



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

## **FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

# **COMPARACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A Fosfomicina FRENTE A OTROS ANTIBIÓTICOS EN *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* OBTENIDOS DE ORINA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO**

Línea de Investigación: Microbiología, parasitología e inmunología

Tesis para optar el Título de Especialista en Microbiología

### **AUTOR:**

Rupa Oquendo, Rocío

### **ASESOR:**

Cruz Gonzales, Gloria Esperanza

(ORCID: 0000-0003-1937-5446)

### **JURADO:**

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

Rojas León, Roberto Eugenio

Astete Medrano, Delia Jessica

**Lima – Perú**

**2022**

## Índice

Resumen .....	1
Abstract.....	2
I. Introducción .....	3
1.1. Descripción y Formulación del Problema.....	3
1.2. Antecedentes .....	5
1.3. Objetivos.....	6
1.3.1. <i>Objetivo General</i> .....	6
1.3.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....	6
1.4. Justificación .....	7
II. Marco Teórico .....	9
2.1. Bases Teóricas .....	9
III. Método.....	14
3.1. Tipo de Investigación.....	14
3.2. Ámbito Temporal y Espacial .....	15
3.3. Variables de Estudio .....	15
3.4. Población y Muestra .....	16
3.5. Instrumentos.....	17
3.6. Procedimientos.....	17
3.6.1. Medios de cultivo y reactivos.....	17
3.6.2. Equipos .....	17
3.6.3. Otros .....	17
3.6.4. Aislamiento de las cepas estudiadas.....	18
3.6.5. Identificación de las cepas aisladas .....	18
3.6.6. Determinación de la sensibilidad in vitro.....	20
3.6.7. Índice de resistencia a múltiples antibióticos (IRMA).....	22
3.7. Análisis de Datos .....	23
IV. Resultados.....	24
4.1. Número de Pruebas de Susceptibilidad Antibiótica realizadas para <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> en el Periodo de Estudio 2017 - 2018.....	24
4.2. Pruebas de Susceptibilidad Antibiótica para <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Aisladas de Muestras de Orina según las Características Demográficas y Servicio de Procedencia de los Pacientes con Cáncer.....	25

4.3.	Frecuencia del Fenotipo BLEE en Aislamiento de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Asociadas a Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer .....	28
4.4.	Actividad Inhibitoria de Fosfomicina (FOS) Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.....	31
4.5.	Actividad inhibitoria de los aminoglucósidos Gentamicina (GEN) y Amikacina (AMK) frente a aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer.....	33
4.6.	Actividad Inhibitoria de las Quinolonas, Ciprofloxacino (CIP) y Norfloxacino (NOR), Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer. ....	37
4.7.	Actividad Inhibitoria de los Carbapenems, Imipenem (IPM), Meropenem (MEM) y Ertapenem (ETP), Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer. ....	41
4.8.	Actividad Inhibitoria de los Betalactámicos Piperacilina/tazobactam (TZP) y Amoxicilina-Ácido Clavulánico (AMC) Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.....	46
4.9.	Actividad Inhibitoria de la Cefalosporina Cefazolina (CZO) Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer... 50	
4.10.	Actividad Inhibitoria del Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT) y Nitrofurantoina (NIT) Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer. ....	52
4.11.	Actividad Inhibitoria de las Cefalosporinas Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepima Frente a Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer. ....	56
4.12.	Análisis de Conglomerados Jerarquicos de los Patrones de Susceptibilidad Antibiótica en Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer. ....	60
4.13.	Índice de Resistencia Múltiple a Antibióticos (IRMA) en Aislamientos de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer según el Fenotipo BLEE .....	66
V.	Discusión de resultados .....	71
VI.	Conclusiones.....	79
VII.	Recomendaciones .....	80
VIII.	Referencias .....	81
IX.	Anexos.....	94

## Resumen

La Fosfomicina ha mostrado eficacia contra organismos resistentes a múltiples fármacos, incluidos los productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). El objetivo del presente estudio fue comparar la actividad *in vitro* de Fosfomicina con otros antibióticos contra *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* según la producción de BLEE asociados a infecciones urinarias en pacientes oncológicos. La identificación y pruebas de susceptibilidad se realizaron mediante métodos de cultivo tradicionales y sistemas semi-automatizados. Los resultados más importantes indican que la Fosfomicina en *E. coli* muestra una alta actividad inhibitoria en BLEE negativas. En los BLEE positivos hay una alta actividad inhibitoria pero con un marcado incremento en los niveles de resistencia con respecto al grupo BLEE negativo. Para *K. pneumoniae*, la Fosfomicina muestra una alta actividad inhibitoria sobre las variantes BLEE positivas y negativas. El análisis de conglomerados jerárquico muestra que la Fosfomicina se encuentra en el conglomerado de antibióticos de mayor actividad sobre *E. coli* y *K. pneumoniae* indistintamente de la producción de BLEE. El índice de resistencia múltiple a antibióticos (IRMA) para los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivas analizadas en este estudio indica que el 100 % de los aislamientos proceden de ambientes de riesgo con alta presión selectiva. En los aislamientos BLEE negativos, estos porcentajes fueron 14.7 y 20.4 % para *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente. En conclusión, aunque el fenotipo BLEE positivo también ejerce un impacto sobre la susceptibilidad a Fosfomicina, este antibiótico aún conserva una importante actividad sobre *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivo preservando el uso de antibióticos de mayor potencia para situación de mayor complejidad.

*Palabras clave:* Cáncer, BLEE, *Escherichia*, *Klebsiella*, antibiótico, Fosfomicina

### Abstract

Fosfomycin has shown efficacy against multidrug-resistant organisms, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producers. The objective of the present study was to compare the in vitro activity of Fosfomycin with other antibiotics against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* according to the ESBL production associated with urinary tract infections in cancer patients. Identification and susceptibility testing were performed using traditional culture methods and semi-automated systems. The most important results indicate that Fosfomycin in *E. coli* shows a high inhibitory activity in ESBL negative isolates. In ESBL-positive isolates, a high inhibitory activity is maintained, however, there is a marked increase in resistance levels with respect to the ESBL-negative group. In *K. pneumoniae*, Fosfomycin shows a high inhibitory activity on ESBL positive and negative variants. The hierarchical cluster analysis shows that Fosfomycin is in the cluster of antibiotics with the highest activity on isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* regardless of ESBL production. The index of multiple resistance to antibiotics (IRMA) for ESBL-positive isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* analyzed in this study indicates that 100 % of the isolates come from risk environments with high selective pressure. In ESBL-negative isolates, these percentages were 14.7 and 20.4 % for *E. coli* and *K. pneumoniae*, respectively. In conclusion, although the ESBL-positive phenotype also has an impact on susceptibility to Fosfomycin, this antibiotic still retains significant activity against ESBL-positive strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*, preserving the use of higher-potency antibiotics for situations of higher risk complexity.

*Keywords:* Cancer, ESBL, *Escherichia*, *Klebsiella*, antibiotic, Fosfomycin

## I. Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen un problema clínico frecuente tanto a nivel comunitario como hospitalario. Una de las infecciones más comunes en pacientes con cáncer son las ITU (Custovic et al., 2014; See et al., 2016). Se ha informado de una amplia gama de bacterias como causa de ITU en pacientes con cáncer, de las cuales la familia Enterobacteriaceae es la más prevalente (Custovic et al., 2014). Es importante destacar que las infecciones son una de las complicaciones más graves y la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer (See et al., 2016). En los pacientes con cáncer hay factores de riesgo para la adquisición de infecciones, destacando la neutropenia y cateterismo de largo entre otros (Custovic et al., 2014; See et al., 2016).

### 1.1. Descripción y Formulación del Problema

Por décadas los antibióticos representaron herramientas efectivas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, desafortunadamente su uso indiscriminado ha conducido a niveles de resistencia, tan elevados, que ponen en riesgo su efectividad. La resistencia a los antimicrobianos, ampliamente difundida en el mundo actual, es un problema crítico, con severo impacto económico, social y de salud pública (Ventola, s. f.).

La creciente resistencia antimicrobiana ha afectado la evaluación y manejo de estos cuadros (Durán, 2018). En el caso de la ITU complicada y nosocomial, *Escherichia coli* sigue siendo el principal agente causante, seguida de la presencia de *Klebsiella* sp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., y bacterias Gram positivas como *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*, *Streptococcus agalactiae* (Echevarría-Zarate et al., s. f.).

El uso indiscriminado de antibióticos en seres humanos y en animales, unido a la gran movilización que se da en las poblaciones humanas, hace que se vea facilitada la diseminación de bacterias multirresistentes, en especial las infecciones causadas por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras bacterias Gram negativas multirresistentes. Las infecciones por bacterias productoras de BLEE son un serio problema en nuestro país, y desde principios del año 2000 se ha dado un aumento progresivo en la frecuencia de las infecciones causadas por estas bacterias, en especial *E. coli* y *Klebsiella* spp. Un estudio realizado en pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia con infección del tracto urinario en el año 2015 se encontró que la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE fue de 41% (Valdez, 2017).

El incremento de resistencia bacteriana y la disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos han requerido la reintroducción de la Fosfomicina, un antibiótico de amplio espectro de acción que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones urinarias por vía oral, mientras que su uso por vía intravenosa ha estado limitado a determinados países como España, Francia o Japón. El interés por este compuesto se ha incrementado en los últimos años por el aumento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes con escasas opciones terapéuticas, frente a las cuales Fosfomicina parece mantener su actividad. Su uso se ha revalorizado presentándose como una alternativa de tratamiento frente a patógenos multirresistentes (Aguilar, 2017).

En los últimos años, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con cáncer solo se han centrado en las infecciones del torrente sanguíneo, y hay escasez de información con respecto a la resistencia antibiótica de bacterias Gram negativas aisladas de muestras de orina en pacientes con cáncer con sospecha de ITU en Perú.

## 1.2. Antecedentes

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, con 8.2 millones de muertes registradas en todo el mundo en 2012 (Babady, 2016). Los pacientes sometidos a cirugía (por cáncer o por otras razones) pueden sufrir una infección del tracto urinario como complicación de la cirugía, la cateterización o la cistoscopia (Cybulski et al., 2005).

En pacientes con cáncer inmunocomprometidos, la infección del tracto urinario (ITU) es una de las principales causas de fiebre y morbilidad. La detección de la ITU es importante ya que la presentación atípica no es infrecuente en estos pacientes (Parikh & Bhat, 2015). Por ejemplo, Parikh y Bhat (2015) analizaron un total de 497 muestras de orina de pacientes con cáncer encontrando 100 positivas para crecimiento bacteriano, siendo *E. coli* (40 %) el microorganismo predominante seguido por *K. pneumoniae* (25 %) (Parikh & Bhat, 2015). Ellos también indican para los aislamientos analizados que la susceptibilidad de las bacterias Gram negativas a la colistina fue alta (100 %) seguida de los carbapenems (72 %) mientras que la resistencia es mayor a los aminoglucósidos (46 %), cefalosporinas (67 %) y fluoroquinolonas (90 %).

Horna y Cols.(2005) observaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) que los aislamientos de enterobacterias uropatógenas de pacientes de consultorio externo mostraron una frecuencia de resistencia a ciprofloxacino del 49.5 % (47/95) y en los pacientes hospitalizados la resistencia alcanzo el 73 % (27/37) (Horna et al., 2012).

La Fosfomicina está indicado para el tratamiento de las infecciones urinarias agudas no complicadas causadas por *E. coli* y *Enterococcus faecalis* (Giancola et al., 2017). Los datos de estudios *in vitro* muestran que un inconveniente de la Fosfomicina es que puede

asociarse con el desarrollo de resistencia a los fármacos (Falagas et al., 2008; Horii et al., 1999). Sin embargo, los estudios clínicos que involucran el uso de Fosfomicina para tratar la infección urinaria muestran que, en países donde esta droga se ha usado durante muchos años, aproximadamente el 3 % de los patógenos bacterianos son resistentes a la Fosfomicina, y este porcentaje prácticamente se ha mantenido igual durante varios años. Un estudio transversal en el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) mostró un alto grado de resistencia (24 %, 64/266) a Fosfomicina en cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas de orina (Lifonzo-Mucha et al., 2018).

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. *Objetivo General***

- Comparar la actividad *in vitro* de Fosfomicina con otros agentes antimicrobianos de elección clínica contra aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* según la presencia o ausencia de producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) asociados a infecciones del tracto urinario en pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

#### **1.3.2. *Objetivos Específicos***

- Describir la frecuencia de pruebas de susceptibilidad para *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en muestra de orina según las características demográficas y servicio de procedencia de los pacientes con cáncer.
- Describir la frecuencia del fenotipo BLEE en aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer
- Medir la actividad inhibitoria de Fosfomicina (FOS) frente a aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer.

- Comparar la actividad inhibitoria de FOS frente a la actividad inhibitoria de los aminoglucósidos, quinolonas, carbapenems, antibióticos betalactámicos, cefalosporinas, Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT) y Nitrofurantoina (NIT) en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer.
- Analizar mediante conglomerados jerárquicos los patrones de susceptibilidad antibiótica observados para FOS y otros antibióticos en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer según el fenotipo BLEE.
- Calcular el índice de resistencia múltiple a antibióticos (IRMA) en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer según el fenotipo BLEE

#### 1.4. Justificación

En la actualidad nos encontramos en un escenario preocupante: las bacterias han demostrado su enorme capacidad de mutación y de transmisión efectiva de la información entre ellas, logrando así niveles insospechados de resistencia a los antimicrobianos.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes en la comunidad y en el ámbito hospitalario. Se estima que la incidencia mundial de ITU es de 2 a 3 casos por 100 habitantes al año, representando un problema clínico y de gran repercusión económica (Lifonzo-Mucha et al., 2018).

Para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas, Fosfomicina tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram-positivos y Gram-negativos (Falagas et al., 2016). La Fosfomicina también muestra actividad *in vitro* contra patógenos MDR,

incluyendo *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa*, bacterias productoras de BLEE y enterococos resistente a vancomicina. Sin embargo, los datos clínicos del uso de Fosfomicina para el tratamiento de las ITU debido a patógenos MDR son limitados (Falagas et al., 2010). En la actualidad no hay estudios sobre la sensibilidad *in vitro* de *E. coli* y *K. pneumoniae* productora de BLEE aislados de urocultivos frente a Fosfomicina en pacientes oncológicos con infecciones urinarias complicadas en Perú.

El presente estudio nos permitirá evaluar de manera integral el potencial terapéutico de la Fosfomicina. Es importante hacer este tipo de estudios para poder saber cuál es el tratamiento empírico adecuado que se debe suministrar al paciente hasta contar con el resultado del urocultivo y antibiograma, así se podrá suministrar el tratamiento idóneo a la aparición de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido ya que están asociada a una mayor mortalidad sobre todo en pacientes oncológicos.

## II. Marco Teórico

La ITU es una de las infecciones asociadas a la atención de salud siendo más frecuente en áreas de pacientes críticos y fundamentalmente relacionada al uso de catéteres urinarios o instrumentalización de la vía urinaria (Durán, 2018; Flores-Mireles et al., 2015).

La resistencia antimicrobiana es un problema global creciente, que también afecta a los agentes etiológicos comunes de las infecciones del tracto urinario (ITU) y puede implicar mayor morbimortalidad sin un tratamiento adecuado. Existen diferencias regionales en la resistencia a nivel ambulatorio versus nosocomial que deben considerarse (Durán, 2018).

El abordaje principal para iniciar tratamiento en una ITU requiere la evaluación cuidadosa del paciente para estratificar la ITU en una de estas tres categorías: bacteriuria asintomática, ITU no complica, ITU complicada, ya que esta separación afectara en el alcance del tratamiento, la ubicación del tratamiento (paciente ambulatorio vs paciente internado), la selección y duración del tratamiento antimicrobiano (Mazzulli, 2012).

### 2.1. Bases Teóricas

En los últimos años se ha producido un incremento de los aislamientos de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, posiblemente en relación con el uso generalizado de cefalosporinas de amplio espectro (de Cueto, Hernández, et al., 2006). Las BLEE son enzimas que algunas bacterias pueden producir. Los BLEE pueden hacer que algunos antibióticos sean ineficaces. Esto hace que la infección causada por esta bacteria sea mucho más difícil de tratar.

