Universidad Católica de Santa María

Escuela de Postgrado

Maestría en Bioquímica y Biología Molecular

Detección de genes de resistencia a carbapenemicos en bacterias gram negativas aisladas en el HNCASE - Arequipa 2024

Tesis presentada por:

Coacalla Meza, Marthin Samael

ORCID: 0009-0005-7785-2871

Para optar el Grado Académico de Maestro en Bioquímica y Biología Molecular

Asesor:

Mg. Juarez Zevallos, Ricardo Jerico

ORCID: 0000-0002-1760-5888

Arequipa - Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ESCUELA DE POSTGRADO

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS

Arequipa, 06 de Marzo del 2026

Dictamen: 011429-C-EPG-2026

Visto el borrador del expediente 011429, presentado por:

2022002791 - COACALLA MEZA MARTHIN SAMAEL

Titulado:

DETECCIÓN DE GENES DE RESISTENCIA A CARBAPENEMICOS EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS AISLADAS EN EL HNCASE - AREQUIPA 2024

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29285302 - GUTIERREZ ARANIBAR ROXANA JACQUELINE CANDELARIA
DICTAMINADOR

42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR

71219609 - ITA BALTA YUMA ARACELY
DICTAMINADOR

Detección de genes de resistencia a carbapenemicos en bacterias gram negativas aisladas en el HNCASE - Arequipa 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%	6%	5%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	biblioteca.usac.edu.gt Fuente de Internet	1%
2	es.scribd.com Fuente de Internet	1%
3	redbiobancos.es Fuente de Internet	1%
4	www.revistainfectio.org Fuente de Internet	1%
5	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas	Apagado	Excluir coincidencias	< 1%
Excluir bibliografía	Apagado		

DEDICATORIA

A Dios, por estar siempre a mi lado y brindarme una nueva oportunidad para ver con otros ojos la vida.

A mi mamita Zonia, por su apoyo, dedicación y ser el motivo para la culminación de este proyecto.

A Andrea, Meme y Lucia, mis tres hermanas que me demuestran cada día como se debe vivir.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a Regina, Brígida, Lizbeth, Dr. Ricardo, Dra. Isabel y todas aquellas personas que estuvieron presentes durante la ejecución de este proyecto, en especial por su gran apoyo y dedicación para la culminación del mismo.

Al personal de Microbiología: Sra. Julia, Sra. María, Sr. Álvaro, Sr. Ángel, y en especial a Darwin por su apoyo en la ejecución de este proyecto.

RESUMEN

La resistencia a los carbapenémicos es la capacidad que presentan las bacterias Gram negativas en resistir el efecto de estos antibióticos, los cuales son utilizados como medicamentos de última línea para el tratamiento de infecciones nosocomiales. En este estudio fueron evaluadas aquellas cepas que presentaron resistencia frente a los carbapenems en los pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de la ciudad de Arequipa en el 2024.

Los resultados mostraron la presencia de estos genes de resistencia, encontrándose en las serin-carbapenemas: bla*KPC* (48.5%), detectándose en las especies *A. baumannii* (20.9%), *K. pneumoniae* (23.0%), *P. aeruginosa* (3.4%), *E. coli* (0.9%) y *E. cloacae* (0.4%).

En las metalo-β-lactamasas, se obtuvo: bla*VIM* (39.1%), bla*NDM* (38.3%) y bla*IMP* (34.9%); encontrándose en las especies bacterianas: *A. baumannii* (17.0%, 14.9% y 18.3% respectivamente), *K. pneumoniae* (17.0%, 17.4% y 12.8% respectivamente), *P. aeruginosa* (5.1%, 4.7% 3.8% respectivamente) y *E. coli* (0.0%, 1.3% y 0.0% respectivamente).

Y en la clase Oxacilinasas, como es el gen bla*OXA-48*, se obtuvo un 39.1% de positividad, incluyéndose las especies *A. baumannii* (11.1%), *K. pneumoniae* (21.3%), *P. aeruginosa* (6.4%) y *E. coli* (0.4%).

Las bacterias pertenecientes a las Enterobacteriaceae y los no fermentadores presentan resistencia a muchos de los antimicrobianos que son utilizados de manera rutinaria, la detección de estos genes de resistencia nos permite identificar que mecanismos utilizan estas bacterias para combatir los antibióticos.

Palabras clave: serin-carbapenemasas, metalo-β-lactamasas, oxacilinasas

ABSTRACT

Carbapenem resistance is the ability of Gram-negative bacteria to resist the effects of these antibiotics, which are used as last-line medications for the treatment of nosocomial infections. This study evaluated strains that showed resistance to carbapenems in patients treated at the Carlos Alberto Seguin Escobedo National Hospital in Arequipa in 2024.

The results showed the presence of these resistance genes, found in the serine carbapenems: bla*KPC* (48.5%), detected in the species *A. baumannii* (20.9%), *K. pneumoniae* (23.0%), *P. aeruginosa* (3.4%), *E. coli* (0.9%), and *E. cloacae* (0.4%).

In the metallo-β-lactamases, the following were found: bla*VIM* (39.1%), bla*NDM* (38.3%), and bla*IMP* (34.9%); Found in the following bacterial species: *A. baumannii* (17.0%, 14.9%, and 18.3%, respectively), *K. pneumoniae* (17.0%, 17.4%, and 12.8%, respectively), *P. aeruginosa* (5.1%, 4.7%, and 3.8%, respectively), and *E. coli* (0.0%, 1.3%, and 0.0%, respectively).

In the oxacillinase class, such as the bla*OXA-48* gene, 39.1% positivity was obtained, including the species *A. baumannii* (11.1%), *K. pneumoniae* (21.3%), *P. aeruginosa* (6.4%), and *E. coli* (0.4%).

Bacteria belonging to the Enterobacteriaceae and non-fermenters are resistant to many of the antimicrobials routinely used. Detection of these resistance genes allows us to identify the mechanisms these bacteria use to combat antibiotics.

Keywords: serine-carbapenemases, metallo-β-lactamases, oxacillinases

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN **1**

HIPÓTESIS **2**

OBJETIVOS **3**

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO **4**

1.1 BACTERIAS GRAM NEGATIVAS 4

1.1.1 Bacilos Gram negativos fermentadores (BGNF) 4

1.1.2 Bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) 4

1.2 CARBAPENEMS 5

1.2.1 Mecanismo de acción 6

1.2.2 Actividad antimicrobiana 8

1.3 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A LOS CARBAPENEMICOS 9

1.3.1 Carbapenemasas 10

A) Serin-β-Carbapenemasas 11

a) Gen bla*KPC* 11

B) Metalo-β-Carbapenemasas 13

a) Gen bla*IMP* 15

b) Gen bla*VIM* 17

c) Gen bla*NDM* 19

C) Oxacilinasas 20

a) Gen bla*OXA-48* 20

1.4 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) 22
1.4.1 Métodos de extracción de DNA 24
A) Extracción con fenol-cloroformo 24
B) Método de adsorción en columnas de sílice 25
C) Método de extracción por unión a microesferas magnéticas 26
CAPITULO II. METODOLOGÍA 27
2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO 27
2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA 27
A) Población 27
B) Muestra 27
C) Criterios de Inclusión y Exclusión 27
2.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS 28
2.3.1 Materiales 28
A) Extracción de ácidos 28
B) PCR 28
C) Electroforesis 28
2.3.2 Equipos 29
A) Extracción de ácidos nucleicos 29
B) PCR 29
C) Electroforesis 29
2.3.3 Reactivos 29
A) Extracción de ácidos nucleicos 29
B) PCR 29
C) Electroforesis 30
2.3.4 Extracción del DNA bacteriano 30
2.3.5 Amplificación del DNA mediante PCR 31
2.3.6 Electroforesis 32

2.3.7 Procesamiento y análisis estadístico de los datos 33

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 34

3.1 Identificar dentro de la clase Serin carbapenemasa, la presencia del gen bla*KPC* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024. 39

3.2 Reconocer dentro de la clase metalo-β-lactamasa, la presencia de los genes bla*VIM*, bla*NDM* y bla*IMP* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024. 42

3.3 Determinar dentro de la clase Oxacilinasa, la presencia del gen *blaOXA-48* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024. 51

3.4 Discusión 56

CONCLUSIONES 60

RECOMENDACIONES 61

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA 62

ANEXOS 78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°01: Protocolo de PCR para cada gen dado..... 32

Tabla N°02: Especies bacterianas Gram negativas resistentes a los carbapenems identificadas en el HNCASE 2024..... 34

Tabla N°03: Tabla comparativa de presencia de resistencia bacteriana por área hospitalaria analizada en el 2024 35

Tabla N°04: Tipos de muestra analizados en el HNCASE-2024..... 37

Tabla N°05: Fallecimiento de los pacientes por sepsis bacteriana en las distintas áreas hospitalarias analizadas del HNCASE - 2024..... 38

Tabla N°06: Identificación por PCR Convencional del gen bla*KPC* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana 40

Tabla N°07: Detección del gen bla*KPC* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024..... 41

Tabla N°08: Detección por PCR Convencional del gen bla*VIM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana 43

Tabla N°09: Detección del gen bla*VIM* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE – 2024..... 44

Tabla N°10: Identificación por PCR Convencional del gen bla*NDM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana 46

Tabla N°11: Detección del gen bla*NDM* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE – 2024 47

Tabla N°12: Detección por PCR Convencional del gen bla*IMP* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana..... 49

Tabla N°13: Detección del gen bla*IMP* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024..... 50

Tabla N°14: Determinar por PCR Convencional el gen bla*OXA-48* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana 52

Tabla N°15: Detección del gen bla*OXA-48* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024..... 53

Tabla N°16: Expresión de carbapenemasas en las bacterias Gram negativas en el HNCASE - 2024..... 54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°01: Identificación por PCR Convencional del gen bla*KPC* en las muestras colectadas en el HNCASE - 2024 39

Figura N°02: Detección por PCR Convencional del gen bla*VIM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 42

Figura N°03: Identificación por PCR Convencional del gen bla*NDM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024..... 45

Figura N°04: Detección por PCR Convencional del gen bla*IMP* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 48

Figura N°05: Determinar por PCR Convencional el gen bla*OXA-48* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024..... 51

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°01: Datos obtenidos 78

Anexo N°02: Corridas electroforéticas gen bla*KPC* 83

Anexo N°03: Corridas electroforéticas gen bla*VIM* 83

Anexo N°04: Corridas electroforéticas gen bla*NDM* 84

Anexo N°05: Corridas electroforéticas gen bla*IMP* 84

Anexo N°06: Corridas electroforéticas gen bla*OXA-48* 85

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	: Ácido Desoxirribonucleico
BGNNF	: bacilos Gram negativos no fermentadores
BLEE	: β-lactamasas de espectro extendido
CDC	: Centers for Disease Control
CMI	: Concentración Mínima Inhibitoria
dNTP	: desoxinucleótidos trifosfato
GES	: Guiana extender spectrum
HNCASE	: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo
IMI	: imipenemhidrolyzing β-lactamase
IMP	: active on imipenem
kb	: Kilo bases
KPC	: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
MBL	: metallo-β-lactamasa
NDM	: New Delhi metallo-β-lactamase
NMC	: Not metallo enzyme carbapenemase
OXA	: Oxacilinasa
PBP	: Penicillin-Binding Proteins
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SME	: *Serratia marcescens* enzyme
TAE	: Tris-Acetato-EDTA
VIM	: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

INTRODUCCIÓN

Los carbapenémicos son los medicamentos más utilizados contra las bacterias Gram negativas, siendo muy efectivos contra la mayoría de especies bacterianas y son menos vulnerables a la mayoría de los determinantes de la resistencia a betalactámicos. Además, son considerados como el último y más confiable recurso para tratar las infecciones bacterianas. Por tal motivo, determinar su diseminación en las bacterias gram negativas constituyen un gran problema de salud pública y de gran importancia (1).

Las carbapenemasas son proteínas con una gran actividad enzimática sintetizadas por bacterias gram negativas, principalmente aquellas pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y dentro de los bacilos no fermentadores están *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp., lo que les brinda una gran capacidad de degradar los carbapenémicos. Siendo las bacterias capaces de ser resistentes a todo tipo de antibióticos como a todos los β-lactámicos (2).

A inicios de la década de los 90, las carbapenemasas que se conocían eran parte del cromosoma y variaban de acuerdo a la especie. Por su aparición a través de elementos genéticos móviles, son tomadas en cuenta como un gran desafío a nivel global entre diversas especies, debido a la resistencia que provoca. Recientemente, las enterobacterias han ido adaptándose como generadoras de carbapenemasas a un nivel mundial; provocando múltiples brotes hospitalarios y enfermedades relacionadas, con altas tasas de mortalidad (3).

El siguiente estudio se enfocó en identificar la presencia de genes de resistencia a carbapenémicos presentes en las bacterias Gram negativas aisladas en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo – Arequipa durante el año 2024.

HIPÓTESIS

“Existirán bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos aisladas en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo 2024”

OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar la presencia de genes de resistencia a carbapenémicos presentes en bacterias Gram negativas aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.

Objetivos Específicos

- Identificar dentro de la clase Serin carbapenemasa, la presencia del gen blaKPC en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.
- Reconocer dentro de la clase metalo-β-lactamasa, la presencia de los genes bla*VIM*, bla*NDM* y bla*IMP* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.
- Determinar dentro de la clase Oxacilinasa, la presencia del gen blaOXA-48 en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

En 1844, el especialista danés en bacteriología Hans Gram elaboró un método de tinción diferencial con la finalidad de observar bacterias en microbiología, a la que se denominó Tinción de Gram; la cual produce según el microorganismo, una coloración violeta para las bacterias Gram-positivas y rosadas para las Gram negativas (4).

La diferencia principal entre estos dos grupos se da en cuanto a su pared celular, para el caso de las Gram-positivas presentan una capa gruesa de peptidoglicano compuesta por dos tipos de ácidos teicoicos: el ácido lipoteicoico que se encuentra ubicado en la cara interna de la pared celular y unido a su membrana plasmática, y el ácido teicoico que se encuentra unido únicamente al peptidoglicano; y para el caso de las Gram negativas presentan una fina capa de peptidoglicano que no tienen la capacidad de retener solventes orgánicos, como en el caso del cristal violeta (4).

1.1.1 Bacilos Gram negativos fermentadores (BGNF)

Enterobacteriaceae es un grupo muy extenso y diverso, compuesto por bacilos gram negativos, anaerobios y anaerobios facultativos, pudiendo ser móviles por la presencia de flagelos perítricos o no móviles, con la capacidad de fermentar una amplia gama de hidratos de carbono en vez de oxidarlos. Compuesto por microorganismos cuyo hábitat es por lo general el intestino del hombre y de los animales. Los cuales están integrados por los géneros, como: *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter*, entre otros. Los microorganismos intestinales como *Escherichia coli* pertenecen a la microbiota intestinal y en muy raras ocasiones pueden provocar enfermedades, a diferencia de *Salmonella* y *Shigella* que si producen este tipo de alteraciones (5).

1.1.2 Bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF)

El término bacilos Gram negativas no fermentadores, se refiere a un grupo de bacterias Gram negativas aerobias, que son incapaces de utilizar los hidratos de carbono como fuente de energía, lo degradan por vía oxidativa más bien que por vía fermentativa, incluyendo varios géneros de interés clínico (6). En medio de agar MacConkey no son capaces de fermentar la lactosa presente, aquellos microorganismos fermentadores producirán un ambiente ácido que teñirá de color rosa el medio, al contrario que los BGNNF producirán colonias incoloras (7).

