Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica

Resistencia bacteriana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Jacquelin SOLANO MONTES

ASESOR

Giuliana Mercedes ROMERO BARRENECHEA

Lima, Perú

2023

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

Solano J. Resistencia bacteriana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Jacquelin Solano Montes
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72978664
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Giuliana Mercedes Romero Barrenechea
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08491404
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4526-8783
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Sofía Esther Romero Mederos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08236915
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Elizabeth Irene Pareja Cuadros
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09210124
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Carlos Raúl Sevilla Andrade
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	16009552
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.

Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Clínica SANNA – Precisa Laboratorio Clínico País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Avenida: Guardia Civil Número: 337 Latitud: -12.092139 Longitud: -77.008565
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 Enero– Diciembre 2021
URL de disciplinas OCDE	Tecnología Médica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.04.00

UNMSM Firmado digitalmente por FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Jesus FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 07.11.2023 09:01:36 -05:00

UNMSM Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 03.11.2023 16:25:02 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dra. Sofía Esther Romero Mederos
Miembros: Lic. Elizabeth Irene Pareja Cuadros
Lic. Carlos Raúl Sevilla Andrade
Asesor(a): Lic. Giuliana Mercedes Romero Barrenechea

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 03 de noviembre del 2023, siendo las 08:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **"Resistencia bacteriana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021"**, para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Señorita:

Jacquelin Solano Montes

Habiendo obtenido el calificativo de:

.....18.....	.....Dieciocho.....
(En números)	(En letras)

Que corresponde a la mención de: …MUY BUENO……
Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

.....	.....
Presidente	Miembro
Dra. Sofía Esther Romero Mederos	Lic. Elizabeth Irene Pareja Cuadros
D.N.I: 08236915	D.N.I: 09210124
.....	.....
Miembro	Asesor(a) de Tesis
Lic. Carlos Raúl Sevilla Andrade	Lic. Giuliana Mercedes Romero Barrenechea
D.N.I:16009552	D.N.I: 08491404

Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https: **https://us02web.zoom.us/j/81703050720?pwd=MU55MGFPQ29hNVJzNHhUcUxjaUhEQT09**
ID:
Grabación archivada en:

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Vicerrectorado de Investigación y Posgrado

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo GIULIANA MERCEDES ROMERO BARRENECHEA en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N°002826-2022-D-FM/UNMSM de la **tesis**/monografía/informe de investigación/trabajo académico, cuyo título es "Resistencia bacteriana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021", presentado por el **bachiller**/magíster/egresado/licenciado/estudiante para optar el grado/**título**/especialidad de Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **19%** de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/**título**/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 08491404

Nombres y apellidos del asesor:
Giuliana Mercedes Romero Barrenechea

DEDICATORIA

A mi familia, por su apoyo incondicional, quienes son el motivo principal de seguir esforzándome cada día. A mi madre querida, ejemplo de superación, gracias a su esfuerzo, soy la persona que soy hoy en día, quien siempre ha estado y estará para mí en los buenos y malos momentos. A mi padre querido, quien a lo largo de mi vida me ha enseñado a ser perseverante y no rendirme. A mis hermanos pequeños, gracias por el cariño y quienes hoy por hoy celebran mis triunfos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios, a la Lic. Giuliana Mercedes Romero Barrenechea por su dedicación, asesoría y apoyo. Al personal del servicio de Microbiología por todo su apoyo brindado; y a todas aquellas personas que me han acompañado en este camino y me llevo lo mejor de cada uno.

INDICE

LISTA DE FIGURAS viii

LISTA DE TABLAS ix

LISTA DE GRÁFICOS x

RESUMEN xi

ABSTRACT xii

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 1

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES. 2

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN 7

1.3. OBJETIVOS 7

1.3.1. OBJETIVO GENERAL 7

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 8

1.4. BASES TEÓRICAS 8

1.4.1. BASE TEÓRICA 8

1.4.1.1. NEUMONÍA 8

1.4.1.1.1. Definición 8

1.4.1.1.2. Formas de transmisión 9

1.4.1.1.3. Clasificación 9

1.4.1.1.4. Neumonía por *Enterobacterias* 10

1.4.1.2. RESISTENCIA BACTERIANA 10

1.4.1.2.1. Tipos de resistencia 12

1.4.1.2.2. β -Lactámicos 13

1.4.1.2.3. Mecanismo de acción de los β -lactámicos 14

1.4.1.2.4. Mecanismos de resistencia a los β -lactámicos 15

1.4.1.3. SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA 19
1.4.1.4. DETECCIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) 20
1.4.1.5. DETECCIÓN FENOTÍPICA DE CARBAPENEMASAS 24
1.4.1.6. *Klebsiella pneumoniae* 27
1.4.1.6.1. Factores de virulencia 28
1.4.1.6.2. Infecciones asociadas 29
1.4.1.7. SECRECIONES BRONQUIALES 29
1.4.1.7.1. Transporte y conservación de las muestras 29
1.4.1.7.2. Procesamiento de la muestra, medios de cultivo y condiciones de incubación 30
1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS 31
1.4.3. FORMULACION DE HIPÓTESIS 32
CAPÍTULO II: MÉTODOS 33
2.1. DISEÑO METODOLÓGICO 34
2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN 34
2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN 34
2.1.3. POBLACIÓN 34
2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO 34
2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 35
2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 35
2.1.5. VARIABLES 35
2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 36
2.1.7. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS 37
2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS 38

CAPÍTULO III: RESULTADOS 39
3.1. RESULTADOS 40
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN 48
4.1. DISCUSIÓN 49
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 53
5.1 CONCLUSIONES 54
5.2. RECOMENDACIONES 55
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 56
ANEXOS 63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 . Estructura química de los betalactámicos. 14

Figura 2. Mecanismo de acción de los betalactámicos 15

Figura 3. Método de doble disco para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). 21

Figura 4. Prueba de disco combinado para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) 22

Figura 5. Método de Hodge para la determinación de BLEE..... 23

Figura 6. Método tridimensional para la determinación de BLEE 24

Figura 7. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) 25

Figura 8. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) positivo 26

Figura 9. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) negativo. 26

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021 41

Tabla 2. Recuento de leucocitos en muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021. 42

Tabla 3. Tipo de muestras de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021 43

Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021 45

Tabla 5. Frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. 46

Tabla 6. Frecuencia de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. 47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. 40

Gráfico 2. Frecuencia de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según sexo de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021..... 41

Gráfico 3 . Frecuencia de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en Klebsiella pneumoniae aisladas en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. 44

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima en el periodo del 1 enero del 2020 al 31 de diciembre del 2021. **Metodología:** La presente investigación tuvo un enfoque cuantitativo, observacional, transversal, retrospectivo, con diseño descriptivo. Se empleó la técnica de análisis documental de datos sociodemográficos y resultados de cultivos de secreciones bronquiales, registradas en el sistema informático del Laboratorio Clínico del área de Microbiología de una institución privada. **Muestra:** 494 registros de cultivos microbiológicos de secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima durante el periodo comprendido desde enero 2020 hasta diciembre 2021. **Resultados:** La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima fue de 13.16 % (n=65) mediante el método de doble disco. El 89.23% (58/65) pertenecieron al sexo masculino y el 10.77% (7/65) al sexo femenino. El rango de edad predominante fue entre 60 años a más con 53.85% (35/65). La susceptibilidad antimicrobiana a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (n=65) presentó niveles elevados de resistencia, teniendo que el 100% (65/65) fue resistente a las cefalosporinas: cefepime, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona; un 80% (52/65) para trimetropin/sulfametoxazol; seguido por amoxicilina/ácido clavulánico con un 69.23% (45/65) y levofloxacino con un 52.31% (34/65). Además, presentó alta sensibilidad para Amikacina con un 100% (65/65), seguido por los carbapenémicos: imipenem con un 92.31% (60/65) y un 90.77% (59/65) para meropenem y ertapenem; gentamicina con un 67.69% (44/65) y piperacilina/tazobactam con un 64.62% (42/65). La frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido; se encontró que el 44.62% (29/65) de los cultivos positivos fueron cultivos puros; seguido por *Candida albicans con un* 26.15% (17/65). **Conclusiones:** La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima fue de 13.16 %.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, Resistencia, Secreciones, BLEE.

ABSTRACT

Objective: Determine the frequency of bacterial resistance of Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases in bronchial secretions of ICU patients in a Clinic in Lima in the period from January 1, 2020, to December 31, 2021. **Methodology:** The present investigation had a quantitative, observational, transversal, retrospective approach, with descriptive design. The technique of documentary analysis of sociodemographic data and results of cultures of bronchial secretions, recorded in the computer system of the Clinical Laboratory of the Microbiology area of a private institution, was used. **Sample:** 494 records of microbiological cultures of bronchial secretions from ICU patients in a Clinic in Lima during the period from January 2020 to December 2021. **Results:** The frequency of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in bronchial secretions from ICU patients in a Clínica de Lima was 13.16% (n=65) using the double disc method. 89.23% (58/65) were male and 10.77% (7/65) were female. The predominant age range was between 60 years and older with 53.85% (35/65). Antimicrobial susceptibility to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases (n=65) presented high levels of resistance, with 100% (65/65) being resistant to cephalosporins: cefepime, cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone; 80% (52/65) for trimethopin/sulfamethoxazole; followed by amoxicillin/clavulanic acid with 69.23% (45/65) and levofloxacin with 52.31% (34/65). Furthermore, it presented high sensitivity for Amikacin with 100% (65/65), followed by carbapenems: imipenem with 92.31% (60/65) and 90.77% (59/65) for meropenem and ertapenem; gentamicin with 67.69% (44/65) and piperacillin/tazobactam with 64.62% (42/65). The frequency of other microbial isolates that are associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; It was found that 44.62% (29/65) of the positive cultures were pure cultures; followed by *Candida albicans* with 26.15% (17/65). **Conclusions:** The frequency of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in bronchial secretions of ICU patients in a Clinic in Lima was 13.16%.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, Resistance, Secretions, ESBL.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES.

Klebsiella pneumoniae fue descrita por primera vez por Friedlander en 1882 como una bacteria aislada de los pulmones de pacientes que habían muerto por neumonía. Es el agente causal de varios tipos de infecciones en humanos; entre ellas infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del tracto urinario (ITU) e infecciones del tracto respiratorio (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero del 2017 publica una lista de patógenos MDR (bacterias multirresistentes); para el desarrollo de nuevos tratamientos con antibióticos y centrar su línea de investigación. En esta lista encontramos al *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Enterobacter y Escherichia coli;* estos patógenos recibe el estado de máxima prioridad, ya que han desarrollado mecanismos de resistencia contra la mayoría de los tratamientos con antibióticos (2).

Un paciente crítico es especialmente vulnerable a las infecciones nosocomiales, estimándose que entre el 9% y el 20% de los pacientes sufre una infección durante su estadía en unidades de cuidados intensivos (UCI), en comparación en los pacientes hospitalizados con una frecuencia del 5%. Las infecciones más frecuentes adquiridas en UCI son generalmente asociadas a dispositivos: la neumonía asociada a la ventilación mecánica, bacteriemia relacionada con catéter y relacionada con el sondaje uretral; estas tres son motivo de seguimiento en el registro anual de Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) en UCI españolas (3).

En infecciones como la neumonía asociada a la ventilación mecánica representa el 30% de las infecciones adquiridas en UCI. Un 10% de los pacientes que precisan ventilación mecánica desarrollará una neumonía. Los gérmenes más frecuentes son los Gram Negativos (74%), seguidos de Gram Positivos (19%), hongos (4%) y otros (2%); siendo *Pseudomonas aeruginosa* un patógeno más frecuente (20%), seguido de *Staphylococcus aureus* (11%) y *Klebsiella pneumoniae* (10%) (3).

La epidemiología de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria se ha caracterizado en las últimas décadas por la aparición de organismos gramnegativos multirresistentes. Este aumento en la resistencia parece deberse en gran parte a la producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre todas las Enterobacterales (4).

Klebsiella pneumoniae productora de BLEE (BLEE *Kp*) es uno de los patógenos multirresistentes identificados con mayor frecuencia. Además, es responsable de un gran número de brotes hospitalarios; principalmente en pacientes de cuidados intensivos. Con el aumento de la BLEE *Kp* entre los casos adquiridos en la comunidad y en el ámbito hospitalario existe una clara necesidad de comprender la dinámica de transmisión de este patógeno relevante (4).

En Lima, Perú, un estudio en la UCI del Hospital Cayetano Heredia, se reporta a la neumonía intrahospitalaria (NIH) como la infección intrahospitalaria más frecuente con una incidencia del 28.6%. Además, en la UCI del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao, se registra que la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y la aspiración de secreciones, son los factores de riesgo más fuertemente asociados a la neumonía intrahospitalaria (NIH) (5).

A continuación, se presentan una serie de trabajos enfocados en la temática:

Holmes y col (2021) (6) en Colombia, realizaron un estudio con el propósito de: Determinar los factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de Barranquilla, Colombia; realizado entre marzo y agosto del 2020. En la institución ingresaron 268 pacientes con COVID-19 en la UCI; de los cuales 168 (62.7%) eran hombres y 100 (37.3%) mujeres. El promedio de edad de los hombres era de 59.6 años y el de las mujeres de 54.0 años. En total se escogió 27 pacientes que conformaron el grupo de controles. En el 48.1% de los pacientes con neumonía bacteriana se aisló *Klebsiella pneumoniae,* las otras dos bacterias más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (14.8%) y *Stenotrophomonas maltophilia* (14.8%) en secreciones bronquiales de pacientes con

COVID-19 después de 72 horas de hospitalización en UCI. De las 16 *Klebsiella pneumoniae* aisladas, 4 (25%) presentaban betalactamasas de espectro extendido.

Kennedy y col (2020) (7) en Paraguay, realizaron un estudio con el objetivo de: Evaluar el perfil de resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una UCI de Paraguay del Hospital Regional de Coronel Oviedo Dr. José Ángel Samudio entre los meses de octubre y diciembre del año 2019. Se procesaron un total de 200 muestras, de las cuales; 124 (62%) correspondían a fórmulas de nutrición enteral, 40 (20%) provenían del ambiente interno de UCI y 36 (18%) pertenecieron a pacientes críticos. Se constató presencia de *Klebsiella pneumoniae* en 28 (14%). Luego, se interpretaron las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y se obtuvieron los siguientes porcentajes de resistencia: 100% a amoxicilina clavulánico, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima y ceftriaxona, 89.3% a gentamicina, 14.3% a imipenem, meropenem y piperacilina tazobactam, 7.1% a trimetoprima sulfametoxazol y 3.5% a amikacina. Posteriormente, al evaluar la producción de enzimas, se constató producción de enzimas tipo BLEE en 24 (85.7%) de las muestras y producción de enzimas tipo carbapenemasas en 4 (14.3%) de las muestras.