Desde su aparición en 1983, las cepas productoras de BLEE se han considerado fundamentalmente como patógenos nosocomiales, sin embargo, actualmente las infecciones

por enterobacterias productoras de BLEE son un problema emergente en la comunidad (Ana M<sup>a</sup> García-Hernández et al., 2011). La mortalidad en lo más severo de estas infecciones, particularmente las que progresan a la bacteriemia, llegan a un 60.8%. Las posibilidades de supervivencia aumentan con el uso apropiado, cobertura antibiótica inicial, mientras que la terapia a destiempo se asocia con un aumento de la mortalidad. La terapia antibiótica empírica, en el entorno ambulatorio, es problemática ya que la mayoría de estos organismos son resistentes a las fluoroquinolonas, trimetoprima/sulfametoxazol, cefalosporinas orales y amoxicilina/ clavulánico (Prakash et al., 2009).

En países de Latino América la producción de BLEE fue de 9,7% en el caso de *E. coli* y 17,5% en *K pneumoniae*. Asimismo, se observó que *K. pneumoniae* tenía una mayor tasa de detección de BLEE. Una publicación más reciente que evaluó 2841 aislamientos de *K. pneumoniae* del periodo 2008 - 2009, encontró una resistencia global a ceftriaxona del 26% y determinó que el 22,4% de aislamientos eran productores de BLEE. La tasa más alta de producción de BLEE fue encontrada en aislamientos provenientes de América Latina (34,6%), comparado con Europa (19,7%) y Norte América (10%) (García et al., 2012).

Actualmente la Fosfomicina es cada vez más necesaria para el tratamiento de microorganismos resistentes a múltiples fármacos (MDR) que causan infección del tracto urinario (ITU). Las Características que hacen que la Fosfomicina sea atractiva para el tratamiento de la ITU incluye la absorción rápida después de la administración oral, concentración para la excreción en la orina, actividad en biopelículas y su eficacia contra muchos organismos resistentes a múltiples fármacos, incluidos los productores de BLEE y productora de AmpC Enterobacteriaceae. La Fosfomicina oral es bien tolerada y en gran

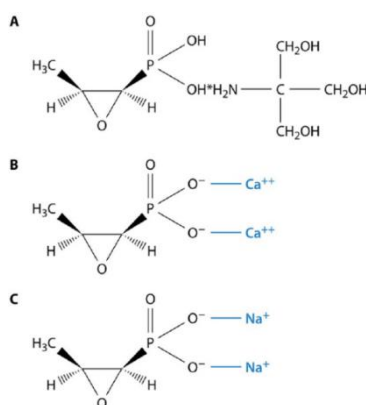
parte libre de efectos adversos graves, solo el 5% de los pacientes informaron efectos secundarios, siendo la más común diarrea (Matthews et al., 2016).

La Fosfomicina es un antibiótico bactericida de amplio espectro aislado por primera vez en 1969 a partir de cultivos de *Streptomyces* spp., su producción es actualmente mediante un proceso sintético, es un derivado de ácido fosfónico altamente polar de bajo peso molecular (138 g / mol) (Dijkmans et al., 2017).

La Fosfomicina se comercializó inicialmente como una formulación de sal de calcio (Fosfomicina cálcica) para administración oral y una sal disódica más hidrófila (Fosfomicina disódica) para administración parenteral. Más tarde, debido a su biodisponibilidad mejorada, Fosfomicina trometamol se convirtió en la formulación estándar para la administración oral (Falagas et al., 2016). Las estructuras moleculares de las formulaciones de Fosfomicina son mostradas en la figura 1.

## Figura 1

### *Estructura molecular de la Fosfomicina*



*Nota.* (A) Fosfomicina trometamol. (B) Fosfomicina cálcica (C) Fosfomicina disódica (Falagas et al., 2016).

Debido a su bajo peso molecular, su larga vida media (2.4-7.3 horas) y su baja unión a proteínas plasmáticas, Fosfomicina difunde fácilmente en la mayoría de tejidos y en el líquido intersticial. Ha demostrado que penetra y alcanza concentraciones relevantes en tejidos inflamados, humor acuoso y vítreo, hueso y pulmón. El grado de penetración en tejidos parece ser mayor en tejido subcutáneo y músculo, seguido de pulmón y hueso. Aunque la Fosfomicina atraviesa la barrera hematoencefálica en pacientes con meningitis, su actividad puede verse reducida en líquido cefalorraquídeo (Aguilar, 2017).

Entre los antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la ITU no complicada de la comunidad, Fosfomicina trometamol se considera una alternativa de primera línea por su elevada actividad frente a los uropatógenos más frecuentes. Sin embargo, su actividad frente a cepas productoras de BLEE no es bien conocida (De Cueto Lopez et al., 2006).

Un estudio realizado en Estados Unidos, la susceptibilidad a Fosfomicina fue alta, con 86% (38/44) de todos los aislados de MDR, 7% (3/44) intermedios, y 7% (3/44) resistente. La cura microbiológica ocurrió en el 59% (24/41) de los pacientes con ITU debido a un patógeno MDR. Para las *K. pneumoniae* carbapenemasa resistente, la tasa de curación microbiológica fue 46%. En general, la falla microbiológica ocurrió en el 41% (n = 17) de pacientes por recaída (n = 10) y reinfección (n = 7) dentro de los 30 días. Las tasas de curación microbiológica variaron según la susceptibilidad a Fosfomicina (Neuner et al., 2012).

De Cueto *et al.* (2006) observaron en su estudio la excelente actividad *in vitro* de Fosfomicina contra cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Dado que la Fosfomicina solo está aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de ITU en *E. coli*, ellos sugieren realizar más estudios clínicos para evaluar la eficacia clínica de Fosfomicina

para el tratamiento de ITU causadas por *K. pneumoniae* productor de BLEE (De Cueto et al., 2006).

### III. Método

#### 3.1. Tipo de Investigación

Hernández *et al.* (2010) definen la investigación como “un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno” (Hernández *et al.*, 2010). A lo largo de la historia de la ciencia han surgido diversas corrientes de pensamiento que han convergido en dos principales formas de indagar: el enfoque cuantitativo y el enfoque cualitativo de la investigación (Hernández *et al.*, 2010).

En el enfoque cuantitativo una característica que lo diferencia del enfoque cualitativo es la recolección de los datos. Esta se fundamenta en la medición de las variables o conceptos contenidos en las hipótesis. Esta recolección se lleva a cabo al utilizar procedimientos estandarizados y aceptados por una comunidad científica (Hernández *et al.*, 2010). Como en este enfoque se pretende medir, los fenómenos estudiados deben poder observarse o referirse en el “mundo real” (Hernández *et al.*, 2010). Debido a que los datos son producto de mediciones se representan mediante números (cantidades) y se deben analizar a través de métodos estadísticos. La investigación que se pretende realizar está basada en la medición de la respuesta biológica de microorganismo a la acción de antibióticos bajo condiciones estandarizadas, por lo tanto, esta investigación se ajusta al criterio del enfoque cuantitativo.

En el diseño de un estudio, una característica central que permite la distinción entre prospectiva y retrospectivo es el orden en el tiempo de registro de la información de exposición y la ocurrencia de la enfermedad o evento de interés. Si la exposición es registrada después de la ocurrencia de la enfermedad, el estudio será retrospectivo (ejemplo: estudios de casos y controles), caso contrario el estudio será prospectivo (ejemplo: estudios de cohortes) (Rothman *et al.*, 2008). Un estudio que incluye como sujetos a todas las personas

en la población en el momento de la determinación o una muestra representativa de todas esas personas, seleccionadas sin tener en cuenta la exposición o el estado de la enfermedad, generalmente se conoce como un estudio transversal (“Cross-sectional study”) (Rothman et al., 2008). El estudio realizado se ajusta a los criterios de un estudio transversal dado que las muestras de orina fueron analizadas y los patógenos aislados fueron evaluados con respecto a su susceptibilidad antibiótica sin establecer un orden temporal entre la exposición a algún factor de riesgo y el evento de interés. Adicionalmente a lo anterior todas las observaciones fueron únicas sin realizar ningún seguimiento de los pacientes o sus muestras en el tiempo o espacio.

### **3.2. Ámbito Temporal y Espacial**

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú) durante el periodo 2017 - 2018.

### **3.3. Variables de Estudio**

Las variables de estudio son mostradas en la tabla 1.

**Tabla 1***Variables de estudio*

Variable	Tipo	Escala	Valores
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Hombre, 0 = Mujer
Edad	Cuantitativa continua	De razón	0 - 100 años
Atención médica	Cualitativa politómica	Nominal	1 = Ambulatoria, 2 = Hospitalización, 3 = Emergencia
Patógeno	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = <i>Escherichia coli</i> , 0 = <i>Klebsiella pneumoniae</i>
BLEE	Cualitativa dicotómica	Nominal	1 = Positivo, 0 = Negativo
Susceptibilidad antibiótica	Cualitativa politómica	Nominal	0 = Susceptible, 1 = Intermedio, 2 = Resistente

*Nota.* BLEE, Producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido.

### 3.4. Población y Muestra

La población de estudio estuvo conformada por todos los aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* procedentes de muestras de orina que fueron recibidas en el Servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). La inclusión de los aislamientos fue de acuerdo al siguiente criterio:

- Criterio de inclusión: (a) Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* obtenidos de orina ( $10^4$  a  $10^5$  UFC/ mL) de pacientes mayores de 18 años procedentes de los servicios de atención ambulatoria, hospitalización y emergencia. (b) Aislamientos

con prueba de susceptibilidad a Fosfomicina. Todos los aislamientos será incluidos indistintamente de la presencia o ausencia de la producción de  $\beta$ -lactamasas

### **3.5. Instrumentos**

Los datos de las pruebas susceptibilidad antibiótica fueron tomados de los registros del servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se diseñó una ficha de recolección de datos (ver anexos) que fue usada para elaborar la correspondiente base de datos en formato digital usando el programa Microsoft EXCEL.

### **3.6. Procedimientos**

#### **3.6.1. Medios de cultivo y reactivos**

- Agar Mueller Hinton (MH), BDFi.
- Agar Tripticasa de Soya (TSA), BDFi.
- CHROMagar Orientation Medium BDFi.
- Discos de Fosfomicina 200  $\mu$ g conteniendo 50  $\mu$ g de Glucosa-6-fosfato BD

#### **3.6.2. Equipos**

- MALDI Biotyper CA System microflex. BRUKER.
- Incubadora 35 - 37 °C, Binder.
- BD Phoenix<sup>TM</sup> M50. BD Diagnostics, Inc.
- Agitador de tipo vórtex. Thermo Fisher Scientific.

#### **3.6.3. Otros**

- Frascos de 500 mL, tapa rosca autoclavables, Citotestfi.
- Placas Petri de 90 x 15 mm, descartables y estériles, Samplefi.
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mm con tapa rosca.

- Pipetas automáticas P1, P200 y P1000, Eppendorf.
- Puntas para pipeta automática de 10, 100 y 1000  $\mu\text{L}$ . Eppendorf.
- Asas estériles de 1  $\mu\text{L}$ , Citotestfi.

#### **3.6.4. Aislamiento de las cepas estudiadas**

Las muestras de orina fueron sembradas con un asa de siembra de 1  $\mu\text{L}$  en agar sangre suplementado al 5% con sangre de carnero y BD CHROMagar Orientation Medium. Un recuento de  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) fue considerado como bacteriuria significativa, un recuento de  $>10^4$  UFC/mL con un solo microorganismo más la presencia de  $> 40$  leucocitos/mL fue considerado como bacteriuria positiva en orina no centrifugada y orinas con cultivos con crecimiento de 3 o más microorganismos fueron consideradas como contaminadas. Se aislaron e identificaron cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de pacientes procedentes de los servicios de consultorio externo, hospitalización y emergencia.

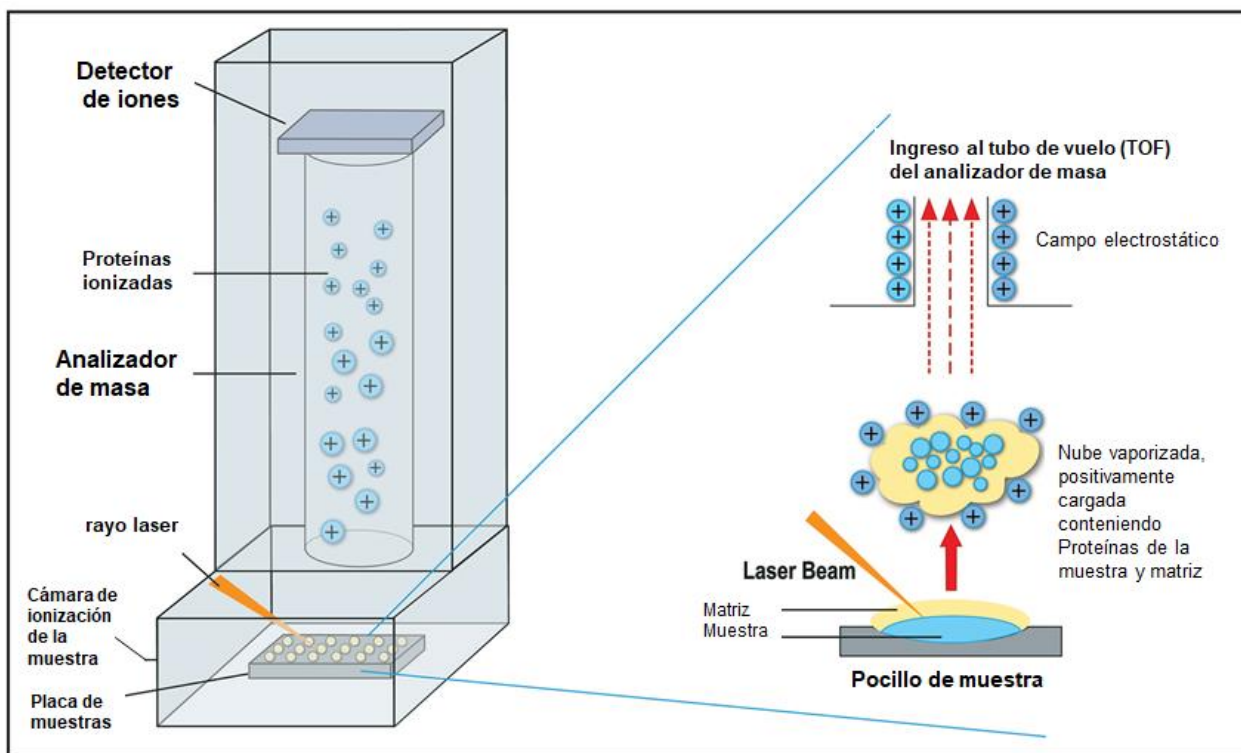
#### **3.6.5. Identificación de las cepas aisladas**

Las cepas de *K. pneumoniae* fueron identificadas por espectrometría de masas (MALDI Biotyper CA System) (Croxatto et al., 2012). MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry*, en español: desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo) ha permitido la utilización de la espectrometría de masas en la identificación de microorganismos mediante el análisis de proteínas, principalmente ribosomales, a través de la creación de un espectro de masas que es específico para cada género y especie (Maldonado et al., 2017; Patel, 2015). Es una técnica que existe hace más de 30 años. En los últimos años

han aparecido diversas plataformas comerciales que han permitido a los laboratorios de microbiología clínica acceder más fácilmente a esta tecnología.

**Figura 2**

*Espectrómetro de Masas MALDI-TOF*



*Nota.* La placa con las muestras es colocada en la cámara del espectrómetro de masas (Patel, 2015).

Las cepas de *E. coli* fueron identificadas mediante CHROMagar™ Orientation Medium. Los medios cromogénicos son una alternativa aceptable a los medios tradicionales para el aislamiento de patógenos en orina (Manickam et al., 2013). Estos medios contienen sustratos cromogénicos que enzimas específicas hidrolizan generando productos coloreados visibles que permiten una fácil identificación de microorganismos específicos (Manickam et al., 2013; Perry & Freydière, 2007).

### **3.6.6. Determinación de la sensibilidad *in vitro*.**

#### **3.6.6.1. Prueba de susceptibilidad para *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de muestras de orina usando el sistema automatizado de microbiología BD Phoenix™**

El sistema automatizado de microbiología BD Phoenix™ (*Becton-Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA*), está diseñado para la identificación rápida *in vitro* y la determinación cuantitativa de la susceptibilidad antimicrobiana mediante una concentración inhibitoria mínima (CMI) para bacterias Gram negativas anaerobias, aeróbicas y facultativas que pertenecen o no a la familia Enterobacteriaceae. En el BD Phoenix™ la prueba de susceptibilidad antibiótica llamada Phoenix AST (*Antimicrobial susceptibility testing*) es una versión miniaturizada modificada de la técnica de microdilución en caldo. Además, el BD Phoenix™ utiliza un indicador redox para la detección del crecimiento del microorganismo en presencia de un agente antimicrobiano (Carroll et al., 2006). Mediciones continuas de los cambios en el indicador, así como la turbidez bacteriana, se utilizan en la determinación del crecimiento bacteriano.

