



**Universidad
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA ACADÉMICO
PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**CARBAPENEMASAS EN *Pseudomonas aeruginosa* EN AISLADOS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS DE UN HOSPITAL NACIONAL EN SAN JUAN
DE MIRAFLORES DE ENERO A JUNIO, LIMA-2017.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MEDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Presentado por:

CARRANZA VASQUEZ, SHERLEY MERLID

VASQUEZ QUISPE, WALTER IVAN

Asesor: LIC. TM. OLIVO LÓPEZ, JOSÉ MARÍA

LIMA – PERÚ

2017

Dedicatoria

En primer lugar agradezco a nuestro Dios por darme la vida, agradecerle por guiarme y darme las fuerzas necesarias para luchar en alcanzar mis metas; para mi persona es una oportunidad de superación y esperanza de cumplir mis sueños.

A mis amados padres José Jorge Carranza lozano y Santos Vásquez Silva quienes fueron mis motores de lucha día a día durante mi formación profesional, gracias a su amor puro e incondicional culmine mi carrera.

A mis hermanas Sharom Estefany Carranza Vásquez y Jennyfer Margot Carranza Vásquez agradecerles por apoyarme en cada momento que necesite de ellas, y a toda mi familia por brindarme su apoyo y amor incondicional.

Carranza Vasquez, Sherley Merlid

Dedicatoria

En primer lugar este trabajo lo dedico a Dios, por darme la vida y la fortaleza de lograr mis metas.

A mi mami Andrea que en paz descanse, por el gran amor que me brindo y los valores que me enseñó para ser una persona de bien.

A mis padres Susana Quispe Llamuja y Walter Vasquez Chávez por brindarme su apoyo, motivación constante y amor para seguir adelanté con mis estudios profesionales.

A mi hermana Erika Rosario Vasquez Quispe por haberme apoyado en todo momento a lo largo de mi carrera, por su motivación constante para salir adelante, pero ante todo por su gran amor y a toda mi familia por brindarme su apoyo y cariño.

Vasquez Quispe, Walter Ivan

Agradecimientos

Ante todo a nuestro Dios por habernos permitido llegar hasta este punto y por darnos la vida, la esperanza y las fuerzas necesarias para cumplir nuestra meta.

A nuestro asesor el Lic. TM. Olivo López, José María, por brindarnos su apoyo y orientación en nuestra investigación.

Mg. TM. Sandoval Vegas, Miguel Hernán por brindarnos siempre un espacio valioso y sus consejos atinados, fue un privilegio contar con usted.

Mg. TM. Benites Azabache, Carlos por brindarnos su apoyo y orientación.

Lic. TM. Valencia Vargas, Miguel por sus consejos y colaboración, para poder lograr esta investigación.

Lic. TM. Champi Merino, Roki por brindarnos su orientación.

Autores

ASESOR DE TESIS

Lic. Olivo López, José María

Tecnólogo médico

JURADO

Presidente

Mg. TM. Benites Azabache, Juan Carlos

Secretario (a)

Lic. TM. Champi Merino, Roki Giovanni

Vocal

Mg. TM. Rojas León, Roberto

ÍNDICE	Pág.
CAPITULO I: EL PROBLEMA.....	17
1.1 Planteamiento del Problema.....	18
1.2 Formulación del Problema.....	21
1.3 Justificación.....	21
1.4 Limitaciones.....	22
1.5 Objetivos.....	22
1.5.1 Objetivos General.....	22
1.5.2 Objetivos Específico.....	23
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	24
2.1 Antecedentes.....	25
2.2 Base Teórica.....	30
2.3 Hipótesis.....	41
2.4 Variables.....	41
2.5 Operalización de variables.....	42
2.6 Matriz de consistencia.....	44
CAPITULO III: DISEÑO METODOLOGICO.....	47
3.1 Tipo de investigación.....	48
3.2 Ámbito de Investigación.....	48
3.3 Población y muestra.....	49
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	50
3.5 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	51
3.6 Aspectos éticos.....	54

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
4.1 Resultados	56
4.2 Discusión.....	75
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	81
5.1 Conclusiones.....	82
5.2 Recomendaciones.....	83
REFERENCIAS.....	84
ANEXOS.....	91

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	56
Tabla 2. Perfil de susceptibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	58
Tabla 3. Distribución según tipo de muestra biológica de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	60
Tabla 4. Distribución según el servicio que proviene la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	62
Tabla 5. Distribución de muestras sospechosas a carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	64
Tabla 6. Prevalencia de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	66
Tabla 7. Distribución según el tipo de muestra biológica de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	68
Tabla 8. Distribución según el servicio de procedencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	70

Tabla 9. Tipo de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	72
Tabla 10. Cepas con metalcarbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> procesadas por el equipo Vitek2.....	74

ÍNDICE DE GRAFICOS

Pág.

Gráfico 1. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	57
Gráfico 2. Perfil de susceptibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	59
Gráfico 3. Distribución según tipo de muestra biológica de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	61
Gráfico 4. Distribución según el servicio que proviene la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	63
Gráfico 5. Distribución de muestras sospechosas a carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	65
Gráfico 6. Prevalencia de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	67
Gráfico 7. Distribución según el tipo de muestra biológica de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	69
Gráfico 8. Distribución según el servicio de procedencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....	71

Gráfico 9. Tipo de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.....73

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura1. Clasificación de las carbapenemasas.....	35
Figura2. Clasificación de las carbapenemasas según Ambler y Bush.....	38
Figura3. Algoritmo recomendado por INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán para la detección de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52

RESUMEN

Pseudomonas aeruginosa es un microorganismo oportunista que posee una gran capacidad adaptativa, es uno de los patógenos más causantes de infecciones en pacientes hospitalizados y producen diversos mecanismos de resistencia a varios tipos de antibióticos, entre estos mecanismos destacan las carbapenemasas que hidrolizan a todos los betalactámicos, por tal motivo el objetivo de nuestro estudio es determinar qué tipos de carbapenemasas se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores, Lima 2017; para lo cual se realizó un estudio de ciencia básica, descriptivo, prospectivo y de corte transversal que incluyó el estudio de 150 aislamientos no repetidos de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados de las cuales las pruebas de sensibilidad se realizaron mediante la técnica de disco difusión, de acuerdo a la CLSI 2017, que de estas se obtuvieron 80 cepas sospechosas a carbapenemasas, que para la detección de carbapenemasas se utilizó el ensayo fenotípico de aproximación de discos con sustratos (imipenem y meropenem) y los inhibidores (EDTA y ABP) de acuerdo al algoritmo recomendado por INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán, los resultados detectados a través del método fenotípico con respecto a la prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, fueron 3 (4%) cepas positivas para carbapenemasas. Por ello concluimos que el tipo de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* fue de 4 % correspondiente al hallazgo de Metalocarbapenemasas, por la presencia de efecto sinérgico entre imipenem y EDTA, en ningún aislamiento se detectó la presencia de serincarbapenemasa.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, Carbapenemasas, EDTA, ABP.

SUMMARY

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic microorganism that has a great adaptive capacity, is one of the pathogens most causing infections in hospitalized patients and produces various mechanisms of resistance to various types of antibiotics, among these mechanisms include the carbapenemases that hydrolyze all beta-lactams, for this reason, the objective of our study is to determine what types of carbapenemases are found in *Pseudomonas aeruginosa* in patients isolated from a hospital in a national hospital in San Juan de Miraflores, Lima 2017; for which a basic, descriptive, prospective and cross-sectional science study was carried out, which included the study of 150 non-repeated isolates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalized patients, of which sensitivity tests were performed using the diffusion disc technique. According to the CLSI 2017, from which 80 suspect carbapenemase strains were obtained, for the detection of carbapenemases, the phenotypic disk approximation assay was used with substrates (imipenem and meropenem) and the inhibitors (EDTA and ABP) according to the algorithm recommended by INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán, the results detected through the phenotypic method with respect to the prevalence of carbapenemase in *Pseudomonas aeruginosa*, were 3 (4%) positive strains for carbapenemases. Therefore, we conclude that the type of carbapenemase in *Pseudomonas aeruginosa* was 4% corresponding to the finding of Metalcarbapenemasas, due to the presence of a synergic effect between imipenem and EDTA, in no isolation was the presence of serincarbapenemasa detected.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Carbapenemase, EDTA, ABP.

**CAPITULO I:
EL PROBLEMA**

I. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema.

Pseudomonas aeruginosa (PAE) es un género complejo y amplio de bacterias de gran importancia ya que incluye tanto especies ambientales como especies de implicación clínica. Son bacilos gram negativos rectos o ligeramente curvados, no fermentadores de azúcares, móviles debido a que poseen uno o más flagelos polares, aerobios, catalasa y oxidasa positiva⁽¹⁾; es un microorganismo oportunista que posee una extraordinaria capacidad adaptativa y versatilidad metabólica. Sus diversos factores de virulencia contribuyen⁽²⁾ al aumento de la mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria y un incremento considerable en los costos de atención. Las personas afectadas presentan varias enfermedades y antecedentes de uso frecuente de tratamientos inadecuados⁽³⁾.

PAE es de gran relevancia clínica ya que se encuentra entre los cinco gérmenes más aislados en hospitales de Latinoamérica⁽⁴⁾, es causa frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud, principalmente⁽⁵⁾ se producen en pacientes con enfermedades subyacentes como: patologías malignas, inmunodeficiencias, fibrosis quística, quemaduras, también se presentan con frecuencia en el ambiente intrahospitalario⁽⁶⁾ y en pacientes severamente comprometidos especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI)⁽⁷⁾.

Es un problema dentro de las infecciones nosocomiales, ya que en algunos casos se ha reportado como la segunda causa más común en las neumonías (17%), la tercera causa en infecciones de tracto urinario (7%), la cuarta causa de infección en herida quirúrgica (8%), la séptima causa en aislados de hemocultivos (2%)⁽⁸⁾. Tiene la capacidad de tornarse resistente en el transcurso del tratamiento, por el cual los mismos antibióticos son capaces de inducir los mecanismos de resistencia⁽⁹⁾, debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos⁽¹⁰⁾; mediante la adquisición de genes de resistencia situados en elementos genéticos (plásmidos, integrones)

o a través de mutaciones que alteran la expresión o la función de mecanismos de codificación cromosómica⁽¹¹⁾.

“PAE es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina. Esta resistencia basal se debe a la poca permeabilidad de su membrana externa, mucho menor que el de las enterobacterias”⁽¹²⁾.

“Los carbapenémicos imipenem y meropenem son los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por PAE, sin embargo la frecuencia de aislamientos de cepas resistentes a estos medicamentos se ha incrementado considerablemente en todo el mundo y en América Latina, incluyendo Perú donde la prevalencia de infecciones por PAE resistentes a los carbapenémicos ha crecido rápidamente que en otras regiones”⁽¹³⁾.

Se ha reportado en todo el mundo la presencia de enzimas en PAE que hidrolizan a los carbapenémicos, entre las cuales encontramos las de tipo metalcarbapenemasa y serincarbapenemasa⁽¹⁴⁾.

Las metalcarbapenemasa se caracterizan por producir resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo los carbapenemas, pero presentan susceptibilidad variable al aztreonam, se disemina rápidamente dentro de instituciones hospitalarias y aumenta significativamente las tasas de morbilidad⁽¹⁵⁾. Los estudios que evalúan la influencia de la producción de MBLs en *Pseudomonas aeruginosa*, han revelado mayores tasas de mortalidad relacionada con la gravedad de estas infecciones y demostrando retrasos en la terapia antimicrobiana apropiada⁽¹⁶⁾.

Las carbapenemasas del tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), es la clase más frecuente en el mundo y presentan una importante actividad hidrolítica frente a prácticamente todos los antibióticos betalactámicos⁽¹⁷⁾. En Colombia, la primera detección de aislamientos productores de KPC-2 se reportó en el año 2006 en la ciudad de Medellín, presente en aislamientos de *Klebsiella*

pneumoniae y luego en 2007 fue encontrada en 3 aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en la misma ciudad. La presencia de aislamientos de PAE en una ciudad del Caribe colombiano fue reportada en 2011 en la ciudad de Barranquilla⁽¹⁴⁾.

PAE ocupa el tercer (11%) lugar en frecuencia de aislamientos recuperados de pacientes hospitalizados y muchos de ellos producen carbapenemasas de tipo MBLs o de tipo KPC debido a mecanismos adicionales; déficit de porina oprD que permite el ingreso exclusivo del imipenem; hiperproducción de bombas de flujo, incrementando la mortalidad de los pacientes, por lo tanto la detección de carbapenemasas cobra una contribución importante para tratar de mejorar las probabilidades de recuperación de los pacientes y tratar de ajustar los tratamientos⁽¹⁸⁾.

El Hospital Nacional del distrito de San Juan de Miraflores, es un centro que cuenta con todas los departamentos adecuados para la atención asistida a los pacientes hospitalizados, donde la infección de *Pseudomonas aeruginosa* es significativa para el hospital, ya que se ha observado un hallazgo creciente de esta bacteria, por la cual se tomó iniciativa de investigación epidemiológica, siendo muy importante para el control de infecciones en pacientes hospitalizados causadas por esta bacteria, donde la probabilidad de complicaciones al tratamiento son altas, por la razón que presenta demasiada resistencia en el transcurso del tratamiento.

En la actualidad el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional del distrito de San Juan de Miraflores, la presencia de esta enzima carbapenemasa hasta la fecha de hoy aún no han sido detectadas ni reportadas por causa de escaso material, razón por la cual nos hemos propuesto a realizar un estudio con 150 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados, que con ayuda del antibiograma por el método de Kirby bauer (disco difusión) se observara el perfil de susceptibilidad, según puntos de cortes de acuerdo al laboratorio clínico de estandarizaciones internacionales (CLSI), a fin de detectar la presencia de carbapenemasas con la ayuda de métodos fenotípicos de doble

disco, tomando en cuenta el algoritmo recomendado por el Servicio Antimicrobianos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud INEI-ANLIS —Dr. Carlos G. Malbrán para la detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*.

1.2. Formulación del problema.

¿Qué tipos de carbapenemasas se encuentra en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017?

1.3. Justificación.

Pseudomonas aeruginosa ha permanecido en primer lugar como agente etiológico de múltiples infecciones asociadas con el cuidado de la salud y liderado como germen multiresistente asociados a infecciones⁽¹⁹⁾, estas son difíciles de erradicar debido a su elevada resistencia intrínseca⁽²⁰⁾.

“En las últimas décadas se ha demostrado la emergencia y diseminación de cepas de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas del tipo MBLs en diferentes partes del mundo. Sin embargo, PAE continúa siendo el microorganismo más frecuentemente asociado a MBLs a nivel mundial, representando hasta el 40% de todos los casos⁽²¹⁾”, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Marzo del 2014 subraya la importancia de reforzar la vigilancia y establecer estrategias de control para prevenir la diseminación de microorganismos con resistencia del tipo metalobetalactamasa. Desde el 2008, se ha documentado a nivel mundial la circulación de este tipo de mecanismo de resistencia, un tipo de carbapenemasas que ocasiona resistencia a todos los antibióticos betalactámicos excepto a aztreonam⁽²²⁾, por la cual se llevó a cabo este estudio para tener mayor información sobre *Pseudomonas aeruginosa* quien es causante de infecciones en pacientes hospitalizados del hospital nacional en San Juan de Miraflores.

El propósito de nuestro trabajo fue determinar qué tipos de carbapenemasas se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados, conociendo a la vez el tipo de muestra y el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, también se tomó en cuenta el perfil de susceptibilidad, los servicios y las muestras biológicas donde fueron aislados las cepas de PAE, la cual se realizó en aislamientos y por métodos fenotípicos estandarizados para la identificación de las carbapenemasas, haciendo énfasis a la implementación de medidas de control de resistencia bacteriana, así mismo facilitando su tratamiento y evitando el tratamiento inadecuado, causando también que disminuya la estadía del paciente en el hospital del distrito de San Juan de Miraflores.

1.4. Limitaciones.

En la presente investigación, la recolección de los datos y las muestras se obtuvieron en el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional en San Juan de Miraflores y las técnicas aplicadas para la identificación de *Pseudomonas aeruginosa*, fueron a través de pruebas bioquímicas y confirmada por equipo automatizado en el hospital, luego se trasladó las cepas a otro laboratorio para su proceso respectivo.

Nuestro estudio no contó con el permiso necesario del laboratorio de microbiología para el proceso de las cepas de PAE, ya que el laboratorio no accede el permiso para realizar investigaciones, por esta razón el hospital no nos brindó el permiso.

1.5. Objetivos.

1.5.1. Objetivo General

- Determinar qué tipos de carbapenemasas se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

1.5.2. Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.
- Determinar el perfil de susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.
- Identificar la distribución según el tipo de muestra biológica y el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.
- Identificar la distribución según el tipo de muestra biológica y el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.
- Determinar la prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

**CAPITULO II:
MARCO TEORICO**

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes.

2.1.1. Antecedentes internacionales

Molin C.⁽²³⁾, en su estudio titulado detección fenotípica de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes que acudieron al Hospital de Clínicas San Lorenzo de febrero a julio 2013, estudio de manera descriptiva de corte transversal que incluyó a 232 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, a aquellos con sospecha de carbapenemasas se les aplicó dos métodos de detección fenotípica: discos de EDTA y discos con ácido dipicolínico – Meropenem (DPA-ME). De estos aislamientos, 30 dieron sinergia con la técnica de EDTA y 18 aislamientos positivos con los discos de DPA. A través de los métodos fenotípicos aplicados se pudo comprobar la presencia de cepas productoras de carbapenemasas tipo MBL en una frecuencia de 7,8%. Los test de combinación de disco podrían ser útiles en la práctica diaria para proporcionar una detección rápida y fiable de MBL carbapenemasas en los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* cuando las pruebas moleculares no están disponibles.

Arango J.⁽²⁴⁾, en su estudio titulado perfil epidemiológico, clínico, fenotípico y genético de *Pseudomonas aeruginosa* en la Fundación Hospital de la Misericordia durante los años 2013-2014, el objetivo fue identificar el perfil epidemiológico, clínico, fenotípico y genético de *Pseudomonas aeruginosa*, donde su estudio fue de manera descriptiva, observacional, de corte transversal, trabajaron con 39 muestras de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en el laboratorio de bacteriología de la Fundación Hospital de la Misericordia, a partir de líquidos corporales durante los años 2013-2014, la metodología fue analizar las historias clínicas de los pacientes correspondientes, junto con la caracterización demográfica, clínica y paraclínica. Se realizó el perfil fenotípico de resistencia según el antibiograma, el análisis del patrón clonal y el análisis de genes de producción de β -lactamasas y carbapenemasas, concluyeron que dos terceras partes de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se encuentran cepas

sensibles y dentro de los perfiles de resistencia los de más alto porcentaje son la presencia de Metallo- β -Lactamasas, pérdida de porina OprD y GES-2 para un 23.1% en total, seguido por la presencia de expresión de AmpC con un 7.7% y finalmente la expresión de BLEE y resistencia aislada a piperacilina tazobactam en igual proporción.

