

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Nivel de resistencia a Colistina y mecanismo moleculares subyacentes en cepas de
Klebsiella Pneumoniae del instituto nacional materno perinatal de Lima

Tesis para optar el título profesional de:
Médico – Cirujano

Presentado por:

Andrea Naomi Matsuoka Salazar

Y

Marina Esperanza Vargas Antonio

Asesor:

Maria Jesus Pons Casellas

Lima – Perú

2020



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 06 de febrero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. OSCAR GUILLERMO FLORES FLORES
Integrante: MC. JUAN JESUS HUACCHO ROJAS
Integrante: Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

NIVEL DE RESISTENCIA A COLISTINA Y MECANISMO MOLECULARES SUBYACENTES EN CEPAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL DE LIMA

Presentada por el bachiller:

- ANDREA NAOMI MATSUOKA SALAZAR
- MARINA ESPERANZA VARGAS ANTONIO

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

Asesorado por:

- Dra. MARIA JESUS PONS CASELLAS

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime (X) por mayoría simple () calificar a:


Integrante 1: ANDREA NAOMI MATSUOKA SALAZAR	Nota (Escrito) /6 <i>diez</i>
Aprobado () Aprobado – Muy buena (X)	Aprobado – Sobresaliente () Desaprobado ()

Integrante 1: MARINA ESPERANZA VARGAS ANTONIO	Nota (Escrito) /6 <i>diez</i>
Aprobado () Aprobado – Muy buena (X)	Aprobado – Sobresaliente () Desaprobado ()


Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Presidente del Jurado
Mg. OSCAR GUILLERMO FLORES FLORES



Miembro del jurado
MC. JUAN JESUS HUACCHO ROJAS



Miembro del Jurado
Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA



Asesor
Dra. MARIA JESUS PONS CASELLAS

T. / (51) 610 6400
opción 2
www.cientifica.edu.pe

Campus
Panamericana Sur
Km 19 - Lima 42

NIVEL DE RESISTENCIA A COLISTINA Y MECANISMO MOLECULARES
SUBYACENTES EN CEPAS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* DEL INSTITUTO
NACIONAL MATERNO PERINATAL DE LIMA

Naomi Matsuoka¹, Marina Vargas¹, Bárbara Ymaña¹ Gabriela Soza², Maria J Pons¹

RESUMEN

Objetivo: Establecer los niveles la resistencia a colistina y los mecanismos moleculares de las cepas pertenecientes a *Klebsiella Pneumoniae* aisladas durante el período 2015-2018 en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

Material y métodos: Se analizó los niveles de sensibilidad mediante difusión en disco, y para colistina mediante microdilución. La presencia de los determinantes genéticos a carbapenems y colistina (*mcr*) se determinaron por PCR y se estableció la relación clonal por la técnica de electroforesis de campo pulsado (PFGE).

Resultados: Se aislaron 36 cepas de *K. pneumoniae* multidrogoresistentes, 5 (13.8%) de todas las cepas, pertenecientes a 4 grupos clonales diferentes. Se encontró una cepa positiva a *blaKPC* resistente a carbapenems, y no se detectó genes plasmídicos asociados a la resistencia a colistina. Los niveles de resistencia al resto de antimicrobianos testados fueron elevados a todos, a excepción de amikacina (13.9%).

Conclusión: Los resultados del estudio destacan la presencia de cepas resistentes a colistina, situación preocupante al ser parte de las últimas alternativas de tratamiento disponibles para las infecciones causadas por patógenos multiresistentes a los antimicrobianos. Es realmente urgente establecer sistemas de vigilancia epidemiológica en los centros hospitalarios del país.

Palabras clave: colistina, resistencia antibiótica, *klebsiella pneumoniae*.

1. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
2. Hospital Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú

ABSTRACT

Introducción: La colistina, conocida como colistimetato de sodio, es un antimicrobiano considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de máxima prioridad para tratar infecciones causadas por *Klebsiella* resistente a los carbapenems. Su resistencia se asocia a mutaciones puntuales y la presencia de genes plasmídicos que facilita su diseminación. El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de resistencia a colistina en cepas de *K.pneumoniae* multidrogoresistentes aisladas del Instituto Materno Perinatal de Lima, Perú en el período 2015 - 2018.