#### **3.6.6.2. Técnica de difusión en disco (Kirby-Bauer) para Fosfomicina**

La susceptibilidad antibiótica para Fosfomicina se realizó en agar Mueller-Hinton (MH) usando discos de Fosfomicina de 200 µg con 50 µg de Glucosa-6-fosfato según lo recomendado en las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (WEINSTEIN, 2018). La lectura de los halos de inhibición para los casos de colonias dentro de la zona de inhibición fue realizada siguiendo las instrucciones de la *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST: Clinical breakpoints, s. f.)*.

### **3.6.6.3. Interpretación de resultados según el diámetro de la zona de inhibición para Fosfomicina**

Según el CSLI los puntos de cortes recomendados fueron:

- Susceptible:  $\geq 16$  mm.
- Intermedio: 13 - 15 mm.
- Resistente:  $\leq 12$  mm.

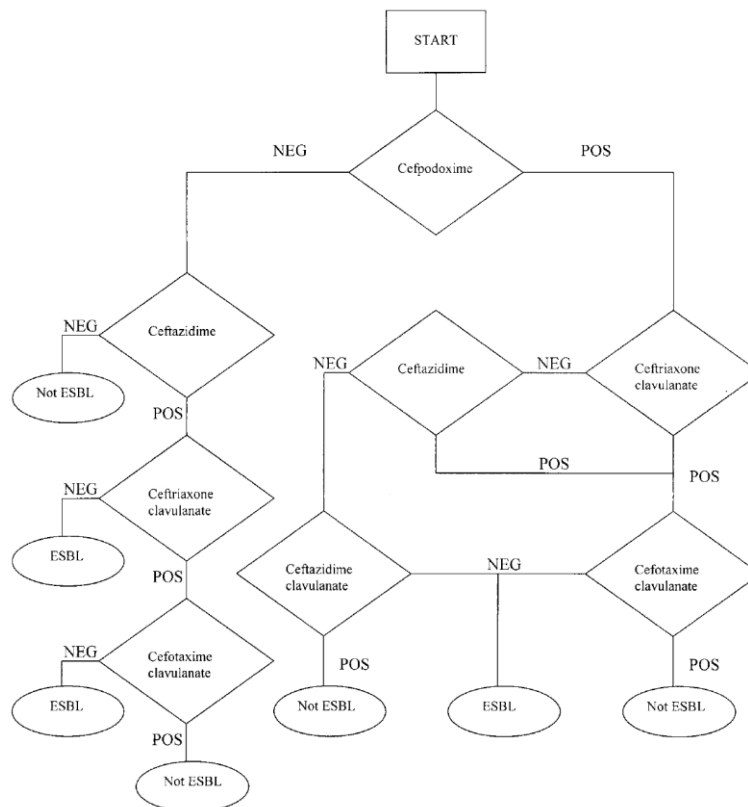
### **3.6.6.4. Control de calidad de los antibióticos**

Para el control de calidad de los discos de Fosfomicina 200  $\mu$ g conteniendo 50  $\mu$ g de glucosa-6-fosfato, se utilizarán cepas:

- *Escherichia coli* ATCC 25922.
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

### **3.6.6.5. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE)**

La producción de BLEE fue detectada mediante el BD Phoenix <sup>TM</sup> a través de la prueba Phoenix ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*). Esta prueba se basa en la detección de crecimiento bacteriano en respuesta a cefalosporinas seleccionadas (cefepodoxima, ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima) con o sin ácido Clavulánico (figura 3). Los resultados se analizan con el sistema BD Xpert integrado (versión 5.10ASR1) (Farber et al., 2008; Snyder et al., 2008).

**Figura 3***Algoritmo de la Prueba Phoenix ESBL*

*Nota.* Abreviaturas: POS, crecimiento positivo en respuesta a un predeterminado umbral a las 6 horas; NEG, crecimiento negativo a un predeterminado umbral a las 6 horas (Sanguinetti et al., 2003).

### 3.6.7. Índice de resistencia a múltiples antibióticos (IRMA)

La resistencia a antibióticos múltiples en bacterias se asocia más comúnmente con la presencia de plásmidos que contienen uno o más genes de resistencia, cada uno de los cuales codifica un solo fenotipo de resistencia a antibióticos (Osundiya et al., 2013).

El índice de resistencia a múltiples antibióticos (IRMA) es útil para analizar el riesgo para la salud y se utiliza para verificar la resistencia a los antibióticos (Riaz et al., s. f.). El índice IRMA se calculó utilizando la fórmula  $a / b$ , en la cual,  $a$  es el número total de

antibióticos a los que el organismo era resistente, y  $b$  es el número total de antibióticos a los que se sometió el organismo a prueba (Bhuvaneshwari, 2017). El índice IRMA tiene un rango de 0 a 1, las bacterias que tienen un índice IRMA  $> 0.2$  se originan a partir de una fuente de contaminación de alto riesgo donde los antibióticos se usan con mucha frecuencia (Bhuvaneshwari, 2017).

### **3.7. Análisis de Datos**

Los datos fueron resumidos usando tablas de frecuencia usando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron resumidas usando mediana y cuartiles siendo graficadas usando el diagrama de cajas y bigotes. Los resultados de las pruebas de susceptibilidad antibiótica fueron graficados mediante la técnica multivariante denominada análisis de conglomerados jerárquico. Esta técnica estadística permite clasificar objetos formando grupos/conglomerados (clúster) que sean lo más homogéneos posible dentro de sí mismos y heterogéneos entre sí.

Todos los cálculos fueron realizados usando el programa libre R versión 3.6.1 (<https://www.rproject.org/>).

## IV. Resultados

### 4.1. Número de Pruebas de Susceptibilidad Antibiótica realizadas para *E. coli* y *K. pneumoniae* en el Periodo de Estudio 2017 - 2018

En el Servicio de Microbiología, durante el periodo 2017 y 2018 fueron realizadas un total de 1419 pruebas de susceptibilidad que incluyeron al antibiótico Fosfomicina para *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de muestras de orina de pacientes con cáncer (ver tabla 2). El 90.7 % (1164/1283) ha correspondido a *E. coli* o *K. pneumoniae* aislada de una única muestra de orina recibida por paciente en el periodo 2017 - 2018. El 9.3 % (119/1283) han correspondido a pruebas de susceptibilidad para *E. coli* o *K. pneumoniae* aislada de repetidas muestras de orina del mismo paciente durante el periodo 2017 – 2018.

**Tabla 2**

*Pruebas de susceptibilidad realizadas para aislamientos de E. coli y/o K. pneumoniae de muestras de orina de pacientes con cáncer en el periodo 2017 – 2018 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima – Perú)*

Periodo	Pacientes	Uropatógenos procesados por paciente
Solo 2017	581	1
	18	2
	1	3
Solo 2018	583	1
	26	2
2017 y 2018	59	2
	14	3
	1	4

#### 4.2. Pruebas de Susceptibilidad Antibiótica para *E. coli* y *K. pneumoniae* Aisladas de Muestras de Orina según las Características Demográficas y Servicio de Procedencia de los Pacientes con Cáncer.

El mayor porcentaje de pruebas de susceptibilidad antibióticas ha correspondido a aislamiento de *E. coli* procedentes de pacientes del género femenino (ver Tabla 3). En el año 2018 para *K. pneumoniae* las muestras procedentes de varones fueron las más frecuentes.

**Tabla 3**

*Pruebas de susceptibilidad antibiótica para Fosfomicina según el microorganismo causantes de infección urinaria y el género del paciente con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 – 2018 (Lima – Perú).*

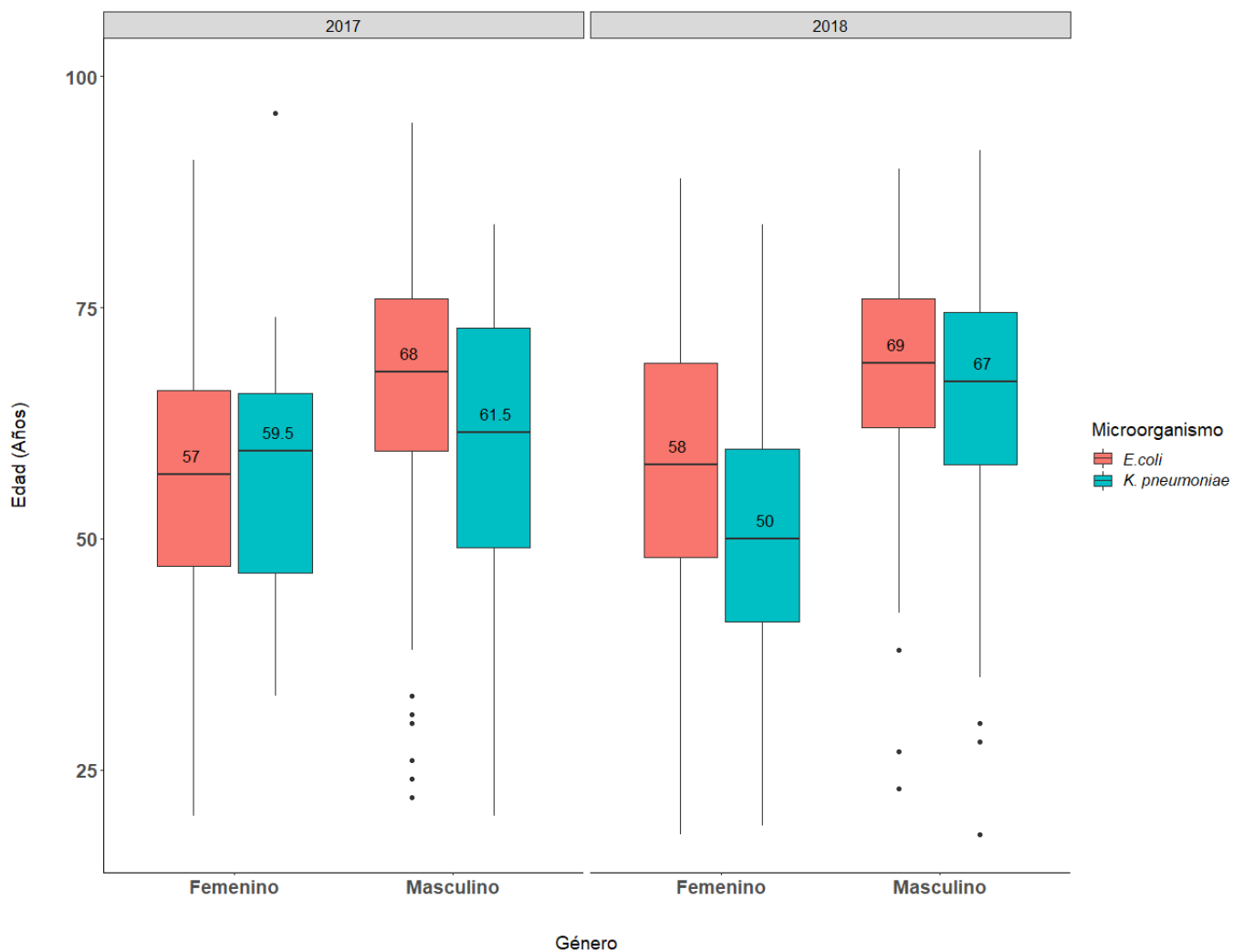
Microorganismo	Género	Pruebas de susceptibilidad antibiótica			
		Año 2017		Año 2018	
		n	%	n	%
<i>E. coli</i>	Femenino	389	67.0	349	59.9
	Masculino	157	27.0	113	19.4
<i>K. pneumoniae</i>	Femenino	19	3.3	50	8.6
	Masculino	16	2.8	71	12.2
Total		581	100	583	100

Con respecto a la edad de los pacientes cuyas muestras fueron remitidas al laboratorio de microbiología, los varones han mostrado una mayor mediana con respecto a las mujeres indistintamente del microorganismo causante de su infección urinaria (ver Figura 4). Los

pacientes con una infección por *E. coli* han tenido una tendencia a tener una edad mayor que aquellos con una infección por *K. pneumoniae*.

#### Figura 4

Variación de la edad según género y microorganismo (*E. coli* o *K. pneumoniae*) causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima – Perú).



Nota. Los números dentro de las cajas indican la mediana.

En ambos periodos de observación el mayor porcentaje de cepas de *E. coli* analizadas corresponde a muestras de orina de pacientes atendidos a través de consultorio externos (ver Tabla 4). En la misma tabla puede observarse que los aislamientos de *K. pneumoniae* estuvieron asociados a hospitalización en el año 2017 y a consultorio externo en el año 2018.

**Tabla 4**

*Distribución de las pruebas de susceptibilidad antibiótica para E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria según procedencia de los pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima – Perú).*

Año	Microorganismo	Prueba de susceptibilidad antibiótica	Procedencia			Total
			Emergencia	Hospitalizados	Externos	
2017	<i>E. coli</i>	n	97	86	363	546
		%	17.8	15.8	66.5	
	<i>K. pneumoniae</i>	n	9	16	10	35
		%	25.7	45.7	28.6	
2018	<i>E. coli</i>	n	72	57	333	462
		%	15.6	12.3	72.1	
	<i>K. pneumoniae</i>	n	26	25	70	121
		%	21.5	20.7	57.9	

#### 4.3. Frecuencia del Fenotipo BLEE en Aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* Asociadas a Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer

Un alto porcentaje de las cepas evaluadas ha mostrado corresponder al fenotipo BLEE positivo (ver Tabla 5). En la misma tabla se puede observar que el fenotipo BLEE positivo a mostrado una frecuencia mayor en *K. pneumoniae* con respecto a *E. coli* en ambos periodos de estudio.

**Tabla 5**

*Fenotipo BLEE en aislamientos de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	n	%	Total
2017	<i>E.coli</i>	Positivo	282	52	546
		Negativo	264	48	
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	24	69	35
		Negativo	11	31	
2018	<i>E.coli</i>	Positivo	228	49	462
		Negativo	234	51	
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	83	69	121
		Negativo	38	31	
Global	<i>E.coli</i>	Positivo	510	51	1008
		Negativo	498	49	
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	107	69	156
		Negativo	49	31	

Al categorizar la edad de los pacientes en dos grupos definida según si alcanzaron la edad de 65 años muestra que los aislamientos de *E. coli* o *K. pneumoniae* presentan el fenotipo BLEE positivo con mayor frecuencia en el grupo de edad mayor de 65 años (ver Tabla 6).

**Tabla 6**

*Frecuencia del fenotipo BLEE en E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer según grupo etario. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Microorganismo	BLEE	Edad del paciente (Años)	n	%
<i>Escherichia coli</i>	Positivo	<= 65	304	59.7
		> 65	205	40.3
	Negativo	<= 65	319	64.6
		> 65	175	35.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Positivo	<= 65	64	59.8
		> 65	43	40.2
	Negativo	<= 65	34	70.8
		> 65	14	29.2

Se observó una mayor frecuencia del fenotipo BLEE positivo en *E. coli* y *K. pneumoniae* asociada a pacientes con cáncer del género masculino (ver Tabla 7). En la misma tabla puede observarse que *K. pneumoniae* posee una mayor frecuencia del fenotipo BLEE + asociado al género masculino.

**Tabla 7**

*Variación de la frecuencia del fenotipo BLEE positivo en E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer según género. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	Sexo	BLEE +		Total
			n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Femenino	181	46.5	389
		Masculino	101	64.3	157
	<i>K. pneumoniae</i>	Femenino	11	57.9	19
		Masculino	13	81.3	16
2018	<i>E. coli</i>	Femenino	163	46.7	349
		Masculino	65	57.5	113
	<i>K. pneumoniae</i>	Femenino	27	54.0	50
		Masculino	56	78.9	71
Global	<i>E. coli</i>	Femenino	344	46.6	738
		Masculino	166	61.5	270
	<i>K. pneumoniae</i>	Femenino	38	55.1	69
		Masculino	69	79.3	87

#### **4.4. Actividad Inhibitoria de Fosfomicina (FOS) Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

El patrón de susceptibilidad a Fosfomicina en aislamientos de *E. coli* muestra una alta actividad inhibitoria de esta droga sobre las variantes BLEE negativas (ver Tabla 8). En este grupo, un ligero incremento en la resistencia a la Fosfomicina se observa entre 2017 y 2018. En los aislamientos BLEE positivos se mantiene una alta actividad inhibitoria sin embargo hay un marcado incremento en los niveles de resistencia con respecto al grupo BLEE negativo. El patrón de susceptibilidad a Fosfomicina en aislamientos de *K. pneumoniae* muestra una alta actividad inhibitoria de esta droga sobre las variantes BLEE positivas y negativas. En el año 2018 *K. pneumoniae* ha mostrado un incremento en los niveles de resistencia con respecto al año 2017 siendo más acentuado en los aislamientos BLEE positivos. Globalmente el fenotipo BLEE positivo en *E. coli* causa un mayor incremento en los niveles de resistencia Fosfomicina que los observados en *K. pneumoniae*.