Cabrera L., et al.⁽²⁵⁾, en su estudio titulado susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp aislados en muestras clínicas de origen comunitario y hospitalario 2014, su objetivo fue conocer el comportamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp a los antibióticos de primera elección, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo observacional en el laboratorio de microbiología clínica perteneciente al Centro Municipal de Higiene y Epidemiología, estuvo conformado por 94 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, 59 aisladas de pacientes ambulatorios, 35 de pacientes ingresados, 44 de *Acinetobacter* spp, 2 aisladas de pacientes ambulatorios y 42 de pacientes ingresados procedentes de diferentes muestras clínicas (sangre, secreción del conducto auditivo externo, esputo, ulcera de miembros inferiores y dispositivos intravasculares) en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre 2012, como resultado obtuvieron que en relación a la sensibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de origen comunitario y hospitalario se observó niveles sensibilidad superior al 80 % a las drogas antimicrobianas aztreonam, gentamicina, ceftazidima y amikacina. Se observó altos niveles de resistencia al cloranfenicol, tetraciclina y azlocilina. Analizando el comportamiento de la susceptibilidad en las cepas de *Acinetobacter* spp aisladas de origen hospitalario se apreció valores de resistencia superiores al 60 % en las cepas a todas las drogas antimicrobianas estudiadas. Las dos cepas de origen comunitario fueron resistentes a los antibióticos probados, donde concluyen que las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron buenos niveles de sensibilidad a las drogas de elección y el género *Acinetobacter* presentó altos niveles de resistencia a los antibióticos estudiados.

Santella G., et al.⁽²⁶⁾, en su estudio titulado resistencia a carbapenemes en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*: un ejemplo de interacción entre distintos mecanismos 2011, tuvo como objetivo identificar la proteína de

membrana externa ausente en los aislamientos resistentes y determinar tanto las causas de su ausencia en la membrana, como la presencia de otros mecanismos de resistencia a carbapenemes en aislamientos clínicos de *Pseudomona aeruginosa*, se realizó un estudio retrospectivo y observacional que incluyó 20 aislamientos de PAE previamente caracterizados como productores de la metalobetalactamasa IMP-13. Estos aislamientos presentaron igual expresión de la enzima IMP-13, pero solo cinco de ellos fueron resistentes a carbapenemes. En esos cinco aislamientos resistentes se confirmó la ausencia de una proteína de membrana externa. Se secuenciaron oprD y ampC; se determinó el nivel de expresión de OprD, de AmpC y de los sistemas de eflujo tipo Mex, por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, y por último, se determinó la contribución del déficit de OprD a la resistencia a carbapenemes, como resultado se obtuvo que la proteína de la membrana externa ausente en el grupo R (resistentes a ambos carbapenemes) fue identificada como OprD-TS, pero no se observaron variaciones en su expresión. El gen oprD presentó mutaciones en los cinco aislamientos resistentes y se observó la misma producción de la enzima tipo AmpC PDC-5 y del sistema de eflujo Mex AB-OprM entre los aislamientos sensibles y resistentes a carbapenemes. Se analizó cómo la presencia conjunta de IMP-13 y el déficit de OprD contribuyen al aumento de la resistencia. Llegando a la conclusión que distintos mecanismos contribuyen a la resistencia de aislamientos productores de IMP-13 a carbapenemes. La posibilidad de no detectar estos aislamientos productores de IMP-13 representa un riesgo latente de selección de mutantes con mecanismos de resistencia que se suman para aumentar la resistencia a carbapenemes.

2.1.2. Antecedentes nacionales

Gastelo R., et al.⁽²⁷⁾, en su estudio titulado Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios críticos del Hospital Regional Lambayeque, diciembre 2014 a julio 2015, su objetivo fue determinar la presencia de bacterias Gram negativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas de los servicios de cuidados críticos y emergencias del Hospital Regional Lambayeque, que se incluyó todos los aislamientos de bacterias Gram negativas

no fermentadoras de muestras clínicas en los servicios seleccionados. La detección de carbapenemasas se realizó en dos pasos, primero se seleccionó a los sospechosos usando el método Kirby Bauer con ellos se aplicaron tres métodos, aproximación de discos, Hodge modificado, Blue Carba y se analizaron 50 aislamientos bacterianos de muestras de secreciones y líquidos provenientes de pacientes con diagnóstico presuntivo de infección, 48% presentó carbapenemasas. Todas las cepas de *Acinetobacter baumannii* 21/21 presentaron carbapenemasas tipo oxacilinasas y 3/29 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron carbapenemasas del tipo metalobetalactamasas y llegaron a la conclusión que casi la mitad de cepas aisladas producen carbapenemasas. La vigilancia de estas cepas y una política para el control de la resistencia antimicrobiana son necesarias de trabajar para evitar la expansión de este problema.

Aguilar F., et al.⁽²⁾, en su estudio titulado Frecuencia y comparación de tres métodos de detección fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas aisladas en el Hospital Regional Lambayeque-Perú durante el 2014, su objetivo fue establecer la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de Metalobetalactamasas (MBL) en el Hospital Regional Lambayeque, y comparar tres métodos fenotípicos para su detección, se estudiaron 92 aislamientos de PAE obtenidos durante el 2014, para la detección de resistencia a carbapenemes se emplearon los métodos de Kirby Bauer y semi-automatizado vitek2XL. La producción de MBL se determinó por el método de epsilometría (E-test IP/IPI) “método estándar de oro para esta investigación”, asimismo estos se compararon en términos de sensibilidad y especificidad con los métodos de sinergismo EDTA con doble disco de difusión (DDST) y la prueba de discos combinados (DC), se obtuvieron 10 aislamientos de PAE productora de MBL, las cuales fueron determinadas por epsilometría, por ser la prueba fenotípica con mayor sensibilidad y especificidad; las otras DDST y DC detectaron 6 y 25 aislamientos positivos respectivamente. No existió buena concordancia entre E-test IP/IPI y DC pero si entre E-test IP/IPI y DDST, dando el 100% unidad de cuidados intensivos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL presentaron una marcada multirresistencia y fue el servicio donde se obtuvo la mayor cantidad de estos aislamientos, el esquema de tratamiento antibiótico no

tuvo relación con la aparición del microorganismo en estudio, en conclusión describieron el primer reporte de MBL en PAE en el Hospital Regional Lambayeque con 10% de aislamientos positivos. El desarrollo de este mecanismo de resistencia podría tener un grave impacto en el ámbito clínico y epidemiológico; por lo cual los equipos de vigilancia deberían promover medidas de control para evitar su diseminación.

Gonzales E., et al.⁽²⁸⁾, en su estudio titulado Metallo- β -lactamasas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Lima, Perú 2011, el objetivo fue detectar y caracterizar molecularmente las metalo- β -lactamasas (M β L) en aislamientos clínicos de PAE, se realizó un estudio transversal en seis hospitales de referencia de Lima (Perú) en agosto de 2011. Se evaluó 51 aislamientos de PAE, resistentes a ceftazidima y con sensibilidad reducida a carbapenémicos, este ensayo fenotípico se realizó con el método de aproximación de discos con sustratos (ceftazidima, imipenem y meropenem) y con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), la detección de genes M β L se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa multiplex, a través del método fenotípico se detectaron M β L en el 15,7% de los aislamientos, en todos ellos la detección de genes mostró la presencia del gen blaIMP y además la descripción del primer reporte de M β L en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en el Perú debería alertar a los equipos de vigilancia epidemiológica intrahospitalaria para promover su control y prevenir su diseminación.

Villegas M., et al.⁽²⁹⁾, en su estudio de identificación de *Pseudomonas aeruginosa* empleando el método del número más probable, Perú 2012, la detección de *Pseudomonas aeruginosa* está cobrando una importancia cada vez mayor, debido a que su presencia en el agua, tanto de uso industrial, hospitalario, público y doméstico, puede ocasionar brotes de importantes enfermedades para el hombre, como objetivo fue identificar PAE en muestras de aguas tratadas y no tratadas, en forma simultánea con la identificación de coliformes totales y fecales, el método utilizado fue con caldo asparagina para la identificación presuntiva de *Pseudomonas aeruginosa* y agar cetrimida, como prueba confirmatoria, además de las pruebas de oxidasa y catalasa, en este trabajo se muestran resultados obtenidos en la identificación de *Pseudomonas aeruginosa* en 69 muestras de

agua de cisterna, pozo, presa y residual doméstico, como resultado obtuvieron que del total de muestras analizadas, resultaron positivas a PAE el 59,4%, habiendo presencia compartida de *Pseudomonas* y coliformes totales y fecales en un 33.3%, llegaron a la conclusión que el empleo de la técnica del número más probable para la identificación de PAE es utilizando los medios de cultivo de agar cetrimida y caldo asparagina, constituye un método eficaz para la detección de este microorganismo en muestras de aguas de diferentes fuentes.

2.2. Base teórica.

2.2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Es un bacilo Gram negativo aerobio, considerado un patógeno oportunista, es un microorganismo altamente versátil, capaz de tolerar condiciones bajas de oxígeno. Puede sobrevivir con bajos niveles de nutrientes y crecer en rangos de temperatura de 4 a 42°C. Estas características le permiten adherirse, sobrevivir en equipos médicos y en otras superficies hospitalarias⁽²⁰⁾. Esta adaptabilidad para vivir bajo muy diversas condiciones ambientales y con escasos requerimientos nutritivos, explica su gran ubicuidad tanto en ambientes terrestres como acuáticos, este género sobrevive en ambientes tan variados y cotidianos⁽¹⁾.

2.2.2. Etiología

La infección por PAE, un bacilo gram negativo móvil ampliamente distribuido en el medio ambiente, tiene importancia en el contexto epidemiológico actual debido a la emergencia de resistencia a los carbapenémicos, lo que representa una amenaza para la salud pública mundial⁽³⁾. La mayoría de los estudios indican una tasa de mortalidad atribuible de aproximadamente el 34% a las infecciones por PAE⁽⁴⁾, ocupa el tercer lugar de 11% en frecuencia de aislamiento recuperados de pacientes hospitalizados⁽¹⁸⁾.

2.2.3. Patogenia

Pseudomonas aeruginosa puede causar infecciones urinarias, infecciones respiratorias, dermatitis, infecciones de los tejidos blandos, bacteriemia, infecciones óseas y articulares, infecciones gastrointestinales y diversas infecciones sistémicas. Cualquier infección por *Pseudomonas* constituye un problema grave en pacientes inmunodeprimidos con cáncer, sida o quemaduras graves o en pacientes con infecciones crónicas como la fibrosis quística. En algunos de estos pacientes, el índice de letalidad alcanza casi el 50%⁽³¹⁾.

La colonización de los tejidos implica la existencia de adhesinas; las mejores caracterizadas son las adhesinas de las fimbrias, aunque otros tipos de adhesinas, incluyendo lipopolisacárido, flagelos, proteínas de la membrana externa y alginato, también contribuyen a la adhesión de este microorganismo a superficies tanto bióticas como abióticas.

Los factores que se sabe juegan un papel importante en la patogénesis incluyen adhesinas, exotoxinas, proteasas, hemolisinas y el sistema de secreción de tipo III. A pesar de esta enorme colección de factores de virulencia PAE rara vez infecta personas inmunocompetentes o tejidos que no están dañados. Un declive de la función inmunológica, es normalmente un pre-requisito para las infecciones por este patógeno oportunista.

PAE produce gran variedad de toxinas importantes muchas de las cuales pueden causar shock, inducir la muerte de células, e incluso hidrolizar proteínas estructurales de los tejidos. La toxina más potente es la exotoxina A, que inhibe la síntesis proteica en las células eucariotas, su expresión está inducida por las condiciones limitantes de oxígeno que se encuentran en el huésped y está posiblemente implicada en la dermatonecrosis que tiene lugar en las quemaduras o en el daño tisular en las infecciones pulmonares crónicas.

La destrucción tisular asociada con las infecciones de PAE también puede ser atribuida a las elastasas que hidrolizan la elastina, el fibrinógeno, el colágeno, la transferrina e incluso, las inmunoglobulinas y algunos componentes del complemento, así como la proteasa alcalina que tiene como substratos ciertos componentes del complemento, la fibrina, la laminina, y el interferón gamma.

Además, también contribuyen a la destrucción de los tejidos las exoenzimas S y T, las cuales son toxinas extracelulares que producen daños en las células epiteliales con el objetivo de facilitar la diseminación de las bacterias, la invasión tisular y la necrosis.

Aunque la patogénesis de PAE es multifactorial, el sistema de secreción de tipo III, es el mayor determinante de virulencia. Este sistema de secreción es común en muchos patógenos Gram negativos, y funciona transportando toxinas directamente desde la bacteria adherida a la célula eucariota. En las infecciones respiratorias humanas, este sistema de secreción se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad de hasta seis veces, aunque en el medioambiente juega un papel importante en la supervivencia de este microorganismo tanto en el suelo, como en el agua. El sistema de secreción de tipo III se expresa en respuesta a diversas señales ambientales, incluyendo bajas concentraciones de Ca^{2+} , algunos componentes presentes en el suero, y el contacto con las superficies celulares eucariotas⁽³⁰⁾.

2.2.4. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes

Las elevadas tasas de mortalidad en las infecciones por PAE son debidas a su alto nivel de resistencia intrínseca a los antimicrobianos, su gran capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia a través de mutaciones en su cromosoma y a la posibilidad de adquirir nuevos determinantes de resistencia por transferencia horizontal⁽³²⁾, la resistencia a los agentes antimicrobianos constituye una importante amenaza para la salud pública en todo el mundo, PAE causa 1 de cada 10 infecciones hospitalarias en los Estados Unidos y figura entre los seis microorganismos fármaco resistentes más peligrosos. Más del 15% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas son resistentes a tres o más clases de antibióticos⁽³¹⁾.

PAE es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de antibióticos, como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. Esto se debe a las características de su membrana

celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. La resistencia a los AB usualmente activos sucede en el medio hospitalario. Las cepas pueden transmitirse entre ellas el material genético que induce la resistencia, incluso a partir de otras bacterias Gram negativas como las enterobacterias. Otro factor preocupante es la capacidad de PAE de tornarse resistente en el curso del tratamiento.

Los mismos antibióticos son capaces de inducir los mecanismos de resistencia que un aislamiento tiene latentes. Otras sustancias como el zinc, componente de una clase de catéteres urinarios, también inducen cambios moleculares que activan la resistencia a imipenem. Se ha evidenciado que en 10.2% de los tratamientos para PAE emerge una cepa resistente que antes del tratamiento era sensible. Esta inducción de resistencia varía dependiendo de cada antibiótico. Por ejemplo, ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas, tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles a ceftazidima; en contraste, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento⁽⁷⁾.

2.2.5. Mecanismos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Una de las características más preocupantes de PAE es su elevado nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos (algunos β -lactámicos, amoxicilina-clavulánico, cloranfenicol, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas o trimetoprim), así como su gran capacidad de desarrollo de nuevas resistencias a través de mutaciones en su cromosoma. En este sentido, cabe destacar la hiperproducción de la β -lactamasa cromosómica tipo AmpC, confiriendo resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas. Es característica también de PAE la resistencia mediada por la hiperexpresión de alguna de las múltiples bombas de expulsión y que dependiendo de la bomba implicada, pueden afectar a prácticamente todos los β -lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Por último, cabe destacar también la represión o inactivación de la porina OprD, que confiere resistencia a los carbapenemas. Por otro lado, PAE es capaz de adquirir nuevos determinantes de resistencia por transferencia horizontal. Esta gran

capacidad de desarrollar resistencia reduce enormemente el abanico de opciones antibióticas disponible⁽³³⁾. Esta es la bacteria patógena humana que reúne mecanismos de virulencia y panresistencia muy graves⁽³⁵⁾.

2.2.5.1. Inactivación de la porina OprD

La porina OprD forma un canal transmembrana por el que pueden acceder los carbapenemas y no otros β -lactámicos, la represión o pérdida de la porina OprD están asociadas con resistencia a imipenem y sensibilidad reducida a meropenem. Este mecanismo de resistencia es el más comúnmente asociado a la resistencia a imipenem en PAE⁽³³⁾.

2.2.6. Carbapenemasas

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las β -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros β -lactámicos. Además presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de β -lactamasas disponibles. Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalo- β -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores⁽³⁴⁾.

La resistencia a carbapenémicos está asociada con la presencia de carbapenemasas de las clases A (KPC, GES, BIC) y B (VIM, IMP, SPM, NDM, DIM, AIM, FIM) y en menor proporción, D (OXA-40), pérdida o reducción de la expresión de la porina OprD; hiperexpresión de los sistemas de expulsión Mex (principalmente MexAB-OprM y, en menor proporción, MexCD-OprJ y Mex XY-OprM), y sinergia entre alteraciones de permeabilidad y expresión de bombas de

expulsión con presencia de hiperexpresión de la enzima AmpC cromosómica o sin ella⁽⁴⁾.

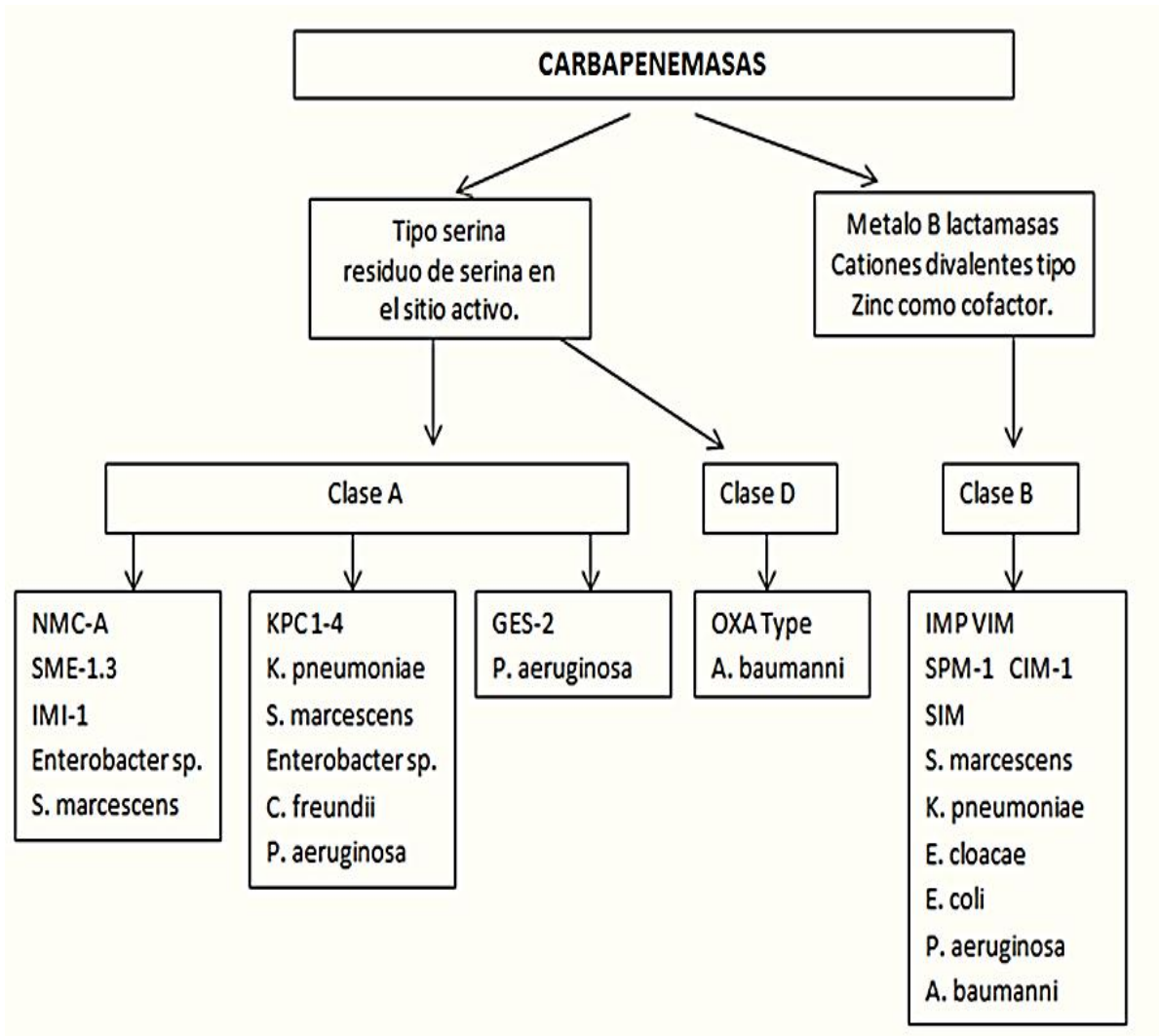


Figura 1: Clasificación de las carbapenemasas⁽⁴²⁾.