Pacherres y col (2019) (8) en Chiclayo - Perú, elaboraron un estudio con el propósito de: Describir la frecuencia y características epidemiológicas de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente Las Mercedes (HDRLM) de Chiclayo, durante enero a abril 2018. En este estudio observacional descriptivo de temporalidad retrospectiva, la población estuvo constituida por 134 pacientes registrados en el laboratorio de microbiología y atendidos en UCI; en la cual el tipo de muestra más frecuente fue la secreción bronquial. Se obtuvo 54 aislamientos bacterianos de los cuales 28 (51.8%) fueron bacterias productoras de BLEE; las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: *Escherichia coli* (64.29%) y *Klebsiella pneumoniae* (35.71%). Estas bacterias presentaron sensibilidad a los carbapenémicos (meropenem e imipenem), con un 96.4%, seguido de amikacina con un 82.1%. En cuanto a sus niveles de resistencia, se presentó elevados niveles frente al resto de betalactámicos,

debido a su naturaleza BLEE. Asimismo, se observó un elevado nivel de co-resistencia frente a amoxicilina/ácido clavulánico (100.0%) y ciprofloxacino (78.6%).

Millán y col (2018) (9) en El Salvador, elaboraron un estudio con el propósito de: Evaluar la flora bacteriana de secreciones bronquiales en pacientes mayores de 60 años con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de hospitalización del Hospital General del Instituto Salvadoreño de Seguro Social de enero a diciembre 2017. Se evidenció que los agentes más frecuentemente aislados en los pacientes mayores de 60 años con neumonía adquirida en la comunidad corresponden a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y en menor proporción *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* respectivamente. Sobre la sensibilidad reportada para los 4 agentes más frecuentes aislados en neumonía adquirida en la comunidad; vemos que *Klebsiella pneumoniae* fue sensible a cefepime y quinolonas, a diferencia de *Pseudomonas aeruginosa* que es más sensible a quinolonas en comparación con cefepime; sin embargo, ambos antibióticos demostraron sensibilidad para *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

Pérez y col. (2018) (10) en Tacna-Perú, realizaron un estudio con el propósito de: Elaborar el mapa microbiológico de cultivo de secreción de vía respiratoria baja realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión ESSALUD Tacna, 2011 – 2017. Este estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo estuvo conformado por todos los resultados de muestras recolectadas del tracto respiratorio inferior con cultivos positivos mediante el método de dilución en caldo MIC y el sistema automatizado VITEK. Los resultados de los cultivos bacteriológicos de secreción de vía respiratoria baja mostraron a: *Klebsiella pneumoniae* con un 28.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 25.6%, *Staphylococcus aureus* 16.2%, *Escherichia coli* 13.5% y *Acinetobacter baumannii* con 6.7%; como los gérmenes patógenos con mayor frecuencia de aislamiento. El resultado de sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos bacterianos aislados, mostró lo siguiente: *Acinetobacter baumannii,* presentó alta sensibilidad al imipenem y ticarcilina/ácido clavulánico; *Pseudomonas aeruginosa*, presentó alta sensibilidad en piperacilina/tazobactam y

ticarcilina/ácido clavulánico; *Escherichia coli*, fueron ertapenem, imipenem y meropenem; *Klebsiella pneumoniae,* alta sensibilidad en ertapenem, meropenem e imipenem y *Staphylococcus aureus*, presentó alta sensibilidad a la vancomicina en muestras de secreción traqueal, secreción bronquial y esputo.

Cabrales y col (2017) (11) en Cuba, elaboraron un estudio con el propósito de: Evaluar a los pacientes portadores de neumonía asociada al ventilador en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, en el periodo de octubre de 2012 a agosto de 2014. Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en 94 pacientes que desarrollaron neumonía durante el ingreso donde el 21.3% de los pacientes fueron de la tercera edad y 58.5% masculinos. Se evidenció que la *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo aislado que más predominó con un 31.9%, seguido del *Acinetobacter* spp. 27.7%, *Pseudomonas aeruginosa* 16%, *Escherichia coli* y *Enterobacter* ambos con un 10.6%. Los antibióticos que más se usó según el germen aislado fueron: para *Klebsiella pneumoniae* se usó en 30.9% de los enfermos ceftriaxona y ciprofloxacino en 29.8%; para el *Acinetobacter* se recurrió el 27.7% a meropenem, ciprofloxacino en 13.8% y aztreonam 14.9%; *Pseudomonas auruginosa* se trató con ceftazidima en el 16%; *Escherichia coli* con meropenem y cefuroxima en el 9.6% y para *Enterobacter* se usó cefuroxima 5.3% y ceftriaxona 6.4%. Además, la estadía hospitalaria y el tiempo de ventilación de 5 a 10 días, puntuaciones fueron los principales factores relacionados con la mortalidad.

La disponibilidad de nuevos antibióticos es cada día más limitada, lo que deja a los médicos con muy pocas o con ninguna opción terapéutica; por lo tanto, surge la necesidad de realizar una investigación; y a partir de ello se podrá tomar medidas en el tratamiento terapéutico que involucre al paciente. En consecuencia, se plantea el siguiente problema:

¿Cuál es la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021?

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Las infecciones bacterianas adquiridas en unidad de cuidados intensivos (UCI) representan un gran desafío para su diagnóstico etiológico y su susceptibilidad antimicrobiana; para ello es importante entender la resistencia bacteriana y dar un buen tratamiento terapéutico al paciente.

La elaboración del presente trabajo de investigación está motivada justamente por el interés de conocer el contexto del laboratorio y se podrá establecer estrategias que permita la identificación del microorganismo y su susceptibilidad antimicrobiana; de esta manera se podrá emplear antibióticos idóneos en base a datos sociodemográficos y características propias de la bacteria.

Por ello, el conocimiento de la resistencia bacteriana obtenidas en este estudio será de gran importancia con respecto a la vigilancia epidemiológicas de infecciones bacterianas adquiridas en UCI, que permita brindar un buen manejo adecuado de los pacientes y evite la pérdida de cuantiosos recursos económicos al sistema nacional de salud.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

- Estimar la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad, sexo y/o otras características de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

- Estimar el recuento de leucocitos en muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021.

- Identificar la frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

1.4. BASES TEÓRICAS

1.4.1. BASE TEÓRICA

1.4.1.1. NEUMONÍA

1.4.1.1.1. Definición

La neumonía se define como una "lesión inflamatoria pulmonar" en respuesta a la infección de microorganismos a la vía aérea distal y parénquima; además es una entidad muy frecuente en la práctica clínica con implicaciones sanitarias muy importantes por su frecuencia, su costo económico, social, morbilidad y mortalidad asociadas. En la valoración y tratamiento de la neumonía, es imprescindible una

correcta clasificación pues de ella dependerá la etiología probable, el pronóstico, y la actuación diagnóstica (12).

La neumonía es la principal causa de mortalidad de origen infeccioso en el mundo. Se ha reportado en los Estados Unidos que la letalidad en pacientes hospitalizados es dos veces mayor en aquellos de 75 años o mayores que en los de 65 a 74 años (13).

1.4.1.1.2. Formas de transmisión

La OMS (La organización Mundial de la Salud) indica que: La neumonía es un tipo de infección donde los virus y bacterias presentes en la garganta o nariz pueden infectar los pulmones por inhalación; también una forma de transmisión es por vía aérea en forma de gotículas producidas al estornudar o al toser ; y por medio de la sangre sobre en el parto. Por ella se necesita investigar más sobre los patógenos causantes y sus formas de transmisión; ya que seria de importancia para el tratamiento y prevención de dicha enfermedad (14).

1.4.1.1.3. Clasificación

Graziani y col refieren que: La neumonía se puede clasificar en diferentes grupos.

1. Neumonía adquirida en la comunidad o extrahospitalaria: neumonía en paciente inmunocompetente que no ha estado ingresado en ninguna institución (15).

2. Neumonía nosocomial o intrahospitalaria , habiendo excluido que la infección no se encontrara previamente o en periodo de incubación (15).

3. Además, actualmente se describe también la neumonía asociada a ventilación mecánica, neumonía en el paciente inmunodeprimido y neumonía en el anciano. (15).

Cacho y col señalan que: La neumonía nosocomial se define, aquella que se presente después de las 48 horas del ingreso hospitalario y se considera una de las principales causas de infección hospitalaria. Por ello es esencial instaurar un tratamiento antibiótico apropiado. El uso excesivo de antibióticos y un tratamiento incorrecto en las primeras horas conlleva un peor pronóstico acompañado de mayor morbilidad y mortalidad (16).

Cacho y col. también indican que: La neumonía nosocomial se da por microaspiración de secreciones orofaríngeas o gástricas contaminadas con microbiota colonizante (sobrecrecimiento o tratamiento previo prolongado); otra forma es mediante aspiración de un gran inóculo de bacterias y por alteración de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio (moco y epitelio ciliado) (16).

1.4.1.1.4. Neumonía por *Enterobacterias*

Cacho y col precisan que: Las enterobacterias forman parte del microbiota normal gastrointestinal; cuando ocurre una alteración en las células del huésped, hay un aumento de la colonización orofaríngea ; por aspiración alcanzan el parénquima pulmonar dando lugar a la neumonía. En pacientes hospitalizados es mas frecuente el aumento de colonización por bacilos gramnegativos dando lugar a la neumonía nosocomial. Las neumonías causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* tienen una alta tasas de mortalidad debido a que tiende a formar adherencias pleurales, abscesos y empiema. Además, aquellos pacientes con enfermedades crónicas, EPOC, inmunodepresión y hospitalización previa o con un tratamiento antibiótico, tienen mayor riesgo de padecer neumonía por enterobacterias (16).

1.4.1.2. RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es un fenómeno a nivel mundial, la gran mayoría de los antimicrobianos funcionaban bien hace algunas décadas tanto para las infecciones nosocomiales y comunitarias; pero el uso indebido e inadecuado de los antibióticos, la situación ha cambiado. Según la OMS, la Organización Panamericana de la Salud y

los Ministerios de Salud de distintas naciones, estamos en una situación sumamente dramática (17).

Urquizo y col refieren que: La resistencia bacteriana se dio a conocer en 1940 por Abraham y Chain, por medios de cultivos de *Escherichia coli* ; donde se observaron enzimas producidas por algunas bacterias cuyo mecanismo era hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico de la penicilina. Estas enzimas fueron llamados betalactamasas que generan resistencia a antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas, monobáctámicos y carbapenémicos.

En 1960 se dio a conocer las primeras penicilinas sintéticas, meticilinas y ampicilinas; además se desarrollaron la familia de las cefalosporinas y estas eran mas efectivas ya que se infiltraban más rápido a la membrana de los bacilos gramnegativos. En 1963 surgieron las primeras betalactamasas con los aislamientos de cepas de *Escherichia coli la* TEM- 1, posteriormente la SHV-1 y la PSE-1; además el grado de resistencia va a depender de la cantidad de la enzima producida por la bacteria (18).

Giono y col mencionan que: La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha nombrado a un grupo de bacterias llamada ESKAPE; que son resistentes a antibióticos cuyo mecanismo de resistencia son muy desarrollados que amenazan la vida humana. ESKAPE es un acrónimo de las letras iniciales de las seis bacterias causantes de enfermedades infecciosas graves (19).

Las bacterias del grupo ESKAPE son las siguientes:

- *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina se ha manifestado como un patógeno nosocomial y se ha relacionado con infecciones al uso de catéteres y la realización de procedimientos quirúrgicos.
- *Staphylococcus aureus* se ha asociado a bacteriemia, infección de herida quirúrgica, endocarditis, artritis piógena, osteomielitis, infecciones de piel y tejidos blandos. Estos aislamientos presentan resistencia a los antibióticos betalactámicos, incluida la meticilina, en cuyo caso se denomina MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*).
- *Klebsiella pneumoniae* es causa de infecciones respiratorias, urinarias y torrente sanguíneo adquiridas tanto en hospitales como en la comunidad; por ello

representa un nivel de amenaza urgente ya que puede diseminarse y provocar brotes.

- *Acinetobacter baumannii* se considera un patógena causal de neumonías y bacteriemias asociadas al uso de catéteres en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI). La mayoría de los aislamientos se muestra multiresistencia, incluso a los carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno nosocomial oportunista causante de neumonía, bacteriemia, infecciones de tracto urinario y de heridas quirúrgicas. Las infecciones causadas por esta bacteria están en aumento y la mayoría suelen ser MDR (multi drug resistance)**.**
- *Enterobacter cloacae* es una enterobacteria del tracto digestivo; se ha identificado con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos hospitalizados seguido de infecciones del tracto urinario, de herida quirúrgica y bacteriemia (19).

1.4.1.2.1. Tipos de resistencia

- **Resistencia natural**

Propiedad específica de las bacterias; que les permite tener ventajas competitivas con respectos a otras cepas y sobreviven en caso de que se emplee ese antibiótico (20).

- **Resistencia adquirida**

Este tipo de resistencia se manifiesta en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado; la bacteria adquiere la resistencia a uno o varios antibióticos a través de mutaciones, cambios de secuencia de cromosoma ,transferencia de genes horizontal (20).

Navarro y col. refieren que: La resistencia adquirida es el patrón natural de resistencia modificado de una especie determinada; puede ser debido a la presencia de nuevas enzimas no propias de la especie, adquisición de material genético (plásmidos, transposones, integrones o fragmentos de DNA) mediante vías como la conjugación, transformación o la transducción (21).

1.4.1.2.2. β -Lactámicos

Navarro y col. definen que: Los β-lactámicos es una amplia familia de antibióticos bactericidas y de mayor uso clínico; incluye las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. La resistencia a los β-lactámicos se da por distintos mecanismos (producción de enzimas, alteración de la diana, alteración de la permeabilidad y presumiblemente expresión de bombas de expulsión activa); pero el principal mecanismo de resistencia a los β-lactámicos en enterobacterias es la producción de enzimas (betalactamasas) (21).

- **Estructura química**

Suárez y col. mencionan que: La presencia del anillo betalactámico define químicamente a la familia β-lactámicos; y para que el betalactámico sea activo, es necesariamente que este unido a otros radicales. La unión del esqueleto básico formado por 2 anillos (núcleo) mas los diferentes tipos de cadenas lineales, varía las propiedades del compuesto resultante ; dando lugar a grupos de antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas). Las alteraciones en la estructura química modifica las características propias del antibiótico, como en la afinidad de ciertos receptores, el espectro o resistencia a las betalactamasas (Ver figura 1)(22).