Los bacilos Gram negativos no fermentadores constituyen un complejo conjunto de microorganismos aerobios estrictos, de distribución universal, con gran resistencia a factores ambientales severos, lo que les permite propagarse rápidamente y desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos convencionales (8).

Siendo productores de diferentes infecciones, como: úlceras, neumonía, infecciones del tracto urinario, entre otros. Llegando a producir hasta el 15% en los aislamientos que se dan dentro de los laboratorios de microbiología (9,10).

El tratamiento es muy complejo para este tipo de infecciones, ya que no sólo muestran una resistencia natural a las diferentes familias de antibióticos; sino que, son capaces de adquirir nuevos mecanismos que les confiere resistencia durante el tratamiento, por lo que presentan diferentes patrones de resistencia y puede ser todo un desafío instaurar un tratamiento adecuado (8).

Dentro de los BGNNF podemos encontrar a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia,* las cuales ocasionan importantes alteraciones clínicas. Se les considera dentro del grupo de microorganismos oportunistas, porque afectan a pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, inmunodeprimidos, usuarios de prótesis y aquellos pacientes que han recibido antibióticos previamente. Pudiendo ocasionar brotes intrahospitalarios (8).

1.2 CARBAPENEMS

Los carbapenémicos muestran un mayor espectro, resistencia y actividad frente a las distintas β-lactamasas. Estas propiedades los hacen esenciales para el tratamiento de muchas infecciones nosocomiales graves, incluyendo algunas que presentan un origen comunitario; especialmente dirigidas contra infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes (11).

Los carbapenems tienen un espectro de acción disponible similar, aunque con algunas diferencias significativas en cuanto a la actividad antimicrobiana que presentan, que en última instancia determina las indicaciones clínicas de cada carbapenémico. En el caso del ertapenem no es usado contra patógenos nosocomiales como *P. aeruginosa* ni *A. baumannii*, por lo que es utilizado frente a infecciones adquiridas dentro de la comunidad que requieran de acceso hospitalario. Por otra parte, el doripenem tiene un mayor nivel de actividad específica que los otros carbapenémicos, frente a β-lactamasas de espectro extendido y el grupo de Enterobacteriales productoras de AmpC, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otros no fermentadores

y anaerobios. Además, el doripenem presenta propiedades farmacocinéticas adecuadas y un perfil de seguridad favorable (11).

El anillo carbapenémico es un azobiciclo compuesto por la condensación de un anillo β-lactámico y otro pirrolidínico de 5 miembros e insaturado. Tiene en la posición 1 un átomo de carbono (carba) y un enlace no saturado entre 2 y 3 (-em). Además, presenta un grupo hidroxietilo en la posición 6, que tiene la propiedad de proteger al anillo β lactámico frente a las diferentes serin-β-lactamasas y un radical carboxilo en la posición 3, el cual es importante y necesario para que el anillo pirrolidínico logre activar al β-lactámico (11).

En el anillo pirrolidínico, C1 y C2 tienen sustituciones que le atribuyen las diferencias entre los diferentes carbapenémicos. Por ejemplo, se puede mencionar al imipenem, el cual es utilizado a partir de 1985, susceptible a la DPH-I (dehidropeptidasa 1) y provoca nefrotoxicidad; utilizado conjuntamente con la cilastatina, que inhibe esta DPH-I. En el caso del meropenem, que fue autorizado en 1996 por la FDA y a partir del 2009 se utilizó el doripenem, ambos estables a la DPH-I; donde el doripenem es el menos alcalino que los otros carbapenémicos mencionados, presentando una mayor actividad contra *P. aeruginosa* (11).

En imipenem esta cadena es un iminometil-amino-etil-tio. Para el caso del meropenem está sustituida por un grupo hidrofóbico dimetil-carbomoil-pirrolidin-tio que potencia su actividad frente a gramnegativos y le disminuye ligeramente la actividad frente a grampositivos, otorgándole una reducción del efecto proconvulsionante, visto en imipenem/cilastatina. Y para ertapenem viene a ser un grupo carboxifenil amino-carbomoilpirrolidin-tio similar al observado en meropenem, que está ligado a un grupo benzoato (carboxifenil) (11).

En doripenem, se observa una cadena lateral sulfamoil-aminometil-pirrolidin-tio que le confiere la actividad que posee el meropenem contra los Gram negativos y del imipenem frente a Gram positivos. Además, le confiere una menor alcalinidad que los demás carbapenémicos, lo que se traduce en un aumento de actividad frente a *P. aeruginosa* (11).

Tanto el imipenem, meropenem, así como el doripenem son hidrofílicos, con una estructura muy compacta y zwiteriónica, confiriéndole una penetración muy rápida en las porinas de Gram-negativos (11).

1.2.1 Mecanismo de acción

Presentan la capacidad de bloquear la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que se unen a residuos de serina de peptidasas también denominadas PBP, ubicadas en la

cara externa de la membrana citoplasmática. Lo que produce el debilitamiento de la pared celular y el lisado de la bacteria. Por ello, habitualmente son bactericidas. Imipenem es menos bactericida que meropenem o doripenem en *P. aeruginosa*. El poder bactericida es rápido y dependiente del tiempo. Para el caso de *Listeria monocytogenes*, meropenem y ertapenem se comportan como bacteriostáticos, aunque la actividad intracelular de meropenem es bactericida a las 24h (11).

Para realizar su actividad deben atravesar la pared celular para acceder a las PBP, lo que ocurre fácilmente en Gram positivos, pero es más complicado en Gram negativos. Sus características estructurales les permiten acceder a las PBP de las bacterias gramnegativas a través de las porinas ubicadas en la membrana externa. En *P. aeruginosa* imipenem emplea exclusivamente la vía de la OprD, mientras que meropenem y doripenem emplean esta vía y otras porinas. La penetración de ertapenem en esta bacteria no ha sido estudiada (11).

Los carbapenémicos presentan una afinidad muy diversa por las PBP de bacterias Gram negativas, en especial en aquellas que tienen un peso molecular más alto (1a, 1b, 2 y 3) (12). Su afinidad es mayor por las PBP-1a y 1b, observadas en *E. coli* y *P. aeruginosa*, confiere un efecto bactericida mayor y más rápido (12-13).

En el caso de *E. coli*, puede observarse que el imipenem y el meropenem muestran una afinidad muy alta por las PBP-2, pero en el caso de imipenem tiene una baja afinidad por la PBP-3. Por otro lado, en meropenem se observa una afinidad más amplia por la PBP-3 y una afinidad menor que la PBP-2 (12,13). Pudiendo observarse cambios en la morfología celular, para el caso de la inhibición de la PBP-2 se observan más células esféricas y si se inhibe la PBP-3 conduce a filamentación (14,15).

Todas muestran una gran afinidad por la PBP-4, especialmente en las PBP-2 de *E. coli* y *P. aeruginosa*. En el caso de meropenem y doripenem, se observa una afinidad mayor por la PBP-2 de *P. aeruginosa*, en comparación con el imipenem (16).

También puede observarse que las especies *E. coli* y *P. aeruginosa* existe una limitada afinidad por el imipenem, mostrando una mayor afinidad por la PBP-1a, 1b, 5 y 6. Para el caso de meropenem hay una mayor relación con las PBP-3, 4 y 6 de *E. coli*, en comparación con la PBP-2. En *P. aeruginosa*, existe una mayor unión a la PBP-3, la cual puede ser de 3 a 10 veces más alta que la observada al imipenem y ligeramente superior a la de doripenem (16–18).

En el caso de ertapenem, se ha notado que en *E. coli* muestra mayor fijación por las PBP-3,4 y 5. Notándose una afinidad mayor por las PBP-3 en el caso de doripenem y PBP-4 en *P. aeruginosa* y *E. coli*, lo que le otorga una excelente actividad contra los Gram negativos (19,20).

1.2.2 Actividad antimicrobiana

Los carbapenems muestran un espectro de actividad muy amplio, esto determinado por la capacidad de penetrar a través de la pared celular de los gram negativos, la alta afinidad por las PBP esenciales de muchas especies y la elevada resistencia a muchas β-lactamasas de grampositivos y gramnegativos (11).

En general, el espectro es muy similar, aunque hay matices y diferencias en su actividad intrínseca. Cabe mencionar que imipenem es ligeramente superior a meropenem en Gram positivos y ligeramente inferior en Gram negativos, excepto en *Acinetobacter* spp. Doripenem es similar o ligeramente superior a meropenem en Gram negativos y equivalente al imipenem en Gram positivos. Ertapenem se diferencia del resto en su actividad marginal frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF). Los 4 presentan actividad frente a anaerobios con ligeras variaciones. Doripenem es superior al resto frente a *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile* y a ertapenem en *Bacteroides* del grupo *fragilis* (11).

Se ha propuesto una clasificación en 3 grupos, de acuerdo a su espectro de acción: el primer grupo incluye al ertapenem, que no muestra actividad frente a los BGNNF. En el segundo grupo están imipenem, meropenem y doripenem que son más activos frente a estos últimos. Y en el tercer grupo están aquellos carbapenems que no son comercializados aún, y poseen una actividad frente los estafilococos resistentes a la meticilina (18).

Frente a enterobacterias todos los carbapenems poseen una elevada actividad intrínseca, tanto para cepas sensibles como en resistentes a otros antimicrobianos, donde se incluyen β-lactámicos. Doripenem es similar o ligeramente superior a meropenem y ertapenem. Doripenem, meropenem y ertapenem poseen un CMI90 similar y muestran una actividad de 4 veces más que el imipenem (21–25).

Frente a la gran variedad de β-lactamasas como las BLEE y AmpC, los carbapenémicos son muy estables, aunque existen diferencias entre ellos. En lo que se refiere a la síntesis de BLEE, no se relaciona con un incremento significativo de CMI, excepto para el caso de ertapenem (26). Esto podría significar una resistencia frente a este último fármaco (27,28).

Para el caso de BGNNF, doripenem presenta una actividad mayor que el meropenem (excepto para el caso de *Acinetobacter* spp.) e imipenem. Y ertapenem no muestra actividad efectiva frente a este último grupo de bacterias (21,26).

P. aeruginosa tiene menor sensibilidad intrínseca. En esta bacteria doripenem es el carbapenem más activo, aproximadamente 2-4 veces más activo que meropenem (20–22,24,26,29,30) siendo al menos 2 veces más activo que imipenem (11).

Doripenem demostró tener una actividad mayor a la del meropenem, en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenems (22,31). Para el caso de resistencia al imipenem, se observó que el 56,25% tenía un CMI ≤ 4µg/ml de doripenem (31) y un porcentaje del 55,6% de sensibilidad a doripenem, cuyo punto de corte es ≤ 2µg/ml (22). Donde el 90% de aquellas cepas resistentes a Imipenem son inhibidas por doripenem a ≤8ug/ml (22).

Frente a *Acinetobacter* spp., se observó un mayor nivel de actividad del imipenem en comparación con la del meropenem y ligeramente inferior a la del doripenem. Y a una concentración de 1µg/ml doripenem tiene la capacidad de inhibir a las cepas en un 73,4%, imipenem al 62,3% y meropenem al 51,6% (22).

Doripenem tiene una menor actividad en *Acinetobacter* spp. donde las cepas resistentes a doripenem también lo son a imipenem (22). El 20.8% de las cepas de *Acinetobacter* spp, fueron resistentes a los carbapenémicos y sensibles a doripenem, en comparación con un 16.7% a imipenem y 4.2% a meropenem (27,29). Esto como resultado de que cepas productoras de OXA-24 muestras resistencia a los diferentes carbapenémicos, entretanto en las OXA-58 es notoria una mayor actividad del doripenem frente al meropenem e imipenem (32).

1.3 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A LOS CARBAPENEMICOS

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad de un microorganismo en sobrevivir frente a un fármaco antimicrobiano; pudiendo mostrar una resistencia por mutación de sus genes o adquiriendo genes de resistencia por transferencia horizontal a partir de elementos genéticos móviles, como son: plásmidos, transposones e integrones (33).

La importancia de la multirresistencia entre los bacilos Gram negativos es alarmante ya que han desarrollado resistencia a prácticamente la totalidad de los antibióticos que tenemos en la actualidad, limitando así las opciones terapéuticas contra estos. El CDC ha incluido a las enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas, así como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*

multirresistentes como patógenos de gran interés epidemiológico, ya que es muy frecuente las infecciones producidas por estos microorganismos en los ambientes hospitalarios, elevando también las tasas de morbimortalidad (34).

Las betalactamasas son enzimas que tienes la capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico y actúan como un mecanismo de resistencia natural presente en algunas bacterias, identificándose por primera vez en el año de 1940 en una cepa de *Escherichia coli* (35) y detectada generalmente en enterobacterias, produciendo una resistencia o sensibilidad disminuida a las penicilinas, cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima o cefepima) y monobactámicos (aztreonam); mas no frente a las cefamicinas (cefoxitina) ni a los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem) (36).

Luego de la aparición de las BLEE, emergieron nuevas enzimas como los carbapenemasas, producidas por bacterias Gram negativas y capaces de hidrolizar un espectro más amplio de β-lactámicos, estas son transmitidas por plásmidos y asociadas varias veces a clones hiperepidémicos que permiten una gran diseminación mundial (37). Las carbapenemasas del tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) y NDM (New Delhi metallo-β-lactamase) tienen un mayor impacto epidemiológico y se encuentran presentes en las enterobacterias. Además, podemos encontrar otras carbapenemasas como las Oxacilinasas (OXA 23, 24, 51, 48, 58 y 143), IMP-1 (Imipenemase) y la VIM (Verona integrón metallo-β-lactamase) (38).

El impacto clínico de estos patógenos productores de carbapenemasas radica en su alta resistencia a todos los antibióticos β-lactámicos, aunque las bacterias que producen NDM-1 pueden conservar la susceptibilidad al aztreonam. Así mismo, estos microorganismos pueden compartir otros mecanismos de resistencia a través de plásmidos, comprometiendo aún más la eficacia terapéutica de varias familias de antibióticos. Dejando pocas opciones, como la colistina, la tigeciclina y los aminoglucósidos. Actualmente se comercializan algunos antibióticos que presentan inhibidores de carbapenemasas como la ceftazidima-avibactam y el ceftolozan-tazobactam, aunque su utilidad se limita en los países de bajos y medianos recursos debido a su elevado costo. Sin embargo, ya se ha reportado resistencia a la ceftazidima-avibactam entre las bacterias productoras de KPC (39).

1.3.1 Carbapenemasas

Dentro de los mecanismos de resistencia más importantes en las bacterias Gram negativas, se encuentran la producción de carbapenemasas, donde los genes que confieren resistencia a los antibióticos carbapenémicos se encuentran ubicados en el cromosoma o plásmidos que

permiten su diseminación y transferencia. La clasificación de Ambler nos permite clasificar a los microorganismos productores de este tipo de enzimas de acuerdo a su estructura molecular en: dependientes de serina en su sitio activo (Clase A y D), llamadas también como serin-β-lactamasas, y aquellas dependientes de zinc (clase B) llamadas metalo-β-lactamasas (40).