2.2.6.1. Serincarbapenemasa

Las serin carbapenemasas clase A hidrolizan penicilinas, cefalosporinas (en menor grado cefalosporinas de tercera y cuarta generación), monobactámicos y carbapenémicos⁽³⁴⁾, a excepción de las cefamicinas; estas enzimas fueron descritas por primera vez en un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en los Estados Unidos y han sido reportadas desde su aparición en varios países del mundo, principalmente en la familia Enterobacteriaceae, pero su aparición en

otras familias de bacterias ha ido en aumento en los últimos años debido a la gran facilidad de transferencia del gen codificante por encontrarse principalmente en elementos genéticos móviles como son los plásmidos. La presencia de este tipo de enzimas implica en aislamientos hospitalarios una fuente importante de diseminación y aparición de brotes con bacterias resistentes a los β -lactámicos y, por tal motivo, dificultad en el tratamiento de las infecciones⁽¹⁴⁾.

Su actividad hidrolítica depende del sustrato sobre el que actúan, por ejemplo, SME-3 y KPC-2 hidrolizan mejor el Imipenem que el Doripenem y son levemente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. Las carbapenemasas clase A pueden dividirse fenotípicamente en seis diferentes grupos, de los cuales cuatro grupos están formados por miembros de las enzimas SME, IMI/NMC-A, KPC y GES/IBC, que se caracterizan por tener en común tres motivos altamente conservados esenciales para su actividad, mientras que SHV-38 y SFC-1 constituyen cada una un grupo diferente. Estas enzimas usualmente se encuentran presentes en bacterias que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, sin embargo han sido reportadas en aislamientos de *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella spp.*, en casos aislados o causantes de pequeños brotes, procedentes de diferentes partes⁽³⁴⁾.

Se han descrito diversas enzimas pertenecientes a este grupo: PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3, CARB-415. Las enzimas PSE-1, PSE-4 y CARB-3 son similares ya que solo difieren en 1 o 2 aminoácidos pero, en cambio, solo comparten un 86,3% de homología con CARB-416. Las cepas con carbenicilinasas (CARB) pueden manifestar una sensibilidad variable a cefepima y aztreonam pero, en ausencia de otros mecanismos de resistencia, siempre son sensibles a ceftazidima y carbapenémicos⁽¹¹⁾.

Las oxacilinasas (enzimas tipo OXA) son enzimas de clase D, representan un amplio grupo de enzimas con un espectro hidrolítico muy desigual que generalmente están codificadas por genes integrados en plásmidos o integrones. Una característica de estas enzimas es que no se inhiben con ácido clavulánico,

sulbactam o tazobactam, con la excepción de OXA-18, lo que dificulta su detección en el laboratorio.

Las enzimas OXA clásicas (OXA-1, OXA-2, OXA-10) se caracterizan por determinar resistencia a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, pero no a ceftazidima. En el subgrupo OXA-1 se incluye OXA-31, que deriva de OXA-1 por la sustitución de 2 aminoácidos. Ambas tienen la capacidad de hidrolizar a cefepima pero no a ceftazidima⁽¹¹⁾.

2.2.6.2. Metalcarbapenemasa

Este es quizá el grupo más relevante de carbapenemasas debido tanto a su diversificación estructural como a su diseminación prácticamente mundial y en diferentes especies bacterianas⁽³⁴⁾. Las MBL no son inhibidas por ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, ni por ácido 3-aminofenil borónico (APB).

En cambio, el EDTA es capaz de inhibir las MBLs y por esta razón se utiliza para detectar la presencia de éstas enzimas⁽³⁶⁾, típicamente hidrolizan todos los β -lactámicos excepto monobactámicos, pertenecen al grupo B de Ambler y 3a y 3b en la clasificación de Bush. Son sensibles al aztreonam, tienen dos familias importantes la VIM y la IMP, poseen baja homología en sus aminoácidos (30%), pero tienen propiedades similares, son transferibles, la mayoría se encuentra en genes casetes localizados en integrones tipo 1 y en ocasiones en plásmidos y transposones, habitualmente estas enzimas están asociadas con otros genes de resistencia ubicadas en los mismos genes casetes lo cual le permite tener resistencia a múltiples antibióticos como: a los β -lactámicos (oxiimino, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas), aminoglucósidos y quinolonas⁽⁴⁸⁾.

La adquisición de estos genes potencialmente puede conferir resistencia a un amplio espectro de antibióticos β -lactámicos y en algunas ocasiones pueden estar asociados con genes que confieren resistencia a aminoglucósidos, por lo que se pueden identificar bacterias con un fenotipo de aminoglucósidos. Dentro de las MBLs se distinguen ocho grupos: IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM, NDM y KHM⁽³⁴⁾.

Las enzimas más importantes son de tipo IMP y VIM constituyen las más ampliamente diseminadas en el mundo. Éstas han sido descritas principalmente en PAE y otros microorganismos no fermentadores, y con menor frecuencia en enterobacterias⁽⁴⁹⁾.

2.2.7. Clasificación de las carbapenemasas según Ambler y Bush

Clasificación general de las carbapenemasas.						
Clase molecular ¹ (Grupo funcional ²)	Enzimas	Inhibición por		ATM	Microorganismos	Localización genética
		CLA	EDTA			
A (2f)	Sme, IMI, NmCA	±	-	R	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	Crom
	KPC	+	-	R	Enterobacterias	PI
	GES	+	-	R	Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PI
B (3)	L1 CcrA Cpha BcII	-	+	S/R ³	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Bacillus cereus</i>	Crom
	IMP, SPM, SIM, GIM, VIM, AIM, DIM, KHM, NDM	-	+	S	Enterobacterias <i>Pseudomonas spp.</i> BGNNF	PI (Crom) ⁴
D (2df)	OXA (OXA-48)	±	-	S	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacterias	Crom, PI

¹Según la clasificación de Ambler, ²según la clasificación de Bush y Jacoby, 2010; ³puede aparecer resistente por la coexistencia con otros mecanismos de resistencia, ⁴ocasionalmente de codificación cromosómica. CLA, ácido clavulánico; ATM, aztreonam; BGNNF, bacilos gramnegativos no fermentadores; PI, plasmídica; Crom, cromosómica

Figura 2: Clasificación general de las carbapenemasas según Ambler y Bush⁽³⁸⁾.

2.2.7.1. Grupo funcional 2df / Clase Molecular D: Oxacilinasas o de tipo OXA

Las carbapenemasas de tipo OXA pueden ocurrir naturalmente en algunos organismos gram negativos, así como pueden ser adquiridas por la incorporación

de material genético. Las carbapenemasas de tipo OXA son designadas con las siglas CHDLs, por Carbapenem-Hidrolising class D β -lactamasas.

Las CHDLs presentan capacidad de hidrolizar carbapenemes en tanto que no presentan actividad sobre aztreonam y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Basado en la identidad de sus secuencias de aminoácidos, estas enzimas pueden ser divididas en cuatro subgrupos: OXA-23; OXA-24, cuya secuencia es idéntica a OXA-40; OXA-58 y OXA-143. Hasta hace poco, la producción de CHDL era restringida a muestras de *Acinetobacter* spp., la producción de OXA-40 fue identificada en un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* recuperado en España⁽³⁹⁾.

2.2.7.2. Grupo funcional 2f / Clase molecular A: Serino-carbapenemasas

Las β -lactamasas clasificadas en el grupo funcional 2f presentan residuos de serina en sus sitios activos, son sensibles a la acción de los inhibidores de serino- β -lactamasas y son capaces de hidrolizar a los carbapenemas. Las enzimas SME, IMI y NMC clasificadas en este grupo fueron, hasta el momento, descritas únicamente en enterobacterias. La enzima *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) fue descrita por primera vez en 2001 en Estados Unidos, luego de su descubrimiento fueron descritas en diferentes regiones de América, Europa y Asia. Recientemente, aislados de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de enzimas de tipo KPC ya fueron identificados en algunos países de América Latina, como Colombia, Trinidad y Tobago, Puerto Rico y Argentina⁽⁴⁰⁾.

2.2.7.3. Grupo funcional 3 / Clase Molecular B: metalo- β -lactamasas

Las metalo- β -lactamasas (M β L) poseen cuatro características principales: (a) Poseen actividad contra los carbapenemes, (b) No hidrolizan los monobactámicos como el aztreonam, (c) Son inhibidas por quelantes como el EDTA o el Mercapto acetato de Sodio; y (d) Requieren cationes divalentes, generalmente Zn⁺² como cofactor para su actividad catalítica. Además de esto las M β L no son inhibidas por

los antibióticos suicidas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) que bloquean la acción de las serino- β -lactamasas.

Diversas familias de M β L han sido identificadas hasta el momento, por sus características bioquímicas fueron divididas en tres subgrupos. El primero de ellos, el subgrupo 3a incluye enzimas con amplio espectro de hidrólisis para penicilinas, cefalosporinas e imipenem, muchas enzimas de este subgrupo necesitan de Zn⁺² para su actividad. El subgrupo 3b comprende enzimas que hidrolizan carbapenemes preferencialmente, siendo consideradas las verdaderas carbapenemasas, todas las enzimas de este subgrupo necesitan Zn⁺² para su actividad y son inhibidas por EDTA.

Las M β L son producidas constitutivamente por algunas especies bacterianas como: *Bacillus cereus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* sp. entre tanto a partir de la década de los 90', nuevos genes que codifican M β L, conocidas como M β L móviles o adquiridas, han sido descritos mundialmente en bacterias de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y algunas enterobacterias y están en general localizados o asociadas a estructuras genéticas móviles.

Los genes dominantes de M β L son aquellos que codifican para las enzimas adquiridas IMP y VIM, cada uno con variantes alélicas. Luego han sido descritos los genes codificantes de enzimas SPM (Brasil), GIM (Alemania), SIM (Corea), AIM (Australia), KHM (Japón), NDM (India), DIM (Holanda) y TMB (Libia), estas menos diseminadas por el mundo. Entre las clases M β Ls adquiridas, IMP, VIM, SPM, GIM y AIM, han sido identificadas en *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁴¹⁾.

2.2.8. Test de Ácido Etilenodiamino Tetracético (EDTA)

EDTA es un agente quelante que posee la capacidad de atrapar estos iones metálicos y por consiguiente inhibir la acción de la enzima, por lo que en esta prueba se utiliza el EDTA como inhibidor de MBL.

Para realizar la prueba se utiliza una placa de agar Müller-Hinton (MH), esta placa es sembrada con un inóculo estandarizado (0,5 McFarland), luego se coloca un disco EDTA y posteriormente se colocó a cada lado del disco de EDTA un disco de IMIPENEM y MEROPENEM a una distancia de 15mm de centro a centro. Una vez colocados los discos, se incubó la placa en atmosfera aeróbica a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ de 18 a 24h. Después de la incubación se procede a realizar la lectura de la prueba, esta se considera positiva cuando se observa una ampliación o distorsión (efecto sinérgico) entre los discos de imipenem y meropenem con el disco de EDTA ⁽¹⁵⁾.

2.2.9. Test de Ácido borónico (APB)

Existen estudios que proponen la utilización de pruebas confirmatorias mediante la técnica de difusión de doble disco al cual se le añade inhibidores selectivos, en este estudio se señala la capacidad del ácido borónico de inhibir de manera reversible a las enzimas de clase C y a las serin-carbapenemasas tipo KPC, GES, NMC-IMI. Por esta razón se considera al test con ácido 3- aminofenil borónico un screening para la detección de carbapenemasas; siendo útil para el control de falsos positivos ⁽³⁷⁾.

2.3. Hipótesis.

En esta investigación no se plantea una hipótesis al ser un trabajo descriptivo.

2.4. Variable.

Variable I: Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*.

Variable II: Aislados de pacientes hospitalizados.

2.5. Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES
Carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenemasas es un mecanismo de resistencia de gran importancia en PAE, pues las cepas productoras en general resultan resistentes no sólo a imipenem y meropenem, sino también a otros antibióticos betalactámicos ⁽¹³⁾ .	La resistencia dada por serin o metalocarbapenemasa en PAE pueden hidrolizar a todos los betalactámicos causando gran importancia en su detección en el hospital nacional de San Juan de Miraflores.	Metalo carbapenemasa	Sinergia con EDTA
			Serin carbapenemasa	Sinergia con APB
Aislados de pacientes hospitalizados	PAE es un patógeno oportunista causante de múltiples infecciones en pacientes hospitalizados, este microorganismo desarrolla fácilmente resistencia a diversos antibióticos ⁽⁴⁾ .	En el hospital nacional de San Juan de Miraflores, PAE es causante de infecciones en pacientes hospitalizados de diversos servicios y provenientes de distintas muestras biológicas causando resistencia a diversos antibióticos.	Tipo de muestra Biológica	<ul style="list-style-type: none"> - Urocultivo - Aspirado bronquial - Hemocultivo - Secreción bronquial - Pie diabético - Secreción traqueal - Punta catéter - Secreción herida - Espujo - Secreción vaginal - Secreción escara

				<ul style="list-style-type: none"> - Líquido pleural - Líquido abdominal - Lavado bronquial - Secreción faríngea - Secreción mama
			Servicio de Procedencia	<ul style="list-style-type: none"> - Uci - Oncología - Cirugía - Medicina - Ginecología - Observación - Pediatría - Neumología
			Perfil de susceptibilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible - Intermedio - Resistente

2.6. Matriz de consistencia.

PROBLEMA	OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES
¿Qué tipos de carbapenemasas se encuentra en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017?	<p>General:</p> <p>Determinar qué tipos de carbapenemasas se encuentran en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.</p> <p>Específicos:</p> <p>– Establecer la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en</p>	Carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenemasas es un mecanismo de resistencia de gran importancia en PAE, pues las cepas productoras en general resultan resistentes no sólo a imipenem y meropenem, sino también a otros antibióticos betalactámicos ⁽¹³⁾ .	La resistencia dada por serin o metalocarbapenemasa en PAE pueden hidrolizar a todos los betalactámicos causando gran importancia en su detección en el hospital nacional de San Juan de Miraflores.	Metalo carbapenemasa	Sinergia con EDTA
					Serin carbapenemasa	Sinergia con APB
		Aislados de pacientes hospitalizados	PAE es un patógeno oportunista causante de múltiples infecciones en pacientes	En el hospital nacional de San Juan de Miraflores, PAE es causante de infecciones en pacientes	Tipo de muestra Biológica	<ul style="list-style-type: none"> - Urocultivo - Aspirado bronquial - Hemocultivo - Secreción bronquial - Pie diabético - Secreción traqueal - Punta catéter

	<p>aislados de pacientes hospitalizados.</p> <p>– Determinar el perfil de susceptibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados.</p>		<p>hospitalizados, este microorganismo desarrolla fácilmente resistencia a diversos antibióticos⁽⁴⁾.</p>	<p>hospitalizados de diversos servicios y provenientes de distintas muestras biológicas causando resistencia a diversos antibióticos.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Secreción herida - Esputo - Secreción vaginal - Secreción escara - Líquido pleural - Líquido abdominal - Lavado bronquial - Secreción faríngea - Secreción mama
	<p>aislados de pacientes hospitalizados.</p> <p>– Identificar la distribución según el tipo de muestra biológica y servicio de procedencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados.</p>				<p>Servicio de Procedencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Uci - Oncología - Cirugía - Medicina - Ginecología - Observación - Pediatría - Neumología
					<p>Perfil de susceptibilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible - Intermedio - Resistente

<p>– Identificar la distribución según el tipo de muestra biológica y el servicio de procedencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados.</p> <p>– Determinar la prevalencia de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en aislados de pacientes hospitalizados.</p>					
---	--	--	--	--	--

CAPITULO III:
DISEÑO METODOLÓGICO

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de investigación.

El proyecto presenta un estudio de ciencia básica, prospectivo, transversal y descriptivo.

3.1.1. Metodología

Estudio sin intervención, diseño de un estudio observacional.

3.2. Ámbito de Investigación.

El Hospital Nacional de San Juan de Miraflores, es una institución prestadora de servicios de salud nivel III-I de acuerdo a la RD N° 425-06-DISA-II-LS/DL de fecha 01 de setiembre del 2006. Funciona como único centro de referencia en el Cono Sur de Lima Metropolitana (desde Barranco, Chorrillos, Surco, San Juan de Miraflores) y referente de provincias; brindando una atención integral básica en los servicios de Salud a la población, de distritos urbanos, marginales y rurales que representan aproximadamente 2864 000 personas.

El servicio de microbiología se encuentra dividido por áreas como: parasitología, urocultivo, coprocultivo, micología, secreciones, preparación de medios y esterilización; cuentan con 10 profesionales: tres biólogos, cinco técnicos y un patólogo en el turno de la mañana y por la tarde con un biólogo. Cada personal tiene un área designada, donde las muestras se reciben hasta el mediodía y las muestras posteriores son procesadas en la tarde, la cantidad promedio de muestras que llegan diariamente por área son; 50 en urocultivo, 30 en parasitología, 5 en coprocultivo, 35 en secreciones y 5 en micología. De estas muestras las bacterias que más predominan son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y como tercer lugar la *Pseudomonas aeruginosa* causante de múltiples infecciones en pacientes hospitalizados, siendo así de gran importancia para realizar una investigación.

Por esta razón en nuestro trabajo de investigación se obtuvo cepas de *Pseudomonas aeruginosa* del servicio de microbiología aisladas de pacientes hospitalizados para poder determinar qué tipos de carbapenemasas se encuentran, ya sea de tipo metalcarbapenemasa y serincarbapenemasa.

3.3. Población y muestra.

3.3.1. Población

Conformada por 150 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados de un Hospital Nacional en San Juan de Miraflores en el periodo de enero a junio del 2017.

3.3.2. Muestra

Se trabajó con las 150 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados de un Hospital Nacional en San Juan de Miraflores en el periodo de enero a junio del 2017.

No se realizó la fórmula por qué se usó todas las muestras obtenidas.

3.3.3. Muestreo

Se utilizó el muestreo no probabilístico por conveniencia.

3.3.4. Marco muestral

Se detalla en anexo. (Ver tabla 2)

3.3.5. Unidad de análisis

Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados de un Hospital Nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, lima-2017.

3.3.6. Criterios de selección

➤ Criterios de inclusión

Pseudomonas aeruginosa aisladas de pacientes hospitalizados de un Hospital Nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, lima-2017.

➤ Criterios de exclusión

Serán excluidos los cultivos obtenidos por segundo a más aislados de pacientes hospitalizados de un Hospital Nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, lima-2017.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para nuestro estudio de investigación el instrumento, es la ficha de recolección de datos basados en las dimensiones e indicadores de las variables del estudio, que cuenta con la fecha, número de muestra, tipo de muestra, servicio de procedencia y para cada cepa se realizó el respectivo antibiograma para obtener el perfil de susceptibilidad por el método de Kirby Bauer, medimos el halo de inhibición para hallar si es sensible, intermedio o resistente, para cada antibiótico utilizado (amikacina, gentamicina, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina, aztreonam, meropenem, imipenem, cefepime) y finalmente concluimos con la interpretación, para las muestras sospechosas a carbapenemasas se realizó el test correspondiente, según la presencia de sinergismo en APB O EDTA, podremos identificar qué tipo de carbapenemasas es: metalcarbapenemasa o serincarbapenemasa. (Se detalla en anexo, ver tabla 1).