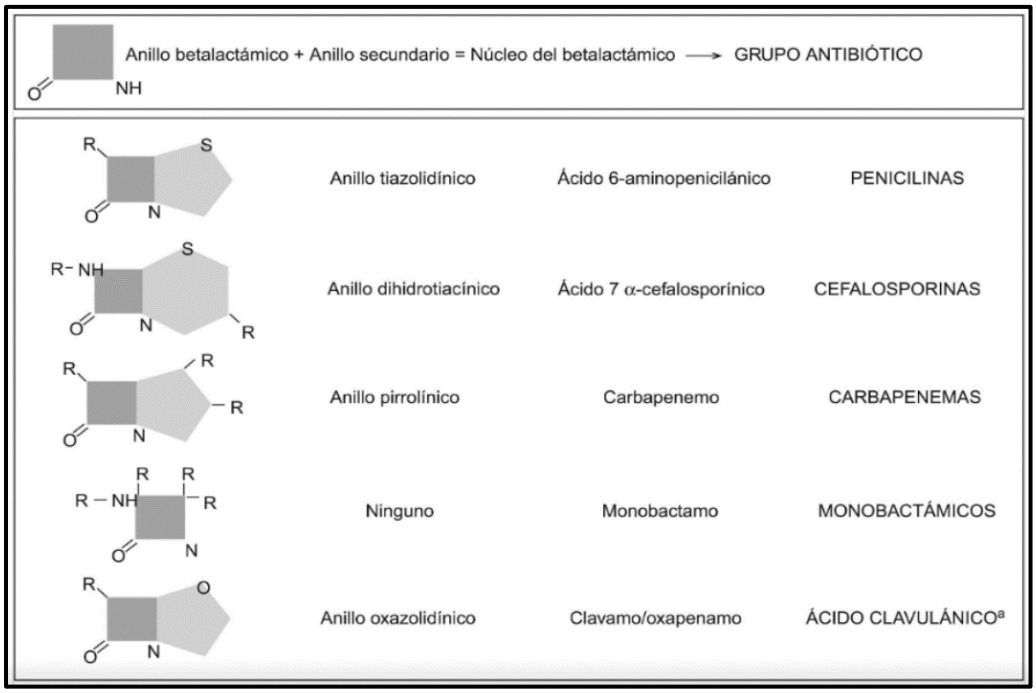


Figura 1. Estructura química de los betalactámicos.

Fuente:(22)

1.4.1.2.3. Mecanismo de acción de los β -lactámicos

Suárez y col. indican que: Existe 2 mecanismos de acción: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de autólisis bacteriana. La pared bacteriana está compuesta principalmente por la proteína llamada peptidoglucano y se sitúa fuera de la membrana citoplasmática; en las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una capa externa formada de lípidos y proteínas, y una capa interna de peptidoglucano. En la última de fase de la síntesis de la pared bacteriana se da la formación de tetrapéptidos a partir de los pentapéptidos mediante la pérdida de uno de los aminoácidos terminales; para lo cual se necesita de unas enzimas llamadas transpeptidasas que se encuentra en el espacio periplásmico (22).

Además, Suárez y col. refieren que: El anillo betalactámico presenta una estructura parecida a la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que el betalactámico es capaz de unirse a estas enzimas llamadas PBP (*penicillin binding protein* 'proteína ligada a la penicilina'); sin la pared la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión osmótica. Otra manera en que los betalactámicos también actúan es activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano (Ver figura 2) (22).

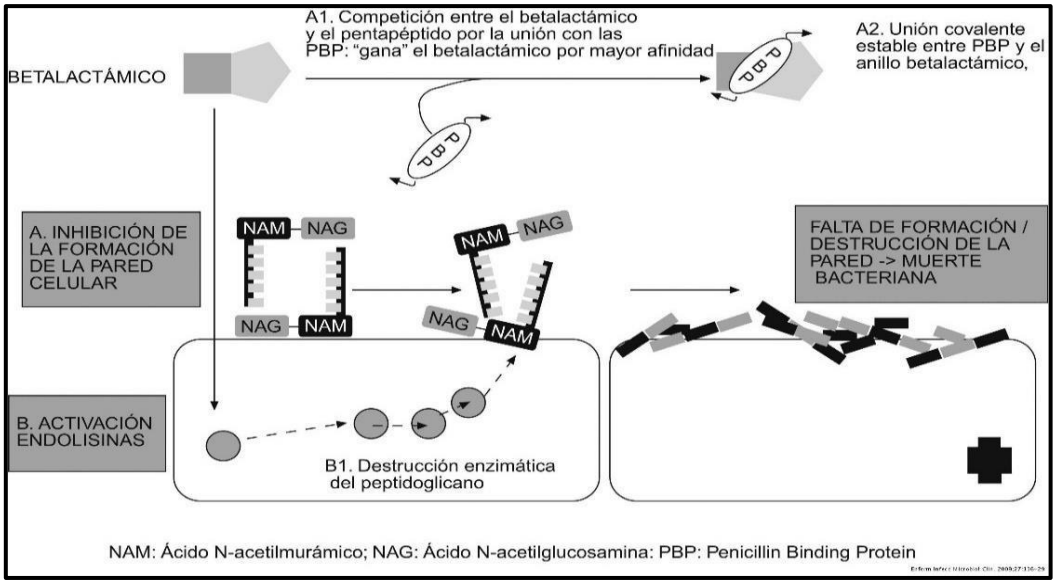


Figura 2. Mecanismo de acción de los betalactámicos

Fuente:(22)

1.4.1.2.4. Mecanismos de resistencia a los β -lactámicos

- **Producción de enzimas inactivantes (β-lactamasas)**

Las β-lactamasas son enzimas que rompen el anillo beta-lactámico producidas por algunas bacterias capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos; estos poseen un anillo central de beta-lactama en su estructura cuyo mecanismo acción es la inhibición en la síntesis de la pared celular bacteriana (23).

Rada y col mencionan que: La clasificación de las betalactamasas se ha basado, tradicionalmente, en su estructura primaria o en sus características funcionales. Por un lado, Amber las clasifica en cuatro clases moleculares (A a D) en relación con la secuencia de aminoácidos y por otro lado Busch las agrupa según en grupos funcionales (grupo 1,2,3) en base a la inhibición de clases específicas de betalactámicos y propiedades de inhibición de las betalactamasas (24).

Rada y col. también señalan que: En los grupos funcionales encontramos al grupo 1, en la que se ubican las cefalosporinasas de clase molecular C que son activas contra las cefalosporinas de tercera generación y cefamicinas; y poseen afinidad frente al aztreonam. Además, usualmente son resistentes a la acción inhibidora del ácido clavulánico y sulbactam. El grupo 2 o de clase molecular A y D, incluyen las serin carbapenemasas y múltiples subgrupos, de los cuales dos subgrupos de la clase A son de mayor importancia clínica, las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que actúan sobre las cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos, y son inhibidas por el ácido clavulánico; y las serin-carbapenemasas que hidroliza toda clase de betalactámicos. Las de clase D, carbapenemasas que poseen propiedades de hidrolisis frente a los carbapenémicos de tipo oxacilinasas (OXA). Finalmente, el grupo 3, donde las betalactamasas requieren de iones divalentes de cinc, encontramos a las metalo-betalactamasas de clase molecular B con la habilidad de hidrolizar carbapenémicos (24).

Jiménez y col. señalan que: Según la posición genómica podrán ser plasmídicas o cromosómicas; estas se clasifican según su afinidad por betalactámicos particulares (23).

- AmpC o de clase molecular C: Codificadas en los cromosomas y son producidas comúnmente por especies de *Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Providencia, Morganella* y *Pseudomonas aeruginosa*. Generan resistencia a cefalosporinas a excepción de cefalosporinas de cuarta generación (cefepime, cefpiroma), cefamicinas (cefoxitin y cefotetan), monobactámicos (aztreonam) y penicilinas. Además suelen ser resistentes a la unión de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas; pero son inhibidas por el ácido borónico y la cloxacilina (23).

- Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE): Este tipo de mecanismo genera resistencia a la mayoría de los betalactámicos; incluyendo a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera generación y monobáctámicos; excepto los carbapenémicos y cefamicina (23). Encontramos enzimas de tipo CTX-M, SHV y TEM.

  Según Rada y col. refieren que: CTX -M (enzimas cefotaximasas), se da por la transferencia horizontal de plásmidos e hidrolizan la cefotaxima, ceftriaxona con mayor eficacia que a la ceftazidima, también a cefepime. Se inhibe mejor con el tazobactam que con el ácido clavulánico. SHV y TEM, enzimas que proceden de la sustitución de aminoácidos del grupo de penicilinasas 2b obteniendo como resultado betalactamasas de espectro extendido de variable sulfhidrilo y de tipo temoniera. Hidrolizan a los antibióticos betalactámicos de espectro extendido y son inhibidas por el ácido clavulánico y tazobactam (24).

- Metalo-beta-lactamasas: Genera resistencia a los carbapenémicos además a todos los beta-lactámicos, excepto el monobactámico aztreonam. Pueden codificarse cromosómicamente en algunos microorganismos o pueden adquirirse. Incluye las enzimas IMP, VIM, GIM, SIM y NDM (23).

- Penicilinasas: Resistencia a penicilinas de espectro estrecho (23).

- Serina carbapenemasas: Resistencia a carbapenémicos más todos los demás beta-lactámicos que incluyen las enzimas IMP/NMC, SME, KPC y GES. Son producidas con mayor frecuencia por *Klebsiella pneumoniae,* pero también se han informado entre otras enterobacterias (23).

Además, Jiménez y col. señalan que: La combinación de antibióticos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) permite la inactivación de ciertas betalactamasas producidas por las bacterias (23).

- **Alteración del sitio receptor (PBPs)**

Martin y col indican que: Las PBPs "*protein binding penicillin*" son proteínas fijadoras que participan en la formación de la pared bacteriana; estas enzimas son transpeptidasas que se encuentran en la membrana citoplasmática de las bacterias. Existe numerosas PBPs, la más conocidas son: 1a, 1b, 2 y 3 las que se encargan del mecanismo de resistencia de los β-lactámicos. Además, son responsables de la síntesis y estructuración de la pared bacteriana mediante fases de entrecruzamiento, carboxipeptidasas(elongación) y endopeptidasas (terminación). Para que ocurra el efecto antibacteriano de los β-lactámicos va a depender de la PBP a la cual se una y los cambios en la estructura de las PBPs resultan una disminución de sensibilidad a los antibióticos β-lactámicos (25).

- **Modificaciones bacterianas (porinas de membrana)**

Rocker y col mencionan que: Las porinas están involucradas en la adquisición de nutrientes y detección ambiental; por lo tanto, la pérdida de esta función generaría una absorción deficiente de nutrientes, aumento de la fagocitosis y eliminación bacteriana (26).

Se ha observado en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* que carecen de las porinas principales, una mayor abundancia de OmpK26 o LamB; dando entender que estos poros no permiten la entrada de antibióticos (26).

Recientemente, se hicieron sugerencias acerca de una tercera porina OmpK37 en *Klebsiella pneumoniae* que poseía un canal más estrecho explicando así las tasas de difusión más bajas observadas de las moléculas de sustrato. A pesar de distintas propuestas, aún hay conocimiento limitado acerca de la absorción de antibióticos a través de estas porinas alternativas y su relación en la resistencia a los antimicrobianos (26).

1.4.1.3. SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Vazquez-Pertejo describe que: Las pruebas de sensibilidad determinan la susceptibilidad de un microorganismo frente a los antibióticos, a partir de la exposición de una concentración estandarizada del germen a estos fármacos. Las pruebas de sensibilidad pueden ser cualiataivas , semicuantitativas, o con métodos basados en los ácidos nucleicos. Las pruebas de sensibilidad también pueden determinar el efecto del resultado de la combinación de distintos antimicrobianos (pruebas de sinergia) (27).

- **Sensible (S) :** El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 indica que: Esta categoría implica una MIC (concentración inhibitoria mínima) igual o inferior o una zona con un diámetro por encima del punto de corte: es decir que los aislamientos son inhibidos por las concentraciones alcanzables del agente antimicrobiano cuando se usa la dosis recomendada para tratar la infección (28).

- **Sensible-dependiente de la dosis (SDD) :** El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 refiere que: Esta categoría depende del régimen de dosificación que se utiliza en el paciente; para alcanzar niveles que probablemente sean clínicamente efectivos (28).

- **Intermedio(I) :** El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 señala que: Esta categoría incluye aislados con una MIC (concentración inhibitoria mínima) o zonas con diámetros dentro del rango intermedio que se aproxima a niveles sanguíneos y tisulares generalmente alcanzables, y para los cuales las tasas de respuesta pueden ser más bajo que para los aislados susceptibles (28).

- **Resistente(R):** El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 refiere que: Esta categoría implica una MIC (concentración inhibitoria mínima) en o por encima; o una zona con un diámetro en o por debajo del punto de corte; es decir que los aislamientos no se inhiben por las concentraciones generalmente

alcanzables del agente con esquemas de dosificación. Es muy probable los mecanismos de resistencia microbianas, y la eficacia clínica del agente contra el aislado no se ha demostrado que ha sido fiable (28).

- **No susceptible (NS) :** El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 indica que: Esta categoría es utilizada para los aislamientos que solo se designa un punto de interrupción susceptible debido a la ausencia o rara aparición de cepas resistentes (28).

1.4.1.4. DETECCIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Navarro y col señalan que: La detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se basa en la capacidad de estas enzimas producidas por algunas bacterias en hidrolizar los monobactámicos y las cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación; disminuyendo la sensibilidad de la bacteria a estos antibióticos (29).

La mayoría de las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) consiste en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico; entre ellas tenemos la técnica de disco difusión en la que la presencia de una BLEE se sospecha por la resistencia o disminución de los halos de inhibición y el efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico (29).

- **Método del doble disco - Método de Jarlier**

Lezameta y col refieren que: Según el Comité de la Sociedad Francesa de Microbiología; consiste en inocular las placas de Mueller Hinton con cepas sospechosas, con una turbidez de 0,5 de escala Mac Farland donde se coloca en el centro el disco de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) (20/10 μg) y alrededor los

discos de ceftazidima (CAZ) (30 µg/ dL), cefotaxima (CTX) (30 µg) y cefepime (FEP) (30 µg) a una distancia de 25 mm. De manera opcional de puede agregar el aztreonam (ATM) (30 µg) o ceftriaxona (CRO) (30 µg). La observación del efecto sinérgico del Nb binhibidor indicaría la presencia de BLEE (Ver figura 3) (30).