**Tabla 8**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Fosfomicina según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Fosfomicina						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	205	72.7	7	2.5	70	24.8	282
		Negativo	247	93.6	4	1.5	13	4.9	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	20	83.3	2	8.3	2	8.3	24
		Negativo	9	81.8	1	9.1	1	9.1	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	165	72.4	3	1.3	60	26.3	228
		Negativo	218	93.2	3	1.3	13	5.6	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	62	74.7	4	4.8	17	20.5	83
		Negativo	27	71.1	6	15.8	5	13.2	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	370	72.5	10	2.0	130	25.5	510
		Negativo	465	93.4	7	1.4	26	5.2	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	82	76.6	6	5.6	19	17.8	107
		Negativo	36	73.5	7	14.3	6	12.2	49

#### **4.5. Actividad inhibitoria de los aminoglucósidos Gentamicina (GEN) y Amikacina (AMK) frente a aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer.**

En el grupo de los aminoglucósidos Gentamicina y Amikacina muestran una marcada diferencia en la actividad inhibitoria frente a la presencia del fenotipo BLEE positivo (ver tablas 9 y 10).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Gentamicina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 14.1 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 50.4 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 49.4 y 13.9 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Gentamicina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 7.9 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 55.4 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 55.1 y 6.1 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Amikacina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 0.4 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 1.8 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 1.6 y 0.2 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Amikacina han mostrado una frecuencia de resistencia de 0 % en ambos años de evaluación. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de

resistencia máxima fue 3.6 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 2.8 y 0 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 9**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Gentamicina según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Gentamicina						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	135	47.9	10	3.5	137	48.6	282
		Negativo	223	84.8	3	1.1	37	14.1	263
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	11	45.8	0	0.0	13	54.2	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	106	46.5	7	3.1	115	50.4	228
		Negativo	202	86.3	0	0.0	32	13.7	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	36	43.4	1	1.2	46	55.4	83
		Negativo	34	89.5	1	2.6	3	7.9	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	241	47.3	17	3.3	252	49.4	510
		Negativo	425	85.5	3	0.6	69	13.9	497
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	47	43.9	1	0.9	59	55.1	107
		Negativo	45	91.8	1	2.0	3	6.1	49

**Tabla 10**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Amikacina según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Amikacina						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	278	98.6	0	0.0	4	1.4	282
		Negativo	260	98.5	3	1.1	1	0.4	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	24	100.0	0	0.0	0	0.0	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	220	96.5	4	1.8	4	1.8	228
		Negativo	233	99.6	1	0.4	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	80	96.4	0	0.0	3	3.6	83
		Negativo	38	100.0	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	498	97.6	4	0.8	8	1.6	510
		Negativo	493	99.0	4	0.8	1	0.2	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	104	97.2	0	0.0	3	2.8	107
		Negativo	49	100.0	0	0.0	0	0.0	49

#### **4.6. Actividad Inhibitoria de las Quinolonas, Ciprofloxacino (CIP) y Norfloxacino (NOR), Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de las quinolonas Ciprofloxacino y Norfloxacino muestran una escasa actividad bactericida (ver tablas 11 y 12).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Ciprofloxacino han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 49.6 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 95.4 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 93.9 y 49.4 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Ciprofloxacino han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 34.2 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 78.3 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 76.6 y 32.7 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Norfloxacino han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 49.8 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 93.3 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 92.9 y 49.5 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Norfloxacino han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 36.4 % correspondiente al año 2017. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 72.3 % correspondiente al año 2018. Considerando el

total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 71.0 y 34.7 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 11**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Ciprofloxacino según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Ciprofloxacino						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	13	4.6	0	0.0	269	95.4	282
		Negativo	132	50.0	1	0.4	131	49.6	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	3	12.5	4	16.7	17	70.8	24
		Negativo	7	63.6	1	9.1	3	27.3	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	18	7.9	0	0.0	210	92.1	228
		Negativo	118	50.4	1	0.4	115	49.1	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	11	13.3	7	8.4	65	78.3	83
		Negativo	25	65.8	0	0.0	13	34.2	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	31	6.1	0	0.0	479	93.9	510
		Negativo	250	50.2	2	0.4	246	49.4	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	14	13.1	11	10.3	82	76.6	107
		Negativo	32	65.3	1	2.0	16	32.7	49

**Tabla 12**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Norfloxacino según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Norfloxacino						
			Susceptible		Intermedio		Resistente		Total
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	18	6.4	1	0.4	263	93.3	282
		Negativo	129	49.0	3	1.1	131	49.8	263
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	5	20.8	3	12.5	16	66.7	24
		Negativo	7	63.6	0	0.0	4	36.4	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	17	7.5	0	0.0	211	92.5	228
		Negativo	117	50.0	2	0.9	115	49.1	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	17	20.5	6	7.2	60	72.3	83
		Negativo	25	65.8	0	0.0	13	34.2	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	35	6.9	1	0.2	474	92.9	510
		Negativo	246	49.5	5	1.0	246	49.5	497
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	22	20.6	9	8.4	76	71.0	107
		Negativo	32	65.3	0	0.0	17	34.7	49

#### **4.7. Actividad Inhibitoria de los Carbapenems, Imipenem (IPM), Meropenem (MEM) y Ertapenem (ETP), Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de los carbapenems Imipenem, Meropenem y Ertapenem muestran una alta actividad bactericida (ver tablas 13, 14 y 15).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Imipenem han mostrado una frecuencia de resistencia de 0 % para ambos años. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 0.4 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 0.2 y 0 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Imipenem han mostrado una frecuencia de resistencia de 0 % para ambos años. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 8.4 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 8.4 y 0 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. El efecto bactericida de Meropenem ha sido idéntico al observado con Imipenem.

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Ertapenem han mostrado una frecuencia de resistencia de 0 % para ambos años. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 5.7 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 2.7 y 0 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Imipenem han mostrado una frecuencia de resistencia de 5.3 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 19.3 %

correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 16.8 y 4.1 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 13**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Imipenem según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Imipenem						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	281	99.6	0	0.0	1	0.4	282
		Negativo	264	100.0	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	22	91.7	0	0.0	2	8.3	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	228	100.0	0	0.0	0	0.0	228
		Negativo	234	100.0	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	76	91.6	0	0.0	7	8.4	83
		Negativo	38	100.0	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	509	99.8	0	0.0	1	0.2	510
		Negativo	498	100.0	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	98	91.6	0	0.0	9	8.4	107
		Negativo	49	100.0	0	0.0	0	0.0	49

**Tabla 14**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Meropenem según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Meropenem						
			Susceptible		Intermedio		Resistente		Total
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	281	99.6	0	0.0	1	0.4	282
		Negativo	264	100.0	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	22	91.7	0	0.0	2	8.3	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	228	100.0	0	0.0	0	0.0	228
		Negativo	234	100.0	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	76	91.6	0	0.0	7	8.4	83
		Negativo	38	100.0	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	509	99.8	0	0.0	1	0.2	510
		Negativo	498	100.0	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	98	91.6	0	0.0	9	8.4	107
		Negativo	49	100.0	0	0.0	0	0.0	49

**Tabla 15**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Ertapenem según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Ertapenem						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	281	99.6	0	0.0	1	0.4	282
		Negativo	264	100.0	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	22	91.7	0	0.0	2	8.3	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	215	94.3	0	0.0	13	5.7	228
		Negativo	234	100.0	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	65	78.3	2	2.4	16	19.3	83
		Negativo	35	92.1	1	2.6	2	5.3	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	496	97.3	0	0.0	14	2.7	510
		Negativo	498	100.0	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	87	81.3	2	1.9	18	16.8	107
		Negativo	46	93.9	1	2.0	2	4.1	49

#### **4.8. Actividad Inhibitoria de los Betalactámicos Piperacilina/tazobactam (TZP) y Amoxicilina-Ácido Clavulánico (AMC) Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de los betalactámicos Piperacilina/tazobactam y Amoxicilina-ácido clavulánico muestran una diferenciada actividad bactericida (ver tablas 16 y 17).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Piperacilina/tazobactam han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 2.3 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 3.9 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 3.5 y 1.8 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Piperacilina/tazobactam han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 2.6 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 25.3 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 23.4 y 2.0 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Amoxicilina-ácido clavulánico han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 7.7 % correspondiente al año 2018. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia fue 100 % para ambos años. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 100 y 6.4 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Amoxicilina-ácido clavulánico han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 26.3 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia fue 100 % correspondiente para ambos años.

Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 100 y 20.4 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 16**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Piperacilina/tazobactam según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Piperacilina /Tazobactam						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	248	87.9	23	8.2	11	3.9	282
		Negativo	250	94.7	8	3.0	6	2.3	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	18	75.0	2	8.3	4	16.7	24
		Negativo	9	81.8	2	18.2	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	193	84.6	28	12.3	7	3.1	228
		Negativo	225	96.2	6	2.6	3	1.3	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	51	61.4	11	13.3	21	25.3	83
		Negativo	34	89.5	3	7.9	1	2.6	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	441	86.5	51	10.0	18	3.5	510
		Negativo	475	95.4	14	2.8	9	1.8	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	69	64.5	13	12.1	25	23.4	107
		Negativo	43	87.8	5	10.2	1	2.0	49

**Tabla 17**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Amoxicilina-ácido clavulánico según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Amoxicilina/Ácido clavulánico						
			Susceptible		Intermedio		Resistente		Total
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	282	100.0	282
		Negativo	189	71.6	61	23.1	14	5.3	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	24	100.0	24
		Negativo	10	90.9	1	9.1	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	228	100.0	228
		Negativo	156	66.7	60	25.6	18	7.7	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	83	100.0	83
		Negativo	13	34.2	15	39.5	10	26.3	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	510	100.0	510
		Negativo	345	69.3	121	24.3	32	6.4	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	107	100.0	107
		Negativo	23	46.9	16	32.7	10	20.4	49

#### **4.9. Actividad Inhibitoria de la Cefalosporina Cefazolina (CZO) Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de los betalactámicos la cefalosporina Cefazolina los aislamientos evaluados muestran una alta frecuencia de resistencia (ver tabla 18).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Cefazolina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 5.7 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia fue 100 % para ambos años. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 100 y 4.4 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Cefazolina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 5.3 % correspondiente al año 2018. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 100 % correspondiente a ambos años. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 100 y 4.1 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 18**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociadas a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Cefazolina según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Cefazolina						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	282	100.0	282
		Negativo	249	94.3	0	0.0	15	5.7	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	24	100.0	24
		Negativo	11	100.0	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	228	100.0	228
		Negativo	227	97.0	0	0.0	7	3.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	83	100.0	83
		Negativo	36	94.7	0	0.0	2	5.3	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	510	100.0	510
		Negativo	476	95.6	0	0.0	22	4.4	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	107	100.0	107
		Negativo	47	95.9	0	0.0	2	4.1	49

#### **4.10. Actividad Inhibitoria del Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT) y Nitrofurantoina (NIT) Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de las sulfonamidas y nitrofuranos, la evaluación con Trimetoprim / Sulfametoxazol y Nitrofurantoina muestra que los aislamientos evaluados exhiben una mayor frecuencia de resistencia en presencia del fenotipo BLEE positivo (ver tablas 19 y 20).

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Trimetoprim / Sulfametoxazol han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 57.7 % correspondiente al año 2018. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 78.1 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 77.3 y 56.2 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Trimetoprim / Sulfametoxazol han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 36.4 % correspondiente al año 2017. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 91.7 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 88.8 y 32.7 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

Los aislamientos de *E. coli* BLEE negativo evaluados con Nitrofurantoina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 3.0 % correspondiente al año 2017. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 4.6 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 4.3 y 2.6 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente. Los aislamientos de *K.*

*pneumoniae* BLEE negativo evaluados con Nitrofurantoina han mostrado una frecuencia de resistencia máxima de 45.5 % correspondiente al año 2017. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 45.8 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* evaluadas la frecuencia de resistencia fue 41.1 y 24.5 % para el fenotipo BLEE positivo y negativo respectivamente.

**Tabla 19**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociada a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Trimetoprim/Sulfametoxazol según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Trimetoprim/ Sulfametoxazol						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	66	23.4	0	0.0	216	76.6	282
		Negativo	119	45.1	0	0.0	145	54.9	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	2	8.3	0	0.0	22	91.7	24
		Negativo	7	63.6	0	0.0	4	36.4	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	50	21.9	0	0.0	178	78.1	228
		Negativo	99	42.3	0	0.0	135	57.7	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	10	12.0	0	0.0	73	88.0	83
		Negativo	26	68.4	0	0.0	12	31.6	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	116	22.7	0	0.0	394	77.3	510
		Negativo	218	43.8	0	0.0	280	56.2	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	12	11.2	0	0.0	95	88.8	107
		Negativo	33	67.3	0	0.0	16	32.7	49

**Tabla 20**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociada a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Nitrofurantoina según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Nitrofurantoina						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	261	92.6	8	2.8	13	4.6	282
		Negativo	249	94.3	7	2.7	8	3.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	12	50.0	6	25.0	6	25.0	24
		Negativo	4	36.4	2	18.2	5	45.5	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	211	92.5	8	3.5	9	3.9	228
		Negativo	225	96.2	4	1.7	5	2.1	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	25	30.1	20	24.1	38	45.8	83
		Negativo	14	36.8	17	44.7	7	18.4	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	472	92.5	16	3.1	22	4.3	510
		Negativo	474	95.2	11	2.2	13	2.6	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	37	34.6	26	24.3	44	41.1	107
		Negativo	18	36.7	19	38.8	12	24.5	49

#### **4.11. Actividad Inhibitoria de las Cefalosporinas Ceftazidima, Ceftriaxona y Cefepima Frente a Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

En el grupo de las cefalosporinas de tercera generación, la evaluación con Ceftazidima y Ceftriaxona muestra que los aislamientos evaluados exhiben una alta frecuencia de resistencia en presencia del fenotipo BLEE positivo y una ausencia de resistencia cuando dicho fenotipo está ausente (ver tablas 21, 22 y 23).

En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima a Ceftazidima fue 84.4 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *E. coli* BLEE positivo evaluadas la frecuencia de resistencia fue 83.4 %. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 98.8 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *K. pneumoniae* BLEE positivo evaluadas la frecuencia de resistencia fue 96.3 %.

En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima a Ceftriaxona fue 100 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* BLEE positivo evaluadas la frecuencia de resistencia fue 99.8 %. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima fue 100 % para ambos años.

Con respecto a la cefalosporina de cuarta generación Cefepima a lo observado con las cefalosporinas de tercera generación. En *E. coli* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima a Cefepima fue 73.7 % correspondiente al año 2018. Considerando el total de *E. coli* BLEE positivo evaluadas la frecuencia de resistencia fue 72.7 %. En *K. pneumoniae* BLEE positivo la frecuencia de resistencia máxima a Cefepima fue 95.8 % correspondiente al año 2017. Considerando el total de *K. pneumoniae* BLEE positivo evaluadas la frecuencia de resistencia a Cefepima fue 88.8%.