3.5. Plan de procesamiento y análisis de datos.

Selección y conservación de muestras

Se recolectaron 150 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* considerando la primera cepa aislada de los pacientes hospitalizados, que fueron correctamente identificados con pruebas bioquímicas en el laboratorio del servicio de microbiología del hospital nacional del distrito de san juan de Miraflores, estas cepas fueron almacenadas y conservadas en agua destilada estéril a temperatura ambiente protegidos de la luz, que fueron transportadas a un laboratorio para ser procesadas, para el estudio los aislamientos fueron recuperados de diferentes tipos de muestras biológicas y servicios.

Los datos epidemiológicos de estos aislamientos se encuentran detallados en la ficha de recolección de datos. Las cepas obtenidas cuentan con un código referente al área de microbiología del hospital, que fueron remplazadas por nosotros para nuestra investigación con números correlativos correctamente rotulados en viales, teniendo en cuenta el mismo número en su cultivo y en el almacenamiento de los datos.

Pruebas de susceptibilidad por disco difusión (Kirby Bauer)

Se llevó a cabo pruebas de susceptibilidad mediante la técnica de disco difusión, de acuerdo con la recomendaciones de puntos de cortes de la "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI M100-2017)⁽⁴³⁾. Se incluyeron discos que contienen:

DISCOS	MICROGRAMOS
AMIKACINA (AK)	30µg
GENTAMICINA (GE)	10µg
PIPERACILINA/TAZOBACTAN (TZP)	100/10µg
CIPROFLOXACINO (CIP)	5µg
AZTREONAM (AZT)	30µg
MEROPENEM (MEN)	10µg
IMIPENEM (IPM)	10µg
CEFEPIME (FEP)	30µg
CEFTAZIDIMA (CAZ)	30µg

Los halos de inhibición para cada uno de los antimicrobianos se registraron e interpretaron de acuerdo con las normas CLSI M100 (2017).

Algoritmo para la sospechas de carbapenemasas

Para las sospechas de carbapenemasas se tomó en cuenta el algoritmo recomendado por el Servicio Antimicrobianos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán para la detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* ⁽⁴⁴⁾.

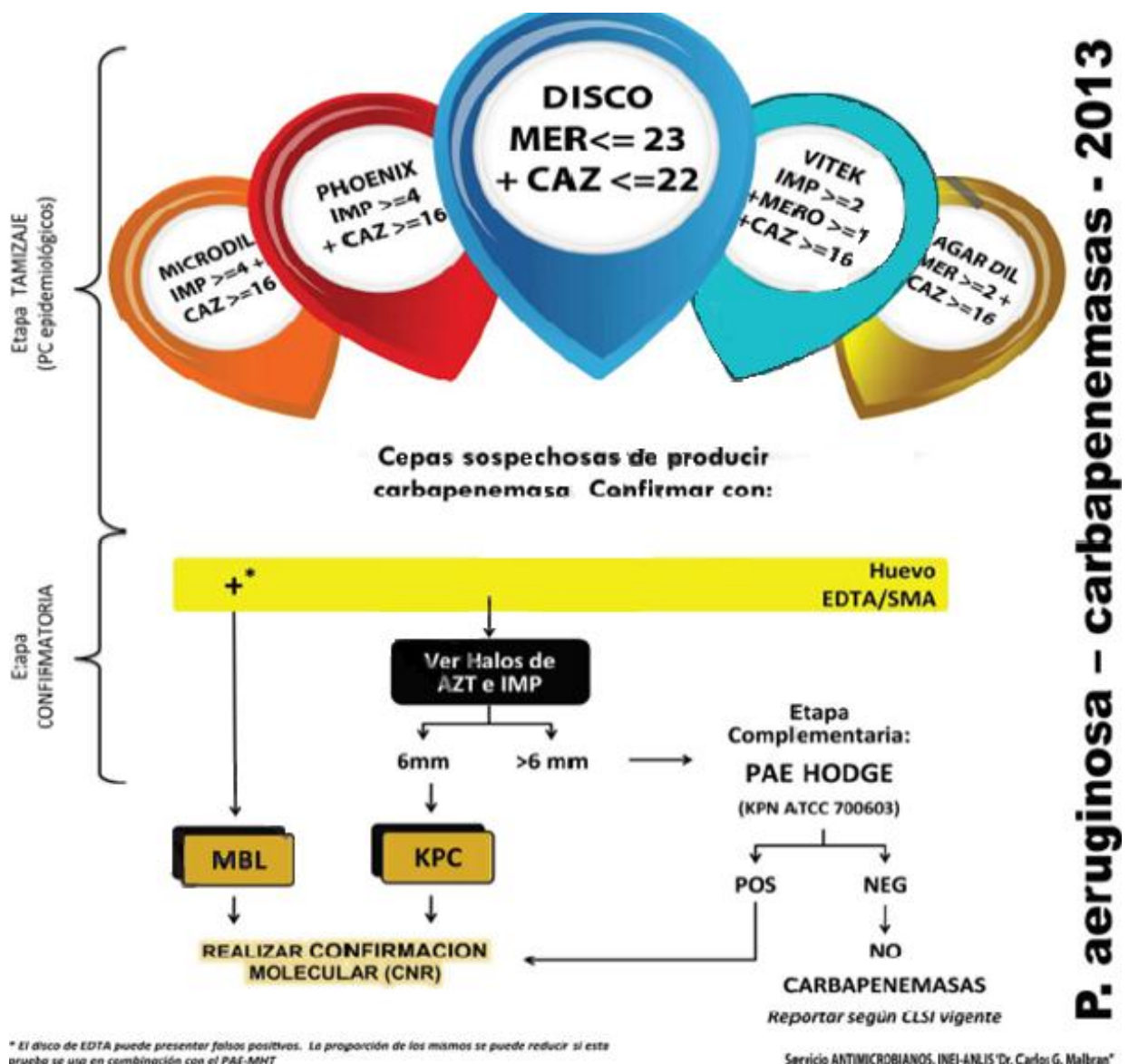
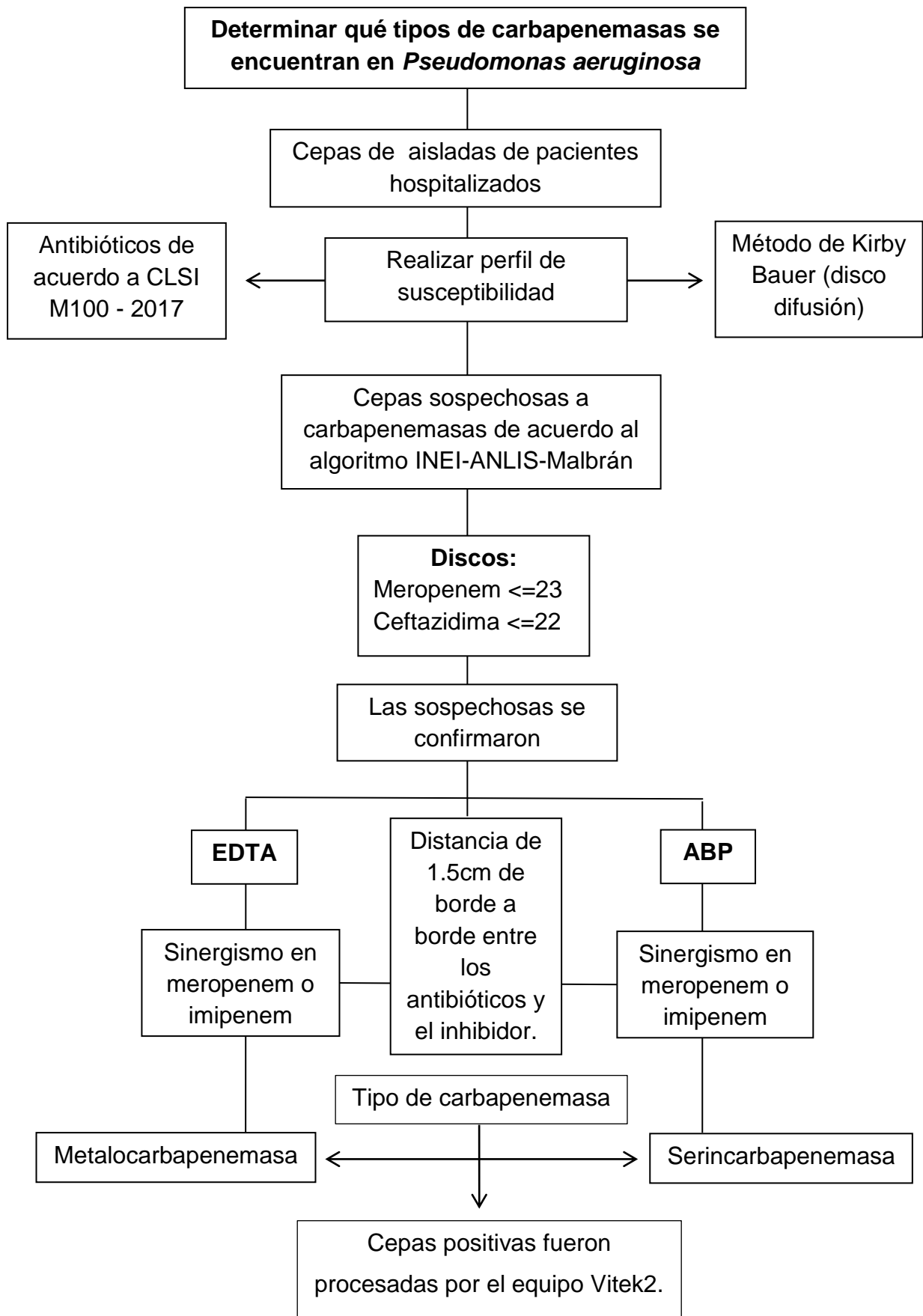


Figura 3: Algoritmo recomendado por INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán para la detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* ⁽⁴⁴⁾.



Fuente: Datos de la investigación.

La prueba fenotípica para el hallazgo de metalcarbapenemasa y serincarbapenemasa, utilizamos la técnica de aproximación de discos. Esta suspensión se inoculó de manera uniforme con la ayuda de un hisopo en placas de agar Mueller-Hinton de 4mm y se dejó la placa reposar por 5 minutos para que absorba el exceso de humedad. Los discos de EDTA y APB estuvo situado en el centro de la placa de Petri y se colocó en cada lado de los discos sustratos que contienen Imipenem (IPM) 10µg y Meropenem (MEN) 10µg, respetando la distancia de 1.5cm de borde a borde entre los discos con antibióticos y el inhibidor. Las placas fueron incubadas durante 24 horas a 37 ° C.

Análisis de datos

Los datos fueron extraídos y clasificados de acuerdo a la ficha de recolección de datos de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados, se clasificaron según nuestros objetivos indicados, para el análisis de datos se registraron en el programa de Microsoft Excel 2010 y luego se procedió a calcular los datos obtenidos del estudio.

Para el orden de los datos en relación al análisis estadístico descriptivo se usó que tipos de carbapenemasas se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa*, teniendo en cuenta nuestros indicadores cualitativos, esto se presentó en tablas y se expresó los resultados en porcentaje, donde también se presentaron los datos en gráficos de barras y gráficos circulares para que permitan el análisis adecuado de la investigación.

3.6. Aspectos éticos.

En nuestro estudio nos comprometemos a cumplir las normas éticas de la declaración de Helsinki, los datos no serán vulnerados y se mantuvo la confidencialidad absoluta de los datos e identidad de los pacientes, ya que solo se utilizaron las muestras de acuerdo al criterio de inclusión, para el desarrollo de la tesis.

CAPITULO IV:
RESULTADOS Y DISCUSIONES

IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1 Resultados

Tabla N° 1. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Microorganismo	Número de aislamientos	(%)
<i>Escherichia coli</i>	734	44.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	259	15.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	150	9.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	87	5.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	74	4.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	71	4.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	64	3.9
<i>Proteus mirabilis</i>	48	2.9
<i>Pseudomonas sp.</i>	27	1.6
<i>Citrobacter freundii</i>	24	1.4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	21	1.3
<i>Morganella morganii</i>	19	1.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	15	0.9
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	12	0.7
<i>Burkholderia cepacia</i>	10	0.6
<i>Proteus vulgaris</i>	10	0.6
<i>Serratia marcescens</i>	9	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	0.5
<i>Staphylococcus intermedius</i>	8	0.5
<i>Shigella sp.</i>	5	0.3
<i>Salmonella enterica</i>	2	0.1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.1
TOTAL	1658	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N° 1. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



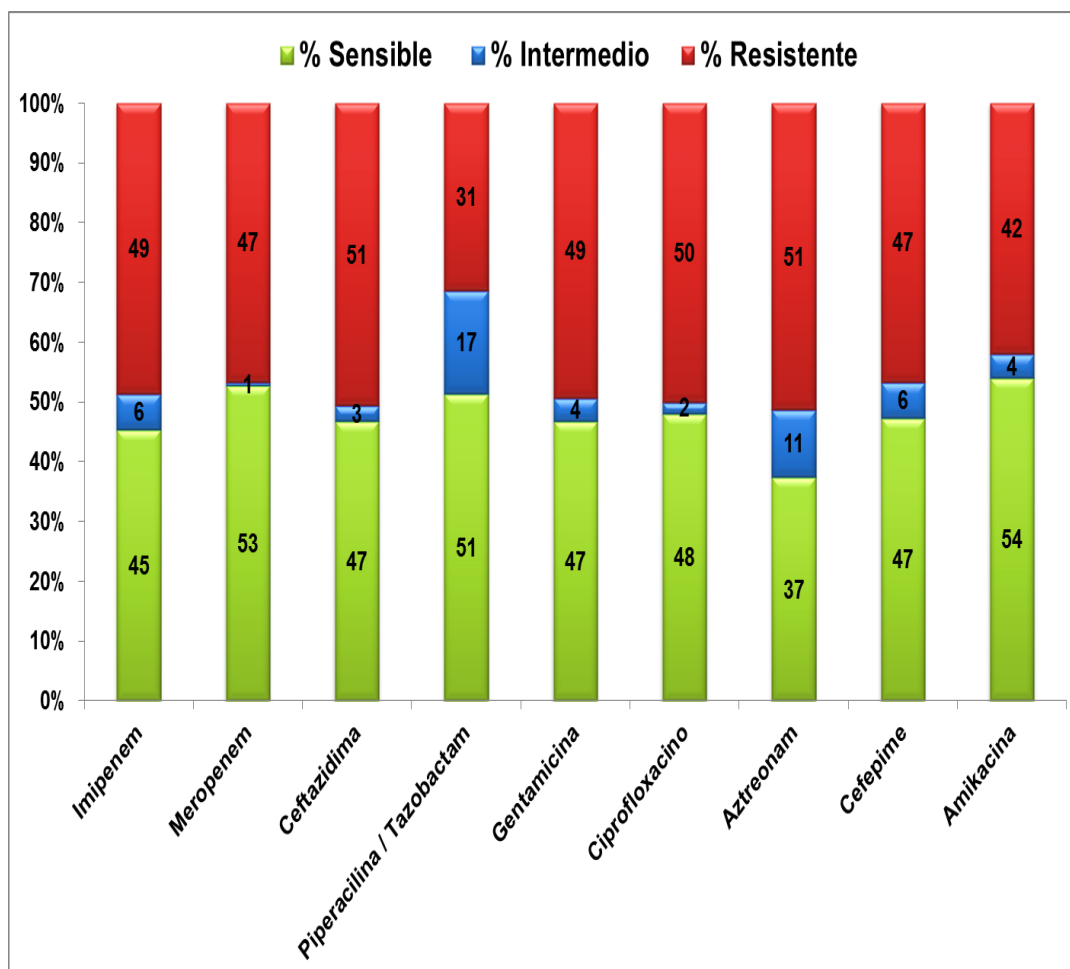
A partir de 1658 bacterias aisladas durante el periodo de enero a junio del 2017 en el hospital nacional de San Juan de Miraflores se encontraron 150 (9,0%) aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* ocupando el tercer lugar, luego de *Klebsiella pneumoniae* con 259 (15,6%) y *Escherichia coli* con 734 (44,3%). (Tabla n° 1, Gráfico n° 1).

Tabla N° 2. Perfil de susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Antibióticos	% Sensible	% Intermedio	% Resistente
Imipenem	45	6	49
Meropenem	53	1	47
Ceftazidima	47	3	51
Piperacilina / Tazobactan	51	17	31
Gentamicina	47	4	49
Ciprofloxacino	48	2	50
Aztreonam	37	11	51
Cefepime	47	6	47
Amikacina	54	4	42

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°2. Perfil de susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



Respecto al perfil de susceptibilidad de los 150 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, los antibióticos que presentaron mayor resistencia fueron; ceftazidima (51%), aztreonam (51%), seguido por ciprofloxacina (50%); y con una menor resistencia a piperacilina / tazobactam (31%). La mayor sensibilidad se presentó en amikacina (54%), meropenem (53%), piperacilina tazobactam (51%); y con una menor sensibilidad aztreonam (37%). (Tabla n° 2, Gráfico n° 2)

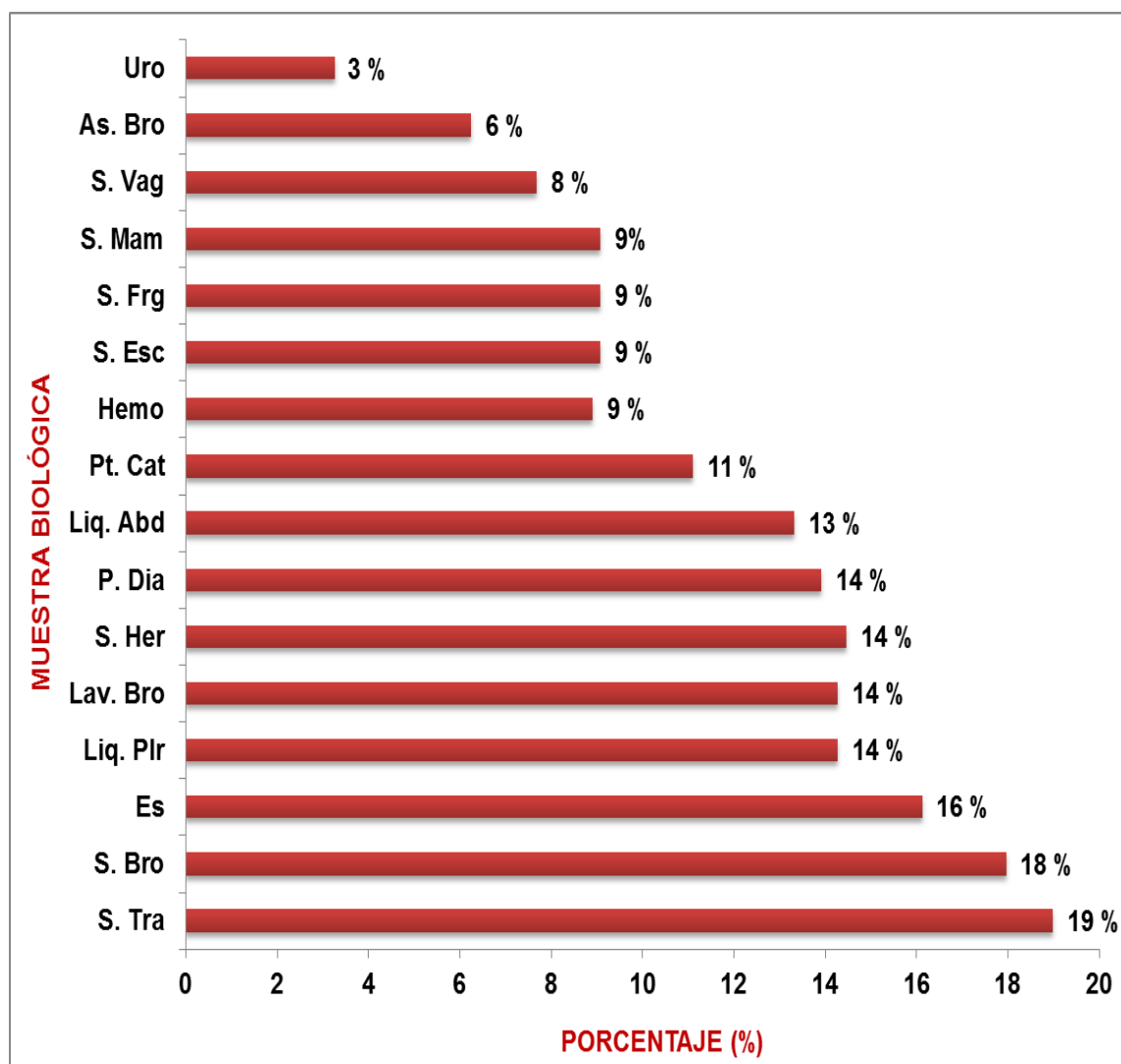
Tabla N°3. Distribución según tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Cepas	Muestra Biológica																												Total							
	Uro		As. Bro		Hemo		S. Bro		P. Dia		S. Tra		Pt. Cat		S. Her		Es		S. Vag		S. Esc		Liq. Plr		Liq. Abd		Lav. Bro		S. Mam		S. Frig					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
PAE	25	3	3	6	14	9	23	18	11	14	30	19	2	11	11	14	15	16	1	8	2	9	4	14	2	13	4	14	4	14	1	9	2	9	150	9
Otros	737	97	45	94	143	91	105	82	68	86	128	81	16	89	65	86	78	84	12	92	20	91	24	86	13	87	24	86	10	91	20	91	1508	91		
Total	762	100	48	100	157	100	128	100	79	100	158	100	18	100	76	100	93	100	13	100	22	100	28	100	15	100	28	100	11	100	22	100	1658	100		