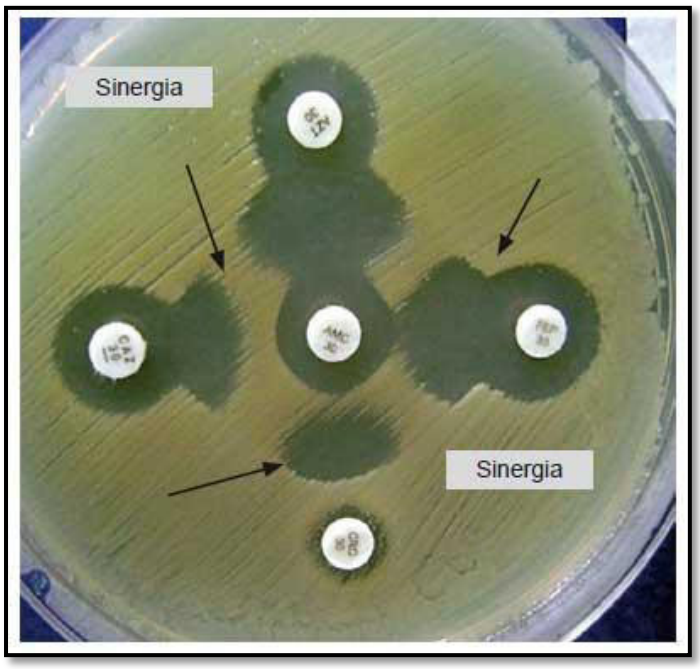


Figura 3. Método de doble disco para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
Fuente: (30)

- **Método de prueba de disco combinado**

Lezameta y col indican que: Según CLSI método americano; las placas inoculadas con cepas sospechosas se colocarán discos de susceptibilidad antimicrobiana (Britania) de CAZ (30 µg), ceftazidima/ácido clavulánico (CAZ/CAZ-CLA) (30/10 µg), CTX (30 µg), cefotaxima/ácido clavulánico (CTX/CXT-CLA) (30/10 µg). Una diferencia mayor o igual a 5 mm en los halos de inhibición entre los discos de CAZ-CLA y CAZ solos o CXT-CLA y CTX, será interpretada como resultado positivo (Ver figura 4) (30).

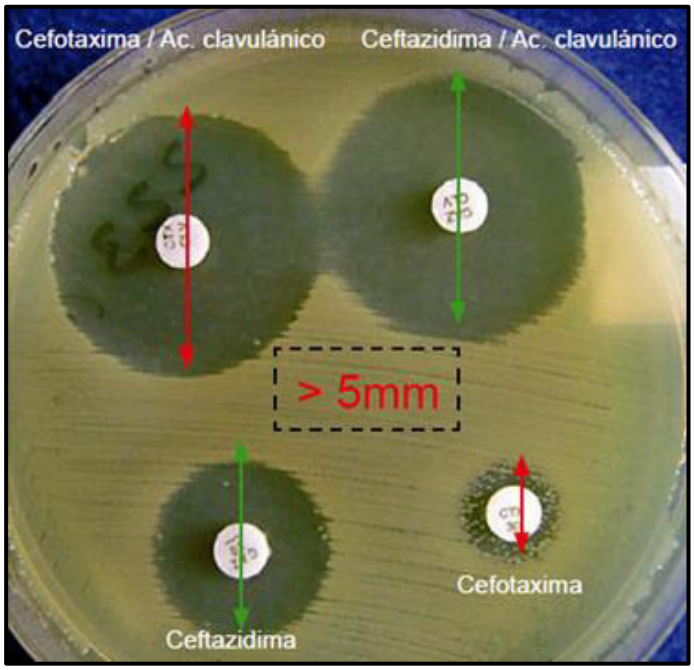


Figura 4. Prueba de disco combinado para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Fuente: (30)

- **Método de Hodge para la determinación de BLEE**

Lezameta y col señalan que: Este método consiste en realizar una suspensión de la cepa de *E. coli* ATCC 25922, con una turbidez equivalente a 0,5 de la escala de Mac Farland, esta suspensión se inocula en una placa de agar Mueller Hinton. Se utiliza una placa por cada disco (CTX, CRO, ATM, FEP, CAZ) que serán los sustratos. Se realiza desde el centro hacia afuera del disco,una estría de 2 cm de la cepa a investigar. La presencia de la enzima se identifica al observar una deformación del halo de inhibición de la cepa de *E. coli* ATCC 25922 al disco con el sustrato en forma de hendidura" (Ver figura 5) (30).

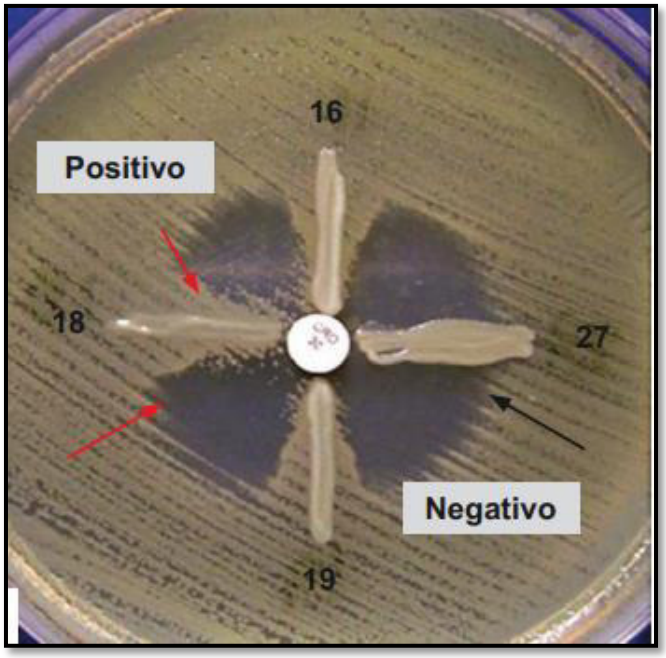


Figura 5. Método de Hodge para la determinación de BLEE

Fuente: (30)

- **Método tridimensional para la determinación de BLEE**

Lezameta y col mencionan que: "Este método consiste en realizar una suspensión de la cepa de *E. coli* ATCC 25922 con turbidez equivalente a 0,5 de la escala de Mac Farland, esta suspensión se inocula en una placa de agar Mueller Hinton, se coloca al centro de la placa Petri los discos conteniendo los sustratos por identificar (CTX, CRO, ATM, FEP, CAZ), se realiza un surco perpendicular al disco, en el extremo final se realiza un orificio de 2 mm en la cual se inocula 20 µL de la cepa problema de una suspensión equivalente a 4 de la escala Mac Farland. La presencia de la enzima se identifica al observar una hendidura en el halo de inhibición, producto del crecimiento de la cepa indicadora de *E. coli* ATCC 25922 hacia el disco empleado como sustrato (Ver figura 6) (30).

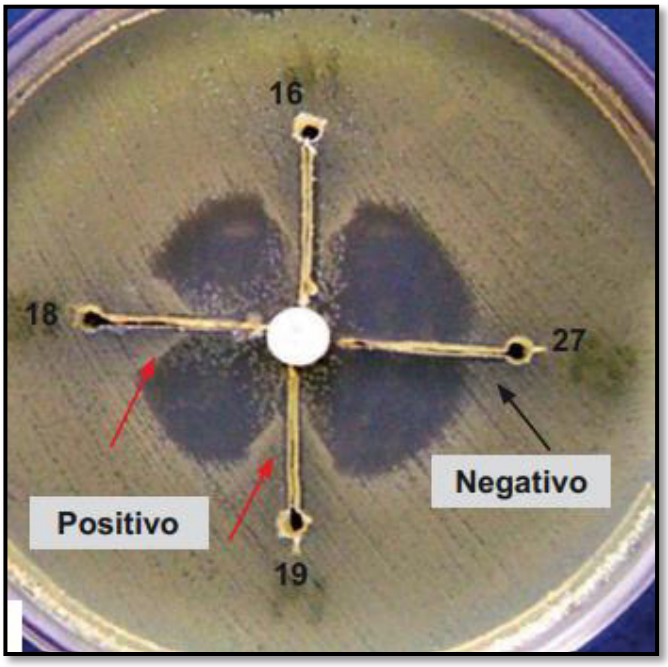


Figura 6. Método tridimensional para la determinación de BLEE

Fuente: (30)

1.4.1.5. DETECCIÓN FENOTÍPICA DE CARBAPENEMASAS

Para la detección fenotípica de las carbapenemasas depende del perfil hidrolítico que confiere cada una de sus clases; de un punto de vista práctico se ha observado en el antibiograma la sensibilidad disminuida o resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro y a algunos carbapenémicos (29).

Según el manual de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100-ed33 de año 2023 indica que: El método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) como test fenotípico de confirmación para detectar carbapenemasas en *Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa.* Este método consiste en emulsionar un asa de 1 µL de bacterias para *Enterobacterales* o un asa de 10 µL de bacterias para *Pseudomonas aeruginosa* en 2 ml de caldo tripticasa soya (TSB) y colocar un disco de meropenem; después de la incubación de 4 horas a 35°C, retirar el disco de meropenem y colocarlo en Mueller Hinton que ha sido previamente sembrada con *E. coli* ATCC

25922 a 0.5 McFarland. Posteriormente incubar a 35°C por 18 horas y realizar la lectura correspondiente (Ver figura 7) (28).

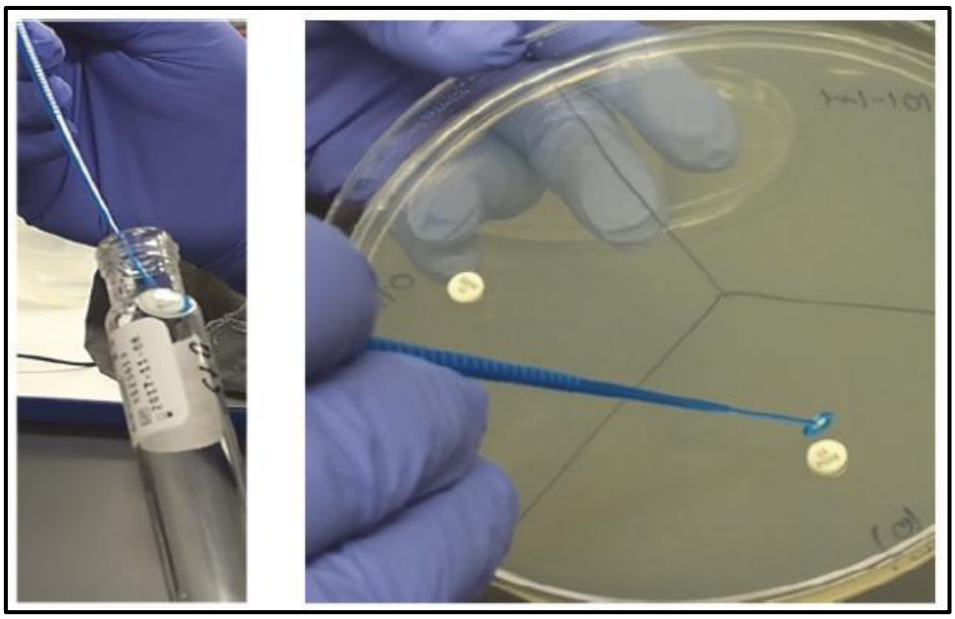


Figura 7. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM)

Fuente: (28)

- El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 indica que: Se informa carbapenemasa positivo, si el diámetro de zona de inhibición es de 6 a 15 mm o presencia de colonias puntiformes dentro de una zona de 16 a 18 mm; si la enterobacteria probada produce carbapenemasa, el disco de meropenem se hidrolizará y no habrá inhibición o una inhibición reducida del crecimiento de la cepa *E. coli* ATCC 25922 (Ver figura 8) (28).

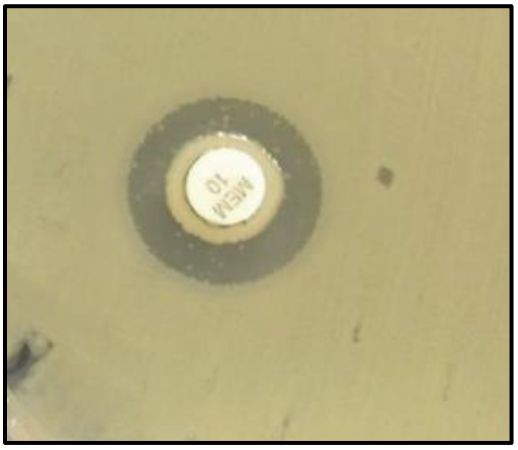


Figura 8. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) positivo

Fuente:(28)

- El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 refiere que: Se informa carbapenemasa negativo cuando el diámetro de zona es ≥ 19 mm (zona clara), si la enterobacteria probada no produce carbapenemasas, el disco de meropenem no se hidrolizará e inhibirá el crecimiento de la cepa *E. coli* ATCC 25922 (Ver figura 9) (28).

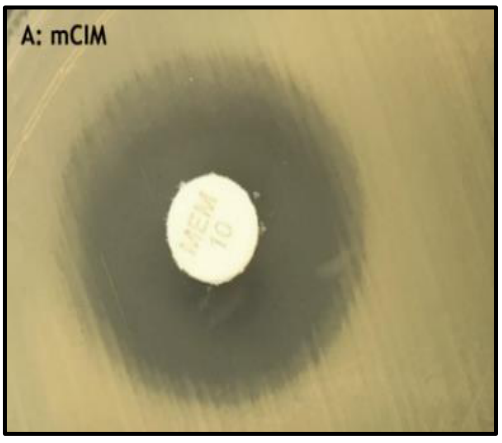


Figura 9. Método de inactivación del carbapenémico modificado (mCIM) negativo.

Fuente:(28)

- El CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100- ed33 señala que: Se informa Carbapenemasas indeterminado cuando el diámetro es de 16–18 mm o el diámetro es ≥ 19 mm con presencia de colonias puntiformes dentro de la zona (28).

1.4.1.6. Klebsiella pneumoniae

Joseph y col. informan que: *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria gramnegativa no móvil y encapsulada, que se encuentra en condiciones ambientales tan diversas como el suelo,los intestinos de los mamíferos y las aguas residuales. Se considera un patógeno oportunista con la capacidad de formar biopelículas en los dispositivos médicos en los tractos urinarios y pulmonar, capaz de colonizar el epitelio de la mucosa del intestino y la nasofaringe; y diseminarse a los tejidos profundos y torrentes sanguíneos de pacientes susceptibles, causando infecciones graves como neumonía, meningitis, endoftalmitis, abscesos hepáticos piógenos y bacteremia (31).

Toro y col. mencionan que: El mecanismo de resistencia que destaca en *Klebsiella pneumoniae* es la presencia de betalactamasas sumada a la modificación de porinas o pérdida de ellas; la cual conlleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana. El mecanismo de acción consiste en hidrolizar el anillo betalactámico uniéndose mediante un enlace no covalente y adicionando una molécula de agua perdiendo sus propiedades e imposibilitando unirse a las proteínas captadoras de penicilina PBP (penicillin binding proteins). Las PBP son un complejo enzimático encargado en el ensamblaje final del peptidoglicano, componente principal de la pared celular bacteriana (32).