**Tabla 21**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociada a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Cefepima según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Cefepima						
			Susceptible		Intermedio		Resistente		Total
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	79	28.0	203	72.0	282
		Negativo	264	100	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	1	4.2	23	95.8	24
		Negativo	11	100	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	60	26.3	168	73.7	228
		Negativo	234	100	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	11	13.3	72	86.7	83
		Negativo	38	100	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	139	27.3	371	72.7	510
		Negativo	498	100	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	12	11.2	95	88.8	107
		Negativo	49	100	0	0.0	0	0.0	49

**Tabla 22**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociada a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Ceftazidima según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Ceftazidima						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	44	15.6	238	84.4	282
		Negativo	264	100	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	3	12.5	21	87.5	24
		Negativo	11	100	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	40	17.5	188	82.5	228
		Negativo	234	100	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	1	1.2	82	98.8	83
		Negativo	38	100	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	84	16.5	426	83.5	510
		Negativo	498	100	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	4	3.7	103	96.3	107
		Negativo	49	100	0	0.0	0	0.0	49

**Tabla 23**

*Patrón de susceptibilidad antibiótica de E. coli y K. pneumoniae asociada a infección urinaria en pacientes con cáncer frente a Ceftriaxona según la presencia o ausencia del fenotipo BLEE. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*

Año	Microorganismo	BLEE	Ceftriaxona						Total
			Susceptible		Intermedio		Resistente		
			n	%	n	%	n	%	
2017	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	1	0.4	281	99.6	282
		Negativo	264	100	0	0.0	0	0.0	264
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	24	100	24
		Negativo	11	100	0	0.0	0	0.0	11
2018	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	228	100	228
		Negativo	234	100	0	0.0	0	0.0	234
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	83	100	83
		Negativo	38	100	0	0.0	0	0.0	38
Global	<i>E. coli</i>	Positivo	0	0.0	1	0.2	509	99.8	510
		Negativo	498	100	0	0.0	0	0.0	498
	<i>K. pneumoniae</i>	Positivo	0	0.0	0	0.0	107	100	107
		Negativo	49	100	0	0.0	0	0.0	49

#### **4.12. Análisis de Conglomerados Jerárquicos de los Patrones de Susceptibilidad Antibiótica en Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer.**

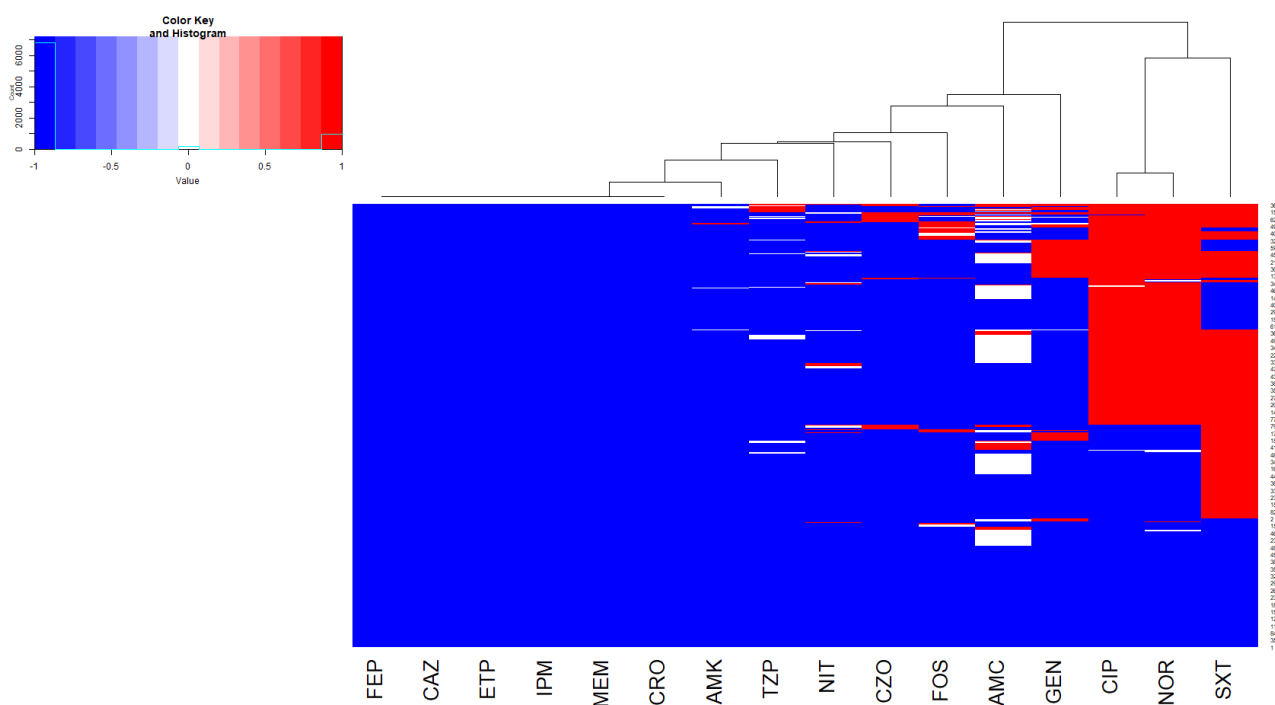
##### **a) *E. coli***

El análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de *E. coli* BLEE negativas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer ha mostrado un agrupamiento que define dos conglomerados (ver figura 5). El primer conglomerado incluiría a los antibióticos Ciprofloxacino , Norfloxacino y Trimetoprim/Sulfametoxazol caracterizados por una mayor frecuencia de aislamientos resistentes. La Fosfomicina se encuentra en el conglomerado de antibióticos de mayor actividad. Dentro del grupo de antibióticos de mayor actividad inhibitoria, los carbapenems se distinguen del resto de antibióticos.

El análisis de conglomerados en los aislamientos de *E. coli* BLEE positivos muestra también un agrupamiento que define dos conglomerados (ver figura 6). El primer conglomerado incluye a los antibióticos Ciprofloxacino, Norfloxacino, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Amoxicilina-ácido Clavulánico y Cefazolina caracterizados por una mayor frecuencia de aislamientos resistentes. Dentro de los antibióticos con menor actividad inhibitoria Amoxicilina-ácido Clavulánico y Cefazolina tienen una nula actividad sobre *E. coli* BLEE positiva. La Fosfomicina se vuelve a ubicar en el grupo de antibióticos con mayor actividad. Dentro del grupo de antibióticos de mayor actividad inhibitoria, los carbapenems Imipenem y Meropenem se distinguen del resto de antibióticos.

## Figura 5

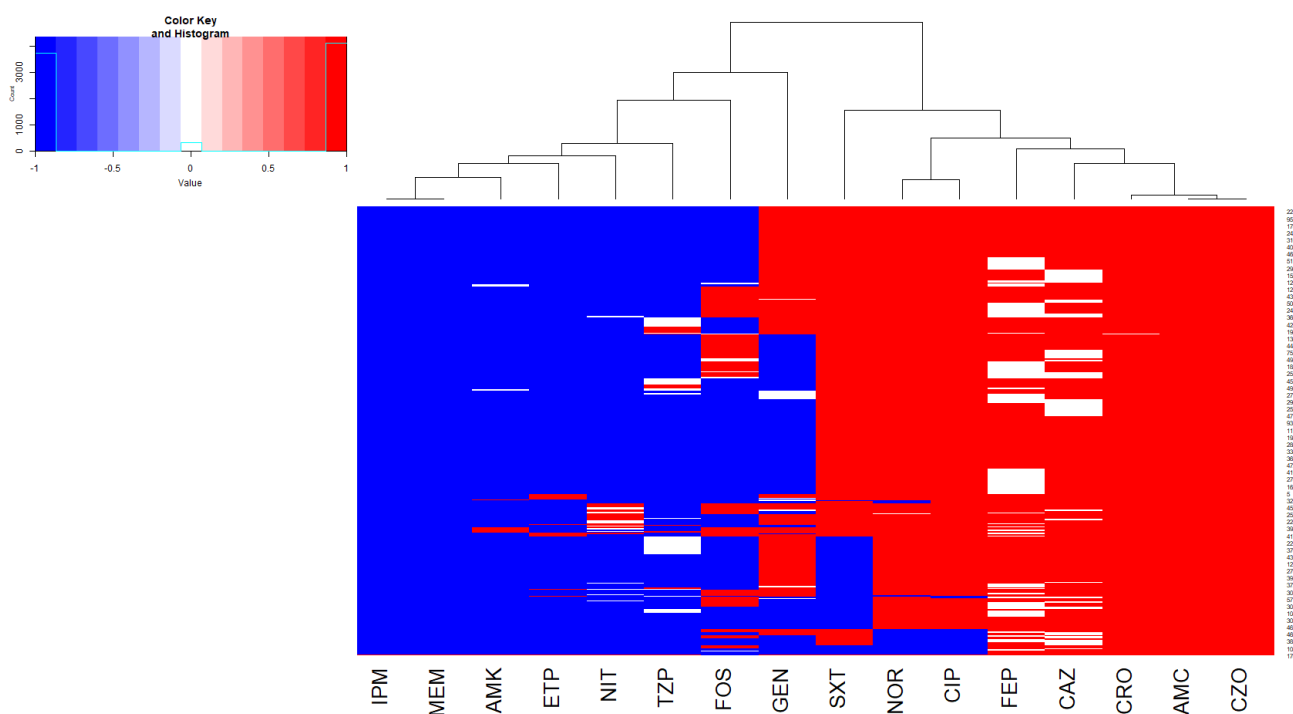
*Análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de E. coli BLEE negativas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* En rojo, aislamientos resistentes; blanco, aislamientos con resistencia intermedia y en azul, aislamientos susceptibles. Cefepima (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ceftriaxona (CRO), Amikacina (AMK), Piperacilina/tazobactam (TZP), Nitrofurantoina (NIT), Cefazolina (CZO), Fosfomicina (FOS), Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), Gentamicina (GEN), Ciprofloxacino (CIP), Norfloxacino (NOR) y Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT).

## Figura 6

*Análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de E. coli BLEE positivas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* En rojo, aislamientos resistentes; blanco, aislamientos con resistencia intermedia y en azul, aislamientos susceptibles. Cefepima (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ceftriaxona (CRO), Amikacina (AMK), Piperacilina/tazobactam (TZP), Nitrofurantoina (NIT), Cefazolina (CZO), Fosfomicina (FOS), Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), Gentamicina (GEN), Ciprofloxacino (CIP), Norfloxacino (NOR) y Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT).

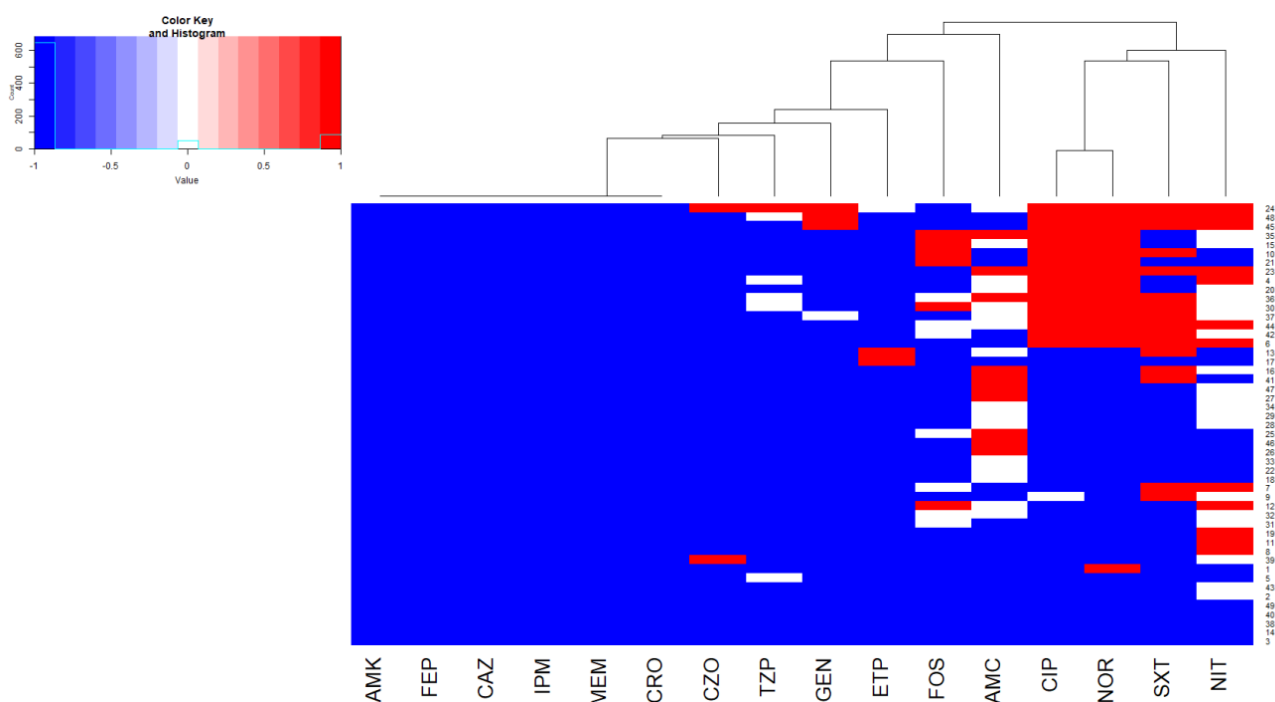
b) *K. pneumoniae*

El análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer ha mostrado un agrupamiento que define dos conglomerados (ver figura 7). El primer conglomerado incluiría a los antibióticos Ciprofloxacino, Norfloxacino, Trimetoprim/Sulfametoxazol y Nitrofurantoina caracterizados por una mayor frecuencia de aislamientos resistentes y resistencia intermedia. La Fosfomicina se encuentra en el conglomerado de antibióticos de mayor actividad. Dentro del grupo de antibióticos de mayor actividad inhibitoria, los carbapenems se distinguen del resto de antibióticos.

El análisis de conglomerados en los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE positivos muestra también un agrupamiento que define dos conglomerados (ver figura 8). El primer conglomerado incluye a los antibióticos Gentamicina, Nitrofurantoina, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Amoxicilina-ácido Clavulánico y Cefazolina caracterizados por una mayor frecuencia de aislamientos resistentes. Dentro de los antibióticos con menor actividad inhibitoria Amoxicilina-ácido Clavulánico y Cefazolina tienen una nula actividad sobre *E. coli* BLEE positiva. La Fosfomicina se vuelve a ubicar en el grupo de antibióticos con mayor actividad. Dentro del grupo de antibióticos de mayor actividad inhibitoria, los carbapenems Imipenem y Meropenem se distinguen del resto de antibióticos.

## Figura 7

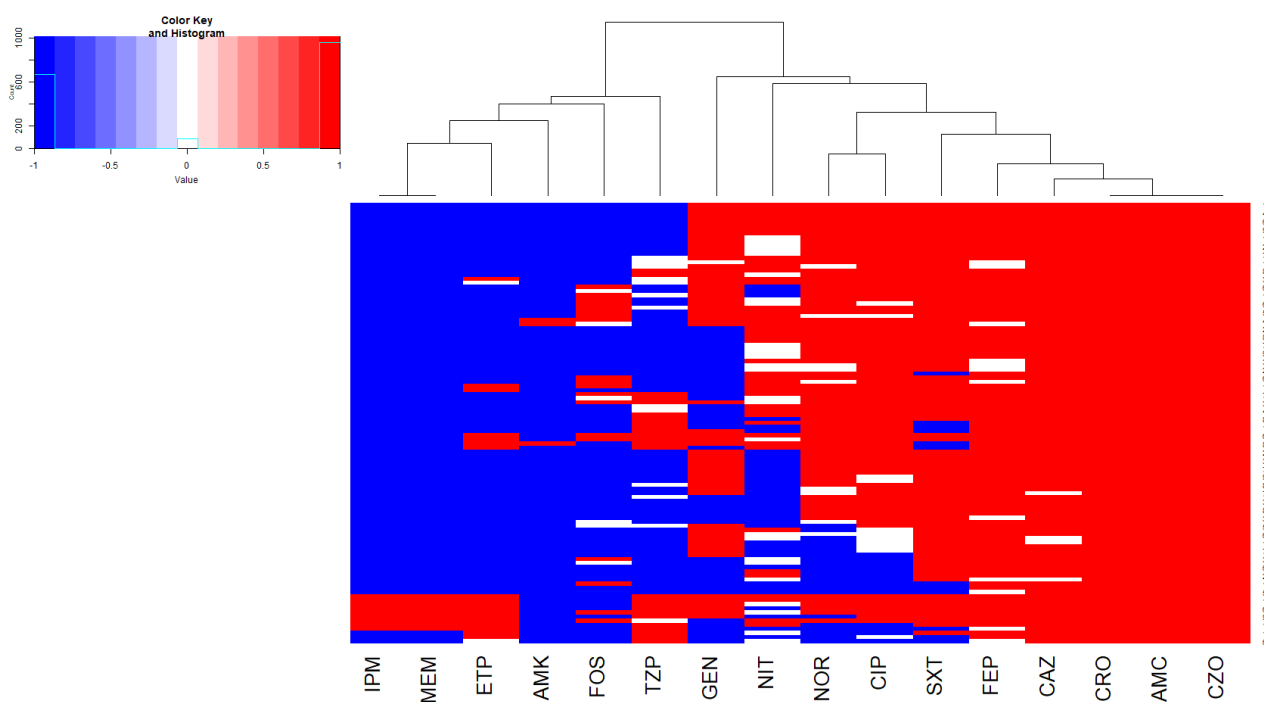
*Análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* En rojo, aislamientos resistentes; blanco, aislamientos con resistencia intermedia y en azul, aislamientos susceptibles. Cefepima (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ceftriaxona (CRO), Amikacina (AMK), Piperacilina/tazobactam (TZP), Nitrofurantoina (NIT), Cefazolina (CZO), Fosfomicina (FOS), Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), Gentamicina (GEN), Ciprofloxacino (CIP), Norfloxacino (NOR) y Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT).