Material y métodos: Se analizó los niveles de sensibilidad mediante difusión en disco, y para colistina mediante microdilución. La presencia de los determinantes genéticos a carbapenems y colistina (*mcr*) se determinaron por PCR y se estableció la relación clonal por la técnica de electroforesis de campo pulsado (PFGE).

Resultados: Se aislaron 36 cepas de *K. pneumoniae* multidrogoresistentes, 5 (13.8%) de todas las cepas, pertenecientes a 4 grupos clonales diferentes. Se encontró una cepa positiva a *blaKPC* resistente a carbapenems, y no se detectó genes plasmídicos asociados a la resistencia a colistina. Los niveles de resistencia al resto de antimicrobianos testados fueron elevados a todos, a excepción de amikacina (13.9%).

Conclusión: Los resultados del estudio destacan la presencia de cepas resistentes a colistina, situación preocupante al ser parte de las últimas alternativas de tratamiento disponibles para las infecciones causadas por patógenos multiresistentes a los antimicrobianos. Es realmente urgente establecer sistemas de vigilancia epidemiológica en los centros hospitalarios del país.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica continúa siendo una de las principales problemáticas en la salud a nivel mundial (1). De ahí que se han descrito mayores niveles de resistencia a antimicrobianos principalmente en países menos industrializados (2). América Latina no es ajena a esta problemática ya que existe una propagación creciente de bacterias resistentes que amenazan con el fallo a tratamientos de última instancia (3,4). Cada vez son más las bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos que han sido asociadas con las enfermedades infecciosas en humanos; *Klebsiella pneumoniae* es destacada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las bacterias multidrogoresistentes de alta prioridad para la investigación, especialmente la resistente a carbapenems, (1) debido a la capacidad que tiene *K. pneumoniae* de acumular y diseminar genes de resistencia a los antimicrobianos y de su gran capacidad de adaptación por su plasticidad genética y su elevada carga plasmídica y una amplia variabilidad del contenido de G+C (5).

Debido a la disminución de antimicrobianos efectivos para las infecciones multiresistentes, se considera las polimixinas (B y E, llamada también colistina) como los tratamientos de último recurso (6), especialmente en infecciones graves por *K. pneumoniae* resistente a los carbapenems. La colistina se utiliza a menudo en combinación con otros antibióticos, incluyendo tigeciclina, meropenem, gentamicina o fosfomicina para mejorar su efectividad. (7)

Desgraciadamente en los últimos años, la resistencia a colistina en *K. pneumoniae* está en aumento a nivel mundial (8)(9)(10). Los mecanismos de

resistencia se dan principalmente a través de modificaciones a nivel de la integralidad de la membrana celular y afecta el anclaje de la bacteria, ya sea a nivel del lipopolisacárido (LPS) o por alteración iónica de la misma membrana (por cambios en el Mg^{+} y Ca^{++}) (11). Estas modificaciones se pueden dar tanto por la presencia de mutaciones en genes cromosomales, como en genes de resistencia móviles transmitidos a través de plásmidos, como es el caso del gen *mcr* (12).

Aún son pocos los estudios que han evaluado la prevalencia de los mecanismos moleculares de esta resistencia y su relevancia clínica en Perú, asimismo la Organización Panamericana de Salud (OPS) realizó un reporte en el 2016 dando a conocer el aumento de la prevalencia de resistencia a este antimicrobiano (13) a partir de los primeros reportes de la presencia de gen *mcr-1* en el 2015. (12)

El objetivo del estudio pretende reportar los niveles de resistencia a colistina y sus mecanismos moleculares adyacentes en cepas de *K. pneumoniae* multidrogoresistentes aisladas durante el 2015-2018 en un hospital Materno-perinatal de Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de tipo transversal en el cual se analizaron las cepas aisladas de *K. pneumoniae* en las muestras biológicas (sangre, líquido cefalorraquídeo, aspirado bronquial, coprocultivos) obtenidas en los pacientes admitidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el período 2015-2018.