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) representa un problema importante; en la última década, las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de las familias CTX-M, SHV y TEM se han aislado cada vez más en todos los continentes(33); un rasgo crítico de *Klebsiella pneumoniae* es su capacidad de adquirir nuevo material genético. Como resultado, dos patotipos llamados *Klebsiella pneumoniae* clásico (cKp) y *Klebsiella pneumoniae* hipervirulento (hvKp) presenta desafíos para el médico tratante y son considerados patógenos globales. Los médicos están familiarizados con cKp , causante de infecciones en el entorno de atención en

huéspedes con comorbilidades que están inmunocomprometidos o que tienen una ruptura de barrera existente (por ejemplo, dispositivos intravasculares, tubo endotraqueal o herida quirúrgica) (34).

Russo y col. indican que: El patotipo cKp está considerado entre los patógenos ESKAPE; los genes más problemáticos son los que codifican betalactamasas de espectro extendido (BLEE), entre ellas CTX-M, SHV y TEM, que hidrolizan cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y en algunos casos cefalosporinas de cuarta generación; y genes que codifican carbapenemasas. Las cepas hvKp presenta un fenotipo hipermucoviscosas; aunque se ha demostrado que no todas poseen esta característica (34).

1.4.1.6.1. Factores de virulencia

Gonzalez y col. refieren que: Los factores de virulencia en *Klebsiella pneumoniae* mejor estudiadas incluyen el polisacárido capsular bacteriano (CPS), lipopolisacárido (LPS), fimbras, proteínas de la membrana externa (OMP) y sideróforos de unión al hierro. En su mayoría las cepas de *Klebsiella pneumoniae* producen un CPS robusto que les permite resistencia a la fagocitosis y a los péptidos antimicrobianos; Además, LPS, fimbras de tipo 1 y 3 ayudan a la capacidad de las bacterias para resistir la fagocitosis alterando la permeabilidad a los antibióticos. Los sideróforos como la enterobactina , aerobactina y la yersiniabactina secretadas por *Klebsiella pneumoniae*, se unen firmemente al hierro extracelular e reingresan en las bacterias contribuyendo al potencial patógeno de este organismo (35).

Mukherjee y col. mencionan que: La virulencia de *K. pneumoniae* está esencialmente relacionada con su cápsula que tiene un doble propósito en la célula; protege a la célula de la fagocitosis mediada por granulocitos polimorfonucleares y la resistencia sérica por la inactivación de uno de los componentes del complemento (C3B). Las pili o fimbrias son otro componente importante de la célula que ayuda en la patogenicidad al mediar la adhesión del patógeno a la capa mucosa y / o células epiteliales del tracto urinario inferior, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal" (36).

1.4.1.6.2. Infecciones asociadas

Mukherjee y col. indican que: *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno oportunista y causante de infecciones tanto en el hospital y como en la comunidad; además es comúnmente aislado en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y causa infecciones como infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones del tracto respiratorio, bacteriemia, endoftalmitis y endocarditis. Su capacidad de formación de biopelícula en el catéter le permite causar infección urinaria asociada al catéter. *Klebsiella pneumoniae* se considera patógena causal predominante de la sepsis neonatal. A menudo, una infección localizada o colonización del tracto urinario, el tracto gastrointestinal o el tracto respiratorio se disemina a la sangre y conduce a la sepsis (36).

1.4.1.7. SECRECIONES BRONQUIALES

Cacho y col. precisan que: El tipo de muestra más adecuado va a variar según la sospecha diagnóstica, la etiología, nivel de la lesión pulmonar, etc. Es necesario obtener muestras del fluido alveolar, mediante el lavado bronquealveoalar o una biopsia transbronquial; mientras que el cepillado bronquial es cuando la patología se encuentra en un segmento bronquial. La fibrobroncospia tiene por objeto la obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior, sin contaminación con microbiota de la orofaringe o al menos con la menor contaminación posible evitando el exceso de sangre que pueda alterar la concentración de los componentes celulares (16).

1.4.1.7.1. Transporte y conservación de las muestras

Cacho y col. refieren que: El transporte de la muestra al laboratorio de microbiología debe realizarse de forma rápida, y no debe demorarse más de 1 hora; en los casos especiales en que no sea posible deben guardarse a una temperatura entre 2-8ºC. Para las muestras de esputo, aspirado traqueal y LBA (lavado broncoalveolar) se utilizarán

contenedores estériles de boca ancha y tapa rosca. Para las muestras obtenidas por catéter o biopsia pulmonar se utilizarán tubos estériles con 1 ml de suero fisiológico (16).

1.4.1.7.2. Procesamiento de la muestra, medios de cultivo y condiciones de incubación

- Procesar todas las muestras lo más rápidamente posible para mantener la viabilidad de los patógenos y evitar al paciente repetir los procedimientos de la recogida de la muestra.
- Seleccionar la porción más purulenta o sanguinolenta de la muestra.
- Realizar la tinción de Gram sobre una extensión similar de la muestra, según el protocolo del laboratorio.

Los medios primarios para el aislamiento y recuento de bacterias se usan placas de agar sangre, agar chocolate y MacConkey como medio selectivo para bacilos gramnegativo, Además se incluirá el agar Sabouraud para el cultivo de hongos, preferiblemente en tubo inclinado.

Las placas se incuban a 35-37ºC en atmósfera de CO2 al 5% durante 48 horas como mínimo, siendo preferible mantener la incubación hasta las 72 horas (16).

1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **β lactámicos**: Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, o sea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano (22).

- **BLEE (Betalactamasas en espectro extendido):** Son enzimas codificadas por diferentes genes que se localiza en plásmidos conjugativos, lo cual facilita su diseminación e inactivan el anillo betalactámico de cefalosporinas de amplio espectro y monobáctámicos (37).

- **Enterobacterias:** *Familia Enterobacteriaceae* que comprende bacilos gram negativos aerobios y anaerobios facultativos, gran parte de las enterobacterias son habitantes normales del aparato digestivo de humanos, animales y residen como microflora normal en ambientes naturales (38).

- **Hipermucoviscosidad:** Característica fenotípica relacionado con la elevada formación de polisacárido capsular que forma la matriz extracelular; permitiendo la adhesión a las mucosas (39).

- **Hipervirulentas:** Cepas resultantes de la convergencia de virulencia y resistencia antimicrobiana capaces de producir un alto grado de patogenicidad al hospedero siendo más difícil el tratamiento para el paciente (40).

- **Neumonía:** Infección que se caracteriza por una inflamación pulmonar en respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y parénquima (12).

- **PBPs (*protein binding penicillin*)**: Proteínas fijadoras de β-lactámicos, las cuales se encuentra en la membrana citoplasmática de las bacterias; interviniendo así en la síntesis y estructuración de la pared bacteriana (25).

- **Resistencia bacteriana:** Se refiere cuando dejan de responder a los antibióticos a lo largo del tiempo, por lo tanto, el tratamiento de infecciones se hace más difícil (41).

1.4.3. FORMULACION DE HIPÓTESIS

Hipótesis general: La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima es menor o igual al 20 %.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Enfoque del diseño: cuantitativo, ya que se asignó un valor numérico a las variables de estudio.

Tipo de estudio: Observacional, ya que se mostró la información como tal; transversal, ya que las mediciones se realizaron en un momento determinado; y retrospectivo, dado que la información se recolectó de hechos pasados (42).

2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño de estudio: Descriptivo, puesto que se describieron las características de las variables correspondientes (42).

2.1.3. POBLACIÓN

La población está conformada por todos los registros de cultivos microbiológicos de secreciones bronquiales de pacientes hospitalizados en UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) que llegaron al servicio de Laboratorio Clínico Precisa de la clínica SANNA, San Borja; en el área de Microbiología durante el periodo comprendido desde enero 2020 hasta diciembre 2021 (N =529).

2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO

Muestra

Está integrada por 494 registros de cultivos microbiológicos de secreciones bronquiales de pacientes hospitalizados en UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) que llegaron al servicio de Laboratorio Clínico Precisa de la clínica SANNA, San Borja; en el área de Microbiología durante el periodo comprendido desde enero 2020

hasta diciembre 2021. Se excluyeron 35 muestras porque no cumplían con los criterios de selección.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Muestras de pacientes hospitalizados en el servicio de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).
- Muestras de pacientes evaluadas desde enero 2020 hasta diciembre 2021.
- Resultados de muestras de secreciones bronquiales positivas para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido.

2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Resultados incompletos de cultivos microbiológicos de secreciones bronquiales.
- Muestras que no hayan sido debidamente identificadas.
- Muestras de pacientes que fueron tomadas antes de las 48 horas de ingreso.

2.1.5. VARIABLES

Variable 1: Variable principal:

Resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales

Dimensiones:

- Aislamiento microbiológico
- Secreciones bronquiales
- Leucocitos
- Coinfección

- Fenotipo
- Susceptibilidad antimicrobiana

Variable 2: Variable interviniente:

- Edad
- Sexo

(Ver anexo 9: Operacionalización de variables)

2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Técnica**

  Para la recolección de datos se empleó la técnica de análisis documental de datos sociodemográficos y resultados de cultivos de secreciones bronquiales, pues la información fue recopilada de fuentes registradas en el sistema informático del servicio de Laboratorio Clínico del área de Microbiología de una institución privada.

- **Instrumentos**

  Se empleó la ficha de recolección de datos (Ver Anexo 1), donde se registró y se analizó los datos acerca de la frecuencia de resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales como: aislamiento microbiológico, recuento de leucocitos, coinfección, fenotipo y susceptibilidad antimicrobiana. Asimismo, también las características generales de los pacientes como la edad y sexo. Este instrumento fue validado por juicio de expertos (Ver Anexo 3,4,5,6).

2.1.7. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS

- **Plan de recolección**

Para el plan de recolección de datos fue realizado en tres tiempos:

- Coordinación

Se solicitó los permisos pertinentes a las autoridades del Laboratorio Clínico Precisa de la Clínica SANNA, San Borja; para la realización del proyecto y establecer los días de recolección de datos.

- Selección

Luego de obtener la autorización para la ejecución de dicho trabajo de tesis, se realizó una búsqueda de la información en el software Enterprise Web de Clinical Laboratory Technologies; según los criterios de selección establecidos en el estudio haciendo uso de la ficha de recolección de datos (ANEXO 1).

- Enrolamiento

Los datos recolectados fueron ingresados a una base de datos creada en el programa Excel 365 para su respectivo procesamiento y análisis estadístico.

- **Análisis de datos**

- El análisis de los datos se desarrolló por procesos estadísticos, para lo cual se realizó un análisis descriptivo estimando frecuencias absolutas y frecuencias relativas con sus respectivos gráficos.

- Las variables fueron estimadas mediante medidas de tendencia central (promedio), valores máximos y mínimos; y de dispersión (desviación estándar).

- Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa Microsoft Excel 365.

2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la presente investigación se tomó en cuenta las siguientes características

- Para ejecutar el proyecto se contó con la autorización del Laboratorio Clínico Precisa y del médico patólogo clínico a cargo para la ejecución de la investigación en dicho centro clínico.
- El estudio se cumplió con la confidencialidad, pues respeta el anonimato de los datos personales de los pacientes, no permitiendo su identificación.
- Se tuvo en cuenta los principios bioéticos de no maleficencia, evitando infringir daños en la población de estudio; y el principio de beneficencia puesto que los resultados de dicha investigación brindarán un buen manejo de los pacientes y establecer nuevas estrategias; cabe resaltar que estos principios son mencionados por la Declaración de Helsinki, usándose de forma única con fines de la actual investigación.

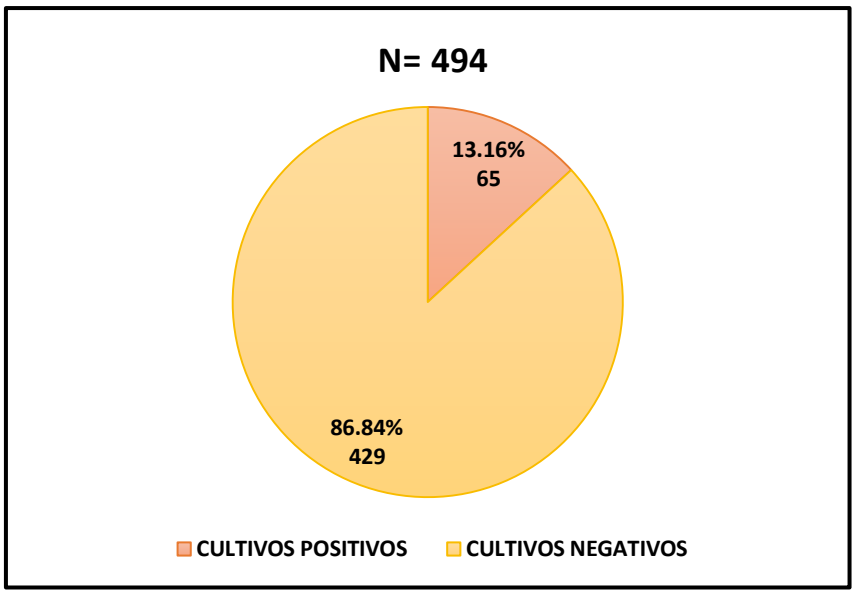
CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1. RESULTADOS

En el estudio se observó un total de 529 muestras de secreciones bronquiales, de las cuales se excluyeron 35 muestras: 29 cultivos que fueron realizados en las primeras 48 horas desde el inicio de la hospitalización del paciente y 6 cultivos cuyos resultados estaban incompletos; por lo tanto, se obtuvo 494 muestras de cultivos evaluadas.

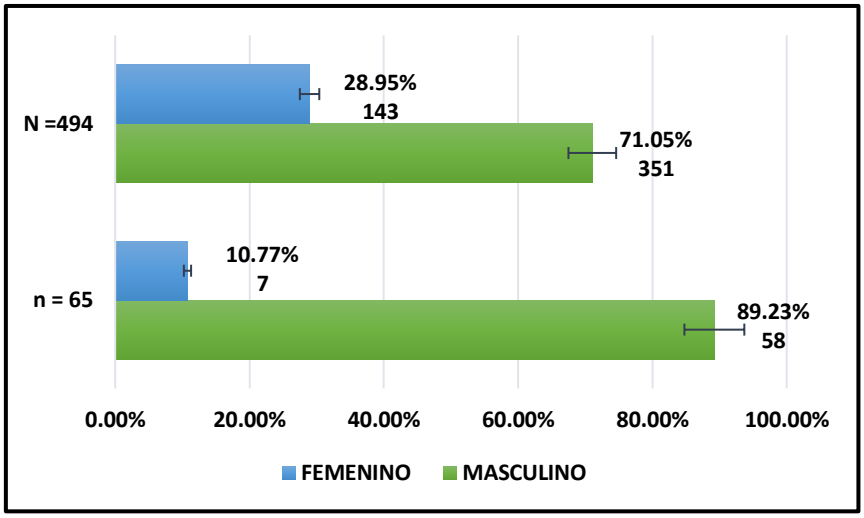
Gráfico 1. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.