## Figura 8

*Análisis de conglomerados jerárquico de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos en aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE positivas causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* En rojo, aislamientos resistentes; blanco, aislamientos con resistencia intermedia y en azul, aislamientos susceptibles. Cefepima (FEP), Ceftazidima (CAZ), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ceftriaxona (CRO), Amikacina (AMK), Piperacilina/tazobactam (TZP), Nitrofurantoina (NIT), Cefazolina (CZO), Fosfomicina (FOS), Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), Gentamicina (GEN), Ciprofloxacino (CIP), Norfloxacino (NOR) y Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT).

#### **4.13. Índice de Resistencia Múltiple a Antibióticos (IRMA) en Aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* Causantes de Infección Urinaria en Pacientes con Cáncer según el Fenotipo BLEE**

Las figuras 9-12 muestra que la frecuencia de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* según el fenotipo BLEE y el IRMA.

Para los aislamientos de *E. coli* BLEE positivas, el índice IRMA tuvo un rango de 0.25 a 0.94, indicando que el 100 % de los aislamientos proceden de ambientes de riesgo con alta presión selectiva. La mediana de IRMA para este grupo fue de 0.5, indicando que en promedio los aislamiento fueron resistentes al 50 % de los antibióticos evaluados.

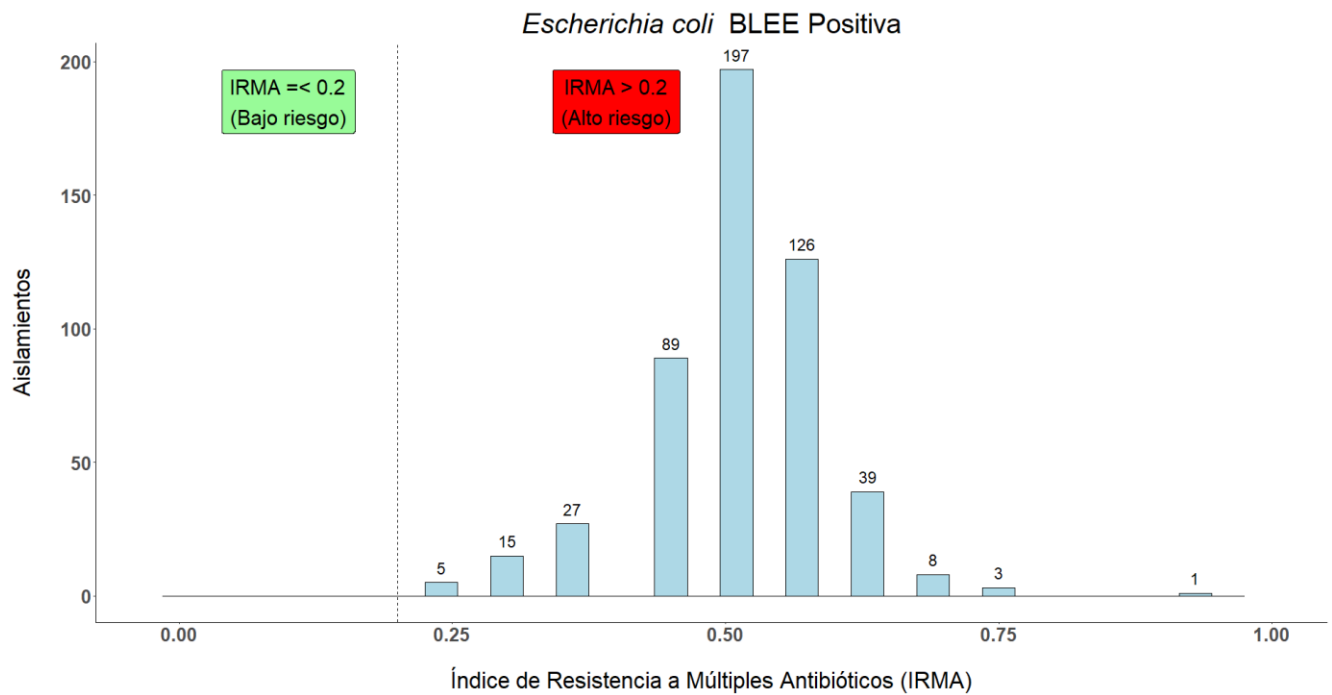
Para los aislamientos de *E. coli* BLEE negativa, el índice IRMA tuvo un rango de 0 a 0.5, mostrando que 73 de las 498 aislamientos (14.7 %) proceden de ambientes de riesgo. La mediana de IRMA para este grupo fue 0.125, indicando que el 12.5 % de los aislamientos proceden de ambientes de riesgo.

Para los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE positivas, el índice IRMA tuvo un rango de 0.25 a 0.875, indicando que el 100 % de los aislamientos proceden de ambientes de riesgo con alta presión selectiva. La mediana de IRMA para este grupo fue 0.56.

Para los aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativo, el índice IRMA tuvo un rango 0 a 0.438 y una mediana de 0.0625. Para este grupo 10 de 49 aislamientos (20.4 %) proceden de ambientes de riesgo.

## Figura 9

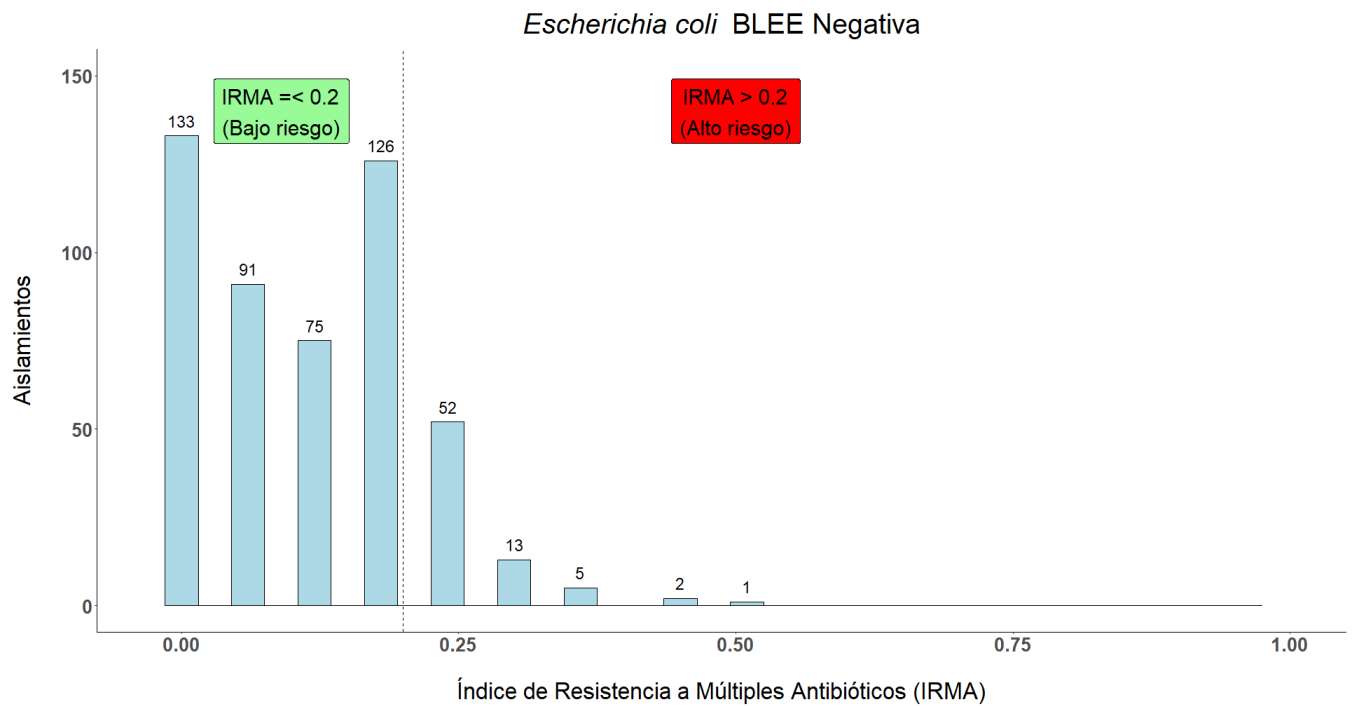
*Índice de Resistencia a Múltiples Antibióticos (IRMA) en aislamientos de E. coli BLEE positiva causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* Las bacterias que tienen un índice IRMA > 0.2 se originan en una fuente de alto riesgo donde se usan varios antibióticos. La línea punteada indica el punto de corte de IRMA.

**Figura 10**

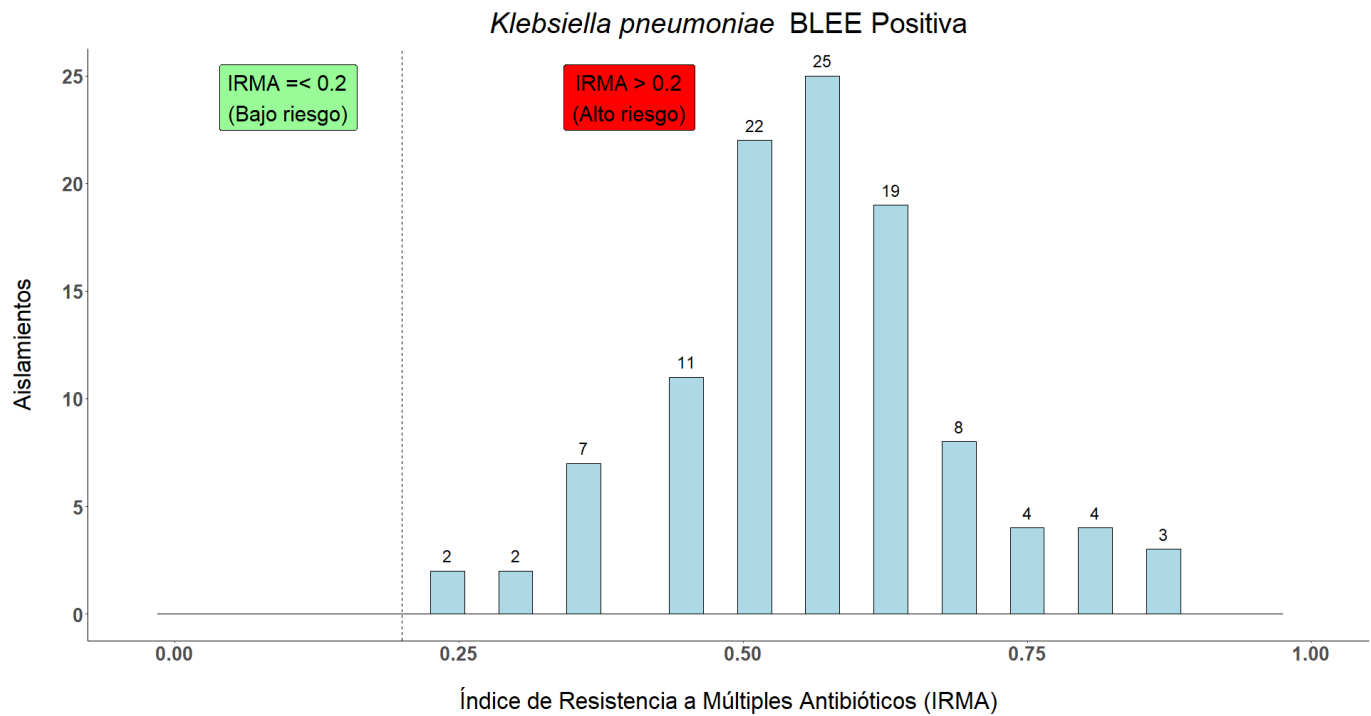
*Índice de Resistencia a Múltiples Antibióticos (IRMA) en aislamientos de E. coli BLEE negativa causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* Las bacterias que tienen un índice IRMA > 0.2 se originan en una fuente de alto riesgo donde se usan varios antibióticos. La línea punteada indica el punto de corte de IRMA.

**Figura 11**

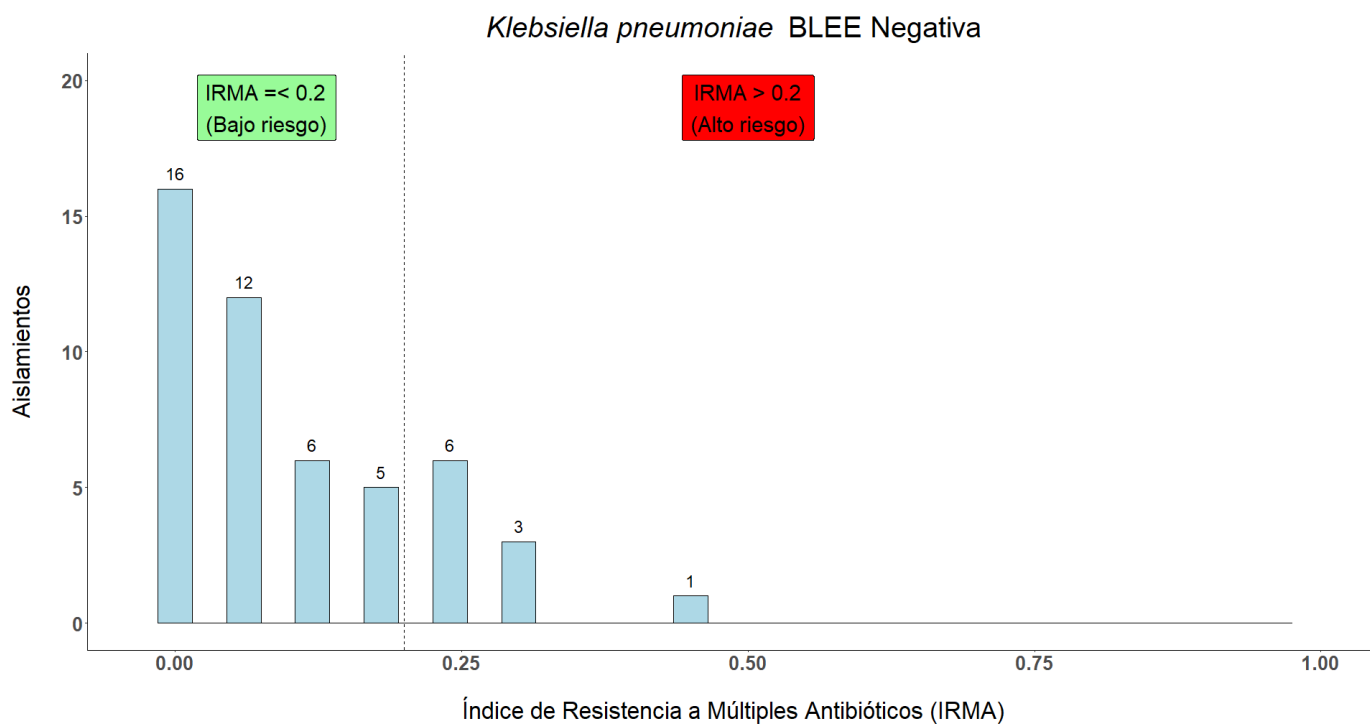
*Índice de Resistencia a Múltiples Antibióticos (IRMA) en aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE positiva causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* Las bacterias que tienen un índice IRMA > 0.2 se originan en una fuente de alto riesgo donde se usan varios antibióticos. La línea punteada indica el punto de corte de IRMA.

**Figura 12**

*Índice de Resistencia a Múltiples Antibióticos (IRMA) en aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE negativa causantes de infección urinaria en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, periodo 2017 - 2018 (Lima-Perú).*



*Nota.* Las bacterias que tienen un índice IRMA > 0.2 se originan en una fuente de alto riesgo donde se usan varios antibióticos. La línea punteada indica el punto de corte de IRMA.