Uro: Urocultivo; As Bro: Aspirado Bronquial; Hemo: Hemocultivo; S. Bro: Secreción Bronquial; P. Dia: Pie Diabético; S. Tra: Secreción Traqueal;
 Pt. Cat: Punta de Catéter; S. Her: Secreción de Herida; Es: Esputo; S. Vag: Secreción Vaginal; S. Esc: Secreción de Escara; Liq. Plr: Líquido Pleural;
 Liq. Abd: Líquido abdominal; Lav. Bro: Lavado Bronquial; S. Mam: Secreción de Mama; S. Frig: Secreción faringea

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°3. Distribución según el tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



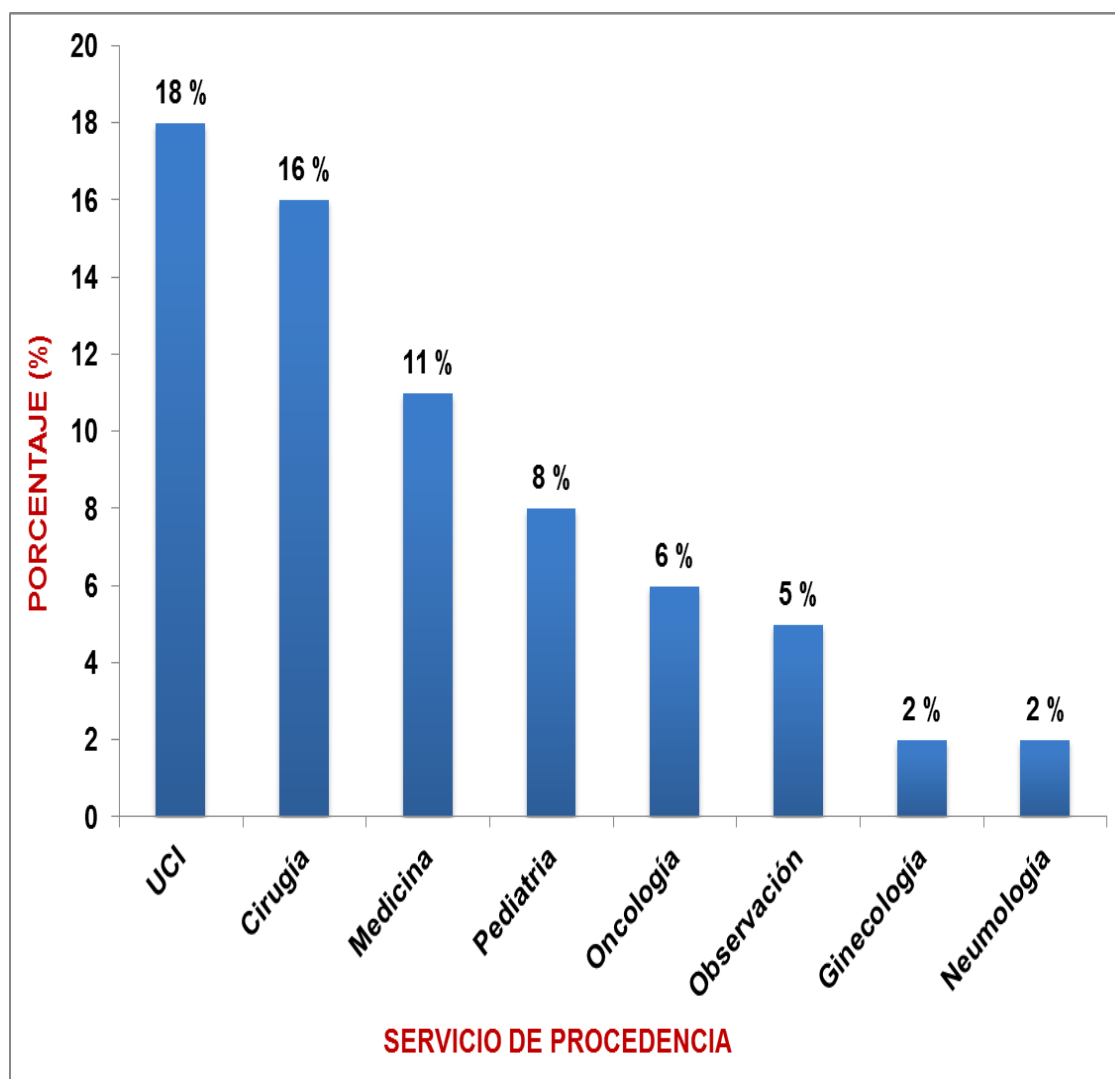
En cuanto al tipo de muestra biológica de un total de 1658 muestras que fueron analizadas el mayor aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* se presentó en secreción traqueal 30 (19%), seguido de secreción bronquial 23 (18%); y con una menor cantidad de aislamientos fueron los urocultivos 25 (3%); y aspirados bronquiales 3 (6%). (Tabla n° 3, Gráfico n° 3).

Tabla N°4. Distribución según el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Cepas	Servicio de Procedencia														Total			
	UCI		Observación		Oncología		Pediatría		Medicina		Cirugía		Ginecología		Neumología		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
PAE	31	18	21	5	10	6	7	8	46	11	30	16	3	2	2	2	150	9
Otros	145	82	365	95	165	94	85	92	359	89	155	84	149	98	85	98	1508	91
Total	176	100	386	100	175	100	92	100	405	100	185	100	152	100	87	100	1658	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°4. Distribución según el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



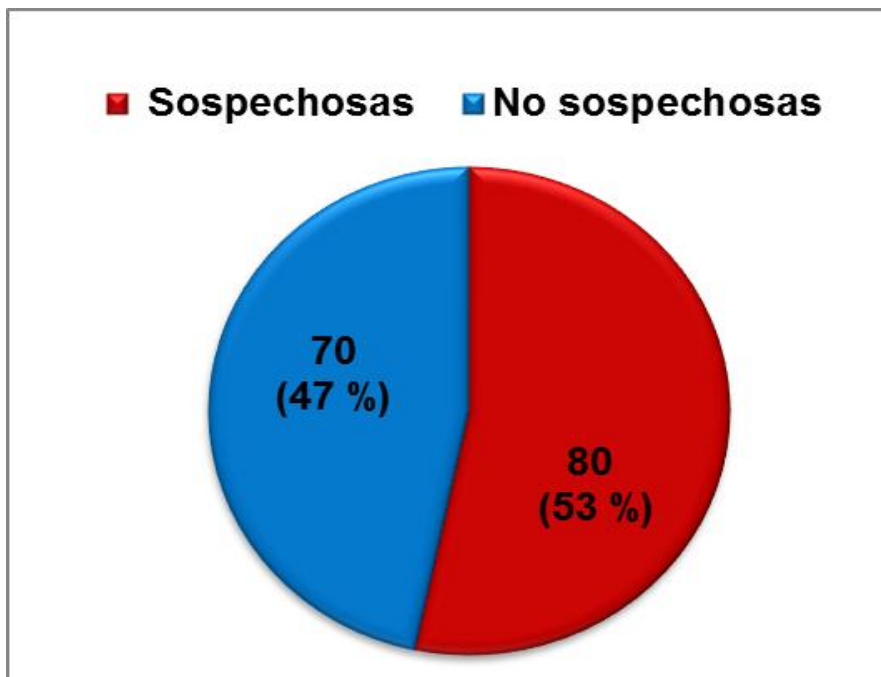
Con respecto al servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* del total de 1658 muestras biológicas, se observa que el servicio con mayor procedencia es la Unidad de cuidados intensivos (UCI) 31 (18%); seguido de Cirugía con 30 (16%); y con una menor procedencia en Ginecología con 3 (2%) aislamientos y Neumología con 2 (2%). (Tabla n° 4, Gráfico n° 4).

Tabla N°5. Cepas sospechosas a carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Cepas	n	%
Sospechosas	80	53
No sospechosas	70	47
Total	150	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N° 5. Cepas sospechosas a carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



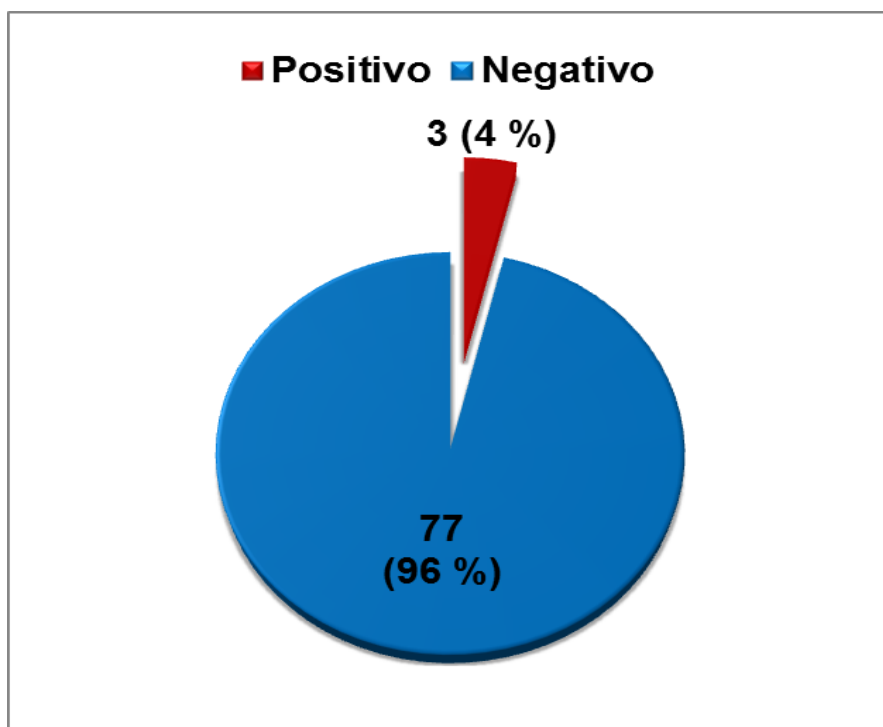
Con respecto a las cepas sospechosas a carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, se observa que de los 150 aislamientos; 80 (53%) fueron sospechosas a carbapenemasas y los que no cumplieron con los criterios de sospecha fueron 70 (47%), obteniendo una mayor cantidad de sospechas a carbapenemasas. (Tabla n° 5, Gráfico n° 5).

Tabla N°6. Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Carbapenemasas	n	%
Positivo	3	4
Negativo	77	96
Total	80	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°6. Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



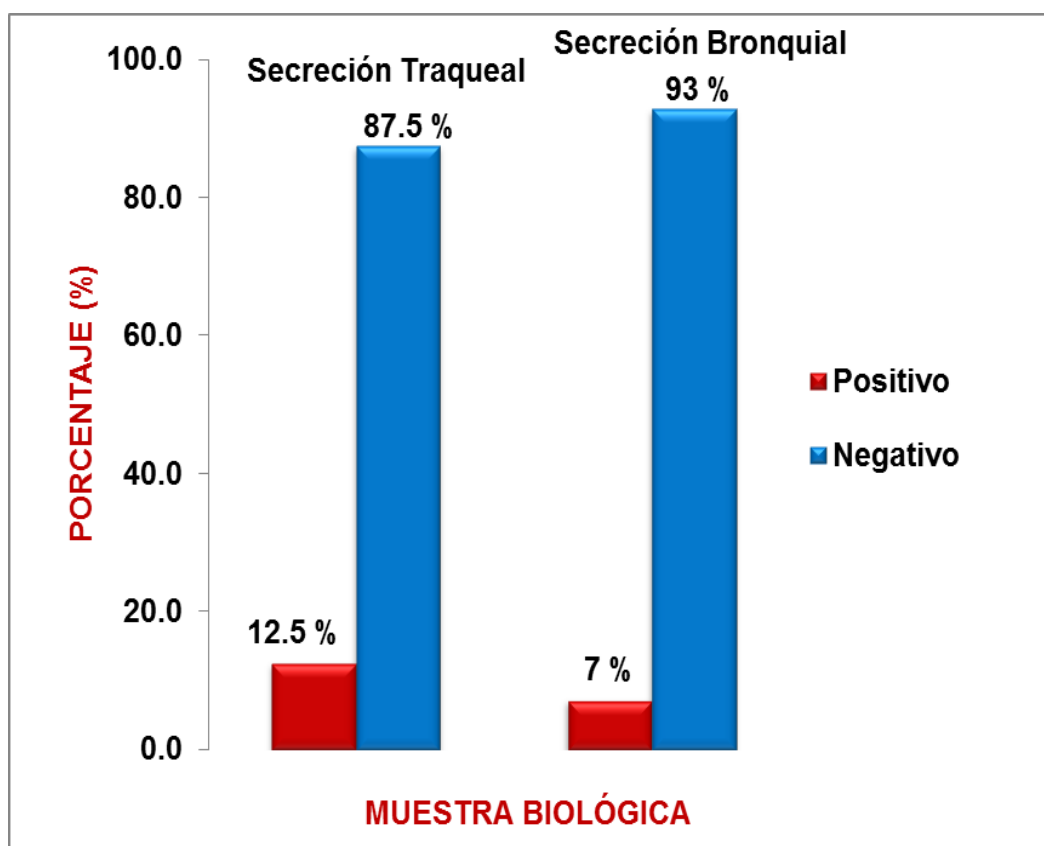
Con respecto a la prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, de los 80 aislamientos sospechosos a carbapenemasas se determinó que 77 (96%) fueron negativos y las 3 (4%) restantes fueron positivos para carbapenemasas. (Tabla n° 6, Gráfico n° 6).

Tabla N°7. Distribución según el tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Cepas	Muestra Biológica						TOTAL	
	Secreción traqueal		Secreción bronquial		Otros		n	%
Carbapenemasas	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	2	12.5	1	7	0	0	3	4
Negativo	14	87.5	13	93	50	100	77	96
Total	16	100	14	100	50	100	80	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°7. Distribución según el tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



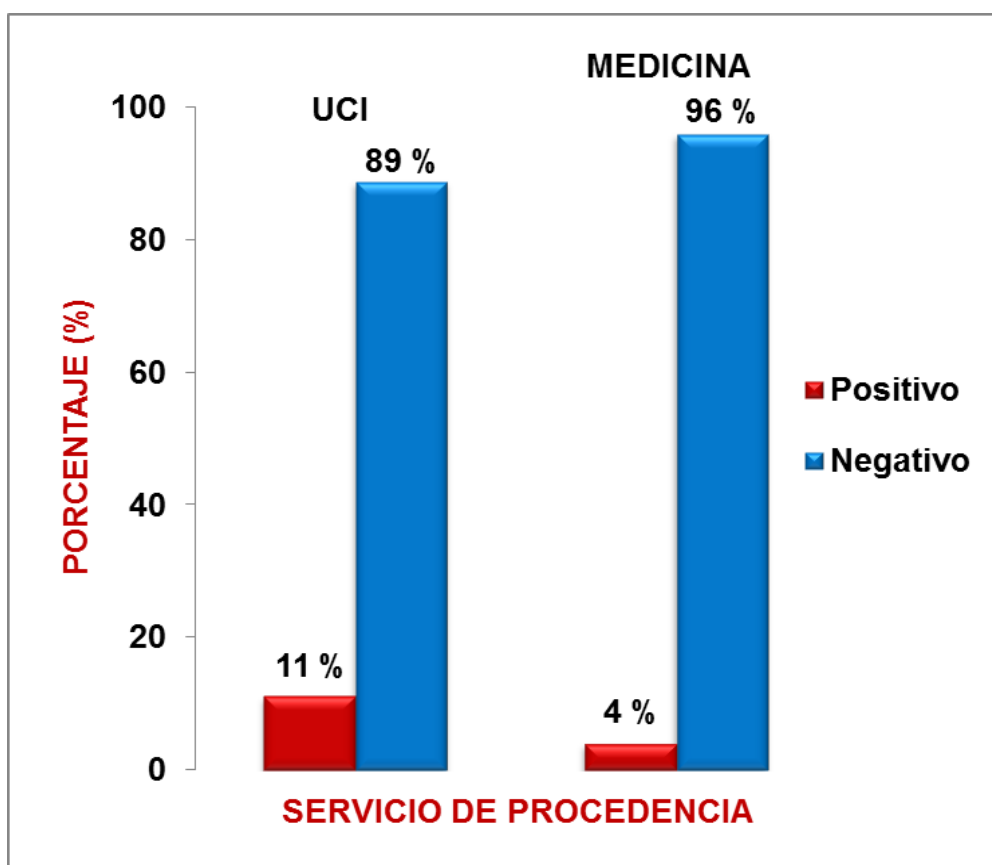
En cuanto al tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, de un total de 80 cepas sospechosas, la mayor frecuencia de carbapenemasas fue en secreción traqueal de 16 muestras fueron positivas 2 (12,5%) y la muestra con menor cantidad fue secreción bronquial de 14 muestras fue positiva 1 (7%). (Tabla n° 7, Gráfico n° 7).