Fuente: elaboración propia

En el gráfico 1 se describe la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI donde: 429 cultivos hubo negatividad para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido que representan el 86.84% y 65 cultivos hubo positividad para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido que representan el 13.16%.

Gráfico 2. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según sexo de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.



Fuente: elaboración propia

De las 494 muestras evaluadas (N=494) se hallaron que el 71.05 % (351/494) corresponden al sexo masculino y el 28.95% (143/494) corresponden al sexo femenino. En cuanto a los cultivos positivos (n=65) para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, el 89.23% (58/65) pertenecieron al sexo masculino y el 10.77% (7/65) al sexo femenino (Ver gráfico 2).

Tabla 1. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021

Edad (años)	**N=494**		**n= 65**	
	N°	**%**	**N°**	**%**
0- 11	7	1.42	0	0
12-17	0	0	0	0
18-29	10	2.02	1	1.54
30-59	246	49.80	29	44.62
60 y más	231	46.76	35	53.85
TOTAL	**494**	**100.00**	**65**	**100.00**

Fuente: elaboración propia

Respecto a los cultivos positivos (n =65) para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad se encontró que el rango de edad predominante es entre 60 años a más con 53.85% (35/65), seguido por 30 a 59 años con 44.62% (29/65) y de 18 a 29 años con 1.54% (1/65). En general para las 494 muestras evaluadas (N=494), se observó que la edad predominante es entre 30 a 59 años con 49.80% (246/494), seguido por 60 años a más con 46.76% (231/494), de 18 a 29 años con 2.02% (10/494) y de 0 a 11 años con 1.42% (7/494) (Ver tabla 1).

La edad promedio para los cultivos positivos (n =65) para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido es de 59.13 años con una desviación estándar de 14.9. Para las 494 muestras evaluadas (N=494) es de 57.98 años con una desviación estándar de 15.2.

Tabla 2. Recuento de leucocitos en muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021.

Rango de recuento de leucocitos	**N=494**		**n= 65**	
	N°	**%**	**N°**	**%**
0-1	18	3.64	2	3
1-4	30	6	1	2
4-6	1	0.20	0	0.00
5-10	66	13.36	7	10.77
11-15	48	9.72	4	6.15
10-20	9	1.82	2	3.08
16-20	28	5.67	5	7.69
20-25	53	10.73	11	16.92
26-50	64	12.96	6	9.23
50-100	63	12.75	8	12.31
>100	114	23.08	19	29.23
TOTAL	**494**	**100.00**	**65**	**100.00**
Rango global de leucocitos	**N°**	**%**	**N°**	**%**
>25 (100X)	241	48.79	33	50.77
<25 (100X)	253	51.21	32	49.23
TOTAL	**494**	**100.00%**	**65**	**100.00%**

Fuente: elaboración propia

Según el rango de recuento de leucocitos respecto a los cultivos positivos (n =65) para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido se encontró que la mayoría de las muestras están en el rango >100 x CC con un 29.23 % (19/65), seguido por el rango de 20-25 con un 16.92% (11/65) y en el rango 4-6 no hubo muestras de pacientes. Así mismo, de las muestras total evaluadas (N=494), se encontró que la mayoría de las muestras se encuentran en el rango >100 x CC con un 23.08% (114/494), seguido por el rango 5-10 con un 13.36% (66/494) y en el rango de 4-6 hubo menos muestras de pacientes con un 0.20% (1/494).

En relación con el rango global de leucocitos según el criterio de Murray (43) para los cultivos positivos (n=65), se observa que la mayoría de las muestras se encontró en el rango >25 (100x) con un 50.77% (33/65) y el 49.23% (32/65) corresponden al rango de <25 (100x). Del total de muestras evaluadas (N=494) se hallaron que la mayoría de las muestras con un 51.21% (253/494) corresponden al rango <25 (100x) y el 48.79% (241/494) corresponden al rango >25 (100x) (Ver tabla 2).

Tabla 3. Tipo de muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021

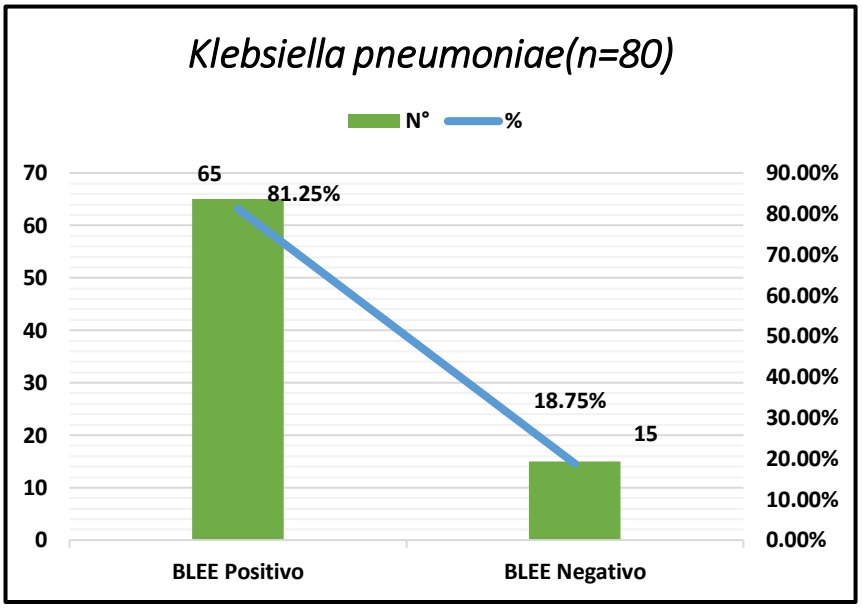
Tipo de muestra	***N=494***		***n= 65***	
	N°	**%**	**N°**	**%**
Secreción bronquial	490	99.19	65	100.00
Aspirado bronquial	4	0.81	0	0.00
Lavado broncoalveolar	0	0.00	0	0.00
TOTAL	**494**	**100.00**	**65**	**100.00**

Fuente: elaboración propia

Respecto a las muestras total evaluadas (N=494) se hallaron que la mayoría de las muestras son secreciones bronquiales con un 99.19% (490/494), seguido de aspirado bronquial con un 0.81% (4/494) y no se encontró muestras de lavado broncoalveolar. En cuanto a los cultivos positivos (n=65) para *Klebsiella pneumoniae* productoras de

betalactamasas de espectro extendido el 100% (65/65) corresponden a secreciones bronquiales (Ver tabla 3).

Gráfico 3 . Frecuencia de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae* aisladas en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.



Fuente: elaboración propia

El aislamiento de la cepa de *Klebsiella pneumoniae* en secreciones bronquiales de pacientes UCI es de 16.19% (80/494). En el gráfico 3 se describe el fenotipo Betalactamasa de espectro extendido (BLEE); del total de 80 cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas, el 81.25% (65/80) si presentó Betalactamasa de espectro extendido (BLEE), mientras que el 18.75% (15/80) no lo presentó.

Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

Antibiótico	*Klebsiella pneumoniae BLEE* Positivo (n=65)					
	Sensible		Intermedio		Resistente	
	N°	%	N°	0%	N°	%
Amikacina	65	100.0	0	0.00	0	0.00
Amoxicilina/Ácido clavulánico	14	21.54	6	9.23	45	69.23
Cefepime	0	0.00%	0	0.00	65	100.00
Cefotaxima	0	0.0	0	0.00	65	100.00
Ceftazidima	0	0.00	0	0.00	65	100.00
Ceftriaxona	0	0.00	0	0.00	65	100.00
Gentamicina	44	67.69	2	3.08	19	29.23
Levofloxacino	28	43.08	3	4.62	34	52.31
Meropenem	59	90.77	0	0.00	6	9.23
Ertapenem	59	90.77	0	0.00	6	9.23
Imipenem	60	92.31	0	0.00	5	7.69
Piperacilina/Tazobactam	42	64.62	8	12.31	15	23.08
Trimetropin/Sulfametoxazol	13	20.00	0	0.00	52	80.00

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4 se observa la frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (n=65) en secreciones bronquiales de pacientes UCI; cuya cepa presentó niveles elevados de resistencia debido a su naturaleza BLEE, teniendo que el 100% (65/65) fue resistente a las cefalosporinas: cefepime, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona; un 80% (52/65) para trimetropin/sulfametoxazol; seguido por amoxicilina/ácido clavulánico con un 69.23% (45/65) y levofloxacino con un 52.31% (34/65).

Además, esta bacteria presentó alta sensibilidad para Amikacina con un 100% (65/65), seguido por los carbapenémicos: imipenem con un 92.31% (60/65) y un 90.77% (59/65) para meropenem y ertapenem; gentamicina con un 67.69% (44/65) y piperacilina/tazobactam con un 64.62% (42/65).

Tabla 5. Frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

Aislamiento microbiano	***n= 65***	
	N°	**%**
Ninguno	29	44.6
Candida albicans	17	26.15
Candida glabrata	2	3.08
Candida tropicalis	1	1.54
Pseudomonas aeruginosa	2	3.08
Escherichia coli	1	1.54
Acinetobacter iwoffii	1	1.54
Acinetobacter baumannii complex	1	1.54
Candida albicans + Pseudomonas aeruginosa	4	6.15
Candida glabrata +Pseudomonas aeruginosa	1	1.54
Candida krusei + Pseudomonas aeruginosa	1	1.54
Candida albicans + Escherichia coli	1	1.54
Candida albicans + Enterobacter cloacae	1	1.54
Candida albicans + Acinetobacter baumannii complex	2	3.08
Candida albicans + Stenotrophomonas maltophilia	1	1.54
TOTAL	**65**	**100.00**

Fuente: elaboración propia

Con respecto a la frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI; se encontró que el 44.62% (29/65) de los cultivos positivos fueron cultivos puros; 26.15% (17/65) para *Candida albicans;* 6.15% (4/65) para *Candida albicans + Pseudomonas aeruginosa;* 3.08%(2/65) para *Pseudomonas aeruginosa, Candida glabrata , Candida albicans + Acinetobacter baumannii complex* y los demás grupos de aislamientos se hallaron en un solo cultivo con un 1.54% (1/65) (Ver tabla 5).

PRUEBA DE HIPÓTESIS

Formulación de la hipótesis general

La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima es menor o igual al 20 %.

Tabla 6. Frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021.

Frecuencia de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido	*n*	*%*
Positivo	65	13.16

En la tabla 5 se muestra que la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima es 13.16 %; por lo tanto, se concluye que la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima es menor al 20%.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

4.1. DISCUSIÓN

Las infecciones bacterianas adquiridas en unidad de cuidados intensivos (UCI) representan un gran desafío para su diagnóstico etiológico y su susceptibilidad antimicrobiana; para ello es importante entender la resistencia bacteriana y dar un buen tratamiento terapéutico al paciente. En Lima, Perú, un estudio en la UCI del Hospital Cayetano Heredia, se reporta a la neumonía intrahospitalaria (NIH) como la infección intrahospitalaria más frecuente con una incidencia del 28.6%. Además, en la UCI del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao, se registra que la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y la aspiración de secreciones, son los factores de riesgo más fuertemente asociados a la neumonía intrahospitalaria (NIH)(5).

El presente estudio de investigación se realizó a partir de registros de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima durante el periodo 2020-2021; donde se obtuvo la susceptibilidad antimicrobiana y con ello se pudo identificar el fenotipo Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Del 2011 al 2017 en la región Tacna-Perú, Pérez (10) realizó un estudio donde los resultados de los cultivos bacteriológicos de secreción de vía respiratoria baja mostraron a: *Klebsiella pneumoniae* con un 28.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 25.6%, *Staphylococcus aureus* 16.2%, *Escherichia coli* 13.5% y *Acinetobacter baumannii* con 6.7%; como los gérmenes patógenos con mayor frecuencia de aislamiento. Este dato es superior al evidenciado en este estudio, donde se encontró que el aislamiento de la cepa de *Klebsiella pneumoniae* en secreciones bronquiales de pacientes UCI fue de 80 (16.19%) de 494 cultivos evaluados.

Se aprecia en el estudio realizado en Colombia por Holmes (6), donde se determinaron los factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos que de las 16 *Klebsiella pneumoniae* aisladas, 4 (25%) presentaban betalactamasas de espectro extendido. Comparando con el presente estudio este dato es menor; ya que se encontró que el 81.25% (65/80) de cepas *Klebsiella pneumoniae* si presentó betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mientras que el 18.75% (15/80) no lo presentó. Al analizar el estudio realizado por

Kennedy (7) en Paraguay, se constató producción de enzimas tipo BLEE en 24 (85,7%) muestras de 28 positivas para *Klebsiella pneumoniae*. Este dato es similar al resultado hallado en este estudio.

Acerca del estudio realizado en el año 2018 por Pacherres en la región Chiclayo- Perú elaboraron un estudio con el propósito de: "Describir la frecuencia y características epidemiológicas de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la unidad de cuidados intensivos; donde de 54 aislamientos bacterianos, 28 (51,8%) fueron bacterias productoras de BLEE; las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: *Escherichia coli* (64,29%) y *Klebsiella pneumoniae* (35,71%); además el tipo de muestra más frecuente fue la secreción bronquial. Comparando con este estudio, la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes UCI fue de 65 (13.16%) cultivos positivos de 494 cultivos evaluados y el 100% (65/65) corresponden a secreciones bronquiales; evidenciando que el tipo de muestra más frecuente fue la secreción bronquial en ambos estudios realizados" (8).

Respecto a la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad y sexo; se observó que el rango de edad predominante es entre 60 años a más con 53.85% (35/65) y la edad promedio es de 59.13 años; además el 89.23% (58/65) pertenecieron al sexo masculino y el 10.77% (7/65) al sexo femenino. Cuyo resultado es semejante al estudio realizado en Colombia por Holmes (6) entre marzo y agosto del 2020; de 268 pacientes, se encontró que el promedio de edad de los hombres era de 59.6 años y el de las mujeres de 54.0 años; con relación al sexo 168 (62.7%) eran hombres y 100 (37.3%) eran mujeres. En contraste con el estudio realizado por Cabrales (11) en Cuba se encontró que el 21.3% de los pacientes fueron de la tercera edad y 58.5% masculinos y Millán (9) evidenció que el agente más frecuente corresponden a *Klebsiella pneumoniae* en pacientes mayores de 60 años. Por ende, podemos mencionar que en la mayoría de los casos la infección se da en el sexo masculino y en pacientes de tercera edad.