A) Serin-β-Carbapenemasas

Las carbapenemasas de la clase A o serin-β-carbapenemasas, pueden ser: NMC, IMI, SME, GES y KPC; este último se encuentra con mayor frecuencia en enterobacterias y presenta actividad hidrolítica frente a todos los β-lactámicos (Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenems), siendo inhibida parcialmente por ácido clavulánico, tazobactam y ácido borónico. Dentro de las bacterias portadoras de este gen de resistencia podemos mencionar a *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens,* entre otros (41-42).

a) Gen bla*KPC*

Dentro de esta clase, las denominadas KPC, son las que mayor importancia epidemiológica presentan. Inicialmente fueron encontradas en la bacteria *K. pneumoniae* y descrita en los Estados Unidos en el año de 1996, posteriormente se diseminó en diferentes áreas geográficas; pudiendo ser detectados en Europa, la India y America del Sur. Esta enzima se encuentra en Enterobacteriaceae, aunque hay reportes de su presencia en *P. aeruginosa* y en *A. baumannii* (36).

Fenotípicamente, las enzimas KPC tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Aunque con una tasa de hidrolisis menor para el caso de cefamicinas (cefoxitina); aunque en el caso del CMI obtenido, los valores suelen estar por encima del punto de corte de sensibilidad. Pudiendo ser no inhibidos por el ácido clavulánico, pero si por el ácido borónico, inhibidor utilizado para su reconocimiento fenotípico. Sin embargo, presentar esta inhibición no es exclusiva de las KPC, ya que también puede ser un inhibidor de las betalactamasas del tipo AmpC (36).

La enzima KPC se encuentra codificada por el gen *bla*KPC, que está localizado en el transposón Tn4401, derivado de Tn3 o en elementos genéticos similares a Tn4401, ubicado principalmente en plásmidos, aunque también se ha encontrado dentro del cromosoma (43). Aquellas enzimas inactivadoras de carbapenems codificadas cromosómicamente también presentan un papel en la regulación de la pared celular (44).

El transposón Tn4401 ha sido aislado de diferentes orígenes geográficos, siendo reportados 13 ST de KPC desde el 2001 hasta la fecha en diferentes organismos Gram negativos (44), diferentes enterobacterias y algunas cepas de *P. aeruginosa* (45). Pudiéndose insertar en plásmidos bacterianos, además de ser encontrado en plásmidos conjugativos y no conjugativos. Los plásmidos que presentan el gen bla*KPC* suelen conferir resistencia a diferentes antibióticos, como: fluoroquinolonas, aminoglucósidos y clotrimoxazol (46).

El transposón Tn4401 posee un tamaño de 10Kb aproximadamente, y posee dos secuencias de repeticiones invertidas imperfectas de 39pb y flanqueado por un sitio blanco de duplicación de 5pb. Además, puede contener genes de la transposasa (tnpA), la resolvada (tnpR), dos secuencias de inserción: ISKpn6 e ISKpn7, río arriba del gen *bla*KPC (47). Siendo la principal fuente de diseminación de este gen, con una frecuencia de transposición de 4.4 x 10^{-6}/célula receptora (48). Describiéndose ocho isoformas de TN4401 (a-h con dos isoformas diferentes de Tn4401d), donde las isoformas a, c, d y e difieren entre sí por deleciones rio arriba del gen *bla*KPC de 99pb, 215pb, 68pb y 255pb respectivamente; en comparación con la isoforma b que no presenta deleción (49,50).

Además, existe una nueva isoforma del transposón Tn4401, denominada Tn4401d, caracterizada por presentar una deleción de 5.3Kb que incluye una parte del gen *bla*KPC, siendo esta enzima no funcional (51).

Bryant *et al* (2013) informaron que KPC-4, aislada de *E. cloacae* y *S. marcescens,* está codificada en la variante Tn4401f que presenta el gen tnpA truncado y tnpR, ISKpn7 y Tn4401 IR-L se encuentran ausentes (52). Posteriormente, Cheruvanky *et al* (2017) descubrieron otra isoforma identificada en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, denominada como Tn4401h, caracterizada por presentar una deleción de 188pb entre los genes istB y *bla*KPC (53).

Las infecciones nosocomiales potencialmente mortales están asociadas con estos patógenos Gram-negativos productores de KPC. KPC-2 se considera como la variante ancestral y se observa principalmente entre los aislamientos clínicos (54). Todas las variantes surgieron de KPC2, que difieren entre sí por una o dos mutaciones puntuales (55). En su mayoría, estos cambios se han observado con frecuencia en cuatro posiciones de aminoácidos conservadas, en los nucleótidos 147, 308, 716 y 814 que codifican diferentes aminoácidos (54,56–58).

B) Metalo-β-Carbapenemasas

Las metalo-β carbapenemasas o carbapenemasas de la clase B son aquellas que presentan mayor diversidad y representan una amenaza importante en la salud pública, presentando actividad hidrolítica contra los β-lactámicos (menos los monobactámicos), se encuentran dentro del cromosoma bacteriano o en elementos genéticos móviles; que escapan de la acción de los inhibidores de las β-lactamasas como son el ácido clavulánico o el sulbactam. Dentro de este grupo se encuentran: IMP, VIM, y NDM (42,59).

A nivel molecular, estas metaloenzimas son un grupo muy variado y con una presencia desigual en sus proteínas, lo que lleva a una difícil e imposible organización en cuanto a su clasificación y estandarización. El árbol filogenético nos muestra que la relación entre las diferentes metaloenzimas se basa en la similitud de sus secuencias nucleotídicas. Aquellas metaloenzimas pertenecientes a la clase B1 por ejemplo, presentan una llave de zinc unido a tres residuos de histidina y una cistina, como son: IMP, VIM, GIM y SPM-1. Las de la clase B2, son las que presentan una asparagina en lugar de histidina y son derivada de *Aeromonas* spp. y *Serratia fonticola*. Y aquellas de la clase B3, como son la SFH-1 y la L1, son las únicas entre todas las β-lactamasas en ser representada como un tetrámero (60).

El consumo inadecuado de antimicrobianos ocasiona que los genes de metaloenzimas se diseminen entre las diferentes especies bacterianas (61). Siendo las de tipo IMP y VIM codificadas por la mayoría de estos genes, los cuales se ubican en la clase 3 de integrones (62). Los integrones tienen la capacidad de producir nuevos genes, en sitios específicos de recombinación entre dos sitios de DNA, uno en el mismo integrón y el otro en el cassette del gen. Estos integrones presentan 3 regiones: una región 5´, una región 3´ y una región variable. Presentando en la región 5´ el gen integrasa (*intl*), que está ubicado adyacentemente al sitio de recombinación (*attl*) y un promotor, quien expresaría los genes dentro de la región variable. La región 3, formado por una supresión parcial del gen *qac* (*qacE1*) quien se funde con el gen *sul*, y así provoca la resistencia frente a las sulfonamidas y antisépticos (63).

Los cassettes son piezas pequeñas de aproximadamente 1KB de ADN circular, donde se ubica el gen junto al sitio de recombinación (64) en un elemento de la base 59. Para el caso de los genes bla*VIM* por ejemplo, los cuales provienen de la región europea y han sido truncados con elementos de la base; los cassettes se encuentran fundidos. Ocasionando que los genes dentro del grupo de las metaloenzimas y los genes *aacA4* provoquen una resistencia frente a la

kanamicina, neomicina, amikacina y estreptomicina; por consiguiente, tanto aminoglucósidos, como β-lactámicos confieren protección a la bacteria de la fusión del cassette (65).

Los cassettes presentan genes de resistencia frente a los aminoglucósidos y β-lactámicos, los cuales pueden moverse de un integrón a otro libremente; a pesar de esto, pudiendo no transferirse de un organismo a otro, lo que implica diferentes elementos genéticos que actúan de asistentes, como plásmidos y transposones. Siendo encontrados mayormente en plásmidos estos genes de metaloenzimas (63).

En un contexto genético, se puede mencionar la transferencia a nivel internacional de estas; para el 2003 el gen bla*VIM-13* y su integrón fueron identificados en el transposón Tn5501, en una cepa de *Pseudomona aeruginosa* en Italia (Verona). Los genes bla*VIM-13* y bla*VIM-2* provenientes de *P. aeruginosa* en Polonia tienen una ubicación idéntica, así como los genes. Por lo tanto, puede mencionarse que Tn5501 es el responsable de su diseminación (66).

Aquellas bacterias que presentan este tipo de carbapenemasas reducen considerablemente la disponibilidad de antibióticos útiles que pueden ser usados y se asocian a una tasa de mortalidad que va del 19% al 67%, impactando significativamente en el sistema de salud (59).

Las primeras carbapenemasas de origen plasmídico fueron descritas en Japón en el año 1991 en *P. aeruginosa* y posteriormente en diversas especies de enterobacterias, entre ellas *S. marcescens*, también se aislaron en *Pseudomonas putida* y *Achromobacter xyloxoxidans*.

La enzima descrita pertenecía a una metalo-β-lactamasa, denominada IMP-1. El gen descrito, se localizaba en un integrón dentro de plásmidos transferibles. Se ha venido reportando hasta 29 variantes de esta enzima, y han sido comúnmente halladas en *P. aeruginosa* que en enterobacterias. Por otro lado, para 1997 fue identificada en Italia otra enzima que tomó el nombre de VIM-1, identificado nuevamente en *P. aeruginosa* y cuyo gen se encuentra asociado a integrones de la clase 1. Posteriormente fue identificada en *S. marcescens* en Corea, en *E. coli* y *K. pneumoniae* en Grecia, presentando una amplia distribución en varios países, sobre todo en la región europea. Al menos se reportan 27 variantes, estando VIM-2 ampliamente difundida en *P. aeruginosa*, aunque también es posible encontrarlo en *A. baumannii* y en enterobacterias. Identificándose en España enzimas del tipo IMP en bacterias como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*; y también enzimas del tipo VIM descritas en enterobacterias*, P. aeruginosa y A. baumannii* (36).

Estas dos enzimas presentan un perfil hidrolítico, incluyendo los β-lactámicos con la excepción del aztreonam; pudiendo ser resistentes al ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Por otro lado, pueden ser inhibidos por cationes divalentes, como el EDTA, compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico, o el ácido dipicolínico. Posteriormente fueron descritas enzimas muy similares que pertenecen a los grupos SPM, GIM, SIM, AIM, DIM y KHM; siendo NDM-1 la más reciente y es considerada una alarma por su perfil de multirresistencia (36).

NDM-1 fue identificada en *K. pneumoniae* por primera vez y con un origen posible como la India. Presentando un perfil hidrolítico similar a las otras enzimas pertenecientes a las metallo-β-lactamasas (36).

a) Gen bla*IMP*

IMP-1 fue la primera MBL reportada por vez primera en Japón en 1991, en la cepa GN17203 de *P. aeruginosa*; siendo su gen codificante bla*IMP*, el cual suele hallarse en un plásmido en las diferentes cepas de *Pseudomonas* (67). IMP-1 presenta un amplio patrón de resistencia, donde pueden encontrarse cefalosporinas de espectro extendido, carbapenems y también inhibidores de los β-lactámicos, como el ácido clavulánico y sulbactam. Estas fueron aisladas principalmente en Japón hacia otros países dentro del Sudeste Asiático, actualmente pudiendo ser encontradas en diferentes países a nivel mundial (68). Han sido descritas alrededor de 64 variantes de MBL tipo IMP; con frecuencia tienen una distribución geográfica definida, a pesar de que algunos (por ejemplo, IMP-1, IMP-4 e IMP-7) han sido detectadas en diferentes áreas geográficas lo que demuestra su potencial para extenderse intercontinentalmente (69-70).

A pesar de la gran cantidad de MBL tipo IMP diferentes a IMP-1, estos no han dominado el escenario global en lo que respecta a MBL, sólo han aparecido brotes esporádicos; IMP-1 continúa siendo la dominante en Japón a más de 20 años de su descubrimiento (71). Las MBL tipo IMP han sido detectadas principalmente en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii* y *Alcaligenes* spp. (68).

El gen bla*IMP* está localizado usualmente en integrones, generalmente presente en bacterias Gram negativas, y puede estar localizado en plásmidos y transposones que facilitan su diseminación. Varios estudios describen la presencia de bla*IMP-1*, bla*IMP-9*, bla*IMP-15*, bla*IMP-29* y bla*IMP-45* en plásmidos conjugativos de rango estrecho y un amplio grupo de hospederos que pertenecen a grupos incompatibles (70).

Con relación a IMP-1, IMP-2 presenta 36 cambios aminoacídicos e IMP-5 17, ambas variantes presentan diversos contextos genéticos. Y en el caso de bla*IMP-2*, encontrada junto a dos alelos aminoglicosídicos que le confieren resistencia; y bla*IMP-5* proveniente a un único cassette genético (72,73).

Fueron identificadas tres variantes de IMP-1 en Japón durante un estudio de peritaje en aislamientos clínicos en las bacterias *Shigella flexneri*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Alcaligenes* spp., como son las denominadas IMP-3, IMP-6 e IMP-10 (74). IMP-3 presentó dos cambios aminoácidos con relación a IMP-1 en la especie *Shigella flexneri*. Reconociendo en la posición 196 una sustitución de una glicinia por una serina, lo que reduce la actividad de la penicilina. También se observó un cambio aminoacídico en IMP-6, siendo el meropenem mayormente hidrolizado en comparación con el imipenem, cosa que no sucede en IMP-1 (63,75).

IMP-7 provocó un brote de *P. aeruginosa* en dos hospitales canadienses. Clonándose el integrón y hallándose la variante de bla*IMP-7* (63). Para 1999, se encontró un gen idéntico a bla*IMP-7* en *P. aeruginosa* resistente en Malasia (76).

El gen bla*IMP-10* suele ser transmitido por plásmidos en *P. aeruginosa* y también puede ser hallado en el cromosoma en un asilamiento de *P. aeruginosa* y otro en *A. xylosoxidans*. Este gen difiere del bla*IMP-1* por un cambio de fenilalanina por valina en la posición 49, produciendo una mayor hidrolisis de penicilinas, aunque no altera la hidrolisis de carbapenems (63).

Para el caso de bla*IMP-12* aislada en *Pseudomonas putida* en Verona en el 2000, cuyo alelo fue ubicado en un plásmido de 50KB que no puede ser transferido. El cual presenta 36 diferencias aminoacídicas en comparación con bla*IMP-1* y con menos actividad frente a penicilina (77).
Y en el caso de bla*IMP-13*, que fue clonado de *P. aeruginosa* en Roma, presentó una diferencia de 19 aminoácidos con relación a bla*IMP-1* y se encontraba codificado dentro del cromosoma, siendo aislado luego en un plásmido; aunque asociada a una epidemia en el sur de Italia (63).

Con lo concerniente a IMP dentro del continente americano, presenta un aislamiento predominante en Brasil, convirtiéndose en un serio problema en *Acinetobacter* spp. por presentar multidrogoresistencia. Últimos estudios identificaron 5 aislamientos en Brasil con la presencia de IMP-1 y un nuevo alelo divergente de IMP, denominado bla*IMP-16*. Y la

metaloenzima recientemente aislada dentro de grupo IMP fue la IMP-18, aislada en *P. aeruginosa* proveniente de las cruces, Nuevo Mexico (63).

b) Gen bla*VIM*

Considerada dentro del segundo grupo más dominante de las MBL, la cual se encuentra codificada por el gen bla*VIM*-1; y fue asilada en Verona, Italia en 1997 en una cepa proveniente de *P. aeruginosa* (78). Por otra parte, VIM-2 ha sido detectada en aislados clínicos de *Pseudomonas* en varios países Mediterráneos y en el lejano Oriente. Una variante de VIM-2 difiere en 2 aminoácidos, VIM-3 también ha sido encontrado en aislados de *P. aeruginosa* en Taiwán (79).