Tabla N°8. Distribución según el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Cepas	Servicio de Procedencia						TOTAL	
	UCI		Medicina		Otros		n	%
Carbapenemasas	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	2	11	1	4	0	0	3	4
Negativo	16	89	24	96	37	100	77	96
Total	18	100	25	100	37	100	80	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°8. Distribución según el servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



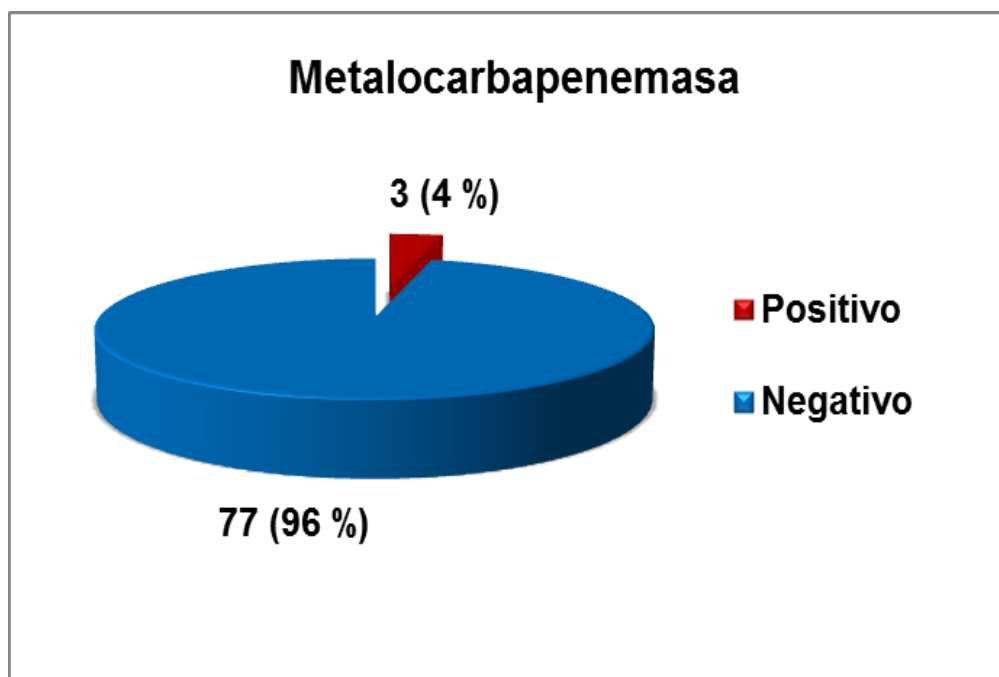
Con respecto al servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, de un total de 80 cepas sospechosas, la mayor cantidad de carbapenemasas se obtuvo del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de 18 muestras fueron positivas 2 (11%) y el servicio con menor cantidad fue Medicina de 25 muestras fue 1 (4%). (Tabla n° 8, Gráfico n° 8).

Tabla N°9. Tipo de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.

Carbapenemasas	EDTA (Metallo)	%
Positivo	3	4
Negativo	77	96
Total	80	100

Fuente: Datos de la investigación.

Gráfico N°9. Tipo de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017.



Con respecto al tipo de carbapenemasas, se determinó que de un total de 80 aislamientos sospechosos a carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* de acuerdo al algoritmo recomendado por INEI-ANLIS Dr. C. Malbrán, se analizó con el test de EDTA, de estas se observaron 3 (4 %) cepas positivas con presencia de efecto sinérgico entre imipenem y EDTA, correspondiente al hallazgo de Metalcarbapenemasa y ningún cepa de *Pseudomonas aeruginosa* presentó serincarbapenemasa. (Tabla n° 9, Gráfico n° 9).

Tabla N°10. Cepas positivas a metalcarbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* procesadas por el equipo Vitek2.

n	Concentracion Minima Inhibitoria (CIM)						
	Antibioticos						
	Meropenem	Imipenem	Gentamicina	Ciprofloxacino	Cefepime	Aztreonam	Amikacina
39	≥ 16 R	≥ 16 R	≤ 1 S	1 *I	≥ 64 R	≥ 64 R	≤ 2 S
66	≥ 16 R	≥ 16 R	≤ 1 S	0,5 S	≥ 64 R	≥ 64 R	≤ 2 S
117	≥ 16 R	≥ 16 R	≤ 1 S	1 *I	≥ 64 R	≥ 64 R	4 S

R: Resistente; *I : Intermedio; S: Sensible

Fuente: Datos de la investigación.

Con respecto a las cepas positivas a metalcarbapenemasa en *Pseudomonas aeruginosa*, las cepas se procesaron por el equipo Vitek2, se observó que las 3 cepas presentan una similar resistencia con; meropenem, imipenem, cefepime y aztreonam. En cuanto a la sensibilidad se observa que también hay similitud con; gentamicina y amikacina. Esto nos Indica que hay mayor resistencia que sensibilidad en estas cepas positivas a metalcarbapenemasa. (Ver Tabla n° 10).

4.2. Discusiones

La *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes⁽⁴⁵⁾ del género *Pseudomonas*, caracterizado por su alta virulencia y mortalidad. Tradicionalmente considerado como un patógeno oportunista asociado a múltiples infecciones⁽²⁸⁾, sin embargo su resistencia a los antibióticos ha empezado a emerger en varios lugares del mundo y ha involucrado mecanismos de resistencia, entre ellos la producción de enzimas que hidrolizan carbapenemas⁽¹⁴⁾.

En nuestro estudio en cuanto a establecer la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* a partir de 1658 bacterias aisladas durante el periodo de enero a junio del 2017, de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores, se encontró que los principales microorganismos más aislados fueron *Escherichia coli* (44,3%), *Klebsiella pneumoniae* (15,6%) y *Pseudomonas aeruginosa* (9,0%) ocupando el tercer lugar, esta frecuencia es superior a los estudios de Buitrago et al entre los años 2010 y 2012 en Colombia donde se encontró que de 123 798 aislamientos microbiológicos *Escherichia coli* tuvo (52,7%), *Klebsiella pneumoniae* (12,8%), *Staphylococcus aureus* (9,1%) y (6,9%) *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁴⁶⁾. Según Villa et al en el año 2009 en Colombia encontró a *Escherichia coli* (23%) ocupando el primer lugar, seguido de *Staphylococcus aureus* (10,4%), *Staphylococcus epidermidis* (8,2%) *Klebsiella pneumoniae* (7,3%), y *Pseudomonas aeruginosa* (4,9%)⁽⁴⁷⁾; en estos estudios realizados a diferencia de nuestro trabajo, los resultados obtenidos son menores que el de nuestra investigación, pero según Saavedra et al en el 2014 nos menciona que PAE se encuentra dentro de los cinco microorganismos más aislados en hospitales de Latinoamérica⁽⁴⁾. (Ver Tabla n° 1, Gráfico n° 1).

Con respecto al perfil de susceptibilidad de los 150 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, se encontró que los antibióticos que presentaron una mayor resistencia fueron ceftazidima (51%), aztreonam (51%), ciprofloxacina (50%), seguido por imipenem (49%), gentamicina (49%), estos resultados son muy similares con lo mencionado en el artículo de Giraldo et al en el 2014 en Colombia indica que el antibiótico con mayor resistencia a *Pseudomonas aeruginosa* fueron

aztreonam (51,2%), ceftazidima (69,2%), ciprofloxacina (72,2%), imipenem (68,8%), y gentamicina (73,2%)⁽⁵⁾, sin embargo nuestro estudio también muestra similitud con la investigación de Saavedra et al en el 2014 en Colombia, en cuanto a sus resultados de mayor resistencia fueron; imipenem (94,6%), ceftazidima (61,8%), gentamicina (67,3%), ciprofloxacina (80%), pero con respecto a los porcentajes hay diferencias⁽⁴⁾. Por otro lado la mayor sensibilidad se presentó en amikacina (54%), meropenem (53%), piperacilina / tazobactam (51%) y seguido por ciprofloxacina (48%), demostrándose una menor similitud con los resultados de sensibilidad antibiótica de lo estudiado por Mena et al en el 2012 en Argentina presentando una sensibilidad mayor en amikacina (52%), piperacilina / tazobactam (58%), imipenem (84%), meropenem (78%) y ciprofloxacina (46%)⁽²¹⁾. (Ver Tabla n° 2, Gráfico n° 2)

En cuanto al tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa*, el mayor aislamiento se presentó en secreción traqueal (19%), seguido de secreción bronquial (18%), estos resultados tienen concordancia con otras investigaciones, como en el estudio de Gonzales en el 2013 en Perú, nos indica que las muestras donde se aislaron la mayor cantidad de *Pseudomonas aeruginosa* fueron de origen respiratorio (51,3%)⁽¹³⁾, así mismo en la investigación realizada por Arango en el 2013 al 2014 en Colombia observo que las muestras biológicas de mayor aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvieron en sangre (33%), orina (17,9%) y secreción traqueal con 15,4%⁽²⁴⁾, obteniéndose un menor resultado que el de nuestra investigación, sin embargo nuestro estudio muestra similitud con otras investigaciones como el de Molin en el 2013 en Paraguay, indica que la muestra con mayor cantidad de aislamiento fue secreción traqueal con 28%⁽²³⁾, este resultado muestra un mayor porcentaje que el de nuestra investigación. (Ver Tabla n° 3, Gráfico n° 3).

Con respecto al servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa*, en nuestra investigación se observó que el servicio con mayor procedencia fue la Unidad de cuidados intensivos (18%); representando un resultado que concuerda con el estudio de Gonzales en el 2013 en Perú, mostrando que el mayor aislamiento fue en UCI con (46,1%)⁽¹³⁾, teniendo en cuenta que este último resultado es de mayor porcentaje a lo hallado en nuestra investigación. Así mismo en la investigación

realizada por Molin en el 2013 en Paraguay, se encontró que la mayor cantidad de aislamientos procedió de Unidad de cuidado intensivo con (38%)⁽²³⁾, donde se muestra que los aislamientos fueron recuperados de los mismos servicios, pero con porcentajes diferentes, estos resultados concuerdan según los mencionado por Gómez et al en Colombia que nos dice que *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra mayormente en UCI. (Ver Tabla n° 4, Gráfico n° 4).

En cuanto a las cepas sospechosas a carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, se observa que de los 150 aislamientos 80 (53,3%) fueron sospechosas a carbapenemasas. Igualmente se puede comparar con lo hallado en la investigación de Aguilar et al en el 2014 en Perú, donde muestra que de un total de 92 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron analizados, de las cuales las sospechosas a carbapenemasas fueron 24 con (26,1%)⁽²⁾, observando que nuestro estudio muestra diferencia en cuanto al valor del porcentaje. Así mismo no concuerda con lo hallado en el estudio de Molin en el 2013 en Paraguay, que de un total de 232 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, 54 (23,2%) fueron seleccionadas por características de sospecha a carbapenemasas⁽²³⁾, observándose que el resultado obtenido fue menor que el de nuestra investigación, teniendo en cuenta que en nuestro estudio se tomó el algoritmo recomendado por INEI-ANLIS del Dr. Malbrán y sospecha se obtuvo por el método disco difusión y en cambio en las otras investigaciones fue de acuerdo a equipo automatizado. (Ver Tabla n° 5, Gráfico n° 5).

En nuestra investigación con respecto a la prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* se tomó en cuenta el algoritmo recomendado por INEI-ANLIS del Dr. Carlos G. Malbrán, lo cual consiste en colocar un disco EDTA y a cada lado un disco de IPM y MEM a una distancia de 15mm de centro a centro, luego se incubó la placa a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24 horas. Después se procedió a realizar la lectura esta se consideró positiva cuando se observó un efecto sinérgico entre imipenem y meropenem con el EDTA. De los 80 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sospechosas a carbapenemasas, estas fueron analizadas para determinar la prevalencia de carbapenemasas que 77 (96%) fueron negativas y de las cuales las 3 (4%) restantes fueron positivas para carbapenemasas. En otros estudios, como el realizado por Molin en el 2013 en Paraguay, se detectó un 7,8% de carbapenemasas⁽²³⁾ y en el estudio de Gonzales en el 2013 en Perú, de

115 aislamientos por detección fenotípica empleando EDTA detecto 21,7% de carbapenemasas⁽¹³⁾, y así mismo en otro estudio realizado por Gonzales et al en el 2011 en Perú, a través del método fenotípico con EDTA detectaron 15,7%⁽²⁸⁾, estos últimos estudios nos muestran un incremento en los resultados a lo hallado en nuestra investigación, hay que tener en cuenta que los resultados de estas investigaciones el tiempo del estudio y la cantidad de población son diferentes al de nuestro estudio ya que se realizó en un periodo de seis meses. (Ver Tabla n° 6, Gráfico n° 6).

Con respecto al tipo de muestra biológica de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, la mayor frecuencia se presentó en secreción traqueal de 16 muestras fueron positivas 2 (12,5%) y la muestra con menor frecuencia fue secreción bronquial de 14 fue positiva 1 (7,1%), ambas muestras pertenecientes al tracto respiratorio inferior, estos resultados también tienen concordancia con lo hallado en otras investigaciones como la de Aguilar et al en el 2014 en Perú, encontró que el tipo de muestra biológica con el mayor número de aislamientos a carbapenemasas en PEA fue secreción bronquial con 90%⁽²⁾ y Gonzales en el 2013 en Perú indica que las muestras biológicas con *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas fueron los aspirados traqueales (40%)⁽¹³⁾, estos resultados demuestran una similitud con nuestra investigación, ya que ambas muestras biológicas son de origen respiratorio. (Ver Tabla n° 7, Gráfico n° 7)

En cuanto al servicio de procedencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, la mayor cantidad procedió de UCI de 18 muestras 2 (11,1%) fueron positivas y seguido de medicina que de 25 muestras 1 (4,0%) fue positiva. Estos resultados tienen concordancia con lo hallado en el estudio de Díaz en el 2008 en Perú, menciona que el servicio donde encontró mayor cantidad de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas fue en medicina con 30,8 % y en UCI con 15,4 %⁽⁴⁸⁾, estos resultados nos indican que no hay similitud en ambas investigaciones, ya que lo hallado en cuanto al servicio de procedencia hay diferencias. Sin embargo nuestro estudio muestra una mayor similitud con la investigación realizada por Cejas et al en el 2008 en Argentina, nos indica que los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas fueron 11% de la Unidad de Cuidados Intensivos, éstos fueron recuperados de 14

aislamientos⁽⁴⁹⁾; y también en el estudio de Aguilar et al en el 2014 en Perú, menciona que los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasas en su gran mayoría procedieron de la UCI con 40%⁽²⁾. (Ver Tabla n° 8, Gráfico n° 8)

En nuestra investigación en cuanto al tipo de carbapenemasas que se encontró *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores, de un total de 80 cepas sospechosos a carbapenemasas, se analizaron las cepas con el test de EDTA de acuerdo al algoritmo recomendado por INEI-ANLIS del Dr. Carlos G. Malbrán, de las cuales se determinó 3 (4%) cepas con presencia de efecto sinérgico entre imipenem y EDTA, correspondientes carbapenemasas del tipo metalcarbapenemasa. Así mismo en otros estudios, como los realizados por Aguilar et al en el 2014 en Perú, nos muestra que obtuvo 10,9% de metalcarbapenemasas de 92 aislamientos⁽²⁾ y el de Díaz en el 2008 realizado en Perú, obtuvo 7% de cepas con la enzima MBLs⁽⁴⁸⁾, así mismo también en el estudio de Cejas et al en el 2008 en Argentina, encontró 14%⁽⁴⁹⁾, estos casi concuerdan con lo encontrado por Gonzales et al en el 2011 en Perú con 15,7%⁽²⁸⁾, en otro estudio de Molin en el 2013 en Paraguay nos muestra 7,8%⁽²³⁾, todos estos resultados casi son similares a lo hallado en nuestra investigación, pero todas estas investigaciones presentan porcentajes diferentes, estos resultados nos indica la gran importancia de detectar metalcarbapenemasa en *Pseudomonas aeruginosa* ya que tiene impacto o grado epidemiológico y que con este hallazgo se puede promover el control para prevenir su diseminación según lo establecido por la Organización mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud en el 2014⁽²²⁾, con respecto a la diferencia de porcentajes que tiene nuestro estudio con estas investigaciones hay que tomar en cuenta que algunos fueron por métodos distintos al de nosotros como la detección de Metalcarbapenemasa por el método Rosco y Epsilometría (E-Test) para detectar Metalcarbapenemasa y también a través del método genotípico mediante un ensayo de Multiplex-PCR empleando como molde ADN total teniendo en cuenta que este método tiene mayor sensibilidad que el método utilizado en nuestro estudio. Con respecto al hallazgo de serincarbapenemasa, no se obtuvo ninguna cepa positiva, así como lo mencionado en el estudio de Mena

et al realizado en el 2012 en argentina, no obtuvieron resultados positivos para serincarbapenemasa⁽²¹⁾. (Ver Tabla n° 9, Gráfico n° 9).

Con respecto a las cepas positivas de metalcarbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*, estas se procesaron por el equipo automatizado Vitek2 para hallar la concentración mínima inhibitoria (MIC), se observó que las 3 cepas presentaron resistencia a meropenem, imipenem, cefepime y aztreonam, estos resultados son similares con lo hallado en la investigación de Cejas et al en el 2008 en Argentina⁽⁴⁹⁾, ya que se observa que los resultados fueron determinados por MIC y también se obtuvo resistencia a los mismos antibióticos mencionados en nuestro estudio, esta resistencia es comúnmente dada por una carbapenemasa, estos resultados coinciden con lo indicado según Perozo et al en el 2012 en Venezuela, menciona que la presencia de metalcarbapenemasas producen resistencia a todos los betalactámicos incluyendo también a los carbapenémicos⁽¹⁵⁾. (Ver Tabla n° 10).

CAPITULO V:
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Teniendo en consideración los resultados obtenidos en nuestro estudio realizado de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en san juan de Miraflores, se puede concluir lo siguiente:

- De acuerdo con el estudio, la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es de (9%) ocupando el tercer lugar con 150 aislamientos, luego de *Klebsiella pneumoniae* con 259 (15,6%) y *Escherichia coli* con 734 (44,3%).
- Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentaron mayor resistencia a ceftazidima (51%), aztreonam (51%), seguido por ciprofloxacina (50%) y la mayor sensibilidad se presentó en amikacina (54%), meropenem (53%); piperacilina / tazobactam (31%).
- El mayor aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* se presentó en secreción traqueal 30 (19%), y el servicio con mayor procedencia fue la Unidad de cuidados intensivos 31 (18%).
- La mayor cantidad de *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas se presentó en secreción traqueal 2 (12,5%), y el servicio con mayor procedencia fue la Unidad de cuidados intensivos 2 (11%).
- La prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados, de las 150 cepas; 80 fueron sospechosos a carbapenemasas con 53,3% y de estas cepas se hallaron 3 (4%) cepas positivas para carbapenemasas.
- El tipo de carbapenemasas que se encontró en *Pseudomonas aeruginosa*, fue de tipo Metalcarbapenemasa (MBLs) con un 4%. El desarrollo de este mecanismo de resistencia es de grado clínico y epidemiológico.

5.2. Recomendaciones

Al finalizar la investigación, de acuerdo con los resultados de este estudio se recomienda lo siguiente:

- La detección de estas enzimas es importante para la toma de medidas de control epidemiológico, ya que el reconocimiento temprano de este tipo de resistencia, previene su propagación y además posibilita un tratamiento adecuado.
- Actualizar a todos los trabajadores de la salud para que tengan conocimientos sobre las sospechas y métodos que existen para la detección de los mecanismos de resistencia, así mismo reducir la expansión.
- La vigilancia microbiológica en los servicios de salud debe estar encaminada a detectar la presencia de bacterias multiresistentes en los servicios hospitalarios de mayor riesgo donde los pacientes están expuestos a microorganismos letales.
- Realizar estudios moleculares para determinar las características genotípicas de las carbapenemasas implicadas en los mecanismos de resistencia bacteriana en cada institución de nuestro medio.
- El presente estudio se encuentra disponible para ser tomado como base para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez V. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos, integrones y tipificación molecular en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de diferentes orígenes. 2013 al 2014 [tesis doctoral] Logroño: Universidad de la rioja, Facultad de Ciencias; 2014.
2. Aguilar F, Labrin H., et al. Frecuencia y comparación de tres métodos de detección fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas aisladas en el hospital regional Lambayeque. Rev Exp Med [internet]. 2016 [citado 10 julio 2017]; 2(1):2. Disponible en: [http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/32/27-](http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/32/27)
3. Valderrama S, Gonzales P., et al. Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. Rev Biom. 2016 [Citado 10 julio 2017]; 36(Supl.1): 69-77.
4. Saavedra S, Duarte C., et al. Caracterización de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasas de siete departamentos de Colombia. Rev Biom. 2014 [Citado 11 julio 2017]; 34(Supl.1):217-23.
5. Giraldo A, Toro L., et al. Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en un hospital de alta complejidad. Rev Chil Infec. 2014 [Citado 11 julio 2017]; 31 (4): 393-399.
6. Sandoval C, Moreno C., et al. Sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en un lactante previamente sano. Rev Chil Infec. [Internet]. 2011 [Citado 11 julio 2017]; 28 (6): 592-596. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182011000700014&script=sci_arttext
7. Gómez C, Leal A., et al. Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005 [Citado 12 julio 2017]; Vol. 53 No. 1.