Al analizar el recuento de leucocitos en secreciones bronquiales de pacientes UCI; se encontró que la mayoría de las muestras están en el rango >100 x CC con un 29.23 % (19/65), seguido por el rango de 20-25 con un 16.92% (11/65). En relación con el

rango global de leucocitos según el criterio de Murray (43) para los cultivos positivos (n=65), se observa que la mayoría de las muestras se encontró en el rango >25 (100x) con un 50.77% (33/65) y el 49.23% (32/65) corresponden al rango de <25 (100x). Si bien no existe un consenso acerca de los criterios ya que cada laboratorio usa diferentes métodos de análisis; esto implica que cada laboratorio establece sus propios métodos en las diferentes etapas del laboratorio en definir un resultado; por lo tanto, los resultados deberían ser considerados de acuerdo con el contexto clínico del paciente.

Pacherres (8) ya mencionado anteriormente , en su estudio menciona que las bacterias productoras de BLEE; las cuales se distribuyeron de la siguiente manera: *Escherichia coli* (64.29%) y *Klebsiella pneumoniae* (35.71%); presentaron sensibilidad a los carbapenémicos (meropenem e imipenem), con un 96.4%, seguido de amikacina con un 82.1%. En cuanto a sus niveles de resistencia, se presentó elevados niveles frente al resto de betalactámicos, debido a su naturaleza BLEE. Asimismo, se observó un elevado nivel de co-resistencia frente a amoxicilina/ácido clavulánico (100.0%) y ciprofloxacino (78.6%).

Mientras que, en este estudio la frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (n=65) en secreciones bronquiales de pacientes UCI; presentaron niveles elevados de resistencia, teniendo que el 100% (65/65) fue resistente a las cefalosporinas: cefepime, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona; un 80% (52/65) para trimetropin/sulfametoxazol; seguido por amoxicilina/ácido clavulánico con un 69.23% (45/65) y levofloxacino con un 52.31% (34/65). Además, esta bacteria presentó alta sensibilidad para Amikacina con un 100% (65/65), seguido por los carbapenémicos: imipenem con un 92.31% (60/65) y un 90.77% (59/65) para meropenem y ertapenem; gentamicina con un 67.69% (44/65) y piperacilina/tazobactam con un 64.62% (42/65). En ambas investigaciones presentaron alta sensibilidad para los carbapenémicos, amikacina; y alta resistencia para los betalactámicos debido a su naturaleza BLEE.

Por ello el conocimiento de la resistencia bacteriana obtenidas en este estudio será de gran importancia con respecto a la vigilancia epidemiológicas de infecciones bacterianas adquiridas en UCI que permita brindar un buen manejo adecuado de los pacientes y la prescripción de antibióticos.

Sobre la presencia de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, en el presente estudio no se halló ningún positivo; y se encontró en el estudio realizado por Kennedy (7) en Paraguay ya mencionado , la producción de enzimas tipo carbapenemasas en 4 (14.3%) muestras de 28 positivas para *Klebsiella pneumoniae*; concluyendo que la producción de carbapenemasas es baja.

En cuanto a la frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI; se encontró que el 44.62% (29/65) de los cultivos positivos fueron cultivos puros; 26.15% (17/65) para *Candida albicans;* 6.15% (4/65) para *Candida albicans* + *Pseudomonas aeruginosa;* 3.08% (2/65) para *Pseudomonas aeruginosa, Candida glabrata, Candida albicans* + *Acinetobacter baumannii complex.* No se encontró estudios acerca de este tema; pero la gran cantidad de coinfección por cándidas se produce por los dispositivos contaminados, intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y la aspiración de secreciones, que son factores de riesgo asociados a la neumonía intrahospitalaria. Por ende, los resultados deberían ser considerados de acuerdo con el contexto clínico del paciente.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima en el periodo del 1 de enero del año 2020 al 31 de diciembre del año 2021 fue de 13.16%.
- La frecuencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae* aisladas en secreciones bronquiales de pacientes UCI fue de 81.25%.
- El tipo de muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido de pacientes UCI fue la secreción bronquial.
- La frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad de pacientes UCI fue de 53.85% en pacientes de 60 a más y de 44.62% en pacientes de 30-59 años; mientras que según sexo fue de 89.23% pertenecieron al sexo masculino y el 10.77% al sexo femenino
- La frecuencia de recuento de leucocitos respecto a los cultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI fue de 50.77% para >25 (100x) y 49.23% para <25 (100x).
- La susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI presentó niveles elevados de resistencia; el 100% fue resistente a las cefalosporinas: cefepime, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona; un 80% para trimetropin/sulfametoxazol; 69.23% para amoxicilina/ácido clavulánico y 52.31% para levofloxacino; y un nivel de sensibilidad alta para Amikacina 100%, carbapenémicos: imipenem 92.31% y 90.77% para meropenem y ertapenem; gentamicina 67.69% y piperacilina/tazobactam 64.62% .

- La frecuencia de carbapenemasas para las muestras con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales fue de 0%.

- La frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI fue de 44.62% cultivos puros; 26.15% para Cándida albicans.

5.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios moleculares en cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) para determinar la presencia de genes de mecanismos de resistencias.
- Realizar otros estudios con un tamaño muestral más grande y en un ámbito geográfico mayor, con la finalidad de otorgar una mayor consistencia estadística.
- Ante la presencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes internados en UCI, se recomienda más estudios en otras enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido ya que representan un problema importante en la última década.
- Se recomienda el uso adecuado de antibióticos en base a datos sociodemográficos y características propias de la bacteria para evitar posibles mecanismos de resistencias.
- Se sugiere elaborar planes de vigilancia epidemiológica que busquen prevenir posibles complicaciones al paciente en un futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018 enero [citado 27 de enero de 2023];8. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00004

2. Arato V, Raso MM, Gasperini G, Scorza FB, Micoli F. Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 27 de enero de 2023];22(8):4042. Disponible en: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4042

3. Asensio Martín MJ, Hernández Bernal M, Yus Teruel S, Minvielle A. Infecciones en el paciente crítico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2018 abril [citado 27 de enero de 2023];12(52):3085-96. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300647

4. Xercavins M, Jiménez E, Padilla E, Riera M, Freixas N, Boix-Palop L, et al. High clonal diversity of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from clinical samples in a non-outbreak situation. A cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet].2020 enero [citado 17 de mayo de 2023];9(1):5. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13756-019-0661-9

5. León-Chahua C, Oscanoa-Espinoza T, Chávez-Gutiérrez C, Chávez-Gutiérrez J. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. *Horiz Méd Lima* [Internet]. 2016 julio [citado 27 de enero de 2023];16(3):43-49. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2016000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

6. Algarín-Lara H, Guevara-Romero E, Osorio-Rodríguez E, Patiño-Patiño J, Flórez García V, Tuesca R de J, et al. Factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de Barranquilla, Colombia. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet].2022 junio [citado 27 de enero de

2023];22(1):28-35. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0122726221000872

7. Kennedy-Cuevas CI, Estigarribia-Sanabria GM. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. *Infectio* [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2023];25(2):84-88 Disponible en: http://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/924

8. Pacherres-Bustamantez L, Aguilar F, Silva-Díaz H. Frequency and epidemiological characteristics of the ex- tended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in the intensive care unit of a hospital in northern Peru. *Rev Exp Med.* [Internet]. 2019 [citado 27 de enero de 2023]; 5(2). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336720629

9. Millán J, Chicas R. Flora bacteriana de secreciones bronquiales en pacientes mayores de 60 años con neumonia adquirida en la comunidad en los servicios de hospitalización del Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social de Enero a Diciembre 2017 [Tesis de Especialidad]. San Salvador: Universidad de El Salvador; 2018. Disponible en: https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/19427/1/480.pdf

10. Pérez S. Mapa microbiológico en cultivo de secreción de vía respiratoria baja realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión - ESSALUD TACNA, 2011 al 2017. [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad Privada de Tacna; 2018. Disponible en: https://repositorio.upt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12969/649/Perez-Perez-Sherley.pdf?sequence=1&isAllowed=y

11. Cabrales M, Au O. Ventilator Associated Pneumonia in an Intensive Care Unit. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg* [Internet]. 2017 [citado 27 de enero de 2023];16(04):62-74. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2017/cie174f.pdf

12. Millán S, Espeleta N, Ruiz M, Gil A. Neumonía. Proceso de atención de enfermería. *Revista Sanitaria de Investigación*. [Internet]. 2021 noviembre [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://revistasanitariadeinvestigacion.com/neumonia-proceso-de-atencion-de-enfermeria/

13. Quintero-González DC, Ocampo JM, Reyes-Ortiz CA. Factores asociados con la letalidad por neumonía en una unidad de atención del paciente geriátrico agudo: una cohorte retrospectiva. *Biomédica* [Internet]. 2020 diciembre [citado 27 de enero de 2023];40(4):734-48. Disponible en: https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5244

14. Organización Mundial de la Salud. Neumonía infantil. 2022 noviembre [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia

15. Graziani Noriega D, Ampuero López A. Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico en urgencias de las infecciones respiratorias. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2018 octubre [citado 27 de enero de 2023];12(64):3794-3800. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121830235X

16. Cacho J, Meseguer M, Oliver A, Puig J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2007. [Acceso el 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia25.pdf

17. Maguiña C. Infecciones Nosocomiales. *Acta Med Peru* [Internet].2016 [citado 27 de enero de 2023];33(3):175-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n3/a01v33n3.pdf

18. Urquizo Ayala G, Arce Chuquimia J, Alanoca Mamani G. Resistencia bacteriana por betalactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Rev Médica Paz* [Internet]. 2018 [citado 27 de enero de 2023];24(2):77-83. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-89582018000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

19. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Rayo Morfín-Otero M del, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD, Giono-Cerezo S, et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac Médica México* [Internet]. 2020 abril [citado 27 de

enero de 2023];156(2):172-80. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000200172&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez L, Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit* [Internet].2003 marzo [citado 27 de enero de 2023];32(1):44-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000100007

21. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2010 noviembre [citado 21 de abril de 2023];28(9):638-45. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-lectura-interpretada-del-antibiograma-enterobacterias-S0213005X10002193

22. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2009 febrero [citado 27 de enero de 2023];27(2):116-129. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323

23. Jiménez B, Fuentes M, Sabanza M, López M, Miguel A, Ciprian Gabriel. Los distintos mecanismos de resistencia a los betalactámicos y el control en la aparición de las resistencias microbianas. *Revista sanitaria de investigación* [Internet]. 2021 agosto [citado 27 de enero de 2023]; Disponible en: https://revistasanitariadeinvestigacion.com/los-distintos-mecanismos-de-resistencia-a-los-betalactamicos-y-el-control-en-la-aparicion-de-las-resistencias-microbianas/

24. Rada AM, Hernández-Gómez C, Restrepo E, Villegas MV. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomédica* [Internet]. 2019 mayo [citado 15 de abril de 2023];39(1):199-220. Disponible en: https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4351

25. Martin N G. Resistencia Bacteriana a ß-lactámicos: Evolución y Mecanismos. *Arch Venez Farmacol Ter* [Internet]. 2022 enero [citado 20 de abril de 2023];21(1):107-

116. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-02642002000100016&lng=es&nrm=iso&tlng=es

26. Rocker A, Lacey JA, Belousoff MJ, Wilksch JJ, Strugnell RA, Davies MR, et al. Global Trends in Proteome Remodeling of the Outer Membrane Modulate Antimicrobial Permeability in *Klebsiella pneumoniae*. *American Society for Microbiology* [Internet]. 2020 abril [citado 27 de enero de 2023];11(2): e00603-20. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00603-20

27. Vazquez-Pertejo M. Pruebas de sensibilidad o antibiogramas. *Manual MSD versión para profesionales* [Internet] 2022 octubre [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades infecciosas/diagn%C3%B3stico-de-laboratorio-de-las-enfermedades-infecciosas/pruebas-de-sensibilidad-o-antibiogramas

28. Lewis JS, Weinstein MP, Bobenchik AM, Campeau S, Cullen SK, Dingle T, et al. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* [Internet].2023. [citado 16 de mayo de 2023]; 33rd Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Disponible en: http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED32:2022&scope=user

29. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2011 agosto [citado 16 de abril de 2023];29(7):524-534. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-fenotipica-mecanismos-resistencia-microorganismos-S0213005X11001546

30. Lezameta L, Gonzáles-Escalante E, Tamariz JH. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet] 2010 julio [citado 16 de abril de 2023];27(3):345-51. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342010000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

31. Joseph L, Merciecca T, Forestier C, Balestrino D, Miquel S. From *Klebsiella pneumoniae* Colonization to Dissemination: An Overview of Studies Implementing Murine Models. *Microorganisms* [Internet] 2021 junio [citado 1 de febrero de 2023];9(6):1282. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-2607/9/6/1282

32. Toro LME, Correa JCC. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia*. [Internet]. 2010 Setiembre [citado 1 de febrero de 2023]; 23(3):240-249. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000300006&lng=en

33. Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, Hernández-Bello JR, Calvo J, Román E, et al. *Klebsiella pneumoniae* Strains Producing Extended-Spectrum β-Lactamases in Spain: Microbiological and Clinical Features. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2011 marzo [citado 9 de febrero de 2023];49(3):1134-6. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.02514-10

34. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae. Clinical Microbiology Reviews* [Internet].2019 julio [citado 27 de enero de 2023];32(3): 10.1128/cmr.00001-19. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00001-19

35. Gonzalez S, Peñaloza HF, Budnick JA, Bain WG, Nordstrom HR, Sotavento JS, et al. Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in Klebsiella pneumoniae Pathogenesis. *Infect Immun* [Internet]. 2021 marzo [citado 9 de febrero de 2023];89(4): e00693-20. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.00693-20

36. Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Med* [Internet]. 2021 junio [citado 9 de febrero de 2023]; 8:634349. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.634349

37. Perozo Mena AJ, Castellano González MJ. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera* [Internet].2009 junio [citado 27 de enero de 2023];37(1):25-37. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222009000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

38. Ardila Medina CM. Efecto de las enterobacterias en pacientes con periodontitis crónica. *Av En Periodoncia E Implantol Oral* [Internet]. 2010 abril [citado 27 de enero de 2023];22(1):27-35. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-65852010000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

39. Cubero M. Epidemiología molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae.* [Tesis doctoral]. España: Universidad de Barcelona; 2015. Disponible en: https://www.tdx.cat/handle/10803/392721

40. Yauri M, Rodríguez MR, Alcocer I. Diseminación clonal de KPC-2 en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Infectio* [Internet]. 2020 enero [citado 27 de enero de 2023];24(1):42-49. Disponible en: http://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/826

41. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. 2021 noviembre [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

42. Hernández R, Fernandez, C, Baptista M. (2014). Metodología de la investigación (Sexta edición). McGraw-Hill / INTERAMERICANA EDITORES; 2014. [Acceso el 27 de enero de 2023]. Disponible: https://www.academia.edu/32697156/Hern%C3%A1ndez_R_2014_Metodologia_de_la_Investigacion

43. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. (2017). Microbiología médica (Octava Edición) *Elsevier*; 2017. [Acceso el 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.academia.edu/38151791/Microbiologia_de_Murray_8va_edici%C3%B3n

ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021"

DATOS GENERALES

Sexo		Edad	

TIPO DE MUESTRA

Secreción bronquial		Aspirado bronquial		Lavado broncoalveolar	

CULTIVO MICROBIOLÓGICO

Aislamiento microbiológico	Crecimiento ( )	No crecimiento( )
Recuento de leucocitos:	----------	
Coinfección asociada a *Klebsiella pneumoniae* (BLEE)	----------	

RESISTENCIA BACTERIANA

Susceptibilidad antimicrobiana			
Amikacina	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Amoxicilina/ Ácido clavulánico	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Cefepime	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Cefotaxima	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Ceftazidima	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Ceftriaxona	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Gentamicina	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Levofloxacino	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Meropenem	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Ertapenem	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Imipenem	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Piperacilina / Tazobactam	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Trimetropin /Sulfametoxazol	Sensible ( )	Intermedio ( )	Resistente( )
Fenotipo			
Betalactamasa de espectro extendido (BLEE)		Ausencia ( )	Presencia( )
Carbapenemasa		Ausencia ( )	Presencia( )

ANEXO 2

precisa | Laboratorio Clínico

AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE TESIS

Por medio del presente documento se autoriza a la Srta. **JACQUELIN SOLANO MONTES,** identificada con DNI **72978664**, la ejecución de su proyecto de tesis titulado: *"Resistencia bacteriana de Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021"*.

