2020

Antibiotico	Cepas de <i>klebsiella pneumoniae</i> blee				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Amikacina	1513	616	40,71	897	59,29
Ceftriaxona	1008	879	87,20	129	12,80
Ceftaxidima	1002	811	80,94	191	19,06
Ertapenem	974	4	0,41	970	99,59
Levofloxacino	969	697	71,93	272	28,07
Piperazilina/Tazobactam	900	262	29,11	638	70,89
Gentamicina	663	387	58,37	276	41,63
Ciprofloxacino	527	406	77,04	121	22,96
Imipenem	498	1	0,20	497	99,80
Cefepime	477	309	64,78	168	35,22
Nitrofurantoina	477	354	74,21	123	25,79
Ampicilina	474	469	98,95	5	1,05
Sulfametoxazol/Tri metoprima	464	303	65,30	161	34,70
Cefuroxima	440	354	80,45	86	19,55
Amoxicilina/Ácido clavulánico	424	1	71,93	119	28,07
Meropenem	423	1	0,24	422	99,76
Ampicilina/Sulbactam	420	364	86,67	56	13,33
Tobramicina	417	296	70,98	121	29,02
Cefoxitina	405	274	67,65	131	32,35
Cefazolina	400	305	76,25	95	23,75
Aztreonam	392	362	92,35	30	7,65
Tetraciclina	392	269	68,62	123	31,38
Cefotaxima/Ácido clavulánico	376	23	6,12	353	93,88
Ticarbutina/Ácido clavulánico	376	244	64,89	132	35,11
Cefotaxima	98	96	97,96	2	2,04
Fosfomicina	48	5	10,42	43	89,58
Cefalotina	45	44	97,78	1	2,22
Ácido nalidixico	40	40	100,00	0	0,00
Norfloxacino	40	30	75,00	10	25,00
Piperacilina	16	16	100,00	0	0,00
Tigeciclina	15	2	13,33	13	86,67

ANEXO N°15: Resistencia detallada de *Proteus mirabilis* en tesis del 2010 al 2020

Antibiótico	Cepas de <i>proteus mirabilis</i>				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Amikacina	350	11	3,14	339	96,86
Gentamicina	347	154	44,38	193	55,62
Ceftriaxona	331	112	33,84	219	66,16
Ceftaxidima	322	99	30,75	223	69,25
Ertapenem	301	3	1,00	298	99,00
Piperazilina/Tazobactam	243	3	1,23	240	98,77
Sulfametoxazol/Trimetoprima	224	158	70,54	66	29,46
Ciprofloxacino	221	127	57,47	94	42,53
Levofloxacino	220	103	46,82	117	53,18
Cefepime	216	113	52,31	103	47,69
Ampicilina	216	172	79,63	44	20,37
Cefuroxima	189	99	52,38	90	47,62
Cefotaxima	180	87	48,33	93	51,67
Ampicilina/Sulbactam	176	45	25,57	131	74,43
Cefazolina	164	98	59,76	66	40,24
Meropenem	156	11	7,05	145	92,95
Imipenem	155	12	7,74	143	92,26
Nitrofurantoina	151	114	75,50	37	24,50
Tobramicina	103	64	62,14	39	37,86
Aztreonam	101	44	43,56	57	56,44
Amoxicilina/Ácido clavulánico	60	21	35,00	39	65,00
Norfloxacino	34	26	76,47	8	23,53
Cefalotina	27	9	33,33	18	66,67
Cefoxitina	19	7	36,84	12	63,16
Ácido nalidíxico	17	12	70,59	5	29,41
Tetraciclina	12	12	100,00	0	0,00
Moxifloxacino	7	7	100,00	0	0,00
Fosfomicina	7	4	57,14	3	42,86
Ticarbutina/ Ácido clavulánico	6	6	100,00	0	0,00
Cefotaxima/Ácido clavulánico	6	0	0,00	6	100,00
Tigeciclina	1	1	100,00	0	0,00
Oxiciclina	1	1	100,00	0	0,00
Cloranfenicol	1	1	100,00	0	0,00

ANEXO N°16: Resistencia detallada de *Proteus mirabilis* blee en tesis del 2010 al 2020