8. Martínez A, Núñez J. *Pseudomonas aeruginosa* y la Implicación de los Mecanismos de Resistencia. Arch Salud Sin. [Internet]. 2011 [Citado 12 julio 2017]; Vol.5 No.3 p.80-85.
9. Bolaños C, Lannacone J. Patrones fenotípicos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* de muestras clínicas a nivel de Sudamérica. Cátedra Villarreal. 2016 [Citado 12 julio 2017]; Vol.4 No.1 p. 73-100.
10. Roca D. *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. Acta Bioqui Clín Latino. [Internet]. 2014 [Citado 13 julio 2017]; 48 (4): 465-74. Disponible en:http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032529572014000400009
11. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microb Clin. 2010 [Citado 13 julio 2017]; 28(10):726–736.
12. Fariñas C, Martínez L. Clínica Infecciones causadas por bacterias gram negativas multiresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Rev Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet]. 2013 [Citado 10 julio 2017]; 31(6): 406. Disponible en:https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v31n06p402a409.pdf
13. Gonzales E. Detección y caracterización molecular de metalo- β -lactamasas en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados en el Instituto Nacional de Salud del Niño lima-Perú. 2011 al 2012 [tesis] Lima: INSN; 2013.
14. Buelvas F, Díaz M., et al. Aislamiento clínico de *Pseudomonas aeruginosa* productor de KPC-2 en la ciudad de Montería, Córdoba, Colombia. Asoc Colom Infecc. 2013 [Citado 13 julio 2017]; 17(1):35–38.

15. Perozo A, Castellano G., et al. Detección fenotípica de metalobetalactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, Maracaibo, Venezuela, Kasmera. 2012 [Citado 13 julio 2017]; 40(2): 113 - 121.
16. Carmeli Y, Akova M., et al. Controlar la propagación de carbapenemasa productoras de Gram-negativos: enfoque terapéutico y control de infecciones. Clin Microb and Infect. 2010 [Citado 20 julio 2017]; Volumen 16 Número 2:102-111.
17. Velásquez J, Hernández R., et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. Rev Soc Perú Med Inter. [Internet]. 2013 [Citado 14 julio 2017]; vol. 26 (4). Disponible en: <http://medicinainterna.org.pe/pdf/2013/vol26num4/reporte%20de%20caso.pdf>
18. Gástelo R. Bacterias gram negativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas, aisladas de los servicios de cuidados críticos UCI – UCIN y emergencias, Hospital Regional Lambayeque.2014 al 2015 [tesis grado bachiller] Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Facultad de Ciencias Biológicas; 2016.
19. Cuesta D, Vallejo M., et al. Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: estudio de casos y controles. Medicina U.P.B. [Internet]. 2012 [Citado 14 julio 2017]; 31(2):135–142. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1590/159026906007/>
20. Ochoa S, López F., et al. Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013 [Citado 14 julio 2017]; 70(2):138-150.
21. Mena J, Minoli M., et al. Búsqueda de KPC y Metalobetalactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital Córdoba. 2012 [tesis] Córdoba: Supervisión Microbiología, Servicio de Bioquímica, Hospital Córdoba, Ministerio de Salud; 2012.

22. OPS, OMS. Actualización Epidemiológica Carbapenemasas tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) .Revista. [Internet]. 2014 [Citado 20 julio 2017]. Disponible en:file:///C:/Users/casa/Downloads/2014-mar-07-cha-carbapenemasas-actualizacion-epi.pdf
23. Molin C. Detección Fenotípica de Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en Pacientes que acudieron al Hospital de Clínicas San Lorenzo de febrero a julio 2013. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016 [Citado 20 julio 2017]; 14(1):25-31.
24. Alvarado J. Perfil epidemiológico, clínico, fenotípico y genético de *Pseudomonas aeruginosa* en la Fundación Hospital de la Misericordia. [tesis] Universidad Nacional De Colombia Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Bogotá, Colombia; 2014.
25. Cabrera L, Díaz L., et al. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp* aislados en muestras clínicas de origen comunitario y hospitalario. Rev de Cien Médi. Habana. 2014 [Citado 24 julio 2017]; vol. 20(2).
26. Santella G, Pollini S., et al. Resistencia a carbapenemes en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*: un ejemplo de interacción entre distintos mecanismos. Rev Panam Salud Pública. 2011 [Citado 29 julio 2017]; 30(6).
27. Gastelo R, Díaz R., et al. Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios críticos del Hospital Regional Lambayeque, diciembre 2014 a julio 2015. Acta Med Perú. Lambayeque. 2016 [Citado 3 agosto 2017]; 33(3):183-8.
28. Gonzales E, Vicente W., et al. Metallo- β -lactamasas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. Lima. 2013 [Citado 5 agosto 2017]; 30(2):241-45.

29. Villegas M, Prado I., et al. Identificación de *Pseudomonas aeruginosa* empleando el método del Numero Más Probable. Rev. Perú. Epidemiol. Lima. 2012 [Citado 6 agosto 2017]; Vol. 16 No 2.
30. Mena A. Evaluación de Métodos Fenotípicos para la Detección de Carbapenemasas tipo Metalobetalactamasas en Cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. [tesis] Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, División de Estudios para Graduados, Zulia, Venezuela; 2014.
31. Hoffmann F. Roche y Polyphor colaborarán para combatir las infecciones por bacterias multiresistentes. Group Communications roche. Basilea. [Internet]. 2013 [Citado 9 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.roche.com/dam/jcr:52b52596-875f-452d-8222-e8412703491d/en/med-cor-2013-11-04-sp.pdf>
32. Carmen I. Sierra R., et al. Actividad in vitro de piperacilina-tazobactam en combinación con aminoglucósidos y fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- β -lactamasas. Rev de la Soci Venezolana de Micro. Bolívar. 2011 [Citado 12 agosto 2017]; 31:13-19.
33. Viedma E. Caracterización molecular y epidemiológica de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. [tesis] Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Dep de Micro I, Madrid, España; 2014.
34. Moreno K. carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. revista médica de costa rica y Centroamérica. 2013 [Citado 14 agosto 2017]; (608) 599 - 605.
35. Casellas J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Pana de Salud Pública. 2011 [Citado 19 agosto 2017]; 30(6): 519-28.
36. Degiovanni G, Giusti A., et al. Aislados Clínicos de *Pseudomonas putida* portadores de Metalo- β -lactamasa en el Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia"

de la ciudad de Santa Fe. Rev fabicib. Mendoza. 2012 [Citado 22 agosto 2017]; vol16.134 - 141.

37. Gómez A. Presencia de carbapenemasas en enterobacterias de muestras recolectadas de nueve hospitales de la ciudad de Quito. [tesis] Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facul de Med, Quito, Ecuador; 2010.

38. Cifarelli M. Detección fenotípica de carbapenemasas en enterobacterias. [Internet]. 2014 [Citado 23 agosto 2017]; Disponible en: <http://bacterioyalgomas.com.ar/deteccion-fenotipica-de-carbapenemasas-en-enterobacterias/>

39. Poirel L, Naas T., et al. Diversity, Epidemiology, and Genetics of Class D B-Lactamases. antimicrobial agents and chemotherapy. Paris. 2010 [Citado 25 agosto 2017]; Vol. 54, p 24–38.

40. Nordmann P, Cuzan G., et al. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - producing bacteria. Elsevier Inc. francia. 2009 [Citado 27 agosto 2017]; Vol. 9, 228–36.

41. Bebrone C. Metallo- β -lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. Bioch Pharm. Belg. [Internet]. 2007 [Citado 30 agosto 2017]; vol. 74, 12, pp. 1686-1701. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/6239124>

42. Tafur J, Torres J., et al. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Centr Inter de Inv Médic. Cali. [Internet]. 2008 [Citado 1 septiembre 2017]; Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000300007

43. CLSI. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing M100. Institute of Tropical Medicine. USA. 2017 [Citado 4 septiembre 2017]; 27 th ed. Pg. 42-45.

44. Dr. Malbrán C. Algoritmo de *Pseudomonas aeruginosa*- carbapenemasas. Servicio Antimicrobianos, INEI-ANLIS. 2013. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2013/01/CBP-PAE.pdf>
45. Nicolau C, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Palma de Mallorca. 2010 [Citado 3 septiembre 2017]; 28(Supl 1):19-28.
46. Martínez E, Hernández C., et al. Frecuencia de aislamientos microbiológicos y perfil de resistencia bacteriana en 13 clínicas y hospitales de alta complejidad en Santiago de Cali-Colombia. *Asoc. Colomb Infect*. [Internet]. 2014. [Citado 6 septiembre 2017]; 18(1):3-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939214707349>
47. Villa L, Cortes J., et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. *Rev Chilena Infectol*. Colombia. 2013 [Citado 9 septiembre 2017]; 30 (6): 605-610.
48. Díaz J. Detección de metalobetalactamasas (MBLs) en *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenemas en un Hospital Nacional, en los meses de enero a octubre del año 2008. [tesis] Universidad Nacional Mayor De San Marcos, Facultad De Farmacia Y Bioquímica, Lima – Perú; 2008.
49. Cejas D, Almuzara M., et al. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* aislada en un hospital de Buenos Aires. *Rev Argentina de Microb*. Buenos Aires. 2008 [Citado 12 septiembre 2017]; 40: 238-245.

ANEXOS

Tabla 1: Ficha de recopilación de datos estructurada.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE CARBAPENEMASAS EN PAE EN AISLADOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS					
N° DE MUESTRA:			FECHA:		
TIPO DE MUESTRA:					
SERVICIO DE PROCEDENCIA:					
PERFIL DE SUCEPTIBILIDAD			INTERPRETACION		
METODO DISCO DIFUSION			SINERGIA	TIPO DE CARBAPENEMAS A	
ANTIBIOTICO	MEDIDA DE HALO (mm)			APB	SERIN
	S	I	R		
AMIKACINA				APB	SERIN
GENTAMICINA					
CEFTAZIDIMA					
PIPERACILINA/AZOBACTAN					
CIPROFLOXACINO				EDTA	METALO
AZTREONAM					
MEROPENEM					
IMIPENEM					
CEFEPIME					
COLISTIN					

Tabla 2: Marco muestral

CODIGO	TIPO DE MUESTRA	SERVICIO DE PROCEDENCIA
1	Secreción traqueal	Medicina
2	Espujo	Observación
3	Secreción bronquial	Medicina
4	Secreción bronquial	Observación
5	Secreción escara	Observación
6	Secreción traqueal	UCI
7	Secreción bronquial	Medicina
8	Secreción bronquial	UCI
9	Secreción bronquial	UCI
10	Urocultivo	Oncología
11	Secreción traqueal	UCI
12	Hemocultivo	UCI
13	Secreción traqueal	Medicina
14	Secreción bronquial	Medicina
15	Secreción traqueal	Cirugía
16	Secreción bronquial	Medicina
17	Secreción bronquial	Medicina
18	Secreción traqueal	Cirugía
19	Espujo	Medicina
20	Espujo	Medicina
21	Secreción bronquial	Observación
22	Lavado bronquial	Medicina
23	Lavado bronquial	Medicina
24	Pie diabético	Medicina
25	Secreción traqueal	Observación
26	Secreción traqueal	UCI
27	Hemocultivo	Cirugía
28	Líquido pleural	Cirugía
29	Espujo	Medicina
30	Espujo	Oncología
31	Secreción escara	Observación
32	Hemocultivo	Observación
33	Espujo	Neumología
34	Líquido pleural	UCI
35	Espujo	Medicina
36	Secreción faríngea	Observación
37	Hemocultivo	Medicina
38	Urocultivo	Cirugía
39	Lavado bronquial	UCI

40	Espuito	Observación
41	Secreción traqueal	UCI
42	Secreción traqueal	UCI
43	Secreción traqueal	Medicina
44	Líquido abdominal	Cirugía
45	Espuito	Observación
46	Secreción herida	Cirugía
47	Pie diabético	Cirugía
48	Secreción bronquial	Medicina
49	Secreción traqueal	Medicina
50	Secreción traqueal	UCI
51	Secreción traqueal	Observación
52	Aspirado bronquial	Medicina
53	Secreción herida	Cirugía
54	Pie diabético	Medicina
55	Lavado bronquial	Observación
56	Secreción traqueal	Medicina
57	Secreción traqueal	Medicina
58	Secreción herida	Cirugía
59	Pie diabético	Cirugía
60	Hemocultivo	Cirugía
61	Hemocultivo	Medicina
62	Líquido abdominal	Cirugía
63	Urocultivo	Pediatría
64	Espuito	Cirugía
65	Secreción herida	Cirugía
66	Secreción traqueal	UCI
67	Urocultivo	Medicina
68	Hemocultivo	Medicina
69	Urocultivo	Medicina
70	Urocultivo	Oncología
71	Urocultivo	Cirugía
72	Hemocultivo	Observación
73	Secreción bronquial	Observación
74	Secreción herida	Observación
75	Espuito	Medicina
76	Aspirado bronquial	UCI
77	Secreción traqueal	Cirugía
78	Secreción mama	Oncología
79	Secreción traqueal	Medicina
80	Espuito	UCI
81	Secreción bronquial	Cirugía
82	Secreción traqueal	UCI

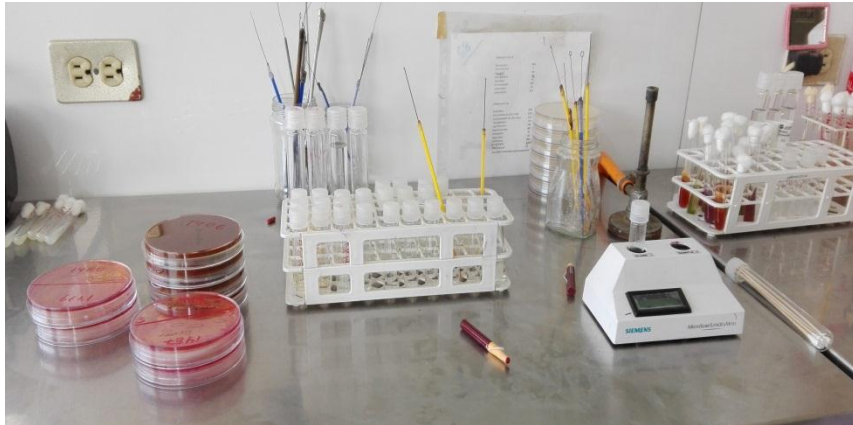
83	Pie diabético	Medicina
84	Líquido pleural	Observación
85	Secreción traqueal	UCI
86	Secreción herida	UCI
87	Espujo	Medicina
88	Secreción bronquial	Medicina
89	Hemocultivo	Cirugía
90	Secreción traqueal	UCI
91	Secreción bronquial	UCI
92	Secreción bronquial	UCI
93	Secreción faríngea	Oncología
94	Secreción bronquial	UCI
95	Secreción bronquial	UCI
96	Pie diabético	Medicina
97	Secreción herida	Medicina
98	Secreción traqueal	UCI
99	Líquido pleural	Neumología
100	Urocultivo	Ginecología
101	Secreción bronquial	UCI
102	Secreción traqueal	Pediatría
103	Urocultivo	Oncología
104	Urocultivo	Pediatría
105	Urocultivo	Cirugía
106	Secreción traqueal	UCI
107	Secreción bronquial	Observación
108	Secreción bronquial	Observación
109	Secreción herida	Ginecología
110	Hemocultivo	Medicina
111	Espujo	Observación
112	Urocultivo	Pediatría
113	Pie diabético	Cirugía
114	Secreción vaginal	Ginecología
115	Punta catéter	Medicina
116	Urocultivo	Cirugía
117	Secreción traqueal	UCI
118	Secreción traqueal	UCI
119	Secreción traqueal	Oncología
120	Urocultivo	Pediatría
121	Hemocultivo	Medicina
122	Urocultivo	Medicina
123	Secreción herida	Medicina
124	Secreción traqueal	Pediatría
125	Secreción herida	Cirugía

126	Secreción herida	Cirugía
127	Secreción bronquial	Cirugía
128	Secreción bronquial	UCI
129	Pie diabético	Medicina
130	Hemocultivo	Medicina
131	Espuito	Oncología
132	Pie diabético	Cirugía
133	Secreción traqueal	UCI
134	Urocultivo	Medicina
135	Hemocultivo	Medicina
136	Punta catéter	Oncología
137	Pie diabético	Medicina
138	Urocultivo	Medicina
139	Pie diabético	Medicina
140	Urocultivo	Cirugía
141	Urocultivo	Cirugía
142	Urocultivo	Cirugía
143	Urocultivo	Cirugía
144	Hemocultivo	Medicina
145	Urocultivo	Pediatría
146	Secreción bronquial	Observación
147	Urocultivo	Oncología
148	Aspirado bronquial	UCI
149	Urocultivo	Observación
150	Urocultivo	UCI

Fuentes de financiamiento: Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés: Los autores participantes manifiestan no presentar ningún conflicto de intereses.