Población y muestra

Se incluyeron en el estudio un total de 36 aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* pertenecientes a diferentes pacientes. Estos aislados fueron seleccionados de una colección de bacterias del Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima. El personal del INMP guardaba las cepas de *Klebsiella* de forma aleatoria para realizar trabajos de investigación, incluyendo los aislados que presentasen un perfil de sensibilidad MDR mediante pruebas de difusión en disco. La información disponible de cada aislado fue el tipo de muestra y año, no pudiendo disponer de la información clínica más detallada. El período de recolección de los aislados fue comprendido entre el año 2015 y 2018.

Análisis de la sensibilidad a antimicrobianos

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana fueron realizadas mediante pruebas de difusión en disco (cotrimoxazole, ceftazidime, cefotaxima, meropenem, imipenem, piperacilina/tazobactam, cloranfenicol, amoxicilina más ácido clavulánico, aztreonam, gentamicina, ciprofloxacino, levofloxacino, nitrofurantoina, amikacina y aztreonam). Esta categoría de resistencia fue interpretada de acuerdo a la guía de la Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) (14). La cepa de ATCC 25922 de *Escherichia coli* fue usada como control. La evaluación para la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) se evaluó mediante el test de sinergia de doble disco (14).

El screening de la resistencia a colistina se realizó la prueba de agar-spot; los aislamientos positivos se evaluaron mediante la técnica de microdilución para la

determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para este antimicrobiano (15).

Se utilizó la definición de MDR, no susceptible a al menos un agente antimicrobiano de tres grupos de antimicrobianos no relacionados entre ellos (16).

Evaluación Clonalidad

Para definir la clonalidad entre las cepas de *K.pneumoniae* del estudio, se utilizó la técnica de la electroforesis de campo pulsado (PFGE) descrita anteriormente (17)(18). Brevemente, se digirieron los genomas bacterianos con el enzima de restricción XbaI. Se colocaron en el gel para electroforesis bajo las condiciones (6,0 V / cm y un tiempo inicial de 5 s a un tiempo final de 35 s a 14 °C) durante 24 h. Se analizaron los perfiles del gel obtenidos para el análisis de los diferentes clones presentes, definiendo con un nivel de identidad del 100% como cepas pertenecientes a un mismo clon y las que presenten una identidad >80% se consideraron como clonalmente relacionadas (18).

Análisis de mecanismo moleculares a carbapenems y colistina

Las cepas que presentaban sensibilidad disminuida a los carbapenems, se estableció la presencia de genes codificantes de carbapenemasas mediante la prueba de PCR multiplex para los genes *blaKPC*, *blaOXA-48*, *blaVIM*, *blaIMP* y *blaNDM* (19). Para la presencia de genes plasmídicos de resistencia a colistina se realizó la PCR para la detección de los genes *mcr-1* a *mcr-5* descritos previamente (20).

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron en el presente estudio un total de 36 cepas de *K. pneumoniae* MDR confirmadas mediante la técnica de MALDI TOF. Según el origen de las muestras, 23 cepas (64%) fueron aisladas de hemocultivos, 9 (25%) de secreciones y 4 (11%) de coprocultivos.

Sensibilidad a antimicrobianos

Se reportaron unos niveles de resistencia bastante altos, destacando el 97% aislados con resistencia a cotrimoxazol. Referente a los beta-lactámicos, se ha encontrado 26 cepas (72%) resistentes a aztreonam, 23 cepas (64%) a ceftazidima y 32 (89%) a cefotaxime. También se encontraron valores elevados de resistencia en 24 cepas (67%) frente a gentamicina y 20 (56%) a amoxicilina/ácido clavulánico. El nivel de resistencia a quinolonas fue de 36% y 47% para levofloxacino y cirpofloxacino, respectivamente. Los niveles fueron cercanos al 25% para imipenem, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam y nitrofurantoina. Destacar que solo para amikacina el valor fue menor a 15%. (Figura 1). Analizando la presencia de BLEE, el 78% de las cepas resultaron positivos en la detección fenotípica mediante la técnica de sinergia en doble disco. (Figura 1)

De todas las cepas estudiadas, 5 cepas (13.8%) fueron resistentes a colistina en las cepas de todos los años, y 5 cepas de 15 (33.3%) en el 2018, con una CMI

superior a 2 mg/l, en un rango de 8mg/l a 64 mg/l y se aislaron de hemocultivos (3/5) y secreciones (2/5).