## V. Discusión de resultados

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan un importante problema de salud pública, siendo las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad (Sivick & Mobley, 2010). Se estima que cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos un caso de ITU durante su vida adulta (Foxman, s.f.). Las ITU se asocia con altas tasas de recurrencia y, sin un manejo adecuado con antibiótico, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte (Suárez et al., 2005). En pacientes con cáncer, inmunocomprometidos, la infección del tracto urinario (ITU) es una de las principales causas de fiebre y morbilidad (Parikh & Bhat, 2015). Con respecto a las infecciones urinarias en pacientes con cáncer Grasa y col. (2004) indican: “Las consultas en urgencias por motivos urológicos son relativamente frecuentes en el paciente oncológico en general, no siendo exclusiva su incidencia en pacientes afectos de neoplasias del aparato uro-genital” (Grasa et al., 2004). En pacientes oncológicos y no-oncológicos las infecciones de las vías urinarias está asociada a la presencia de bacilos Gram negativos, siendo *E. coli* el microorganismo aislado con mayor frecuencia (Flores-Mireles et al., 2015; Grasa et al., 2004). En el presente estudio *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron analizados por ser los microorganismos con una mayor frecuencia de aislamiento en muestras de orina de pacientes con cáncer en el Laboratorio de Microbiología del INEN.

Los pacientes con cáncer del presente estudio, tienen una frecuencia de ITU causadas por *E. coli* caracterizada por ser mayor en mujeres en comparación con los varones. Este patrón es similar al observado en pacientes no oncológicos de la comunidad. Sin embargo, las ITU causadas por *K. pneumoniae* en la muestra de estudio tiene una inversión de las frecuencias siendo los varones los más afectados, aunque la diferencia porcentual no es tan

amplia como las ITU causadas por *E. coli*. Dado que la mayoría de las ITU por *Klebsiella* spp. son infecciones nosocomiales asociadas al uso del catéter esto puede generar un riesgo de infección casi similar entre hombres y mujeres (Stahlhut et al., 2012). Esto podría estar relacionado con la alta frecuencia de cáncer de próstata que se reporta en varones con respecto al total de tipos de cáncer, siendo este tipo de cáncer frecuente en el uso de catéter y por lo tanto podría condicionar a los pacientes a una infección por *K. pneumoniae* (Luna-Abanto & Payet, 2019).

En el presente estudio se incluyó la edad como una variable importante considerando que las UTI son diagnosticadas con mayor frecuencia en los adultos mayores (Rowe & Juthani-Mehta, 2013). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un hombre o mujer que sobrepasa los 60 años se considera de la tercera edad. Los datos del presente estudio muestran que las mujeres con cáncer tienen una distribución de la edad con una mediana por debajo de los 60 años, mientras que los varones han tenido una mediana de edad superior a los 60 años. Es importante resaltar que a partir de los 50 años se incrementa la frecuencia de problemas de salud asociados a la próstata (cáncer e hiperplasia), lo cual como se ha indicado previamente puede asociarse al uso de catéter generando un riesgo para una ITU (Pow-Sang & Huamán, s. f.).

El tratamiento de infecciones en pacientes con cáncer generalmente consiste en dos estrategias: (1) terapia empírica al inicio de la fiebre cuando una infección es probable o sospechada como la causa de la fiebre, y (2) terapia dirigida o específica, cuando una infección ha sido documentada y datos microbiológicos son disponibles (Rolston, 2009). El uso de antibióticos en pacientes con cáncer es frecuente y prolongado, y muchos centros de tratamiento del cáncer han reportado tasas crecientes de resistencia entre los patógenos

bacterianos (Rolston, 2005). La aparición de resistencia a los antimicrobianos entre pacientes con cáncer afecta no solo la decisión de la terapia antibiótica empírica inicial, sino también la elección de la terapia dirigida una vez que se aísla el patógeno (Gudiol & Carratalà, 2014). Una alta frecuencia de aislamientos BLEE positivos ha caracterizado a los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* analizados en el presente estudio. Esta alta frecuencia de aislamientos BLEE positivos, concuerda con un estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (2015) en pacientes ambulatorios con ITU por *E. coli* donde se observó una frecuencia de aislamientos productores de BLEE del 41% (Castillo-Tokumori et al., 2017). Sin embargo, cada hospital puede mostrar una frecuencia de aislamientos BLEE diferente asociado al uso de antibióticos tal como lo ha mostrado Marcos-Carbajal y col., en un estudio analizando aislamientos de *E. coli* uropatógenas aisladas de diferentes hospitales del Perú (Marcos-Carbajal et al., s. f.). El uso intensivo de cefalosporinas de tercera generación ha sido asociado a la presencia de bacterias fenotipo BLEE positivo (Rahal, 1998). Esta asociación ha sido mostrada en estudios de intervención dirigidos a reducir el uso de cefalosporinas, que han derivado en la reducción de la incidencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE (Avilés et al., s.f.).

Aunque las infecciones por BLEE pueden ocurrir a todas las edades, a menudo se ha observado su predominio en pacientes de mayor edad. De hecho, aunque varios autores informaron que la edad mayor de 65 años es un factor predictivo de infección por BLEE, otros no lo han confirmado (Bouassida et al., 2016; Ena et al., 2006; Yang et al., 2010). En el presente estudio en pacientes con cáncer, no se ha encontrado evidencia que pueda indicar que los aislamientos de *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE positivo sean más frecuentes en el grupo de mayores de 65 años.

El presente estudio en pacientes con cáncer ha mostrado que el fenotipo BLEE positivo en *E. coli* y *K. pneumoniae* se observa con mayor frecuencia en los varones. Al-Garni y col., no encuentran asociación entre género y aislamientos de *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE positivos, siendo para este investigar un factor de riesgo importante la presencia de diabetes (Al-Garni et al., 2018). El sexo masculino ha sido identificado como factor de riesgo para la colonización intestinal por BLEE, que impacto pueda tener esta condición en las infecciones urinarias es un tema aun por explorar (Ben-Ami et al., s.f.; Díaz-Agero Pérez et al., 2019).

En el Perú, las instituciones de salud tienen definidos protocolos para el tratamiento de una infección urinaria bajas no complicada. Así por ejemplo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), el manejo empírico de una cistitis aguda donde no haya sospecha de una infección por un microorganismo productor de BLEE puede ser tratada con Nitrofurantoina o Cefalexima/Cefuroxima (Ministerio de Salud, 2015). En esta misma guía se indica ante la sospecha de una infección por microorganismos productores de BLEE el uso de Nitrofurantoina, Fosfomicina o Amoxicilina / Acido Clavulánico. Los resultados obtenidos en el presente estudio en pacientes con cáncer muestran que los aislamientos *E. coli* causantes de ITU muestran una importante susceptibilidad a Nitrofurantoina aun en aislamientos productoras de BLEE. Estos resultados tienen concordancia con los resultados indicados por Tasbakan y col. (Tasbakan et al., 2012). En el presente estudio, el efecto antibacteriano de la Nitrofurantoina ha disminuido de manera notable cuando se evalúa en *K. pneumoniae*, un resultado que guarda concordancia con los resultados indicados por Şay Coşkun (Şay Coşkun, 2019). Los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivos y negativos causantes de ITU en pacientes con cáncer, muestran una importante

susceptibilidad a la Fosfomicina, la cual se muestra estable en el periodo de estudio. Este resultado justifica lo indicado en la guía del HNCH y también lo indicado por la “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Infección del Tracto Urinario no Complicada” de ESSALUD (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI ), 2019). Aunque la guía del HNCH indica como un antibiótico de elección a la Amoxicilina / Acido Clavulánico frente a una ITU por microorganismos BLEE positivos, los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* del INEN muestra una frecuencia de resistencia del 100 %, lo cual descarta el uso de este antibiótico. En la guía de ESSALUD no se incluye a Amoxicilina / Acido Clavulánico como una alternativa para el manejo de ITU causadas por microorganismo BLEE positivos.

El Índice de Resistencia Múltiple a Antibióticos (MARI) para los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* uropatógenas del INEN muestra que ninguna ha sido pan-resistente pero que hay un entorno de alta presión selectiva hacia microorganismos cada vez más resistentes.

El uso excesivo o inapropiado de antibióticos en el tratamiento de las infecciones urinarias es responsable de la aparición y propagación de bacterias urinarias resistentes a múltiples fármacos (El Bouamri et al., 2015). Los microorganismos uropatógenos resistentes a múltiples fármacos se están convirtiendo en una amenaza en expansión para la salud pública, ya que los miembros de la familia Enterobacteriaceae adquieren cada vez más  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como cefotaximasas (CTX-M) y oxacilinasas (OXA),  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC y carbapenemasas (Flores-Mireles et al., 2015).

La mayoría de los factores de riesgo de resistencia a los antimicrobianos se han identificado en la población general no inmunodeprimida; sin embargo, los investigadores

que han investigado estos factores de riesgo en pacientes inmunocomprometidos con cáncer han encontrado que son similares en ambas poblaciones (Gudiol & Carratalà, 2014).

En muchos países, las infecciones urinarias se trataban comúnmente con fluoroquinolonas, lo que ha resultado en un aumento rápido de la prevalencia de resistencia a quinolona en *E. coli* (Blaettler et al., 2009). En el presente estudio se ha observado un alto nivel de resistencia a quinolonas en *E. coli* y *K. pneumoniae*, los aislamientos BLEE positivo han mostrado un incremento adicional en la resistencia a quinolonas en relación a aquellas BLEE negativas. Diagbouga y col. (2016) reportaron la presencia de aislamientos de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE resistentes a las quinolonas (ácido nalidíxico y ciprofloxacina), doxiciclina y trimetoprim-sulfametoxazol y también en menor medida a gentamicina y cloranfenicol (Diagbouga et al., 2016).

La alta prevalencia de resistencia a múltiples fármacos indica una grave necesidad de vigilancia local amplia de resistencia a los antimicrobianos y planificación de intervenciones efectivas para reducir la resistencia a múltiples fármacos en dichos patógenos (Sandhu et al., 2016).

En las bacterias Gram negativas, la resistencia a la Fosfomicina puede conferirse por diferentes mecanismos que incluyen: (i) defectos en los transportadores a través de la membrana citoplasmática, (ii) sustitución de aminoácidos en el sitio activo de la enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-0-enolpiruvil transferasa (MurA) que disminuye la afinidad de unión a la Fosfomicina, y (iii) producción de la enzima inactivadora de Fosfomicina, FosA (Falagas et al., 2016). Se ha demostrado que la Fosfomicina tiene ventajas en el tratamiento de las infecciones urinarias debido a su alta concentración en el tracto urinario, que excede los 2.000 mg/L después de la administración inicial y permanece en niveles altos durante un

período prolongado (durante 24 horas). Sin embargo, la Fosfomicina no es sugerida para pielonefritis o pacientes hospitalizados con bacteriemia debido a concentraciones inadecuadas dentro del torrente sanguíneo (Raz, 2012).

Para la vigilancia de la resistencia a los antibióticos, los datos básicos esenciales son generados por laboratorios de microbiología que rutinariamente identifican y determinan la susceptibilidad o resistencia de las bacterias aisladas de las muestras clínicas. Estos resultados se almacenan en el sistema informático de laboratorio y, si se accede a ellos, se recogen y se analizan, pueden informar sobre el grado de resistencia a los antibióticos que se observa en especies bacterianas o aislados de diferentes tipos de infección. Los cambios o variaciones en la resistencia a los antibióticos, ya sea geográficamente o con el tiempo, también se pueden controlar (Johnson, 2015).

La vigilancia de la resistencia a los antibióticos desempeña un papel importante en el tratamiento hospitalario al proporcionar datos que influyen en la toma de decisiones clínicas, particularmente la elección de antibióticos para ser utilizados tanto para el tratamiento empírico de pacientes con sospecha de infecciones como para la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infección (Johnson, 2015).

Es indispensable continuar implementando e intensificando estrategias que disminuyan la presión selectiva mediante el uso racional de antibióticos, de escalamiento de antimicrobianos (reducción del uso de antimicrobianos de amplio espectro, disminución del número de antibacterianos y menor duración de la terapia) y reforzar los programas para la prevención de infecciones nosocomiales (Arancibia, 2019; Velázquez-Acosta et al., 2016). Por ejemplo, en Australia, se recomienda reservar la Fosfomicina para el tratamiento de la infección urinaria no complicada en pacientes cuando los medicamentos estándar de primera

línea no son una opción. Parte de la lógica detrás de esto es minimizar la aparición de resistencia y prolongar la utilidad de la Fosfomicina para pacientes sin opciones alternativas (Gardiner et al., 2019).

## VI. Conclusiones

- 6.1. En pacientes con cáncer del INEN se ha observado una alta frecuencia de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) causantes de infección urinaria.
- 6.2. En pacientes con cáncer del INEN se ha observado que los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se encuentran con mayor frecuencia en los varones.
- 6.3. En pacientes con cáncer del INEN no se ha observado una evidencia que relacione la edad con los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE
- 6.4. Aunque el fenotipo BLEE positivo también ejerce un impacto sobre la susceptibilidad a Fosfomicina, este antibiótico aún conserva una importante actividad sobre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivo preservando el uso de antibióticos de mayor potencia para situación de mayor complejidad.
- 6.5. En aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE las quinolonas y SXT muestran una preocupante disminución de su efecto antimicrobiano, indicando que la Fosfomicina es una alternativa en el manejo de ITU.
- 6.6. Las cefalosporinas de tercera generación carecerían de utilidad clínica frente a aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE.
- 6.7. El INEN es un entorno de alta presión selectiva que genera aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a antibióticos asociados a ITU.

## **VII. Recomendaciones**

- 7.1. Realizar un estudio retrospectivo de la frecuencia de uso de cefalosporinas de tercera generación en pacientes con cáncer tanto hospitalizados como ambulatorio a fin de establecer la dinámica de la aparición de aislamientos BLEE positivos.
- 7.2. Realizar un estudio de la prevalencia de infecciones por microorganismos BLEE positivos en pacientes con cáncer.
- 7.3. Incorporar herramientas de biología molecular a fin de realizar estudios de epidemiología molecular que permitan hacer un seguimiento de las fuentes de origen de la dispersión de microorganismos BLEE positivos en pacientes con cáncer.

## VIII. Referencias

- Aguilar, M. D. (2017). Nuevas aportaciones de Fosfomicina frente a *Pseudomonas aeruginosa*: Caracterización fenotípica y molecular de la resistencia, asociaciones antibióticas y modelos de biopelículas. Universidad Complutense de Madrid.
- Al-Garni, S. M., Ghonaim, M. M., Ahmed, M. M. M., Al-Ghamdi, A. S., & Ganai, F. A. (2018). Risk factors and molecular features of extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria at southwest of Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 39(12), 1186-1194.
- Ana Ma García-Hernández, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres, Joaquín Ruiz, Genoveva Yagüe, José Antonio Herrero, & Joaquín Gómez. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (blee): Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*, 24(2), 57-66.
- Arancibia, J. M. (2019). Estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(2), 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.03.001>.
- Avilés, C., Betancour, P., Velasco, C. L., & Godoy, R. (s. f.). Por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas. *Rev Chilena Infectol*, 7.
- Babady, N. E. (2016). Laboratory Diagnosis of Infections in Cancer Patients: Challenges and Opportunities. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(11), 2635-2646. <https://doi.org/10.1128/JCM.00604-16>.
- Ben-Ami, R., Schwaber, M. J., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Giladi, M., Chmelnitsky, I., Leavitt, A., & Carmeli, Y. (2006). Influx of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae into the Hospital. *Clinical Infectious Diseases*, 42(7): 925-34.

- Blaettler, L., Mertz, D., Frei, R., Elzi, L., Widmer, A. F., Battegay, M., & Flückiger, U. (2009). Secular Trend and Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates in Switzerland 1997–2007. *Infection*, 37(6), 534-539. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8457-0>
- Bouassida, K., Jaidane, M., Bouallegue, O., Tlili, G., Naija, H., & Mosbah, A. T. (2016). Nosocomial urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase uropathogens: Prevalence, pathogens, risk factors, and strategies for infection control. *Canadian Urological Association Journal*, 10(3-4): E87–E93.
- Carroll, K. C., Glanz, B. D., Borek, A. P., Burger, C., Bhally, H. S., Henciak, S., & Flayhart, D. (2006). Evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(10), 3506-3509. <https://doi.org/10.1128/JCM.00994-06>
- Castillo-Tokumori, F., Irey-Salgado, C., & Málaga, G. (2017). Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: A case–control study. *International Journal of Infectious Diseases*, 55, 16-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.007>
- Croxatto, A., Prod'hom, G., & Greub, G. (2012). Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 380-407. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x>
- Custovic, A., Smajlovic, J., Hadzic, S., Ahmetagic, S., Tihic, N., & Hadzagic, H. (2014). Epidemiological Surveillance of Bacterial Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit. *Materia Socio Medica*, 26(1), 7. <https://doi.org/10.5455/msm.2014.26.7-11>.