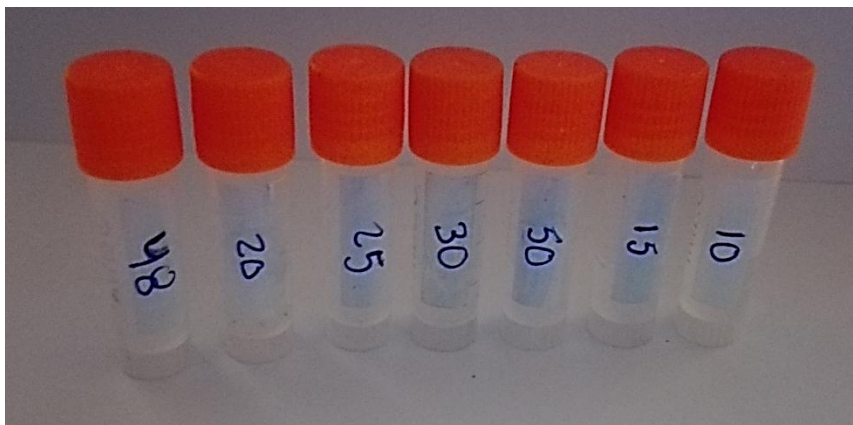
Materiales de trabajo



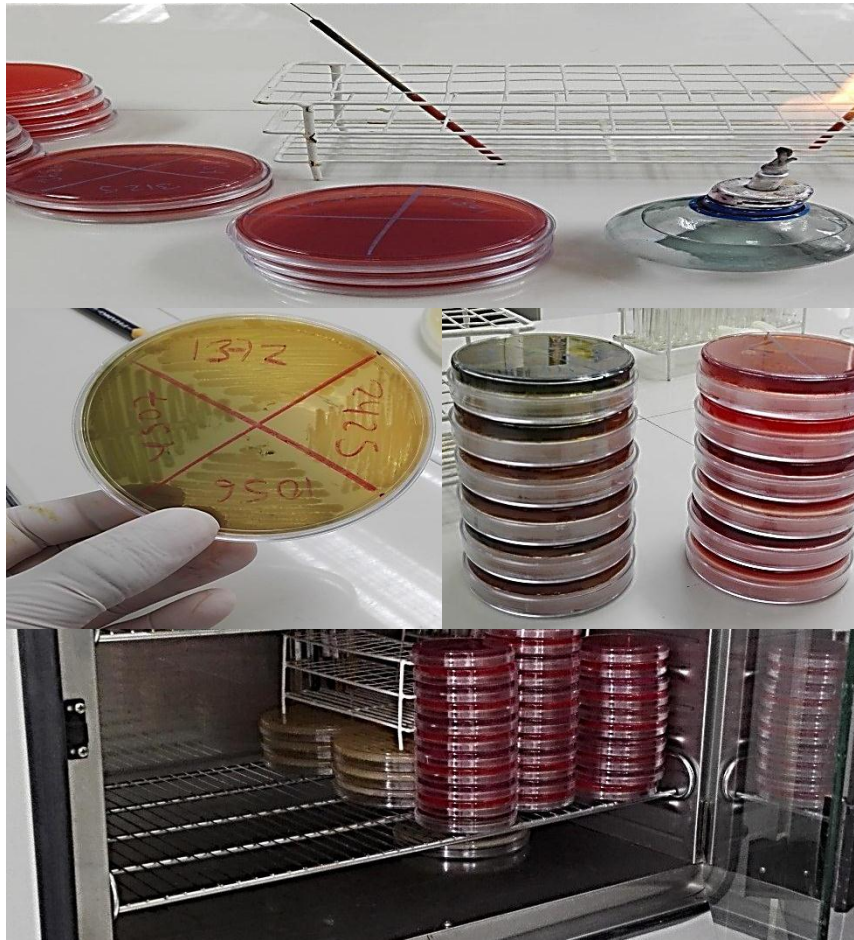
Obtención de la muestra de *Pseudomonas aeruginosa*



Muestras de *Pseudomonas aeruginosa* en viales rotuladas



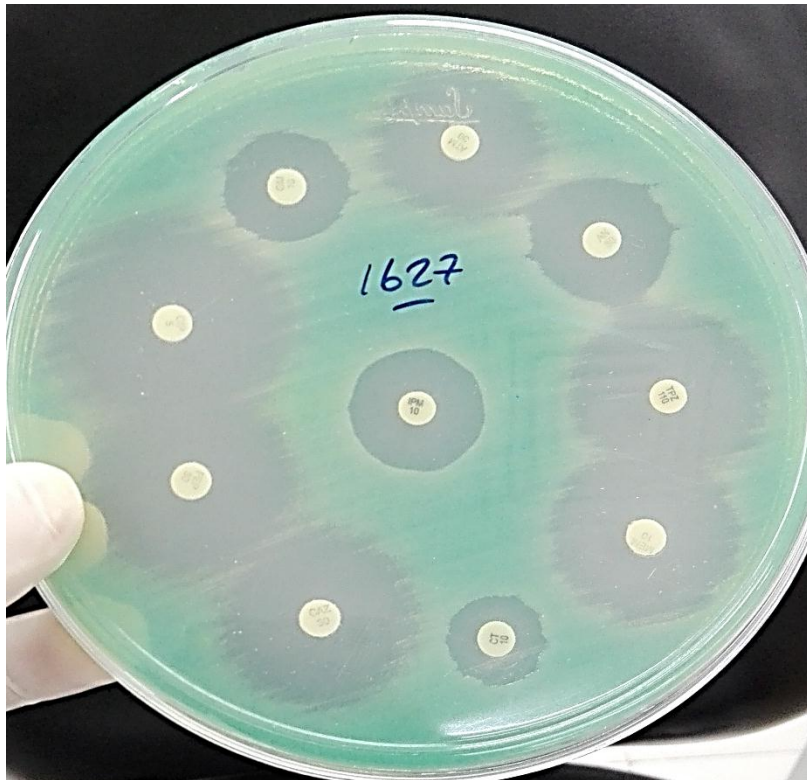
Aislamiento de la muestra



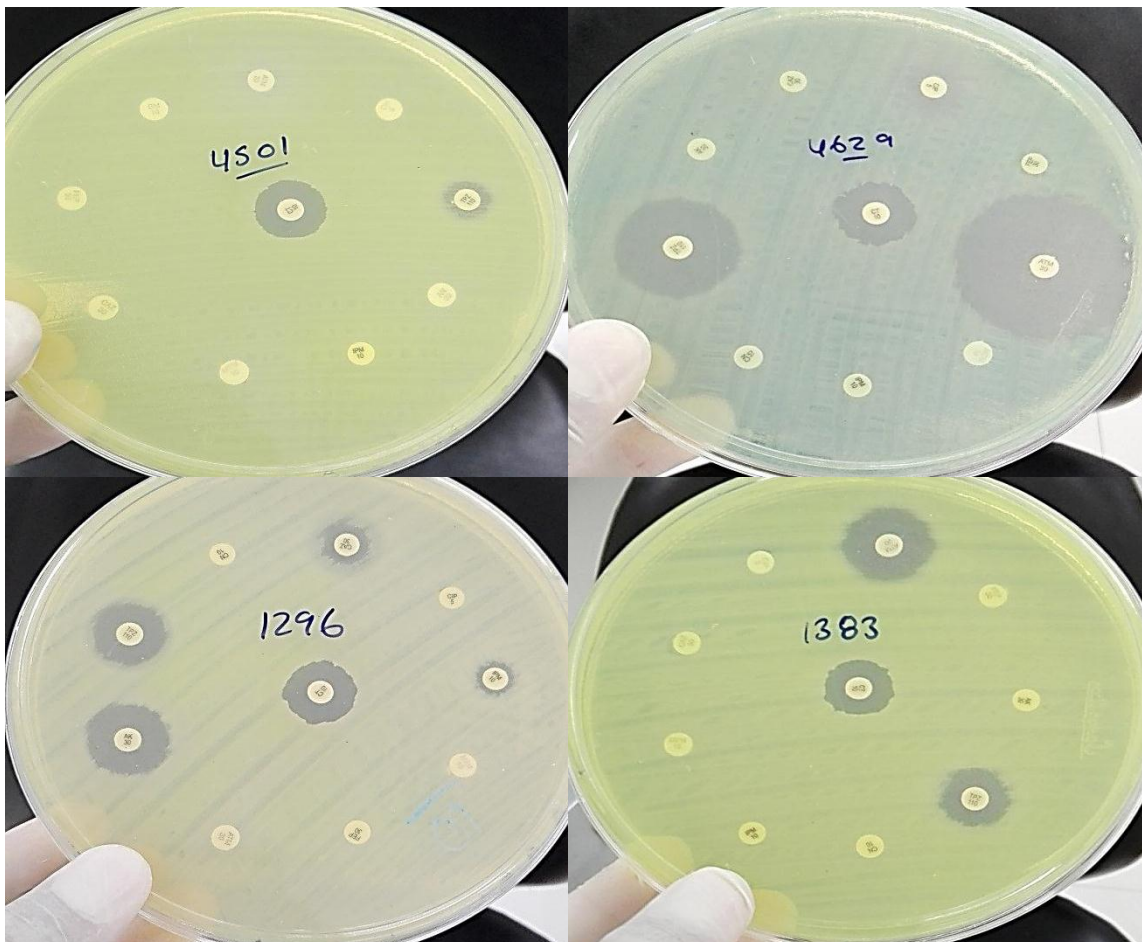
Suspensión ajustada a la escala de Mac farland y antibiograma en agar muller hinton



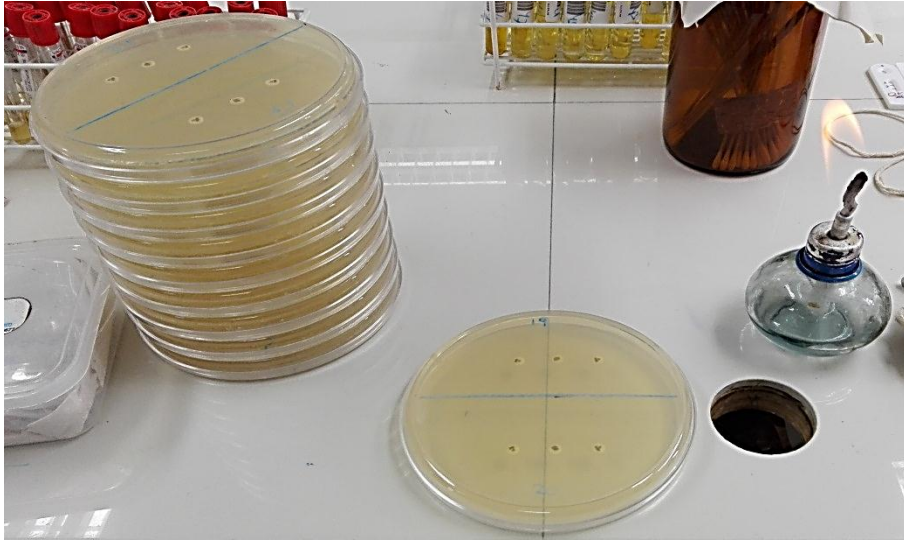
Perfil de susceptibilidad en *Pseudomonas aeruginosa*



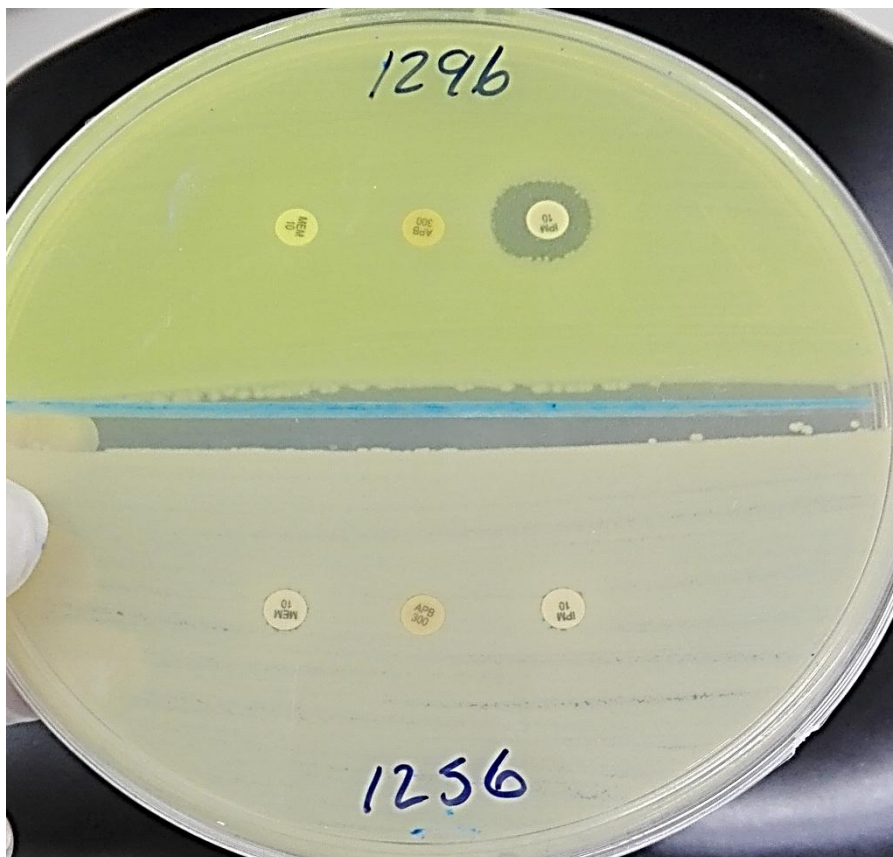
Cepas sospechosas a carbapenemasas



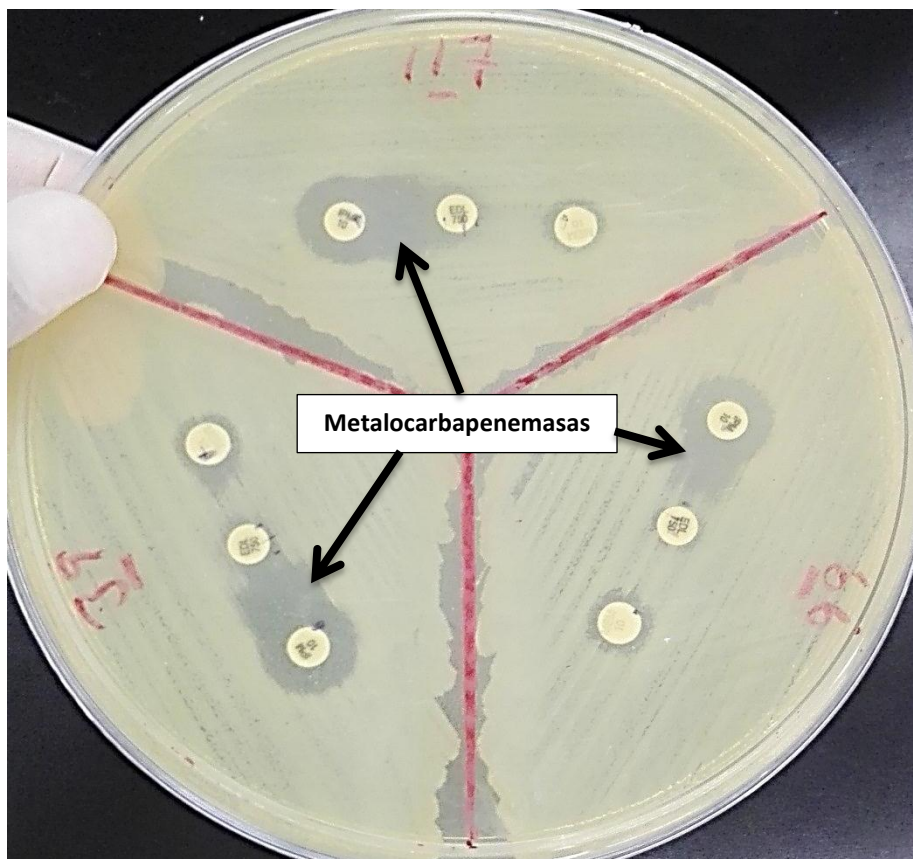
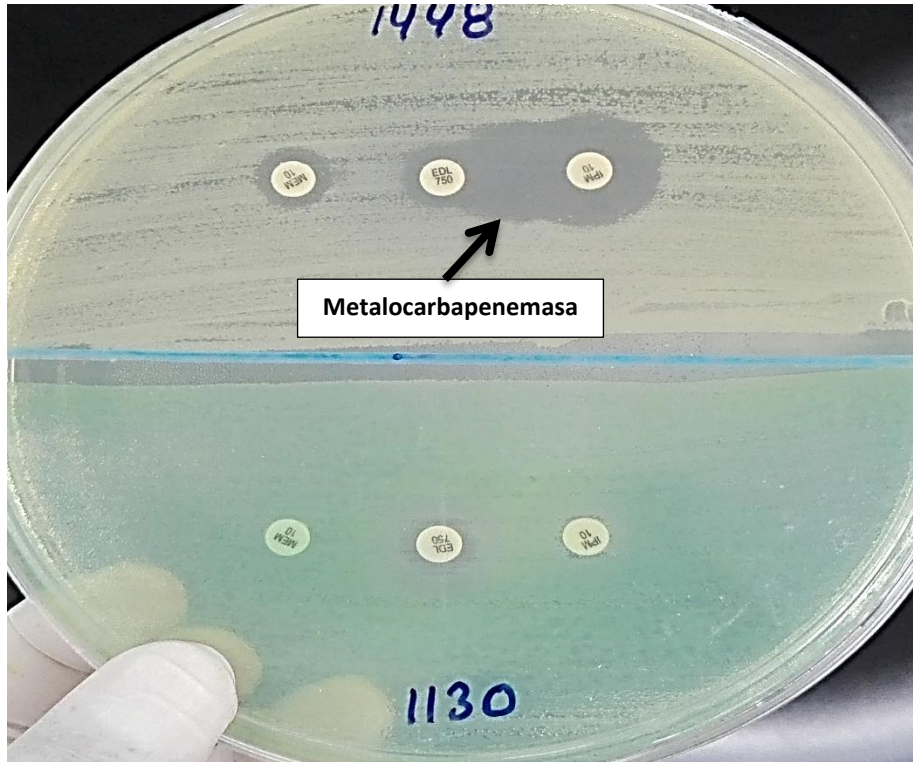
Test para la detección de carbapenemasas



Test con APB para identificación de serincarbapenemasa negativo



PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS TIPO METALOBETALACTAMASAS EN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* MEDIANTE EL MÉTODO DE APROXIMACIÓN DE DISCOS IMPENEM (IPM) – EDTA – MEROPENEM (MEM) EN AISLADOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DE UN HOSPITAL NACIONAL EN SAN JUAN DE MIRAFLORES





Universidad
Norbert Wiener

VALIDACION DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Lic. T.M. Olivo López José

Nos dirigimos a usted para saludarlo y dada su experiencia, solicitar la revisión del instrumento de recolección de datos del proyecto de tesis titulado Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017, de los autores Bch. T.M. Carranza Vásquez Sherley Merlid y Walter Ivan Vasquez Quispe de la Universidad Privada Norbert Wiener, teniendo como base los criterios que a continuación se presentan. Marque con un check (✓) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Item N°	Criterio	Si	No	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema.	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	✓		
3	La estructura del instrumento es adecuado.	✓		
4	El instrumento responde a la operacionalización de la variable.	✓		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	✓		
6	Los ítems son claros en lenguaje entendible.	✓		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	✓		

Otras sugerencias:

Fecha: 09-09-2017


Lic. José M. Olivo López
TÉCNICO MÉDICO
C.M.P. 597
Sello y firma del Juez Experto.

VALIDACION DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Mg. T.M. Sandoval Vegas, Miguel

Nos dirigimos a usted para saludarlo y dada su experiencia, solicitar la revisión del instrumento de recolección de datos del proyecto de tesis titulado Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017, de los autores Bch. T.M. Carranza Vásquez Sherley Merlid y Walter Ivan Vasquez Quispe de la Universidad Privada Norbert Wiener, teniendo como base los criterios que a continuación se presentan. Marque con un check (✓) en SÍ o NO, en cada criterio según su opinión.

Item N°	Criterio	Si	No	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema.	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	✓		
3	La estructura del instrumento es adecuado.	✓		
4	El instrumento responde a la operacionalización de la variable.	✓		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	✓		
6	Los ítems son claros en lenguaje entendible.	✓		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	✓		

Otras sugerencias:

Fecha: 09 - 09 - 2017


Sello y firma del Juez Experto.

VALIDACION DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Mg. T.M. Benites Azabache Juan Carlos

Nos dirigimos a usted para saludarlo y dada su experiencia, solicitar la revisión del instrumento de recolección de datos del proyecto de tesis titulado Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en aislados de pacientes hospitalizados de un hospital nacional en San Juan de Miraflores de enero a junio, Lima-2017, de los autores Bch.TM Carranza Vásquez Sherley Merlid y Walter Ivan Vasquez Quispe de la Universidad Privada Norbert Wiener, teniendo como base los criterios que a continuación se presentan. Marque con un check (✓) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Item N°	Criterio	Si	No	Observación
1	La información permite dar respuesta al problema.	✓		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	✓		
3	La estructura del instrumento es adecuado.	✓		
4	El instrumento responde a la operacionalización de la variable.	✓		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	✓		
6	Los ítems son claros en lenguaje entendible.	✓		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	✓		

Otras sugerencias:

Fecha: 09 - 09 - 2017


 Mg. J. Carlos Benites A.
 Tecnólogo Médico
 CTMP 0276
 Sello y firma del Juez Experto.