Análisis molecular carbapenems y colistina

De las cepas resistentes a carbapenems, se encontró la presencia de un gen *blaKPC*. Se detectó en una cepa aislada de coprocultivo (código K80, tabla 1)

Referente a las cepas resistentes a colistina, la PCR no mostró la presencia de ningún gen *mcr*.

Análisis de clonalidad

Según la información disponible del campo pulsado, se detectaron 16 pulsotipos diferentes. Se destaca la distribución espacio temporal de los pulsotipos (Tabla 1). Referente a las cepas resistentes a colistina, se observó que pertenecían a 4 clones diferentes según el análisis de PFGE y todas fueron encontradas en el año 2018 (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El presente estudio evidencia la presencia de *K.pneumoniae* multiresistentes, destacando la resistencia a colistina mediante alternaciones en genes cromosomales, aisladas en pacientes del Instituto Materno-Perinatal de Lima durante el año 2018.

En general, las tasas de resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos comunes en los hospitales de Lima son elevados (21). La presencia de brotes hospitalarios de *Klebsiella* productoras de BLEE, así como de Enterobacteriales en general, ha ido en aumento constante en América Latina. Recientemente en

Perú se ha descrito una elevada presencia de BLEE en cepas aisladas de bacteriemia en pacientes hospitalizados, cerca del 50%. Y los datos en la comunidad no difieren mucho, ya que están cercanos al 40% (21), sugiriendo como en nuestro estudio, que en nuestro entorno la presencia de BLEE en la población peruana es elevada (21). Destacar que entre los patógenos reportados, *Klebsiella* spp. lidera la resistencia a la cefalosporina de tercera generación en la región, con valores reportados cercanos a 75% de resistencia (22).

Nuestros resultados reportan, en estas cepas seleccionadas por ser multidrogoresistentes, que la resistencia a carbapenems está emergiendo, acorde con la situación emergente reportada a nivel mundial. En estas cepas se ha encontrado el gen *blaKPC*; este gen se reportó por primera vez en el Perú en 2013 en una cepa de *Klebsiella* (23).

Es de destacar la elevada resistencia a tigeciclina reportada en este estudio; aunque se debe confirmar mediante la técnica de microdilución. La tigeciclina es un antibiótico de último recurso que se utiliza para tratar infecciones severas causadas por bacterias extensamente resistentes a los medicamentos, pero no es utilizado en Lima. Se ha descrito recientemente la aparición de genes de alto nivel de resistencia a la tigeciclina mediada por plásmidos (24) y se sugieren su vigilancia tanto en los sectores clínico y veterinario.

Referente a la colistina, destacar que no se reportaron cepas resistentes en el período 2015-2017, pero si se encontraron 4 cepas no relacionadas clonalmente (solo 2 aislados pertenecían al mismo grupo clonal) durante el año 2018. Esos resultados se alinean con el mayor uso de este antimicrobiano en el hospital, y alertan de que las cepas resistentes ya están circulando por la institución.

Estudios previos en el Perú ya reportan niveles del 5% de resistencia a este antimicrobiano (7), y ya se han descrito brotes de cepas de *Klebsiella* resistente a los carbapenems (productoras de *blaKPC*) y resistentes a colistina en la región (25).