Presentando alrededor de 25 variantes con un predominio de VIM-2, el cual puede ser hallado en los 5 continentes, y se encuentra localizado dentro del cromosoma y no en plásmidos. Las diferentes variantes de VIM, pueden estar localizadas como un cassette dentro de un Integrón de clase I (71).

VIM-1 tiene una relación muy distante con las otras MBL, mostrando un acercamiento con BCII de *Bacillus cereus*, compartiendo únicamente un 39% de sus aminoácidos. Su perfil de hidrólisis muestra que hidroliza a la mayoría de β-lactámicos con excepción del aztreonam. Esta resistencia al aztreonam, puede deberse a mecanismos de resistencia como bombas de expulsión o hiperproducción de cefalosporinasas. De manera similar a bla*IMP-1,* los genes bla*VIM-1* suelen estar integrados a un cassette genético dentro de los integrones de clase 1, brindándole un gen integrasa típico y además presenta un cassette genético *aacA4* que les confiere resistencia a los aminoglucósidos. Posiblemente el integrón que lo contenía se encontraba localizado en un cromosoma dentro de *P. aeruginosa* (78).

Luego bla*VIM-1* fue identificado en *Achromobacter xylosoxidans*, encontrado en Verona. Esto evidenció la resistencia a todo los β-lactámicos, carbapenemasas dentro de un plásmido de 30Kb no conjugado en un integrón de clase I (78).

El gen bla*VIM-2* fue identificado primero en el sur de Francia de un aislamiento proveniente de *Pseudomonas aeruginosa* en un hemocultivo de un paciente neutropénico en 1996. Este aislamiento mostró resistencia para la mayoría de β-lactámicos, incluyendo ceftazidima, cefepime, e imipenem y susceptible al aztreonam. Entre VIM-1 y VIM-2 hay una notable relación y se encuentran codificados en un integrón de clase I por un cassette genético. Estando este gen localizado en un plásmido no conjugativo (63).

En Taiwan se identificó a VIM-3 dentro de cepas de *P. aeruginosa.* Presentando dos sustituciones aminoacídicas en comparación con VIM-2. No conociéndose aún si bla*VIM-3* está localizado cromosómicamente (80).

VIM-4 se reportó en Grecia en un aislamiento de *P. aeruginosa* dentro del año 2001, en un paciente al que se le dio Imipenem. Mostrando una resistencia a todos los β-lactámicos, menos al aztreonam. VIM-4 difiere de VIM-1 muestra un único cambio de serina por arginina, observado también entre VIM-2 y VIM-3. Igualmente, fue reportado en Suecia una cepa de *P. aeruginosa* capaz de producir VIM-4, el cual era resistente a carbapenems; proveniente de un paciente que fue transferido de Grecia (63).

La última MBL de este tipo es la VIM-7, que fue aislada de *P. aeruginosa* con una evidente resistencia a los carbapenems procedente de Houston, Texas; mostrando una identidad del 77% con relación a VIM-1 y un 74% con relación a VIM-2. Éste gen esta presente en un plásmido de 24Kb, identificado de un aislamiento clínico resistente a todos los β-lactámicos incluyendo el aztreonam (63).

Se han encontrado, varias secuencias de nuevos genes bla*VIM* que han sido ingresados en la base de datos del MBL, pero no han sido formalmente publicados. El primero de estos bla*VIM-8* el cual fue aislado de *P. aeruginosa* en Colombia, adicionándose al creciente número de genes bla*VIM* descubiertos en Sur América. Otros dos bla*VIM-9* y bla*VIM-10* provenientes del Reino Unido los cuales difieren en dos aminoácidos. Actualmente se encontró bla*VIM-11* aislado de *P. aeruginosa* en Argentina e Italia. Esta es la segunda MBL encontrada hasta la fecha en Argentina (63).

Hay un incremento en el número de reportes sobre la emergencia de *P. aeruginosa* que producen MBL, que invariablemente hidrolizan carbapenems. Además, dos tipos de MBL han sido descritos, como son IMP y VIM. A pesar que comparten al menos 40% de identidad en las secuencias aminoacídicas, ellos exhiben propiedades cinéticas comparables, inactivando virtualmente todos los β-lactámicos, con excepción del monobactam (79).

Actualmente, VIM se ha establecido en varias regiones a nivel mundial, como Europa, Asia, Oceania y América (68). Tanto VIM-1 como VIM-2 muestran una amplia distribución que las enzimas del tipo IMP, con un índice muy alto de diseminación. VIM se encuentra predominantemente en cepas de *Pseudomonas aeruginosa,* pero también han sido detectadas en *P. putida*, *P. fluorescens*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* y *E. coli* (69).

c) Gen bla*NDM*

NDM es una de las últimas MBL en ser clasificadas, reportada en el año de 2009 en un paciente que viajo a New Delhi-India; adquiriendo una infección urinaria por una cepa de *K. pneumoniae* que mostraba resistencia a todos los antibióticos, menos la colistina. El gen que codifica esta enzima, denominada bla*NDM-1* se localiza en un plásmido de 180Kb, que puede ser transferible fácilmente (81). Este plásmido contiene también genes que confieren resistencia a macrólidos, aminoglucósidos, rifampicina, sulfametoxazol y aztreonam. Por otro lado, han sido reportados en la India cepas pan sensibles, que son resistentes tanto a la colistina como a la tigeciclina (71).

El gen bla*NDM-1*, la última metalo-β-carbapenemasa en ser encontrada, presenta una diseminación intercontinental. Se describe el descubrimiento de bla*NDM-1*, que fue encontrado en un plásmido de 4.3kb unida a la región de 4.8kb del integrón de clase I. lo interesante de este gen es que puede estar asociado con diferentes tipos de secuencias de inserción, y esta característica de bla*NDM-1* y los demás genes de MBL explica parcialmente sus diferentes maneras de diseminarse (82).

En *A. baumannii*, bla*NDM-1*, a menudo esta entre dos copias de la secuencia de inserción ISAba125, localizado en el transposón Tn125. Este transposón Tn125 lleva el gen bla*NDM-1* que también ha sido descrito en el cromosoma de *Acinetobacter baumannii*, observándose la capacidad de este gen en moverse entre ambas moléculas de DNA bacteriano (82).

En las enterobacterias, bla*NDM-1* está también asociado con ISAba125 completo o truncado, pero está localizado principalmente aguas arriba. Interesantemente bleMBL, un gen de resistencia a bleomicina, está siempre acoplado con NDM-1, que regula la tasa de mutación dependiente de RecA, y por lo tanto juega un papel de estabilización de los aislamientos positivos blaNDM-1 positivos (82).

La misma estructura genética de bla*NDM-1* caracterizada en enterobacterias ha sido identificada en *P. aeruginosa*, donde está localizada en una región variable de un nuevo integrón de clase I que lleva la secuencia de inserción ISCR1 y se localiza en el cromosoma bacteriano (82).

Actualmente NDM-1 ha sido reportada en diferentes países del mundo. Siendo el primer reporte en Latinoamérica para el año 2011 en 2 cepas de *K. pneumoniae* provenientes de un hospital en Guatemala (83).

Esta enzima ha sido identificada en casi todos los aislamientos de enterobacterias, incluidos *K. pneumoniae, K. oxytoca, E. coli, Proteus mirabilis, C. freundii, Enterobacter cloacae* y *M. morganii* (84).

C) Oxacilinasas

Las β-lactamasas de la clase D, denominadas Oxacilinasas (OXA) debido a su capacidad de hidrolizar la oxacilina y cloxacilina, su presencia ha sido detectada principalmente en *Acinetobacter baumannii*. Siendo las más frecuentes las oxacilinasas del tipo OXA-48 y OXA-128, además que son inhibidas débilmente por el clavulanato y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (41,42).

Las β-lactamasas de clase D varían mucho tanto en secuencia como en espectro de sustrato. Algunas, como la OXA-1 y OXA-2 son principalmente penicilinasas, la OXA-11 y OXA-14 tienen un espectro extendido (β-lactamasas de espectro extendido); y unas pocas, incluidas la OXA-48 y la mayoría de las enzimas similares a OXA-48, son carbapenemasas (85).

Las carbapenemasas del tipo OXA-48 atacan a las penicilinas, pero no a las cefalosporinas de espectro extendido, mientras que los tipos OXA *de Acinetobacter* atacan tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas (86).

a)* Gen bla*OXA-48

Este tipo de oxacilinasa fue identificada en Turquía en el 2001, en una cepa de *K. pneumoniae*; aunque también se identificó en *E. cloacae* y *E. coli* (87). Empezando su producción en Turquía; por otro lado, han sido reportados varios casos en diferentes países del Mediterráneo, África, Asia, Medio Oriente y América del Sur; evidenciándose una alta capacidad de diseminación (88). Además, en Turquía se han publicado reportes de *K. pneumoniae* presentando dos genes de resistencia (bla*KPC+NDM* y bla*OXA-48* y *KPC*) (89).

Este gen se encuentra ubicado en el transposón Tn1999, el cual presenta dos copias de la secuencia de inserción IS1999, y son reportados cada vez en diferentes enterobacterias; identificándose seis variantes similares a OXA-48, aunque la OXA-48 es la que mayor reporte tiene a nivel mundial. Capaces de hidrolizar las penicilinas en un alto nivel, mientras los carbapenémicos lo hace a un bajo nivel (90).

La OXA-48 presenta una actividad mayor que los demás carbapenémicos dentro de su clase por hidrolizar el imipenem, con un efecto más elevado (10 veces mayor) que las OXAs de los *Acinetobacter*. A diferencia de las demás carbapenemasas, la OXA-48 tiene la capacidad de

hidrolizar débilmente a los carbapenems; sin embargo, cuando presenta otros mecanismos de resistencia como la producción de BLEE o AmpC, muestra un nivel más alto de resistencia frente a las cefalosporinas y carbapenémicos (91).

La identificación de las carbapenemasas se ha dado en toda Latinoamérica, mientras que los casos de bla*OXA-48* han sido identificadas en países de Sur América y únicamente en Centro América en Guatemala; en este último país ha sido reportado OXA-48 en *K. pneumoniae* y *E. coli* (87).

Desde que se describió por primera vez la enzima OXA-48, se han observado varias variantes que, en conjunto, forman la subfamilia "similar a OXA-48". Las variantes difieren de OXA-48 en una a cinco sustituciones y/o deleciones de aminoácidos (92). Los miembros más frecuentes incluyen OXA-181 (cuatro sustituciones en Thr104Ala, Asn110Asp, Glu168Gln y Ser171Ala) (93), OXA-232 (sustitución única en Arg214Ser) (93), OXA-204 (dos sustituciones en Gln98His y Thr99Arg) (94), OXA-162 (sustitución única en Thr213Ala) (95), OXA-244 (sustitución única en Arg214Gly), OXA-163 (cuatro deleciones en Arg214, Ile215, Glu216 y Pro217 y una sustitución única en Ser220Asp) (96), OXA-245 (sustitución única en Glu125Tyr) (97), OXA-370 (sustitución simple en Gly220Glu) (98), y OXA-405 (cuatro deleciones en Thr213 a Glu216) (99). Casi todas son carbapenemasas incapaces de hidrolizar cefalosporinas, pero algunas, incluidas OXA-163, OXA-405 (99), y OXA 247 (100), muestran el patrón inverso.

Los plásmidos constituyen la principal vía para la transmisión y propagación de genes similares a bla*OXA-48*. Se ha observado que varios tipos de plásmidos albergan genes similares a bla*OXA-48*, incluidos los plásmidos IncL, IncA/C, IncF, ColKP3, ColE2, IncX3, IncN1 e IncT (101). Los huéspedes más frecuentes para el propio bla*OXA-48* son plásmidos autoconjugativos de 60 a 70kb con un andamiaje IncL (101–103), que también codifica la proteína replicón RepP (96). Los plásmidos IncA/C a menudo transportan bla*OXA-204* (104), mientras que bla*OXA-181/232* se asocian predominantemente con plásmidos IncX3 y ColKP3 (102,105,106).

A diferencia de muchos otros determinantes de oxacilinasas, los genes similares a bla*OXA-48* no están asociados con integrones de clase 1 (107,108). En cambio, el plásmido IncL "típico" alberga bla*OXA-4*8 a través de la adquisición del transposón Tn1999 con una secuencia de inserción IS1999 aguas arriba y, a menudo, aguas abajo (109). La expresión es impulsada por el promotor dirigido hacia afuera, ubicado en IS1999 (110).

Cuando bla*OXA-48* se describió originalmente a partir de *Klebsiella pneumoniae* en Turquía en 2001, IS1999 estaba inmediatamente aguas arriba del gen de la enzima (107) y el transposón se había integrado dentro del gen*tir*, que se reconoce como clave para una alta frecuencia de conjugación y transferencia (111,112). Esta estructura del transposón Tn1999 presenta varias variantes, designadas Tn1999.2, Tn1999.3, Tn1999.4 y Tn1999.5 (113–115). Los plásmidos IncL con Tn1999.2 incorporado fueron fundamentales para la diseminación de bla*OXA-48* en Libia, Turquía y los Países Bajos (116).

Mientras que los plásmidos son el principal mecanismo responsable de la diseminación global (101,112), se ha observado un gen bla*OXA-48*-like integrado en el cromosoma en clones emergentes como es el caso de *E. coli* ST38 con OXA-244 β-lactamasa, que se ha extendido por varios países europeos (85).

1.4 REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

La PCR es una reacción enzimática *in vitro* con la capacidad de amplificar millones de veces una secuencia de ADN específica, aplicando varios ciclos repetidos que permiten la copia fiel de una secuencia objetivo. Para esto, emplea la enzima ADN polimerasa que sintetiza naturalmente el ADN dentro de la célula (117).

Si se emplea como sustrato un ADN genómico, se habla entonces de una PCR; pero si se utiliza un ADN complementario (ADNc), el cual proviene de un ARNm, se habla entonces de una RT-PCR. En la que actúa una transcriptasa reversa, capaz de convertir el ARNm en ADNc; teniendo como referencia a lo que sucede con los retrovirus que utilizan esta enzima para transformar su genoma formado por ARN en ADN. El análisis del ADNc es empleado para observar la expresión de algún gen de interés (117).

Los elementos necesarios que participan en la PCR son: el templado o molde (ADN o ADNc), la enzima, los primers, los desoxirribonucleótidos como dNTPs como Adenina, timina, citosina y guanina; el magnesio (Mg^+), un buffer y H_2O (118). La enzima usada con mayor frecuencia proviene de la bacteria termófila *Thermus aquaticus* y recibe el nombre de Taq-polimerasa, que al vivir en condiciones muy altas de temperatura provoca que su ADN polimerasa pueda soportar dichas condiciones (118).

Los cuales interactúan en las tres etapas que acontecen en la PCR, siendo: la desnaturalización, hibridación y extensión. Todos estos eventos suceden en los termocicladores, que provee las condiciones de temperatura y tiempo requeridos en cada uno de estos ciclos. Al final, para

observar si se realizó o no la amplificación, se realiza un gel de agarosa que nos demuestra el éxito en la reacción (118).

El ADN es el elemento que presenta cualidades químicas que permiten una manipulación ventajosa, estando formada por un azúcar (desoxirribosa), un grupo fosfato y una base nitrogenada (adenina, guanina, timina y citosina) que presenta complementariedad con la base ubicada en la otra cadena; es decir que el ADN se presenta como una doble hélice y una tiene una carga negativa gracias a los grupos fosfatos (119).