Por el motivo antes expuesto, se le brinda autorización para el uso de las instalaciones de Precisa Laboratorio Clínico; asimismo, tendrá acceso a la información relacionada al proyecto de tesis, la cual deberá ser utilizada exclusivamente con motivo de la obtención del título profesional de Tecnología Médica por la modalidad de Tesis.
Finalmente, el Laboratorio se reserva el derecho de realizar el seguimiento a la correcta utilización de la información referida líneas arriba, así como el cumplimiento por parte del solicitante respecto de las políticas de confidencialidad y todas las que sean aplicables.

Lima, 22 de febrero del 2023

Dra. STEPHANIE COLETTI PAREJA
Director Médico de Laboratorio Clínico

ANEXO 3

FORMATO DE CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO DE JUICIO DE EXPERTO

I. DATOS GENERALES

Nombre del Experto: WILLIAM PALOMINO BENAVIDES

Profesión: MÉDICO PATÓLOGO CLÍNICO

Ocupación: MÉDICO PATÓLOGO CLÍNICO

Grado Académico: ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

Después de haber leído en base a los criterios y analizado los ítems/ preguntas del instrumento correspondiente; lea usted las siguientes preguntas. Marque con una X (aspa) en SI o NO en cada criterio según considere. Marque SI, cuando el Ítem cumpla con dicho criterio o NO cuando no cumpla con el criterio.

CRITERIOS	OPINIÓN		
	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. ¿Los ítems está formulado con lenguaje apropiado?	X		
2. ¿El instrumento elaborado responde a los objetivos de la investigación?	X		
3. ¿La información que se obtendrá mediante los ítems permitirá analizar, describir y responder en función a la operacionalización de las variables?	X		
4. ¿Los ítems expresan coherencia entre las variables, dimensiones e indicadores?	X		
5. ¿El instrumento evidencia vigencia acorde con el conocimiento científico, tecnológico y legal inherente?	X		
6. ¿La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento?	X		
7. ¿Los ítems expresan suficiencia en cantidad y calidad?	X		
8. ¿El instrumento es útil y adecuado para la investigación?	X		

Dr. William Palomino Benavides
Patólogo Clínico
CMP N° 59856 RNE N° 35001

Firma de Experto

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Las dimensiones e indicadores son coherentes por lo que procede su aplicación.

Aplicable ⊠ **Aplicable después de corregir** ( ) **No aplicable** ( )

ANEXO 4

FORMATO DE CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO DE JUICIO DE EXPERTO

I. DATOS GENERALES

Nombre del Experto: Giovanna Paucar Farfan

Profesión: Tecnologo Medico

Ocupación: Supervisor

Grado Académico: Superior

Después de haber leído en base a los criterios y analizado los ítems/ preguntas del instrumento correspondiente; lea usted las siguientes preguntas. Marque con una X (aspa) en SI o NO en cada criterio según considere. Marque SI, cuando el Ítem cumpla con dicho criterio o NO cuando no cumpla con el criterio.

CRITERIOS	OPINIÓN		
	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. ¿Los ítems está formulado con lenguaje apropiado?	X		
2. ¿El instrumento elaborado responde a los objetivos de la investigación?	X		
3. ¿La información que se obtendrá mediante los ítems permitirá analizar, describir y responder en función a la operacionalización de las variables?	X		
4. ¿Los ítems expresan coherencia entre las variables, dimensiones e indicadores?	X		
5. ¿El instrumento evidencia vigencia acorde con el conocimiento científico, tecnológico y legal inherente?	X		
6. ¿La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento?	X		
7. ¿Los ítems expresan suficiencia en cantidad y calidad?	X		
8. ¿El instrumento es útil y adecuado para la investigación?	X		

SUPERVISOR SEDE SAN BO
GIOVANNA PAUCAR FARFÁN
Vº Bº
C.T.M.P. 8000

Firma de Experto
CTMP800

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Las dimensiones e indicadores son coherentes por lo que procede su aplicación.

Aplicable (X) **Aplicable después de corregir** ( ) **No aplicable** ( )

ANEXO 5

FORMATO DE CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO DE JUICIO DE EXPERTO

I. DATOS GENERALES

Nombre del Experto: JORGE ENRIQUE TANG JERÍ

Profesión: LIC. TECNOLOGO MEDICO .

Ocupación: TECNOLOGO MEDICO - MICROBIOLOGÍA .

Grado Académico: LICENCIADO . T.M.

Después de haber leído en base a los criterios y analizado los ítems/ preguntas del instrumento correspondiente; lea usted las siguientes preguntas. Marque con una X (aspa) en SI o NO en cada criterio según considere. Marque SI, cuando el Ítem cumpla con dicho criterio o NO cuando no cumpla con el criterio.

CRITERIOS	OPINIÓN		
	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. ¿Los ítems está formulado con lenguaje apropiado?	X		
2. ¿El instrumento elaborado responde a los objetivos de la investigación?	X		
3. ¿La información que se obtendrá mediante los ítems permitirá analizar, describir y responder en función a la operacionalización de las variables?	X		
4. ¿Los ítems expresan coherencia entre las variables, dimensiones e indicadores?	X		
5. ¿El instrumento evidencia vigencia acorde con el conocimiento científico, tecnológico y legal inherente?	X		
6. ¿La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento?	X		
7. ¿Los ítems expresan suficiencia en cantidad y calidad?	X		
8. ¿El instrumento es útil y adecuado para la investigación?	X		

Firma del Experto

Lic. Jorge Enrique Tang Jeri
TECNÓLOGO MÉDICO
CTMP Nº 1196
Especialista en Microbiología

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Las dimensiones e indicadores son coherentes por lo que procede su aplicación.

Aplicable (X) **Aplicable después de corregir ( )** **No aplicable ( )**

ANEXO 6

FORMATO DE CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO DE JUICIO DE EXPERTO

I. DATOS GENERALES

Nombre del Experto: Maribel Susana Ccoyllo Alvarez.

Profesión: Tecnologia Medica - Laboratorio Clinico

Ocupación: Tecnico Medico

Grado Académico: Licenciada en Tecnologia Medica

Después de haber leído en base a los criterios y analizado los ítems/ preguntas del instrumento correspondiente; lea usted las siguientes preguntas. Marque con una X (aspa) en SI o NO en cada criterio según considere. Marque SI, cuando el Ítem cumpla con dicho criterio o NO cuando no cumpla con el criterio.

CRITERIOS	OPINIÓN		
	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. ¿Los ítems está formulado con lenguaje apropiado?	X		
2. ¿El instrumento elaborado responde a los objetivos de la investigación?	X		
3. ¿La información que se obtendrá mediante los ítems permitirá analizar, describir y responder en función a la operacionalización de las variables?	X		
4. ¿Los ítems expresan coherencia entre las variables, dimensiones e indicadores?	X		
5. ¿El instrumento evidencia vigencia acorde con el conocimiento científico, tecnológico y legal inherente?	X		
6. ¿La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento?	X		
7. ¿Los ítems expresan suficiencia en cantidad y calidad?	X		
8. ¿El instrumento es útil y adecuado para la investigación?	X		

Lic. Ccoyllo Alvarez Maribel Susana
Tecnologo Medico
Laboratorio Clinico y Anatomia Patologica
C.T.M.P 16672

Firma de Experto

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: Las dimensiones e indicadores son coherentes por lo que procede su aplicación.

Aplicable (X) **Aplicable después de corregir** ( ) **No aplicable** ( )

ANEXO 7

VALIDEZ DE CONTENIDO: INDICE DE APROBACIÓN DE EXPERTOS

CRITERIOS	N° DE JUECES				TOTAL
	1 °	2°	3°	4°	
1. ¿Los ítems está formulado con lenguaje apropiado?	1	1	1	1	4
2. ¿El instrumento elaborado responde a los objetivos de la investigación?	1	1	1	1	4
3. ¿La información que se obtendrá mediante los ítems permitirá analizar, describir y responder en función a la operacionalización de las variables?	1	1	1	1	4
4. ¿Los ítems expresan coherencia entre las variables, dimensiones e indicadores?	1	1	1	1	4
5. ¿El instrumento evidencia vigencia acorde con el conocimiento científico, tecnológico y legal inherente?	1	1	1	1	4
6. ¿La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento?	1	1	1	1	4
7. ¿Los ítems expresan suficiencia en cantidad y calidad?	1	1	1	1	4
8. ¿El instrumento es útil y adecuado para la investigación?	1	1	1	1	4

Se ha considerado lo siguiente:

1 (SI) = De acuerdo

0 (NO) = En desacuerdo

Donde:

$$b = \frac{Ta\ x\ 100}{Ta+Td}$$

$$b = \frac{32\ x\ 100}{32+0} = 100\ \%$$

Ta= N° total de acuerdos

Td= N° total de desacuerdos

b= Grado de concordancia de jueces

El instrumento fue analizado por 4 jueces expertos, que emitieron sus opiniones frente a los criterios desde el 1 hasta el 8, demostrando una alta validez que corresponde a un 100%

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

"Resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021"

Problema de Investigación	Objetivo de Investigación	Variables	Indicadores	Metodología
General ¿Cuál es la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021?	Determinar la frecuencia de resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. **Objetivos Específicos** • Determinar la frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. • Estimar la frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales según edad, sexo y/o otras características de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. • Estimar el recuento de leucocitos en muestras de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una clínica de Lima 2020-2021. • Identificar la frecuencia de otros aislamientos microbianos que estén asociados a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en secreciones bronquiales de pacientes UCI en una Clínica de Lima 2020-2021. .	**Variable principal**: Resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en ssecreciones bronquiales	-% de casos de resultado positivo del cultivo microbiológico -Solicitud de análisis -% Recuento de leucocitos -Otro aislamiento bacteriano asociado a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) -Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) Amikacina Amoxicilina/ Ácido clavulánico Cefepime Cefotaxima Ceftazidima Ceftriaxona Gentamicina Levofloxacino Meropenem Ertapenem Imipenem Piperacilina/tazobactam Trimetropin/Sulfametoxazol	**Tipo de investigación**: Enfoque del diseño: cuantitativo. Diseño de estudio: Descriptivo, Tipo de estudio: Observacional, transversal y retrospectivo, **Muestra:** La muestra está integrada por 494 registros de cultivos microbiológicos de secreciones bronquiales positivas para *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido registradas en el servicio de Laboratorio Clínico Precisa de la Clínica SANNA, San Borja; en el área de Microbiología durante el periodo comprendido desde enero 2020 hasta diciembre 2021. **Instrumento:** ficha de recolección de datos. **Análisis de datos:** El análisis de los datos se desarrolló por procesos estadísticos, para lo cual se realizó un análisis descriptivo estimando frecuencias absolutas y frecuencias relativas con sus respectivos gráficos. Las variables fueron estimadas mediante medidas de tendencia central (promedio), de dispersión (desviación estándar) y valores máximos y mínimos. Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa Microsoft Excel 365.
		Variable interviniente: Edad	% de años de vida de pacientes evaluados en el estudio	
		Sexo	% de pacientes masculino o femenino	

ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÒN	INDICADORES	TIPO	ESCALA	VALORES	FUENTE DE VERIFICACIÓN
Variable principal							
Resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en ssecreciones bronquiales	Porcentaje de casos de la bacteria con dicho fenotipo que se encuentra de forma frecuente en un determinado tiempo.	Aislamiento microbiológico	% de casos de resultado positivo del cultivo microbiológico	Cualitativa	Nominal	Crecimiento No crecimiento	Ficha de Recolección de datos
		Secreciones bronquiales	Solicitud de análisis	Cualitativa	Nominal	Lavado broncoalveolar Aspirado bronquial Secreciones bronquiales	
		Leucocitos	% Recuento de leucocitos	Cuantitativa	Nominal	>25 (100x) <25 (100x)	
		Co infección	Otro aislamiento bacteriano asociado a *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).	Cualitativa	Nominal	SI NO	
		Fenotipo	Betalactamasa de espectro extendido (BLEE)	Cualitativa	Nominal	Ausencia Presencia	
		Susceptibilidad antimicrobiana	Amikacina Amoxicilina/ Ácido clavulánico Cefepime Cefotaxima Ceftazidima Ceftriaxona Gentamicina Levofloxacino Meropenem Ertapenem Imipenem Piperacilina/tazobactam Trimetropin/Sulfametoxazol	Cualitativa	Nominal	Resistente Sensible	
Variable interviniente							
Características	Tiempo de años vividos por el paciente	Edad	% de años de vida de pacientes evaluados en el estudio.	Cualitativa	Ordinal	0- 17 años 18-29 años 30- 59 años 60 y más	Ficha de Recolección de datos
	Características fenotípicas del paciente	Sexo	% de pacientes masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	