Generalmente, la resistencia a la colistina se correlaciona con la disminución de la afinidad del grupo de lípidos A de lipopolisacáridos de la bacteria con los antibióticos de polimixina. En este estudio no se han encontrado genes de resistencia a colistina asociados a plásmidos, lo que se sugiere que la resistencia a colistina viene dado por la presencia de mutaciones en el cromosoma, asociado principalmente a los componentes (*pmrAB* y *phoPQ*) y su regulador *mgrB* (26, 27). En el Perú hay un estudio del año 2018, donde detectaron el gen *mcr-1* en cepas de *E.coli* procedentes de urocultivos, pero su frecuencia es baja en el país (28). Aun así, se sugiere hacer vigilancia de los mecanismos plasmídicos por su capacidad de diseminarse entre las diferentes especies bacterianas.

Actualmente no todos los hospitales públicos hacen vigilancia de la resistencia a colistina, así que parece probable que los niveles de resistencia a colistina en el Perú estén subestimados. El presente estudio muestra la presencia de cepas resistentes a colistina, y según su clonalidad, sugiere que no es la dispersión de un solo clon, sino varios que han surgido por presión de uso y diseminación del antimicrobiano (29). Recientemente, el Ministerio de Agricultura y Riego del Perú (Minagri) ha prohibido el uso, importación, comercialización, fabricación o elaboración de productos veterinarios que contengan colistina (Polimixina E) para evitar una ejercer una presión selectiva sobre este antimicrobiano, debido a que es un antimicrobiano máxima prioridad para el uso en medicina humana.

El presente estudio cuenta con limitaciones, una importante es no disponer de la información clínica, saber la patología y el tratamiento antimicrobiano recibido, ayudaría a relacionar sobre factores asociados para la adquisición de la resistencia a colistina. También se cuenta con un sesgo importante en la selección de las cepas de *Klebsiella*, debido a que solo se ha estudiado 36 aislados, y se deberían ampliar el número para tener una mayor representatividad.

CONCLUSIÓN

Es preocupante el porcentaje de cepas resistentes a colistina no relacionadas clonalmente, teniendo en cuenta que este antimicrobiano forma parte de las últimas alternativas de tratamiento. Es realmente urgente establecer sistemas de cribado y vigilancia epidemiológica y molecular en todos los centros hospitalarios del país.

REFERENCIAS

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(3): 318-27.
2. Okeke IN, Aboderin OA, Byarugaba DK, Ojo KK, Opintan JA. Growing problem of multidrug-resistant enteric pathogens in Africa. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(11): 1640-6.

3. Guzman-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E, Latin America Working Group on Bacterial R. Extended spectrum beta-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 2014; 18(4): 421-33.
4. Palma N, Pons MJ, Gomes C, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 11: 28-33.
5. Wyres KL, Holt KE. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2018;45:131–9. doi:10.1016/j.mib.2018.04.004.
6. Van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:115–20.
7. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:943–50.
8. Ma K, Feng Y, Liu L, Yao Z, Zong Z. A cluster of colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying bla_{NDM-1} and mcr-8.2. *J Infect Dis*. 2019 Dec 11. pii: jiz519. doi: 10.1093/infdis/jiz519.
9. Sękowska A, Chudy M, Gospodarek-Komkowska E. [Emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Poland.](#) *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019 Dec 9:1-5.
10. Longo LGA, de Sousa VS, Kraychete GB, Justo-da-Silva LH, Rocha JA, Superti SV, Bonelli RR, Martins IS, Moreira BM. [Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil.](#) *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Nov;54(5):579-586.
11. Zhu Y, Galani I, Karaiskos I, Multifaceted mechanisms of colistin resistance revealed by genomic analysis of multidrug-resistant *Klebsiella*

- pneumoniae* isolates from individual patients before and after colistin treatment. *Journal of Infection* 2019;79(4):312-321.
12. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):161-8.
 13. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alertas y actualizaciones epidemiológicas. Anuario 2016. Washington, 2016.
 14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Seven Informational Supplement, M100-S28 (Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2018).
 15. Turlej-Rogacka A et al. Evaluation of colistin stability in agar and comparison of four methods for MIC testing of colistin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Feb;37(2):345-353.
 16. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e65.
 17. Hansen DS, Skov R, Benedí JV, Sperling V, Kolmos HJ. *Klebsiella* typing: pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) in comparison with O:K-serotyping. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Jul;8(7):397-404.
 18. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233–9.
 19. Bogaerts P, Rezende de Castro R, de Mendonca R, Huang TD, Denis O, Glupczynski Y. Validation of carbapenemase and extended-spectrum b-

- lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1576 –1582.
20. [Lescat M, Poirel L, Nordmann P. Rapid multiplex polymerase chain reaction for detection of mcr-1 to mcr-5 genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Dec;92\(4\):267-269.](#)
 21. Sarmiento AF, Mejia MN, Rozas AB, Giraldo CA, Málaga G. [Frequency and risk factors for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in patients of a public hospital in Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018 Jan-Mar;35(1):62-67.
 22. Informe ReLAVRA, Revista de Patología Tropical V. 43, Supl. 2 – out./dez. 2014.
 23. Velásquez J, Hernández R, Oscar Pamo R, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R, Suárez L, Fernández N. Carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae*. First case of type KPC carbapenemase in Peru. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; vol 26 (4).
 24. He T, Wang R, Liu D, Walsh TR, Zhang R, Lv Y, et al. Emergence of plasmid-mediated tigecycline resistance genes in animals and humans. [Nat Microbiol.](#) 2019 Sep;4(9):1450-1456.
 25. [Rossi Gonçalves I, Ferreira ML, Araujo BF. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2016 Dec;94\(4\):322-329.](#)
 26. Gunn JS (2008) The *Salmonella* PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more. *Trends Microbiol* 16: 284–290. pmid:18467098.
 27. Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, Di Pilato V, Arena F, et al. (2013) *In vivo* emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP *mgrB* regulator. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 5521–5526. pmid:23979739.

28. Ugarte Silva RG, Olivo López JM, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay Blácido ZP. Resistance to colistin mediated by the *mcr-1* gene identified in strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. First reports in Peru. *An. Fac. med.* vol.79 no.3 Lima jul./set. 2018.

29. [Rodrigues ACS, Santos ICO, Campos CC, Rezende IN, Ferreira YM, Chaves CEV, Rocha-de-Souza CM, Carvalho-Assef APD, Chang MR, Nonclonal occurrence of pmrB mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114:e180555](#)

FIGURA 1:

Gráfico de los niveles de resistencia a los antimicrobianos de cepas de *Klebsiella pneumoniae* del período 2015-2018.