Los primers son oligonucleótidos de DNA, capaces de delimitar a la secuencia objetivo que va a ser amplificada y muestra una complementariedad entre éstas. Pudiendo poseer entre 15 a 25pb y con una cantidad que no supera el 55% entre las bases Guanina-Citosina. Si no se cumple esto, pueden aparecer dímeros de primers, que son productos inespecíficos. Lo que podría ocasionar una baja especificada en el producto que se desea obtener y una disminución en el rendimiento de los primers. Además, estos primers poseen un sentido denominado "forward" y otro antisentido denominado "reward", diseñadas con la finalidad de hibridar al templado (120).

Inclusive, existen laboratorios de biología molecular que están enfocados a diseñarlos, sintetizarlos y validarlos para garantizar su especificidad, lo que conlleva a un uso más accesible para el usuario. Por otro lado, los dNTP´s que son las bases nitrogenadas que sintetizan las nuevas cadenas de DNA, con la ayuda de la Taq-polimerasa. Siendo importantes una concentración adecuada, que no afecte a la Taq-polimerasa; que suele encontrarse entre 0.2 a 1.0mM. Donde el buffer actúa como una solución que amortigua dicha reacción y suele componerse de Tris-HCl (pH=8). Además, pueden emplearse diferentes buffers con una composición similar en el mercado (120).

Un cofactor enzimático viene a ser el magnesio (Mg+), que brinda una alta especificidad en la reacción, siendo muy necesario que se encuentre en una concentración de entre 0.5 y 2,5mM, adecuada para evitar el rendimiento de la Taq-polimerasa. Usualmente ya viene incluido dentro del buffer (120).

Para observar la visualización de los productos dentro de la PCR se realiza la electroforesis, que actúan con la finalidad de separar las moléculas en un campo eléctrico, acorde al tamaño que presentan; pudiendo realizarse en el buffer TAE o TBE. Los ácidos nucleicos tienen una carga negativa, con la capacidad de migrar hacia el polo positivo durante la electroforesis (120).

El gel de agarosa puede estar preparado entre 1.2% a 2%, dependiendo en parte al tamaño de las moléculas. Y se le adiciona SYBR Green, con la capacidad de ser un intercalante del ADN; anteriormente se usaba el bromuro de etidio que era tóxico. Para su visualización se utiliza la luz UV, permitiendo la observación de los amplicones en forma de bandas. Dentro de las corridas en cada gel, se utiliza segmentos de un ADN conocido, que permite el tamaño y la identificación de amplicones; donde el número de pares de bases determina el tamaño del amplicón (120).

Por último, se toma una foto digital al gel de agarosa que estará expuesto a la luz UV; donde un procesador de imágenes analizará las bandas obtenidas. Actualmente, el uso de la PCR está a la altura de los objetivos propuestos por los investigadores, dentro de esto tenemos que la PCR en tiempo real ofrece una gran ventaja al utilizar un sistema cuantitativo (120).

1.4.1 Métodos de extracción de DNA

A) Extracción con fenol-cloroformo

El método de extracción con fenol-cloroformo, es considerado como un método de referencia para la obtención de ADN de alta pureza, aún se utiliza en muchos laboratorios de diagnóstico molecular. Este método requiere la preparación del lisado celular con la adición de proteasa K. El tratamiento con ARNasa también puede realizarse en el lisado celular para eliminar la contaminación de ARN de la preparación final de ADN. Se mezcla un volumen igual de Tris (pH 8,0) y fenol/cloroformo/alcohol isoamílico saturado con el lisado celular, agitando lo suficiente para obtener una emulsión completa. A continuación, se centrifuga la emulsión para separar la fase acuosa de la orgánica. El ADN, a pH alcalino, permanece en la fase acuosa, mientras que otras macromoléculas celulares se distribuyen en la fase orgánica. La fase acuosa es transferida con mucho cuidado a un nuevo contenedor sin alterar la interfase. Para minimizar la contaminación proteica de la preparación final de ADN, la fase acuosa puede reextraerse repetidamente con fenol-cloroformo hasta que la interfase sea translúcida, en lugar de espesa y opaca. La solución de ADN crudo se mezcla con un volumen igual de solución de cloroformo/alcohol isoamílico, agitando para eliminar cualquier resto de fenol de la fase acuosa. Finalmente, la solución de ADN se concentra mediante precipitación con etanol o isopropanol en presencia de acetato de sodio, acetato de amonio (precipitación con etanol) o cloruro de sodio (precipitación con isopropanol) (121).

Para facilitar la precipitación del ADN y obtener un mayor rendimiento en la extracción, se pueden añadir portadores como el glucógeno. Se formará un precipitado de ADN filamentoso que flotará libremente en una solución de etanol o isopropanol. Este precipitado se puede recuperar fácilmente con una punta de pipeta estéril o libre de DNasa y lavar con etanol al 70% para eliminar las sales. Una vez evaporado completamente el etanol o el isopropanol, el precipitado de ADN obtenido mediante el método de extracción con fenol-cloroformo debe hidratarse adecuadamente (durante varias horas o toda la noche) en Tris-EDTA (TE) o agua, con agitación suave o incubación a temperatura elevada (por ejemplo, 50 °C). No se debe permitir que el precipitado de ADN se seque en exceso, ya que dificultará su correcta rehidratación (121).

En general, el método de extracción con fenol-cloroformo se puede adaptar para procesar una amplia variedad de muestras de pacientes, desde tejido embebido en parafina hasta fluidos corporales. Produce ADN con alta pureza, concentración y rendimiento, lo que lo convierte en una herramienta valiosa. Se trata de un método de extracción fiable para cualquier análisis de diagnóstico molecular posterior. Sin embargo, el método manual de extracción con fenol-cloroformo es muy laborioso y requiere cierta experiencia por parte del usuario. Además, implica varias centrifugaciones y la transferencia repetida de soluciones entre distintos recipientes. Por lo tanto, al procesar varias muestras de pacientes simultáneamente, es fundamental etiquetar claramente cada recipiente para evitar confusiones. Asimismo, las soluciones de fenol-cloroformo son químicamente peligrosas. Los residuos generados por este método deben eliminarse de acuerdo con la normativa del departamento de Seguridad, Salud y Medio Ambiente. Por último, los residuos de fenol o cloroformo inhiben las reacciones enzimáticas posteriores, por lo que deben eliminarse por completo y con sumo cuidado (121).

B) Método de adsorción en columnas de sílice

Basado en la capacidad que posee una columna de sílice en adsorber los ácidos nucleicos frente a altas concentraciones de sales caotrópicas. Donde los contaminantes son eliminados mediante la aplicación de varios lavados de la columna, obteniéndose un eluido final de ADN con H_2O (122).

Se inicia con la lisis de la muestra, durante este proceso es habitual la utilización de proteinasa K a la muestra, seguido de una incubación con calor hasta que la lisis este completa. Puesto que no todos los kits desarrollados con esta técnica funcionan de la misma manera se aconseja seguir

las instrucciones específicas de cada kit para el tipo concreto de muestra que se vaya a procesar (122).

Para obtener una muestra que no contenga ARN, se le adiciona ARNasa junto a la solución de lisado. En otras muestras distintas a la sangre, es conveniente adicionar ARNasa, de acuerdo a las indicaciones del Kit que se esté usando (122).

Se le adiciona a la muestra, una solución de unión de ácidos nucleicos a la columna, pudiendo tratarse de etanol absoluto o una solución propia del kit en uso. Aplicándose centrifugación al tubo el ADN es retenido en la columna, mientras que las proteínas y demás contaminantes son arrastrados al tubo con la solución de lisado (122).

Luego, la columna es transferida a un tubo nuevo y le adicionamos una solución de lavado, con la finalidad de eliminar el resto de contaminantes mediante centrifugación; repitiéndose dos veces con la finalidad de mejorar la pureza de la muestra. Por último, se realiza otra centrifugación a una velocidad máxima con la finalidad de eliminar completamente la solución de lavado presente en la columna (122).

Esta columna es nuevamente transferida a un tubo nuevo, donde se realiza la separación del ADN de la columna de sílice aplicando H_2O. Este tampón de elución debe ser aplicado en el centro de la columna y con un volumen adecuado que permita la repartición uniforme por toda la superficie de sílice. Aconsejando una incubación de alrededor de 4 a 5 minutos, con la finalidad de aumentar el ADN obtenido; en última instancia, se realiza una centrifugación que posibilita la colección en el tubo del ADN, desechándose la columna (122).

C) Método de extracción por unión a microesferas magnéticas

En este método, se usan esferas magnéticas envueltas con polímeros naturales o sintéticos, los cuales tienen una gran afinidad por los ácidos nucleicos; estas esferas son añadidas al lisado de la muestra, provocando su unión a las moléculas de DNA. Luego, un imán es situado junto a la pared del tubo, permitiendo la agregación de las esferas magnéticas; mientras los desechos son eliminados por decantación o pipeteo. Tras varios ciclos repetidos de resuspensión y lavado, el ADN se eluye utilizando un tampón adecuado (122).

Dejándose tiempos más largos de incubación o si ocurre una dispersión de las esferas magnéticas puede traer consigo un rendimiento más bajo, obteniéndose cantidades menores de DNA (122).

CAPITULO II. METODOLOGÍA

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

La investigación desarrollada fue del tipo descriptivo analítico, ya que se enfocó en determinar la presencia de los genes de resistencia a antibióticos carbapenémicos en bacterias gram negativas presentes en las muestras analizadas en el área de Microbiología del laboratorio del HNCASE – Arequipa durante el año 2024.

El diseño es no experimental y transversal, ya que no hubo manipulación ni alteración de las variables de estudio; si no, únicamente se observó la presencia o no de resistencia a carbapenémicos en las bacterias gram negativas analizadas durante el periodo de enero a diciembre del año 2024.

2.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

A) Población

La población en el siguiente estudio estuvo compuesta por todas las cepas de bacterias Gram negativas presentes en los diferentes tipos de muestras biológicas, provenientes de los distintos servicios del HNCASE y que exhibieron resistencia a los antibióticos carbapenémicos mediante el método de la Concentración Inhibitoria Media (CIM) aisladas en el área de Microbiología del Laboratorio del HNCASE.

B) Muestra

La muestra se determinó por muestreo no probabilístico a criterio, proponiendo 235 muestras.

C) Criterios de Inclusión y Exclusión

- Criterios de Inclusión:

Únicamente se incluyeron las bacterias Gram negativas que mostraron resistencia a los antibióticos carbapenémicos (Imipenem, Meropenem y Ertapenem), sin importar el tipo de muestra biológica analizada.

- Criterios de Exclusión:

No se tomaron en cuenta las bacterias gram negativas resistentes a otros tipos de antibióticos diferentes a los carbapenémicos.

Al ser una investigación donde se utilizaron microorganismos, como es el caso de bacterias, no se requirió de la firma de un consentimiento informado; sin embargo, se solicitó la autorización del jefe del Servicio de Laboratorio del HNCASE para poder utilizar estos microorganismos obtenidos a partir de las diferentes muestras biológicas.

2.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

2.3.1 Materiales

A) Extracción de ácidos nucleicos

- Microperlas de vidrio.
- Tubos eppendorf 1.5 ml.
- Tips de pipeta con filtro de 10µL.
- Tips de pipeta con filtro de 200µL.
- Tips de pipeta con filtro de 1000µL.
- Pipeta automática de rango variable de 0.5-10µL.
- Pipeta automática de rango variable de 50-200µL.
- Pipeta automática de rango variable de 100-1000µL.

B) PCR

- Tubos eppendorf 1.5 ml.
- Tips de pipeta con filtro de 10µL.
- Tips de pipeta con filtro de 200µL.
- Pipeta automática de rango variable de 0.5-10µL.
- Pipeta automática de rango variable de 50-200µL.
- Microplaca de PCR x 96.

C) Electroforesis

- Matraz de Erlenmeyer de 1000mL.
- Probeta de 1000mL.
- Probeta de 100mL.
- Tips de pipeta con filtro de 10µL.
- Pipeta automática de rango variable de 0.5-10µL.

2.3.2 Equipos

A) Extracción de ácidos nucleicos

- Vórtex Mixer.
- Microcentrífuga.
- Termoblock.
- Fotómetro.

B) PCR

- Termociclador.

C) Electroforesis

- Microondas.
- Balanza analítica.
- Cámara de electroforesis.
- Transiluminador.

2.3.3 Reactivos

A) Extracción de ácidos nucleicos

- Buffer de Lisis.
- Fenol-Cloroformo Isoamílico.
- Isopropanol.
- Etanol al 70%.
- Agua molecular.

B) Reacción en Cadena de la Polimerasa

- Primers específicos para cada gen
    a. *bla*KPC (798pb)
       F: CGTCTAGTTCTGCTGTCTIG
       R: CTTGTCATCCTIGTTAGGCG
    b. *bla*IMP (232pb)
       F: GGAATAGAGTGGCTTAAYTC
       R: TCGGTTTAAYAAAACAACCACC
    c. *bla*VIM (390pb)
       F: GATGGTGTTTGGTCGCATA

R: CGAATGCGCAGCACCAG

d. *bla*NDM (521pb)

F: GGTTTGGCGATCTGGTTTTC

R: CGGAATGGCTCA TCACGATC

e. *bla*OXA-48 (438pb)

F: GCGTGGTTAAGGATGAACAC

R: CATCAAGTTCAACCCAACCG

- dNTP's.
- Taq polimerasa.
- Agua molecular.

C) Electroforesis

- Agarosa.
- PCRBIO Ladder IV (100pb-1500pb).
- SyberGreen.
- Buffer TAE 50X.
- Agua destilada.

2.3.4 Extracción del DNA bacteriano

La extracción del DNA bacteriano se realizó en el Laboratorio de Medicina y Biología Molecular de la Universidad Católica de Santa María ubicado en el pabellón F-403, utilizando el método de extracción por fenol-cloroformo-alcohol isoamílico.

Procedimiento:

Se adicionó 100µL de microperlas de vidrio y 300µL de buffer de lisis (10mM Tris-HCL, 10mM EDTA, 50mM NaCl, 5% SDS, pH 7.5) para realizar la lisis celular, llevándose a vórtex por 15 minutos para promover el lisado bacteriano. Se adicionó 800µL de Fenol-Cloroformo Alcohol - Isoamílico, llevándose luego a vórtex por 15 segundos.

Se llevó a centrifugación a 12,000rpm por espacio de 5 minutos, donde se observó 2 fases dentro del tubo. De la fase acuosa a otro tubo eppendorf 300µL del sobrenadante y se añadió 1mL de isopropanol, llevándose a incubar por 5 minutos en congelación.

Llevándose a centrifugación a 12,000rpm por 10 minutos, descartándose el sobrenadante y agregándose 500µL de etanol al 70%.

Se centrifugó a 12,000rpm por 5 minutos, eliminándose el sobrenadante.

Se llevó a termoblock precalentado a 60°C por espacio de 5 minutos hasta evaporar el etanol aún presente. Adicionándose 50µL de agua molecular y dejándose 2 minutos más en termoblock.

Finalmente, se determinó la concentración y pureza de las muestras con ayuda del equipo Nanodrop.

Una vez obtenidos los datos de la concentración y pureza del DNA, los datos se almacenaron en una hoja de Excel (ver Anexo N° 01); llevándose las muestras a -20°C de congelación hasta la realización de la amplificación (PCR) de los genes en estudio.

2.3.5 Amplificación del DNA mediante PCR

Una vez extraído las muestras de las cepas colectadas que pasaron por control de calidad de concentración y pureza, se les realizó la PCR de acuerdo a cada gen de estudio.