- Cybulski, Z., Roszak, A., Talaga, Z., Grabiec, A., & Kaźmierska, J. (2005). Urinary tract infections in patients with malignant neoplasms of the genitourinary system. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 10(1), 23-26. [https://doi.org/10.1016/S1507-1367\(05\)71078-6](https://doi.org/10.1016/S1507-1367(05)71078-6).
- de Cueto, M., Hernández, J. R., López-Cerero, L., Morillo, C., & Pascual, Á. (2006). Actividad de Fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(10), 613-616. <https://doi.org/10.1157/13095372>.
- de Cueto, M., Lopez, L., Hernandez, J. R., Morillo, C., & Pascual, A. (2006). In Vitro Activity of Fosfomycin against Extended-Spectrum-  $\beta$ -Lactamase- Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Comparison of Susceptibility Testing Procedures. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(1), 368-370. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.368-370.2006>
- Diagbouga, S., Salah, F., Sadji, A., Dabire, A., Nadembega, C., Kere, A., Soubeiga, S., Ouattara, A., Zohoncon, T., Belemnegre, M., Karou, S., & Simporé, J. (2016). Detection of High Prevalence of TEM/SHV/CTX-M Genes in ESBL Producing and Multidrug Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella Oxytoca*. *JBR Journal of Clinical Diagnosis and Research*, 04(01). <https://doi.org/10.4172/2376-0311.1000130>
- Díaz-Agero Pérez, C., López-Fresneña, N., Rincon Carlavilla, A. L., Hernandez Garcia, M., Ruiz-Garbajosa, P., Aranaz-Andrés, J. M., Maechler, F., Gastmeier, P., Bonten, M. J. M., & Canton, R. (2019). Local prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae intestinal carriers at admission and co-expression of ESBL and OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*: A

- prevalence survey in a Spanish University Hospital. *BMJ Open*, 9(3), e024879.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024879>
- Dijkmans, A. C., Zacarías, N. V. O., Burggraaf, J., Mouton, J. W., Wilms, E., van Nieuwkoop, C., Touw, D. J., Stevens, J., & Kamerling, I. M. C. (2017). Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics*, 6(4), 24.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics6040024>
- Durán, L. (2018). Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(2), 213-221.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.01.002>
- Echevarría-Zarate, J., Aguilar, E. S., & Osoro-Plenge, F. (2006). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta médica peruana*, 23(1), 26-31.
- El Bouamri, M. C., Arsalane, L., El Kamouni, Y., & Zouhair, S. (2015). Antimicrobial susceptibility of urinary *Klebsiella pneumoniae* and the emergence of carbapenem-resistant strains: A retrospective study from a university hospital in Morocco, North Africa. *African Journal of Urology*, 21(1), 36-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.afju.2014.10.004>
- Ena, J., Arjona, F., Martínez-Peinado, C., del mar López-Perezagua, M., & Amador, C. (2006). Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology*, 68(6), 1169-1174.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1075>
- EUCAST: Clinical breakpoints. (s. f.). Recuperado 21 de septiembre de 2018, de [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

- Falagas, M. E., Giannopoulou, K. P., Kokolakis, G. N., & Rafailidis, P. I. (2008). Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 46(7), 1069-1077. <https://doi.org/10.1086/527442>
- Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Kapaskelis, A. M., & Karageorgopoulos, D. E. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(1), 43-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1)
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Samonis, G., & Vardakas, K. Z. (2016). Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 321-347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
- Farber, J., Moder, K.-A., Layer, F., Tammer, I., Konig, W., & Konig, B. (2008). Extended-Spectrum Beta-Lactamase Detection with Different Panels for Automated Susceptibility Testing and with a Chromogenic Medium. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(11), 3721-3727. <https://doi.org/10.1128/JCM.00777-08>
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269-284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Foxman, B. (2003). Epidemiology of Urinary Tract Infections: Incidence, Morbidity, and Economic Costs. *The American journal of medicine*, 113(1), 5-13.
- García, C., Astocondor, L., & Banda, C. (2012). Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta médica peruana*, 29(3), 163-169.

- Gardiner, B. J., Stewardson, A. J., Abbott, I. J., & Peleg, A. Y. (2019). Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: Old drugs for emerging problems. *Australian Prescriber*, 42(1), 14. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.002>
- Giancola, S. E., Mahoney, M. V., Hogan, M. D., Raux, B. R., McCoy, C., & Hirsch, E. B. (2017). Assessment of Fosfomicin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy*, 62(2), 100-104. <https://doi.org/10.1159/000449422>
- Grasa, V., Lainez, N., & Villafranca, E. (2004). Manejo urgente de las complicaciones urológicas en el paciente tumoral. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272004000600013>
- Gudiol, C., & Carratalà, J. (2014). Antibiotic resistance in cancer patients. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(8), 1003-1016. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.920253>
- Gunasekar Bhuvaneshwari. (2017). MULTIPLE ANTIBIOTIC RESISTANCE INDEXING OF NON- FERMENTING GRAM NEGATIVE BACILLI. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(6), 78. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i6.17717>
- Horii, T., Kimura, T., Sato, K., Shibayama, K., & Ohta, M. (1999). Emergence of Fosfomicin-Resistant Isolates of Shiga-Like Toxin-Producing *Escherichia coli* O26. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(4), 789-793. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.4.789>
- Horna Quintana, G., Silva Diaz, M., Vicente Taboada, W., & Tamariz Ortiz, J. (2012). Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de

- Enfermedades Neoplásicas. *Revista Medica Herediana*, 16(1), 39.  
<https://doi.org/10.20453/rmh.v16i1.862>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI ). (2019). Guía de práctica clínica para el manejo de la infección del tracto urinario no complicada (GPC N°25; p. 52). ESSALUD.
- Johnson, A. P. (2015). Surveillance of antibiotic resistance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1670), 20140080.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0080>
- Lifonzo-Mucha, S. J., Tamariz-Zamudio, P. E., & Champi-Merino, R. G. (2018). Sensibilidad a Fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 68.  
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3566>
- Luna-Abanto, J., & Payet, E. (2019). Importancia y estado actual de los registros de cáncer de base poblacional en Perú. *Revista Medica Herediana*, 30(2), 131-133.  
<https://doi.org/10.20453/rmh.v30i2.3558>
- Maldonado, N., Robledo, C., & Robledo, J. (2018). La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infectio*, 22(1), 35-45.  
<https://doi.org/10.22354/in.v0i0.703>
- Manickam, K., Karlowsky, J. A., Adam, H., Lagace-Wiens, P. R. S., Rendina, A., Pang, P., Murray, B.-L., & Alfa, M. J. (2013). CHROMagar Orientation Medium Reduces Urine Culture Workload. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(4), 1179-1183.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.02877-12>
- Marcos-Carbajal, P., Galarza-Pérez, M., Huancahuire-Vega, S., Otiniano-Trujillo, M., & Soto-Pastrana, J. (2020). Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana

de *Escherichia coli* uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en tres establecimientos privados de salud de Perú. *Biomédica*, 40, 139-147.

Matthews, P. C., Barrett, L. K., Warren, S., Stoesser, N., Snelling, M., Scarborough, M., & Jones, N. (2016). Oral fosfomicin for treatment of urinary tract infection: A retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 16(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1888-1>

Mazzulli, T. (2012). Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *The Canadian Journal of Urology*, 19(1), 42-48.

Ministerio de Salud. (2015). Guía de Práctica Clínica de Infección del Tracto Urinario (ITU).  
[http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2015/rd\\_104\\_2015.pdf](http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2015/rd_104_2015.pdf)

Neuner, E. A., Sekeres, J., Hall, G. S., & van Duin, D. (2012). Experience with Fosfomicin for Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 5744-5748.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00402-12>

Osundiya, O., Oladele, R., & Oduyebo, O. (2013). Multiple Antibiotic Resistance (MAR) indices of *Pseudomonas* and *Klebsiella* species isolates in Lagos University Teaching Hospital. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 14(3), 164-168. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v14i3.8>

Parikh, P., & Bhat, V. (2015). Urinary tract infection in cancer patients in a tertiary cancer setting in India: Microbial spectrum and antibiotic susceptibility pattern. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(S1), P221, 2047-2994-4-S1-P221.  
<https://doi.org/10.1186/2047-2994-4-S1-P221>

- Patel, R. (2015). MALDI-TOF MS for the Diagnosis of Infectious Diseases. *Clinical Chemistry*, 61(1), 100-111. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.221770>
- Perry, J. D., & Freydière, A. M. (2007). The application of chromogenic media in clinical microbiology: Application of chromogenic media. *Journal of Applied Microbiology*, 103(6), 2046-2055. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03442.x>
- Pow-Sang, M., & Huamán, M. A. (2013). Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 30, 124-128..
- Prakash, V., Lewis, J. S., Herrera, M. L., Wickes, B. L., & Jorgensen, J. H. (2009). Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing CTX-M Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(3), 1278-1280. <https://doi.org/10.1128/AAC.01519-08>
- Rahal, J. J. (1998). Class Restriction of Cephalosporin Use to Control Total Cephalosporin Resistance in Nosocomial Klebsiella. *JAMA*, 280(14), 1233. <https://doi.org/10.1001/jama.280.14.1233>
- Raz, R. (2012). Fosfomycin: An old—new antibiotic. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(1), 4-7. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x>
- Riaz, S., Faisal, M., & Hasnain, S. (2011). Antibiotic susceptibility pattern and multiple antibiotic resistances (MAR) calculation of extended spectrum  $\beta$ - lactamase (ESBL) producing Escherichia coli and Klebsiella species in Pakistan. *African Journal of Biotechnology*, 10(33), 6325-6331.
- Roberto Hernández Sampier, Carlos Fernández Collado, & María del Pilar Baptista Lucio. (2010). *Metodología de la investigación* (5.a ed.). McGraw-Hill / Interamericana Editores, S.A. DE C.V.

- Rolston, K. V. I. (2005). Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, 40 (Supplement\_4), S246-S252. <https://doi.org/10.1086/427331>
- Rolston, K. V. I. (2009). New antimicrobial agents for the treatment of bacterial infections in cancer patients. *Hematological Oncology*, 27(3), 107-114. <https://doi.org/10.1002/hon.898>
- Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). *Modern epidemiology* (3rd ed., thoroughly rev. and updated). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. (2013). Urinary tract infection in older adults. *Aging Health*, 9(5), 519-528. <https://doi.org/10.2217/ahe.13.38>
- Sandhu, R., Dahiya, S., & Sayal, P. (2016). Evaluation of multiple antibiotic resistance (MAR) index and Doxycycline susceptibility of *Acinetobacter* species among inpatients. *Indian Journal of Microbiology Research*, 3(3), 299. <https://doi.org/10.5958/2394-5478.2016.00064.9>
- Sanguinetti, M., Posteraro, B., Spanu, T., Ciccaglione, D., Romano, L., Fiori, B., Nicoletti, G., Zanetti, S., & Fadda, G. (2003). Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae from Italy by the BD Phoenix Extended-Spectrum -Lactamase Detection Method. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(4), 1463-1468. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1463-1468.2003>
- Şay Coşkun, U. S. (2019). Üriner Sistem İnfeksiyonlarına neden Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Fosfomisin ve Nitrofurantoine Duyarlılıkları. *Journal of Contemporary Medicine*. <https://doi.org/10.16899/gopctd.450476>

- See, I., Freifeld, A. G., & Magill, S. S. (2016). Causative Organisms and Associated Antimicrobial Resistance in Healthcare-Associated, Central Line-Associated Bloodstream Infections From Oncology Settings, 2009–2012. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), 1203-1209. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw113>
- Sivick, K. E., & Mobley, H. L. T. (2010). Waging War against Uropathogenic *Escherichia coli*: Winning Back the Urinary Tract. *Infection and Immunity*, 78(2), 568-585. <https://doi.org/10.1128/IAI.01000-09>
- Snyder, J. W., Munier, G. K., & Johnson, C. L. (2008). Direct Comparison of the BD Phoenix System with the MicroScan WalkAway System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Enterobacteriaceae and Nonfermentative Gram-Negative Organisms. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(7), 2327-2333. <https://doi.org/10.1128/JCM.00075-08>
- Stahlhut, S. G., Struve, C., Krogfelt, K. A., & Reisner, A. (2012). Biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* on urethral catheters requires either type 1 or type 3 fimbriae. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 65(2), 350-359. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00965.x>
- Suárez, C. J., Lolans, K., Villegas, M. V., & Quinn, J. P. (2005). Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 3(6), 915-922. <https://doi.org/10.1586/14787210.3.6.915>
- Tasbakan, M. I., Pullukcu, H., Sipahi, O. R., Yamazhan, T., & Ulusoy, S. (2012). Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *International Journal of*

- Antimicrobial Agents, 40(6), 554-556. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
- Valdez Fernandez-Baca, L. M. (2017). Escherichia coli productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes. Revista Medica Herediana, 28(3), 139. <https://doi.org/10.20453/rmh.v28i3.3179>
- Velázquez-Acosta, C., Cornejo-Juárez, P., & Volkow-Fernández, P. (2016). Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico:seguimiento a diez años. SALUD PÚBLICA DE MÉXICO, 446-452. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i4.8025>
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. Pharmacy and Therapeutics, 40(4), 277-283.
- Weinstein, M. P. (2018). M100-performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Yang, Y.-S., Ku, C.-H., Lin, J.-C., Shang, S.-T., Chiu, C.-H., Yeh, K.-M., Lin, C.-C., & Chang, F.-Y. (2010). Impact of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae on the Outcome of Community-onset Bacteremic Urinary Tract Infections. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 43(3), 194-199. [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60031-X](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60031-X)

## IX. Anexos

### Anexo A

#### Definición de términos

- **Betalactamasas:** son enzimas capaces de inactivar los antibióticos de la familia betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos).
- **Carbapenemasas:** Las Enterobacterias productoras de carbapenemasas (KPC) son bacterias que tienen la capacidad de producir enzimas que llevan este nombre (carbapenemasas) que les dan la posibilidad de destruir muchos tipos de antibióticos, haciendo que la bacteria tenga mayor resistencia.
- **Resistencia intrínseca:** La resistencia antibiótica es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. La resistencia se produce naturalmente por selección natural a través de mutaciones producidas por azar.
- **Resistencia múltiple o multirresistencia:** Se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos o tipos de antimicrobianos distintos.
- **Resistencia cruzada:** son aquellas que han desarrollado métodos de supervivencia eficaces frente a distintos tipos de moléculas antimicrobianas con uno o varios mecanismos de acción similares.
- **In vitro:** se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.
- **Antimicrobiano:** es una sustancia que elimina microorganismos o inhibe su crecimiento, tales como bacterias, hongos o parásitos.

- Bacteriuria asintomática: Se refiere a la presencia significativa de la cantidad de bacterias presentes en una muestra de orina, que fue colectada de un paciente sin síntomas de infección, el cual fue enviado al laboratorio para un cultivo de orina.
- ITU no complica: generalmente se define como las que ocurren en mujeres premenopáusicas sanas que tienen el riñón y las vías urinarias normales las ITU no complicadas incluyen infecciones del tracto superior (pielonefritis), como del tracto inferior (cistitis).
- ITU complicada: generalmente se desarrolla en pacientes con sistemas del tracto urinario que son estructural o funcionalmente anormales debido a factores intrínsecos o extrínsecos.

## Anexo B

### Ficha de recolección de datos

#### Ficha de recolección de datos N° 001

##### 1. Datos del Proyecto

Proyecto: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_

Fecha de recolección de datos: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

##### 2. Datos del paciente

HC: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Tipo de atención médica: \_\_\_\_\_

##### 3. Datos del microorganismo en la muestra de orina

Fecha de muestra: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Código de la muestra: \_\_\_\_\_

Microorganismo: \_\_\_\_\_

BLEE: \_\_\_\_\_ Comentario: \_\_\_\_\_

##### 4. Susceptibilidad antibiótica

AMC	___	CIP	___	ETP	___	IPM	___	NOR	___
AMK	___	CLC	___	FEP	___	KPC	___	SXT	___
AMP	___	CRO	___	FOS	___	LVX	___	TCY	___
CAZ	___	CXM	___	FOX	___	MEM	___	TGC	___
CIM	___	CZO	___	GEN	___	NIT	___	TZP	___