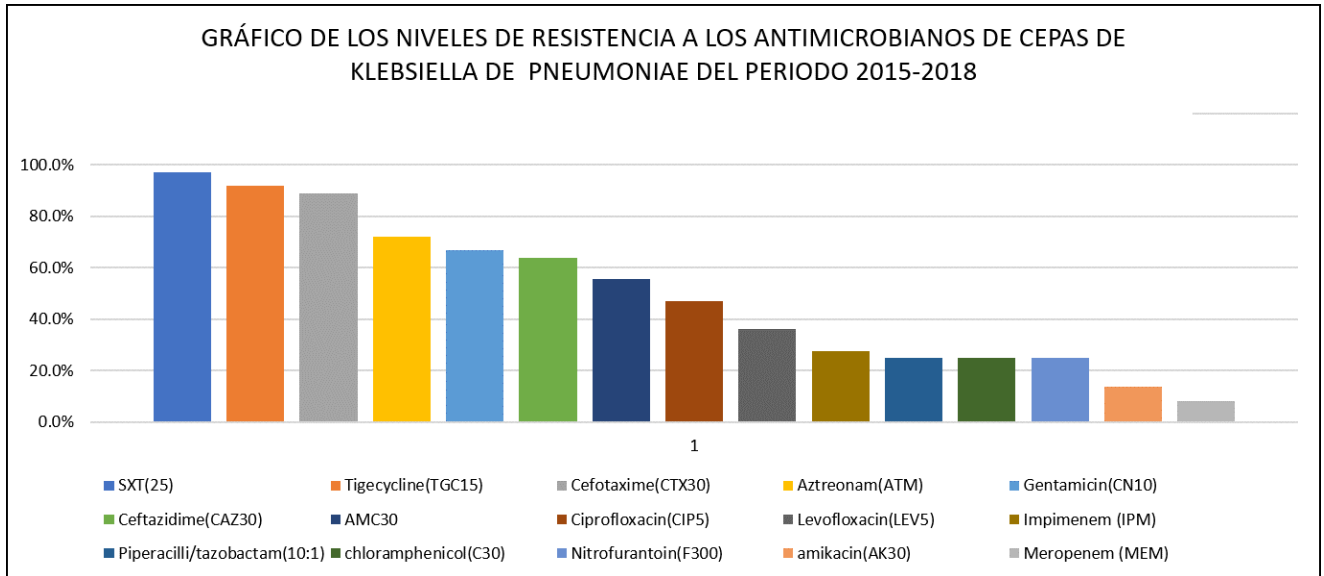
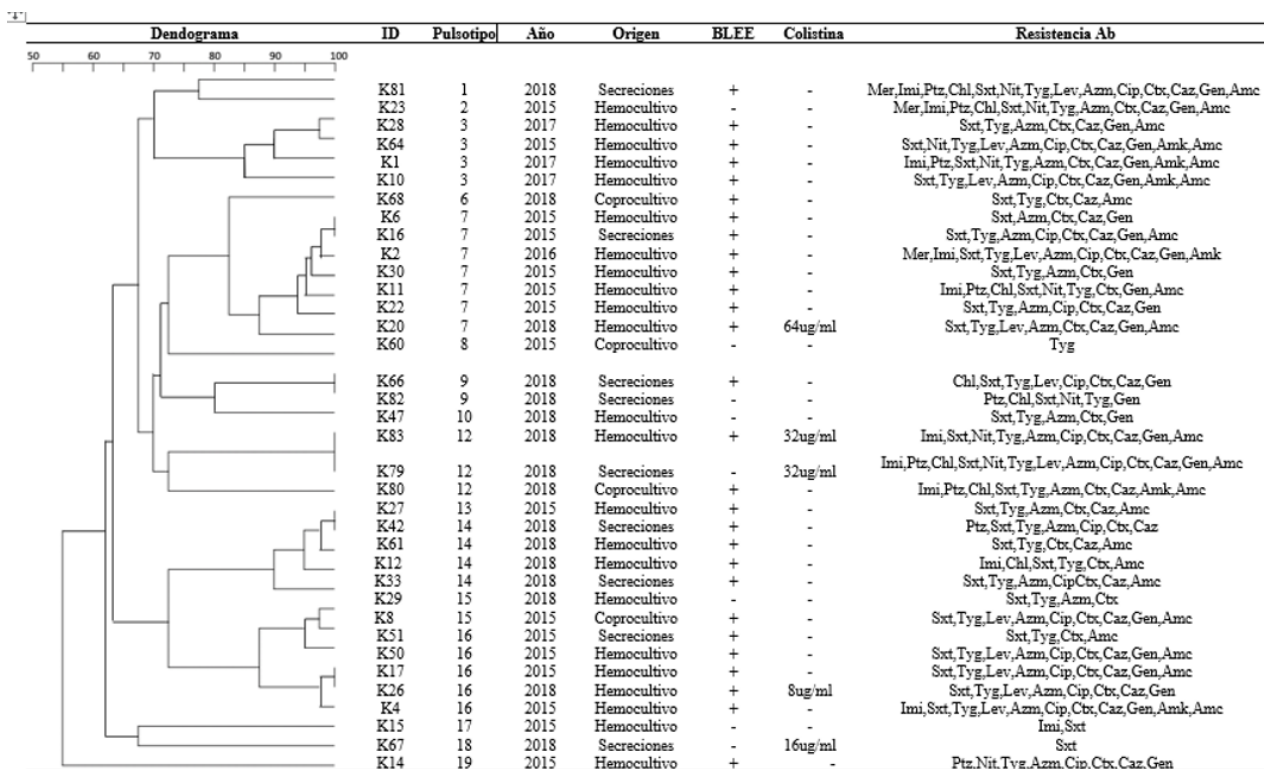


Tabla 1:

Dendograma de la relación clonal y perfil de sensibilidad a antimicrobianos de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* analizadas en el estudio.