Procedimiento:

Realizándose la mezcla de acuerdo a cada kit comercial:

a. 10.5 µL Agua libre de nucleasas.
b. 0.5 µL de primer Forward 10 µM.
c. 0.5 µL de primer Reverse 10 µM.
d. 1 µL Plantilla de DNA.
e. 12.5 µL de Taq 2x PCR Master Mix.

Llevándose al termociclador de acuerdo a las características indicadas por la casa comercial según el tipo de gen a analizar, como se detalla a continuación:

Tabla N°1: Protocolo de PCR para cada gen dado

PROTOCOLO DE PCR					
Ciclos		**bla*KPC***	**bla*NDM***	**bla*VIM***	**bla*IMP***	**bla*OXA-48***
1 ciclo		94°C por 5 minutos				
35 ciclos	Desnaturalización	94°C por 45s		94°C por 30s	94°C por 30s	94°C por 30s
	Hibridación	51°C por 45s		49°C por 30s	50°C por 30s	50°C por 30s
	Extensión	72°C por 45s		72°C por 30s	72°C por 30s	72°C por 30s
1 ciclo		72°C por 10 minutos				
		4°C indefinidamente				

2.3.6 Electroforesis

Los productos obtenidos de la PCR, se les realizó un corrido electroforético con la finalidad de analizar la presencia de los genes de interés.

Procedimiento

Se preparó un gel de agarosa al 2%, para lo cual se pesó 2g de agarosa por cada 100mL de buffer TAE 1X.

Colocándose 700mL de buffer TAE 1X en un matraz de Erlenmeyer y adicionándose los 14g de agarosa. Y se disolvió la agarosa con la ayuda de un microondas por espacio de 4-5 minutos, hasta observar que se haya disuelto completamente y la mezcla este transparente.

Añadiéndose 3µL de SYBR Green por cada 300mL de gel de agarosa, haciendo un total de 7µL de SYBR Green. Vertiéndose el contenido disuelto de agarosa más SYBR Green en un gel custer, al cual se le colocó los peines correspondientes.

Se llevó a refrigeración por espacio de 30 minutos aproximadamente hasta que el gel de agarosa se haya polimerizado por completo. Donde se retiraron los peines y los adaptadores del gel custers para posteriormente colocarlo en la cámara de electroforesis y se adicionó buffer TAE al 1% hasta cubrir por completo el gel de agarosa.

Se le adicionó 10µL de muestra de estudio en cada pocillo, 10µL del LADDER IV como marcador de peso molecular, 1 control positivo y 1 control negativo para cada corrida electroforética.

Se realizó la corrida a 90 voltios por espacio de 80 minutos. Posteriormente se enfrió el gel de agarosa con la ayuda de agua corriente y se visualizó la presencia de los productos de PCR de acuerdo al gen analizado, con la ayuda de un transiluminador.

Los resultados obtenidos se adjuntaron en la hoja de Excel (ver anexo N° 01) previamente elaboradora, para su posterior análisis.

2.3.7 Procesamiento y análisis estadístico de los datos

En el procesamiento de datos se ha utilizado la estadística descriptiva, presentando tablas simples, comparativas, tablas de doble entrada, porcentajes y gráficos.

Para determinar la relación entre las diferentes variables, se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado (χ^2), permitiendo identificar si existían diferencias significativas en la distribución de los genes durante el año 2024.

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se muestran los resultados de PCR obtenidos a partir de las muestras analizadas en el HNCASE del año 2024. El análisis se centró en identificar la presencia de los genes de interés contra carbapenems más frecuentes.

En esta sección, se muestran las bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos a los que se les realizó las pruebas de PCR para la identificación de los genes de resistencia mencionados previamente.

Tabla N°02: Especies bacterianas Gram negativas resistentes a los carbapenems identificadas en el HNCASE 2024

ESPECIE BACTERIANA	Número de muestras	
	N	%
Acinetobacter baumannii	107	45.5
Klebsiella pneumoniae	103	43.8
Pseudomonas aeruginosa	19	8.1
Escherichia coli	4	1.7
Enterobacter cloacae	2	0.9
TOTAL	**235**	**100.0**

Fuente: EsSalud (123)

La Tabla N°02 presenta la distribución de frecuencia de especies bacterianas Gram negativas con resistencia a los carbapenémicos. La especie predominante fue *Acinetobacter baumannii* con un 45.5% (107 cepas), seguida de *Klebsiella pneumoniae* con un 43.8% (103 cepas). En menor proporción se identificaron las especies *Pseudomonas aeruginosa* con un 8.1% (19 cepas), *Escherichia coli* 1.7% (4 cepas) y *Enterobacter cloacae* 0.9% (2 cepas).

Este hallazgo evidencia que *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* son las especies bacterianas con mayor incidencia de resistencia a los carbapenémicos, constituyéndose en las bacterias Gram negativas más frecuentemente aisladas durante el año 2024. En una proporción menor, *Pseudomonas aeruginosa* presento un nivel moderado de resistencia a estos antibióticos. Finalmente, aunque en menor frecuencia, se identificó la presencia de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae,* especies que comienzan a manifestar patrones de resistencia frente

a los carbapenémicos, lo cual resulta clínicamente relevante para la vigilancia y el control de infecciones.

Tabla N°03: Tabla comparativa de presencia de resistencia bacteriana por área hospitalaria analizada en el 2024

ÁREAS HOSPITALARIAS								
	Hospitalización		**Consulta Externa**		**Centro Quirúrgico**		**Urgencias/ Emergencias**	
ESPECIE BACTERIANA	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Acinetobacter baumannii	68	43.9	4	20.0	1	25.0	34	60.7
Klebsiella pneumoniae	70	45.2	15	75.0	0	0.0	18	32.1
Pseudomonas aeruginosa	13	8.4	1	5.0	3	75.0	2	3.6
Escherichia coli	4	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Enterobacter cloacae	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.6
Total	**155**	**100.0**	**20**	**100.0**	**4**	**100.0**	**56**	**100.0**
	(*)χ^2C=46.4				**p=0.000005 (p<0.05)**			

Fuente: EsSalud (123)

En la tabla N°03 muestra un cuadro comparativo entre las especies bacterianas analizadas por área hospitalaria. Observándose que el área de Hospitalización con 155 casos fue el área con mayor presencia de casos de resistencia a carbapenémicos, seguido de Urgencias/Emergencias con 56 casos, Consulta Externa con 20 casos, y mínimamente en Centro Quirúrgico con 4 casos.

Las bacterias que se presentaron con mayor frecuencia en el área de Hospitalización, fueron: *Klebsiella pneumoniae* con un 45.2% (70 casos) y *Acinetobacter baumannii* con un 43.9% (68 casos). Y dentro de las bacterias con menos presencia, se encontró a *Pseudomonas aeruginosa* (8.4%) *y Escherichia coli* (2.6%), no presentándose ningún caso de *Enterobacter cloacae.*

En el caso de las bacterias dentro del área de Consulta Externa, están: *Klebsiella pneumoniae* con un 75% (15 casos) y *Acinetobacter baumannii* con un 20% (4 casos). Y con menor presencia está *Pseudomonas aeruginosa* con 5.0% (1 casos), no se presentaron casos en las bacterias *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae.*

Para el área de Centro Quirurgico, se presentaron con mayor frecuencia *Pseudomonas aeruginosa* con 75.0% (3 casos) y *Acinetobacter baumannii* con un 25.0% (1 casos), no presentándose casos de *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Enterobacter cloacae*.

Y para el área de Urgencias/Emergencias se presentaron con mayor frecuencia casos de *Acinetobacter baumannii* con un 60.7% (34 casos), *Klebsiella pneumoniae* con un 32.1% (18 casos). Y con menos presencia *Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter cloacae* con 3.6% (2 casos respectivamente cada uno), no observándose ningún caso en la especie *Escherichia coli.*

La prueba de Chi-cuadrado de independencia ($\chi^2 = 46.4$, $p < 0.001$) reveló una asociación estadísticamente significativa entre la especie bacteriana resistente y el área hospitalaria en la que fue aislada. Este hallazgo sugiere que la distribución de bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos no es homogénea en el hospital, destacando la necesidad de implementar estrategias diferenciadas de vigilancia y control de infecciones por áreas críticas.

Tabla N°04: Tipos de muestra analizadas en el HNCASE 2024

Tipo de muestra	Total	
	n	%
Secreción bronquial	98	41.7
Orina	44	18.7
Hemocultivo	19	8.1
Esputo	19	8.1
Punta de catéter	15	6.4
Aspirado bronquial	7	3.0
Secreción herida	5	2.1
Liquido Pleural	4	1.7
Hisopado faríngeo	3	1.3
Secreción traqueal	3	1.3
Secreción faríngea	2	0.9
Herida laparotomía	2	0.9
Herida operatoria	2	0.9
Secreción torácica	2	0.9
Dren Kher	2	0.9
Absceso pancreático	1	0.4
Escara	1	0.4
Punta de tubo endotraqueal	1	0.4
Secreción amino pélvica	1	0.4
Herida Abdominal	1	0.4
Liquido Peritoneal	1	0.4
Secreción de lesión (región sacra)	1	0.4
Traqueostomía	1	0.4
TOTAL	**235**	**100**

Fuente: EsSalud (123)

En la tabla N°04 se aprecian los tipos de muestra más frecuentes donde se observó resistencia a carbapenémicos; pudiéndose observar mayor presencia de las muestras de secreción bronquial con 41.7% (98 muestras), orina con 18.7% (44 muestras) y las muestras de hemocultivo y esputo con 8.1% (19 muestras cada una).

Pudiéndose apreciar que las muestras del tracto respiratorio inferior, como secreción bronquial fue la que mayor resistencia a carbapenémicos presentó. Seguidamente de las muestras de orina, y las muestras de hemocultivos, donde se puede apreciar infecciones del torrente sanguíneo por bacteriemias o sepsis. Y las muestras de esputo, que también son muestras del tracto respiratorio, pero menos invasivo que las de secreción bronquial.

Tabla N°05: Fallecimiento de los pacientes por sepsis bacteriana en las distintas áreas hospitalarias analizadas del HNCASE – 2024

	ÁREA HOSPITALARIA									
	HOSPITALIZACIÓN		CONSULTA EXTERNA		CENTRO QUIRURGICO		URGENCIAS/ EMERGENCIAS		Total	
CONDICION DEL PACIENTE	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fallece	12	7.7	2	10.0	2	50.0	11	19.6	27	11.5
Vive	143	92.3	18	90.0	2	50.0	45	80.4	208	88.5

Fuente: EsSalud (123)

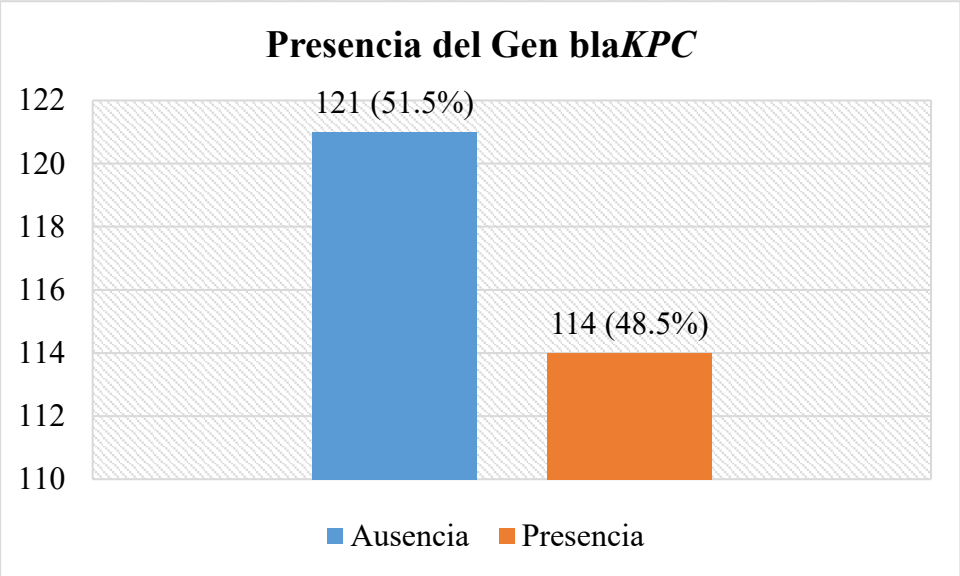
En la tabla N°05 se muestran los casos de pacientes que fallecieron debido a ser portadores de una infección bacteriana por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, para esto se puede observar que se dio un total de 11.5% (27 casos) de personas fallecidas, representando una proporción significativa de mortalidad atribuible a causa de estas infecciones. Observándose principalmente en las áreas de: Centro Quirúrgico con 50.0% (2 casos), Urgencias/Emergencias con 19.6% (11 casos), Consulta Externa con 10.0% (2 casos) y Hospitalización con 7.7% (12 casos).

En este sentido, el fallecimiento de los pacientes al ser portadores de bacterias resistentes a carbapenémicos constituye un importante problema de salud pública que es muy importante controlar, para evitar más muertes en aquellos pacientes que ingresan al HNCASE.

3.1 Identificar dentro de la clase Serin carbapenemasa, la presencia del gen bla*KPC* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.

Se realizó la identificación del gen bla*KPC* en las muestras colectadas. A continuación, se presentan los hallazgos obtenidos en el análisis realizado de las cepas del HNCASE – 2024.

Figura N°01: Identificación por PCR Convencional del gen bla*KPC* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024



La figura N°01 nos presenta los resultados obtenidos tras el análisis del ADN de las 235 cepas resistentes a carbapenemasas, identificándose la presencia del gen bla*KPC* en las muestras obtenidas en el HNCASE durante el 2024; observándose 51.1% (121 casos) de este gen de manera ausente en las cepas analizadas, y 48.5% (114 casos) de presencia del mismo.

El análisis destaca una proporción casi similar entre resultados positivos y resultados negativos; notándose un ligero ausentismo de este gen. Así mismo, demuestra que durante el 2024 hubo una ligera presencia de este gen, resaltando la importancia de su detección en las muestras analizadas.

Tabla N°06: Identificación por PCR Convencional del gen bla*KPC* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana

bla*KPC*	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
Especie bacteriana	**N**	**%**	**P**	**%**	**N**	**%**
A. baumannii	58	24.7	49	20.9	107	45.5
K. pneumoniae	49	20.9	54	23.0	103	43.8
P. aeruginosa	11	4.7	8	3.4	19	8.1
E. coli	2	0.9	2	0.9	4	1.7
E. cloacae	1	0.4	1	0.4	2	0.9
Total	**121**	**51.5**	**114**	**48.5**	**235**	**100**
	(*)χ^2C=1.27		**p=0.8671 (p>0.05)**			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°06 se realizó la detección del gen bla*KPC* en las diferentes especies bacterianas aisladas del HNCASE – 2024, encontrándose un 48.5% de casos positivos. Donde la especie *K. pneumoniae*, con un 23.0% (54 casos), fue la especie bacteriana que más se detectó la presencia de este gen; junto con *E. coli* con 0.9% (2 casos) y *E. cloacae* con 0.4% (1 caso). Siendo muy frecuente su aislamiento en este grupo de Enterobacterias, donde es común su detección.

Dentro del grupo de bacterias gram negativas no fermentadoras se pudo encontrar en las especies: *A. baumannii* con 20.9% (49 casos) y *P. aeruginosa* con 3.4% (8 casos).