Antibiótico	Cepas de <i>proteus mirabilis</i> blee				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Amikacina	8	1	12,5	7	87,5
Ceftaxidima	8	7	87,5	1	12,5
Ceftriaxona	8	8	100	0	0
Ciprofloxacino	8	8	100	0	0
Imipenem	8	1	12,5	7	87,5
Meropenem	8	1	12,5	7	87,5
Ampicilina	6	6	100	0	0
Aztreonam	6	6	100	0	0
Cefalotina	6	6	100	0	0
Cefepime	6	6	100	0	0
Cefotaxima	6	6	100	0	0
Cefuroxima	6	6	100	0	0
Ertapenem	6	0	0	6	100
Levofloxacino	6	6	100	0	0
Piperacilina	6	6	100	0	0,00
Tetraciclina	6	5	83,33	1	16,67
Tigeciclina	6	0	0	6	100,00
Tobramicina	6	5	83,33	1	16,67
Ampicilina/Sulbactam	5	4	80	1	20
Nitrofurantoina	5	1	20	4	80
Piperazilina/Tazobactam	5	3	60	2	40
Gentamicina	2	1	50	1	50

ANEXO N° 17: Resistencia detallada de *Enterobacter spp blee* en tesis del 2010 al 2020

Antibiótico	Cepas de <i>enterobacter spp blee</i>				
	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Gentamicina	737	429	58,21	308	41,79
Imipenem	698	235	33,67	463	66,33
Nitrofurantoina	555	284	51,17	271	48,83
Ciprofloxacino	533	278	52,16	255	47,84
Sulfametoxazol/Trimetoprima	519	196	37,76	323	62,24
Ceftriaxona	506	283	55,93	223	44,07
Meropenem	475	260	54,74	215	45,26
Aztreonam	374	210	56,15	164	43,85
Amoxicilina/Ácido clavulánico	352	193	54,83	159	45,17
Cefepime	302	85	28,15	217	71,85
Amikacina	298	56	18,79	242	81,21
Cefazolina	277	75	24,55	209	75,45
Cloranfenicol	254	75	29,53	179	70,47
Levofloxacino	251	139	55,38	112	44,62
Ceftaxidima	242	126	52,07	116	47,93
Ertapenem	201	7	3,48	194	96,52
Ampicilina	180	173	96,11	7	3,89
Cefotaxima	159	133	83,65	26	16,35
Ácido nalidíxico	115	55	47,83	60	52,17
Cefoxitina	105	105	100,00	0	0,00
Tobramicina	51	26	50,98	25	49,02
Norfloxacino	45	25	55,56	20	44,44
Ampicilina/Sulbactam	42	34	80,95	8	19,05
Piperazilina/Tazobactam	38	15	39,47	23	60,53
Ticarbutina/Ácido clavulánico	35	23	65,71	12	34,29
Cefuroxima	22	13	59,09	9	40,91
Cefalotina	10	7	70,00	3	30,00
Cefalexina	6	1	16,67	5	83,33
Moxifloxacino	5	0	0,00	5	100,00
Amoxicilina	4	2	50,00	2	50,00
Vancomicina	4	2	50,00	2	50,00
Clindamicina	3	2	66,67	1	33,33
Eritromicina	3	3	100,00	0	0,00
Rifampicina	3	3	100,00	0	0,00

(Continuacion)

Cepas de enterobacter spp blee					
Antibiotico	Total	Resistentes		Sensibles	
		Cantidad (N°)	Porcentaje (%)	Cantidad (N°)	Porcentaje (%)
Tetraciclina	3	3	100,00	0	0,00
Doxiciclina	2	1	50,00	1	50,00
Linezolid	2	0	0,00	2	100,00
Oxacilina	2	2	100,00	0	0,00
Penicilina p	2	2	100,00	0	0,00
Azitromicina	1	0	0,00	1	100,00
Estreptomicina	1	1	100,00	0	0,00
Penicilina	1	1	100,00	0	0,00
Teicoplanina	1	0	0,00	1	100,00
Tigeciclina	1	0	0,00	1	100,00
Trimetoprima	1	0	0,00	1	100,00