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CONSTANCIA N° 014-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **390-2019-PRE99**

Título: **Nivel de resistencia a colistina y mecanismos moleculares subyacentes en cepas aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima**

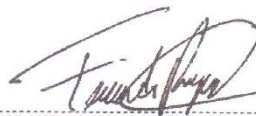
Investigador(a): **Andrea Naomi Matsuoka Salazar
Marina Esperanza Vargas Antonio**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 26 de julio del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 27 de enero de 2020




Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

Tel: (51) 610 6400
opción 3
www.cientifica.edu.pe

Campus
Panamericana Sur
km 19 - Lima 42



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 06 de febrero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. OSCAR GUILLERMO FLORES FLORES
Integrante: MC. JUAN JESUS HUACCHO ROJAS
Integrante: Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

NIVEL DE RESISTENCIA A COLISTINA Y MECANISMO MOLECULARES SUBYACENTES EN CEPAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL DE LIMA

Presentada por el bachiller:

- ANDREA NAOMI MATSUOKA SALAZAR
- MARINA ESPERANZA VARGAS ANTONIO

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

Asesorado por:

- Dra. MARIA JESUS PONS CASELLAS

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime (X) por mayoría simple () calificar a:

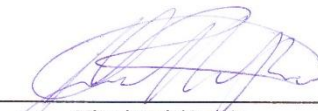
Integrante 1: ANDREA NAOMI MATSUOKA SALAZAR	Nota (Escrito) 16 dieciséis
Aprobado () Aprobado – Muy buena (X) Aprobado – Sobresaliente () Desaprobado ()	

Integrante 1: MARINA ESPERANZA VARGAS ANTONIO	Nota (Escrito) 16 dieciséis
Aprobado () Aprobado – Muy buena (X) Aprobado – Sobresaliente () Desaprobado ()	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Presidente del Jurado
Mg. OSCAR GUILLERMO FLORES FLORES



Miembro del jurado
MC. JUAN JESUS HUACCHO ROJAS



Miembro del Jurado
Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA



Asesor
Dra. MARIA JESUS PONS CASELLAS

T / (51) 610 6400
cepción 2
www.cientifica.edu.pe

Campus
Panamericana Sur
Km 18 - Lima 42

[DGIDI-UCSUR] Registro de proyecto de investigación – Proyecto de tesis de Andrea Naomi Matsuoka Salazar

Helbert Ruben Borja Garcia
per a 100004643@ucientifica.edu.pe, mt, Fernando

espanyol → bosnià Tradueix el missatge Desactiva per a: espanyol

Estimado(a),
Andrea Naomi Matsuoka Salazar
Presente –

Tenga un buen día. Con fecha **9 de Agosto de 2019**, me comunico con usted a nombre de la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) de la Universidad Científica del Sur. El motivo de este correo es para indicarle que el proyecto titulado: **"Nivel de resistencia a colistina y mecanismos moleculares subyacentes en cepas aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima."**, ha sido revisado mediante el sistema Turnitin no encontrándose sospecha de plagio.

En tal sentido, luego de este proceso y la validación de parte de su asesor, le informo que su proyecto queda registrado con el código **N° 390-2019-PRE99**. Con este identificador podrá seguir con el paso de evaluación del proyecto por parte de la Dirección Académica de la Carrera de **Medicina Humana**.

Adjunto el informe generado por el sistema Turnitin. Le pido revisar dicho documento, podría haber algunos comentarios de mi parte. Además, adjunto documento original para consideración del coordinador de investigación de la carrera/facultad –encargado de la próxima evaluación–.

Helbert Rubén Borja Garcia
Coordinador de Integridad Científica y Vigilancia
Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación
hbgorja@cientifica.edu.pe
T // (511) 610 6400 anexo 1546
www.cientifica.edu.pe

Panamericana Sur
Km. 19 - Lima 42

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR
Academia Acreditada 2018
Universidad Privada

STARS
Sustentabilidad
Institucional
Educativa

Top 8 Universidades Privadas
Latin America's University & Ranking 2019