Por otra parte, se encontró un 51.5% (121 casos) de casos negativos, donde *A. baumannii* con 24.7% (58 casos) fue la especie donde más se reportó los casos negativos, seguido de *K. pneumoniae* con 20.9% (49 casos), *P. aeruginosa* con 4.7% (11 casos) y en menor cantidad en las especies bacterianas *E. coli* con 0.9% (2 casos) y *E. cloacae* (1 caso).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2=1.27, p>0.05), no demostró una asociación estadísticamente significativa entre las especies bacterianas y la presencia del gen bla*KPC*.

Tabla N°07: Detección del gen bla*KPC* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024

	ÁREAS HOSPITALARIAS									
	Hospitalización		**Consulta Externa**		**Centro Quirúrgico**		**Urgencias/Emergencias**		**TOTAL**	
DETECCIÓN DEL GEN bla*KPC*	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Ausente	81	52.3	10	50.0	2	50.0	28	50.0	**121**	**51.5**
Presente	74	47.7	10	50.0	2	50.0	28	50.0	**114**	**48.5**

Fuente: Elaboración propia

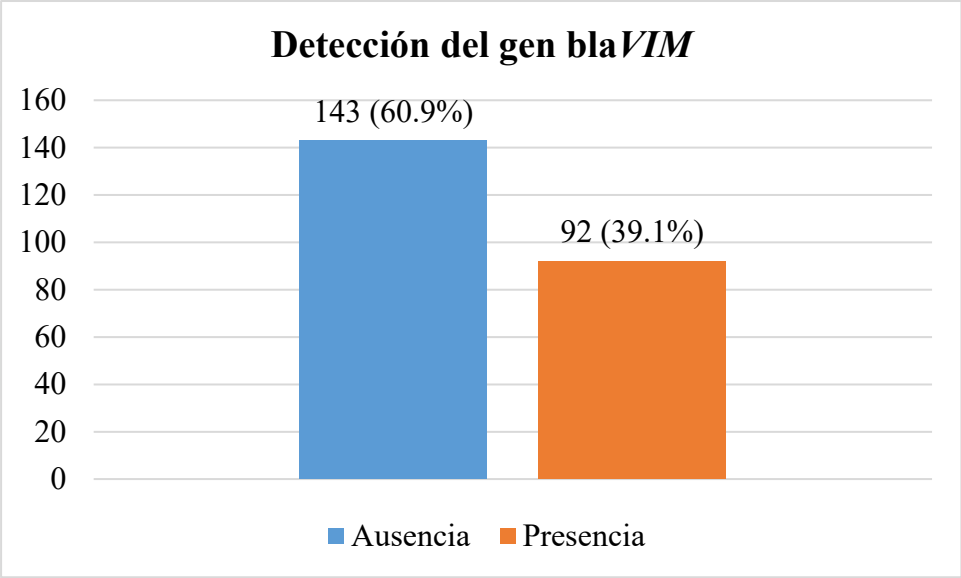
En la tabla N°07 se puede observar la presencia del gen bla*KPC* de acuerdo al área hospitalaria analizada, presentándose un 48.5% (114 casos) de casos positivos; encontrándose en las áreas de Urgencias/Emergencias, Consulta Externa y Centro Quirúrgico un 50.0% de casos cada uno (28, 10 y 3 casos respectivamente), seguido del área de Hospitalización con 47.7% (74 casos). Presentándose los casos de manera muy similar, lo que podría sugerir que la resistencia se encuentra generalizada.

También se describe los casos negativos con un 51.5% (121 casos), no detectándose en las áreas de Hospitalización con 52.3% (81 casos), Urgencias/Emergencias con 50.0% (28 casos), Consulta Externa 50.0% (10 casos) y Centro Quirúrgico 50.0% (2 casos).

3.2 Reconocer dentro de la clase metalo-β-lactamasa, la presencia de los genes bla*VIM*, bla*NDM* y bla*IMP* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.

En las especies colectadas se les analizó la presencia de metalo-β-lactamasas, identificándose los genes bla*VIM*, bla*NDM* y bla*IMP*. A continuación, se presentan los hallazgos obtenidos en el análisis realizado de las cepas del HNCASE – 2024.

Figura N°02: Detección por PCR Convencional del gen *blaVIM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024



La figura N°02 muestra los resultados obtenidos tras el análisis del DNA, observándose la presencia del gen bla*VIM* en un 39.1% (92 casos), en comparación con un 60,9% (143 casos) de ausencia de este gen, en las muestras analizadas en el HNCASE 2024.

Este resultado muestra que durante el 2024 hubo presencia del gen bla*VIM* en las muestras analizadas dentro del HNCASE; siendo posible la detección de este gen, como consecuencia de la pandemia de la Covid-19.

Tabla N°08: Detección por PCR Convencional del gen bla*VIM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana

bla*VIM*	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
Especie bacteriana	**N**	**%**	**P**	**%**	**N**	**%**
A. baumannii	67	28.5	40	17.0	107	45.5
K. pneumoniae	63	26.8	40	17.0	103	43.8
P. aeruginosa	7	3.0	12	5.1	19	8.1
E. coli	4	1.7	0	0.0	4	1.7
E. cloacae	2	0.9	0	0.0	2	0.9
TOTAL	**143**	**60.9**	**92**	**39.1**	**235**	**100.0**
	(*)χ^2C=8.60		**p=0.0718 (p>0.05)**			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°08 se realizó la detección del gen bla*VIM* en las diferentes especies aisladas del HNCASE – 2024 fue del 39.1% (92 casos), encontrándose principalmente en las especies *K. pneumoniae* y *A. baumannii* con 17.0% (40 casos) cada uno, seguido de la especie *P. aeruginosa* con 5.1% (12 casos), no habiendo detección del mismo en las especies bacterianas *E. coli* ni *E. cloacae*.

Por otra parte, el ausentismo de este gen se reportó en un 60.9% (143 casos), no encontrándose en las especies *A. baumannii* con 28.5% (67 casos) y *K. pneumoniae* con 26.8% (63 casos); seguido de las especies *P. aeruginosa* con 3.0% (7 casos), no habiendo ningún caso reportado en las bacterias *E. coli* con 1.7% (4 casos) ni *E. cloacae* con 0.9% (2 casos).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2C=8.60, p>0.05), no demostró una asociación estadísticamente significativa entre las especies bacterianas y la presencia del gen bla*VIM*.

Tabla N°09: Detección del gen bla*VIM* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024

	ÁREAS HOSPITALARIAS									
	Hospitalización		**Consulta Externa**		**Centro Quirurgico**		**Urgencias/Emergencias**		**TOTAL**	
DETECCIÓN DEL GEN bla*VIM*	**n**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ausente	97	62.6	8	40.0	2	50.0	36	64.3	143	60.9
Presente	58	37.4	12	60.0	2	50.0	20	35.7	92	39.1

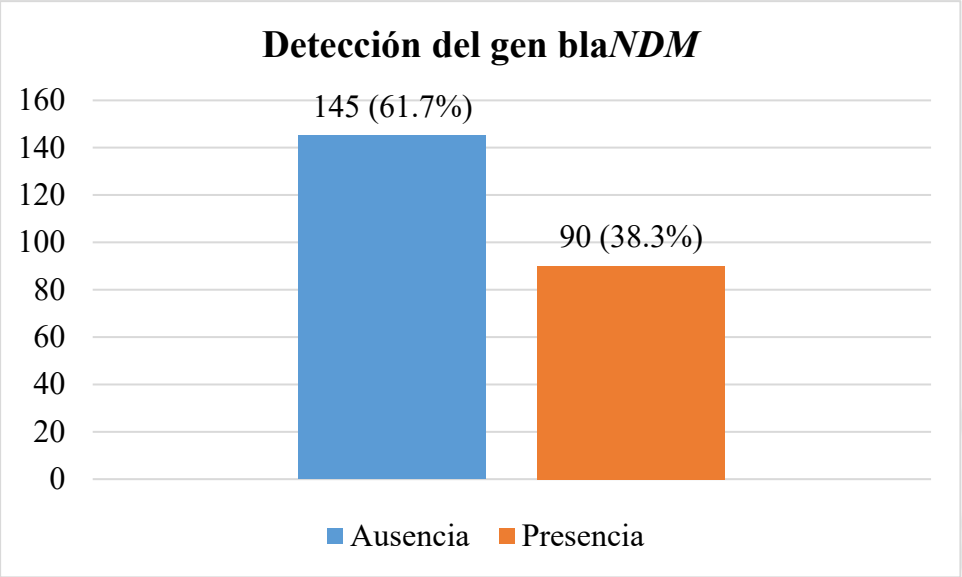
Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°09, se puede apreciar la detección del gen bla*VIM*, de acuerdo al área hospitalaria analizada, obteniéndose un 39.1% (92 casos) de positividad en las diferentes áreas. Encontrándose principalmente en Consulta Externa con 60.0% (12 casos), seguido de Centro Quirurgico con 50.0% (2 casos) y en menor proporción se encontraron en las áreas de Hospitalización con 37.4% (58 casos) y Urgencias/Emergencias con 35.7% (20 casos).

No detectándose en las áreas de Urgencias/Emergencias en un 64.3% (35 casos), Hospitalización en un 62.6% (97 casos), Centro Quirúrgico en un 50.0% (2 casos) y en menor proporción Consulta Externa con un 40.0% (8 casos).

Este hallazgo es relevante, ya que podría sugerir que pacientes provenientes del área de Consulta Externa también pueden ser portadores de este tipo de gen de resistencia, lo que podría indicar una propagación a nivel comunitario.

Figura N°03: Identificación por PCR Convencional del gen bla*NDM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024



La figura N°03 nos muestra los resultados obtenidos luego del análisis por PCR del DNA bacteriano para la detección del gen bla*NDM*. Percibiéndose un 38.3% (90 casos) de resultados positivos, en comparación con un 61.7% (145 casos) de ausentismo del mismo, en las muestras analizadas en el HNCASE 2024

Este resultado observado en el 2024 nos indica una circulación del gen bla*NDM* en las muestras analizadas del HNCASE durante el año 2024. Aunque el resultado fue de 38.3%, su presencia es motivo de una mayor vigilancia epidemiológica e implementación de medidas de control para prevenir su diseminación

Tabla N°10: Identificación por PCR Convencional del gen bla*NDM* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana

bla*NDM*	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
Especie bacteriana	**N**	**%**	**P**	**%**	**N**	**%**
A. baumannii	72	30.6	35	14.9	107	45.5
K. pneumoniae	62	26.4	41	17.4	103	43.8
P. aeruginosa	8	3.4	11	4.7	19	8.1
E. coli	1	0.4	3	1.3	4	1.7
E. cloacae	2	0.9	0	0.0	2	0.9
TOTAL	**145**	**61.7**	**90**	**38.3**	**235**	**100.0**
	(*)χ^2C=8.12		**p=0.0872 (p>0.05)**			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°10 se puede observar la detección del gen bla*NDM* en las diferentes muestras analizadas en el HNCASE - 2024, pudiendo ser detectadas en enterobacterias; donde *K. pneumoniae* con 17.4% (41 casos) fue la especie que más presentó este tipo de gen, mientras que *E.* coli con 1.3% (3 casos) detectándose en una menor concentración, no identificándose su presencia en la especie *E. cloacae*.

Además, se tiene casos en *A. baumannii* 14.9% (35 casos) siendo la segunda especie más frecuente en presentar este tipo de gen, seguido de *P. aeruginosa* con 4.7% (11 casos). Siendo muy importante su análisis debido a la alta presencia del mismo en las diferentes especies analizadas.

Por otra parte, el ausentismo fue más comúnmente hallado en *A. baumannii* con un 30.6% (72 casos), *K. pneumoniae* con un 26.4% (62 casos), *P. aeruginosa* con 3.4% (8 casos) y en *E. coli*

con un 0.4% (1 caso). No observándose la presencia de este gen en ninguna especie de *E, cloacae* con 0.9% (2 casos).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2C=8.12, p>0.05), no demostrando una asociación estadísticamente significativa entre las especies bacterianas y la presencia del gen bla*NDM*.

Tabla N°11: Detección del gen bla*NDM* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024

	ÁREAS HOSPITALARIAS									
	Hospitalización		Consulta Externa		Centro Quirurgico		Urgencias/Emergencias		TOTAL	
DETECCIÓN DEL GEN bla*NDM*	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ausente	92	59.4	14	70.0	4	100.0	35	62.5	145	61.7
Presente	63	40.6	6	30.0	0	0.0	21	37.5	90	38.3

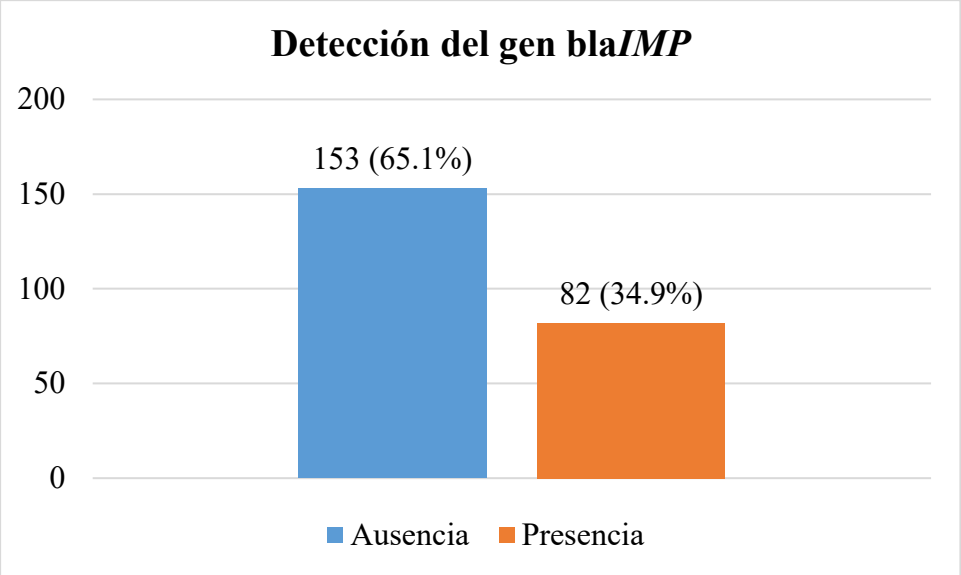
Fuente: Elaboración propia

De acuerdo a la tabla N°11, para el caso de la detección del gen bla*NDM* en el HNCASE, se identificó la presencia del mismo en un 38.3% (90 casos); hallándose la presencia del mismo en las siguientes áreas hospitalarias: Hospitalización con 40.6% (63 casos), Urgencias/Emergencias con 37.5% (21 casos) y Consulta Externa con 30.0% (6 casos). No habiéndose realizado ninguna detección en el área hospitalaria de Centro Quirúrgico.

Notándose su ausentismo principalmente en las áreas de Centro Quirúrgico en un 100%, Consulta Externa en un 70.0% (14 casos), Urgencias/Emergencias en un 62.5% (35 casos) y Hospitalización en un 59.4% (92 casos).

Esto sugiere que la resistencia mediada por bla*NDM* se concentra principalmente en áreas de mayor complejidad y hospitalización prolongada, lo que es típico en epidemiología hospitalaria de bacterias gram negativas multirresistentes.

Figura N°04: Detección por PCR Convencional del gen bla*IMP* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024



La figura N°04 nos muestra los resultados obtenidos luego de que las muestras han pasado por la amplificación del gen bla*IMP*, presentando un 34.9% (82 casos) de resultados positivos, y un 65.1% (153 casos) de ausencia del mismo.

Los resultados muestran una prevalencia relativamente baja de resistencia asociada al gen bla*IMP*, pero con una tendencia alarmante de aumento durante la pandemia de Covid-19, sugiriendo un problema emergente de resistencia antimicrobiana que requiere vigilancia continua.

Tabla N°12: Detección por PCR Convencional del gen bla*IMP* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana

bla*IMP*	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
Especie bacteriana	**N**	**%**	**P**	**%**	**N**	**%**
A. baumannii	64	27.2	43	18.3	107	45.5
K. pneumoniae	73	31.1	30	12.8	103	43.8
P. aeruginosa	10	4.3	9	3.8	19	8.1
E. coli	4	1.7	0	0.0	4	1.7
E. cloacae	2	0.9	0	0.0	2	0.9
TOTAL	**153**	**65.1**	**82**	**34.9**	**235**	**100.0**
	(*)χ^2C=7.34		**p= 0.1187 (p>0.05)**			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°12 observamos la detección del gen bla*IMP* varió significativamente entre las distintas especies bacterianas; encontrándose que *A. baumannii* con 18.3% (43 casos) fue la especie bacteriana con más presencia de casos, seguido por *K. pneumoniae* con 12.8% (30 casos) y *P. aeruginosa* con 3.8% (9 casos) con una presencia menor. No detectándose la presencia de este gen en organismos como *E. coli* ni *E. cloacae.*

Mostrándose el ausentismo en las muestras analizadas, como: *K. pneumoniae* en un 31.1% (73 casos), *A. baumannii* 27.2% (64 casos), *P. aeruginosa* en un 4.3%. No habiendo la detección del mismo en especies como *E. coli* en un 1.7% (4 casos) ni *E. cloacae* en un 0.9% (2 casos).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2C=7.345, p>0.05), no demostró una asociación estadísticamente significativa entre las especies bacterianas y la presencia del gen bla*IMP*.

Tabla N°13: Detección del gen bla*IMP* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024

	ÁREAS HOSPITALARIAS									
	Hospitalización		Consulta Externa		Centro Quirurgico		Urgencias/Emergencias		TOTAL	
DETECCIÓN DEL GEN bla*IMP*	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Ausente	103	66.5	12	60.0	2	50.0	36	64.3	153	65.1
Presente	52	33.5	8	40.0	2	50.0	20	35.7	82	34.9

Fuente: Elaboración propia

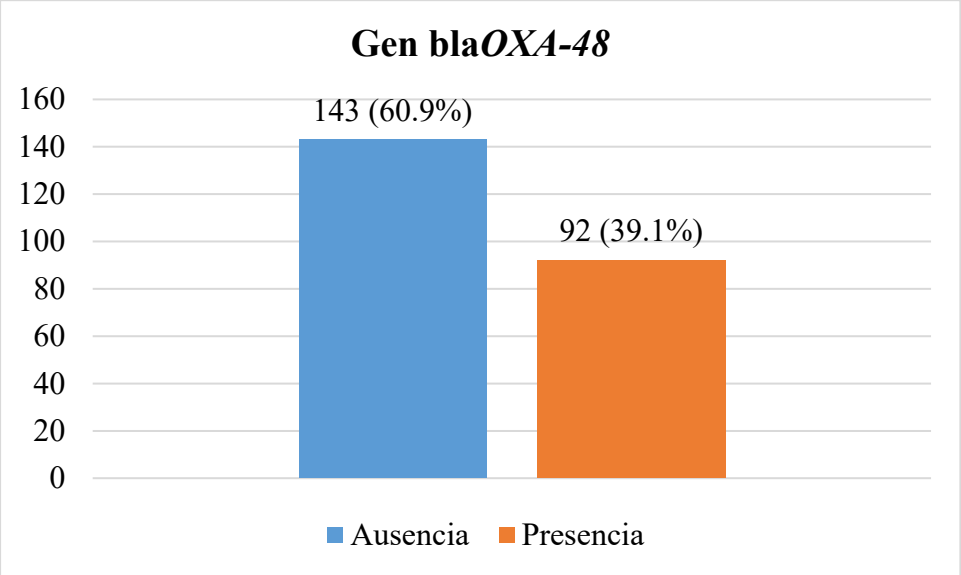
De la Tabla N°13, se detectó la presencia del gen bla*IMP* dentro de las diferentes áreas hospitalarias del HNCASE en un 34.9% (82 casos), realizándose principalmente su identificación en las áreas de Centro Quirúrgico con un 50.0% (2 casos), Consulta Externa con 40.0% (8 casos), Urgencias/Emergencias con 35.7% (20 casos) y Hospitalización con 33.5% (52 casos).

Estando ausente en todas las áreas hospitalarias del HNCASE, como Hospitalización con un 66.5% (103 casos), Urgencias/Emergencias con un 64.3% (36 casos), Consulta Externa con 60.0% (12 casos) y Centro Quirúrgico con 50.0% (2 casos).

Este hallazgo es preocupante porque sugiere circulación de bacterias multirresistentes dentro de las diferentes áreas del hospital. Las áreas de Consulta Externa y Centro Quirurgico presentan prevalencias especialmente elevadas, aunque con un mínimo de casos; por otra parte, las áreas de Hospitalización y Urgencias/Emergencias presentaron una presencia relativamente baja, lo cual tiene implicaciones importantes para el control de infecciones intrahospitalarias y la selección de tratamientos antibióticos apropiados.

3.3 Determinar dentro de la clase Oxacilinasa, la presencia del gen *blaOXA-48* en las bacterias aisladas en el HNCASE – Arequipa 2024.

Figura N°05: Determinar por PCR Convencional el gen bla*OXA-48* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024



En la figura N°05 observamos los resultados obtenidos luego de que las muestras han pasado por la amplificación y detección del gen bla*OXA-48*, presentándose un 39.1% (92 casos) de resultados positivos, y un 60.9% (143 casos) de ausencia del mismo.

El gen *blaOXA-48* es indicador de bacterias multirresistentes, como es el caso del patógeno *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias. Su detección en casi el 40% de las muestras sugiere un serio problema de resistencia antimicrobiana en la población.

Tabla N°14: Determinar por PCR Convencional el gen bla*OXA-48* en las muestras colectadas en el HNCASE – 2024 según especie bacteriana

bla*OXA-48*	NEGATIVO		POSITIVO		TOTAL	
Especie bacteriana	**N**	**%**	**P**	**%**	**N**	**%**
A. baumannii	81	34.5	26	11.1	107	45.5
K. pneumoniae	53	22.6	50	21.3	103	43.8
P. aeruginosa	4	1.7	15	6.4	19	8.1
E. coli	3	1.3	1	0.4	4	1.7
E. cloacae	2	0.9	0	0.0	2	0.9
TOTAL	**143**	**60.9**	**92**	**39.1**	**235**	100.0
	(*)χ^2C= 27.98		**p= 0.00001 (p<0.05)**			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°14 podemos apreciar la alta variabilidad en la presentación del gen bla*OXA-48*, detectándose muy comúnmente en el grupo de Enterobacterias, encontrándose en *K. pneumoniae* con 21.3% (50 casos) y *E. coli* con 0.4% (1 caso); no realizándose su detección en *E. cloacae.*

Por otra parte, se dio la detección del mismo en las especies *A. baumannii* con 11.1% (26 casos) y la especie *P. aeruginosa* con 6.4% (15 casos); dándose la determinación en estos dos grupos bacterianos, donde su detección de este gen no es tan común.

En el caso de ausentismo, se observó que en la especie *A. baumannii* no se encontró en un 34.5% (81 casos), *K. pneumoniae* en un 22.6% (53 casos)*, P. aeruginosa* con un 1.7% (4 casos) y *E. coli* con un 1.3% (3 casos). Notándose su ausencia en todas las especies de *E. cloacae* con un 0.9% (2 casos).

El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado ($\chi^2C=27.98$, $p<0.05$), demostró una asociación estadísticamente significativa entre las especies bacterianas y la presencia del gen bla*OXA-48*.

Tabla N°15: Detección del gen bla*OXA-48* de acuerdo al área hospitalaria analizada en el HNCASE - 2024

	ÁREAS HOSPITALARIAS									
	Hospitalización		**Consulta Externa**		**Centro Quirurgico**		**Urgencias/Emergencias**		**TOTAL**	
DETECCIÓN DEL GEN bla*OXA-48*	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Ausente	88	56.8	14	70.0	2	50.0	39	69.6	143	60.9
Presente	67	43.2	6	30.0	2	50.0	17	30.9	92	39.1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°15, muestra la presencia del gen bla*OXA-48* en un 39.1% (92 casos) en las distintas áreas hospitalarias analizadas en el HNCASE, donde el área hospitalaria de Centro Quirúrgico presentó 50.0% (2 casos), Hospitalización con 43.2% (67 casos), Urgencias/Emergencias con 30.9% (17 casos) y Consulta Externa con un 30.0% (6 casos).

Mostrando su ausentismo en todas las áreas hospitalarias, siendo el área de Consulta Externa con 70.0% (14 casos) el área con mayor ausentismo de casos, seguido de Urgencias/Emergencias con 69.6% (39 casos), Hospitalización con 56.8% (88 casos) y Centro Quirúrgico (2 casos).

Este hallazgo indica que hay una presencia significativa de bacterias resistentes a los carbapenémicos dentro del hospital, especialmente en el área Hospitalización. Esto implica que los pacientes hospitalizados presentan un mayor riesgo de infecciones causadas por estas bacterias multirresistentes, lo que complica su tratamiento con los antibióticos convencionales.

Tabla N°16: Expresión de carbapenemasas en las bacterias Gram negativas en el HNCASE - 2024

ESPECIE BACTERIANA	CARBAPENEMASA	N	%
A. baumannii	OXA-48 + VIM	1	0.7
	KPC+OXA-48+VIM+IMP	1	0.7
	KPC+OXA-48+VIM+NDM+IMP	1	0.7
	OXA-48 + VIM + NDM	2	1.4
	KPC + NDM	3	2.0
	KPC + NDM + IMP	3	2.0
	KPC + VIM	3	2.0
	KPC+OXA-48+NDM	3	2.0
	VIM + IMP	4	2.7
	OXA-48 + VIM + NDM + IMP	4	2.7
	KPC + VIM + NDM + IMP	6	4.1
	KPC + VIM + IMP	8	5.4
	KPC + IMP	12	8.1
	OXA-48 + NDM	13	8.8
Total Parcial		**64**	**43.2**
K. pneumoniae	IMP+OXA-48	1	0.7
	VIM+NDM+IMP+OXA-48	1	0.7
	NDM+IMP+OXA-48	2	1.4
	VIM+IMP+OXA-48	2	1.4
	VIM+NDM	2	1.4
	KPC+OXA-48	2	1.4
	KPC+VIM+OXA-48	2	1.4
	KPC+VIM+IMP+OXA-48	2	1.4
	KPC+VIM+NDM+IMP+OXA-48	2	1.4
	VIM+NDM+OXA-48	3	2.0
	KPC+IMP	3	2.0
	KPC+NDM	3	2.0
	KPC+VIM	3	2.0
	KPC+VIM+NDM+OXA-48	4	2.7
	VIM+OXA-48	5	3.4
	KPC+NDM+OXA-48	6	4.1
	KPC+VIM+IMP	6	4.1
	NDM+OXA-48	7	4.7
	KPC+NDM+IMP+OXA-48	10	6.8
Total Parcial		**66**	**44.6**

Especie bacteriana	Carbapenemasa	n	%
P. aeruginosa	IMP+OXA-48	1	0.7
	NDM+IMP+OXA-48	1	0.7
	VIM+IMP+OXA-48	1	0.7
	VIM+NDM+IMP+OXA-48	1	0.7
	KPC+NDM+IMP+OXA-48	1	0.7
	KPC+VIM+OXA-48	1	0.7
	KPC+VIM+IMP	1	0.7
	KPC+VIM+IMP+OXA-48	1	0.7
	KPC+VIM+NDM+IMP+OXA-48	1	0.7
	NDM+OXA-48	2	1.4
	KPC+VIM+NDM+OXA-48	2	1.4
	VIM+NDM+OXA-48	3	2.0
Total Parcial		**16**	**10.8**
E. coli	KPC+NDM	1	0.7
	KPC+OXA-48+NDM	1	0.7
Total Parcial		**2**	**1.4**
Total		**148**	**100.0**

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°16, se detectó las diferentes combinaciones de enzimas carbapenemasas que están presentes en las bacterias gram negativas aisladas del HNCASE durante el 2024; por ejemplo, en *K. pneumoniae* con 44.6% (66 casos), se dio la combinación más frecuente en NDM+OXA-48 con 4.7% (7 casos) y KPC+NDM+IMP+OXA-48 con 6.8% (10 casos), indicando multirresistencia severa.

Luego tenemos a *Acinetobacter baumannii* con 43.2% (64 casos), siendo la combinación de enzimas KPC+IMP con 8.1% (12 casos) y OXA-48+NDM con 8.8% (13 casos) las más frecuentes, en este grupo bacteriano.

En *Pseudomona aeruginosa* con 10.8% (16 casos), podemos encontrar los casos de NDM+OXA-48 con 1.4% (2 casos), KPC+VIM+NDM+OXA-48 con 1.4% (2 casos) y VIM+NDM+OXA-48 con 2.0% (con 3 casos), mostrando resistencia antibiótica.

Y en *E. coli* se pudo apreciar los casos de KPC+NDM y KPC+OXA-48+NDM en un 0.7% en ambos casos (1 caso de cada uno).

La presencia de múltiples enzimas en una misma bacteria indica una resistencia extendida, limitando las opciones terapéuticas y representando un riesgo significativo para infecciones difíciles de tratar. Cabe destacar que la predominancia de las especies bacterianas *K.*

pneumoniae y *A. baumannii* con estas resistencias es particularmente preocupante en contextos hospitalarios.

3.4 Discusión

Actualmente la presencia de resistencia frente a diferentes antibióticos, como los carbapenémicos viene siendo un importante problema de salud pública a nivel nacional e internacional, esto debido a la diseminación de cepas que anteriormente presentaban sensibilidad contra la mayoría de terapias antimicrobianas; donde ahora presentan resistencia y es muy frecuente hallarlos en espacios hospitalarios, disminuyendo las opciones de tratamiento que pueden emplearse para combatir estas infecciones.

Las pruebas fenotípicas contribuyen en la detección de resistencia frente a los antibióticos, aunque no son tan sensibles y específicos como el caso de las pruebas moleculares que contribuirían a una mejor detección de estos genes de resistencia, permitiendo conocer y comprender mejor el rol que ejercen éstos en la diseminación y proliferación de microorganismos patógenos en nuestro centro asistencial.

Acinetobacter baumannii es muy común su aislamiento en muestras de esputo, secreción bronquial y hemocultivos; con la capacidad de transmisión a través del tipo de contacto directo o indirecto. Detectándose la presencia del gen bla*KPC* en esta bacteria en un 61.9% en la investigación llevada a cabo por Adeyemi *et al* (124) en Polonia; por otro lado, García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) no detectaron la presencia de este gen en esta especie bacteriana en su estudio realizado en Trujillo-Perú.

En el caso del gen bla*NDM,* García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) detectaron un 54.4% en la presencia de este gen; de la misma manera que Jachowicz-Matczak *et al* (126) en su investigación realizada en Polonia, detectó la presencia de este gen en un 16.0% para el año 2025. Mientras que Sharma *et al* (127) en su investigación desarrollada en la India identifico la presencia de este gen en un 8.82%.

El gen bla*VIM* fue identificado por Sharma *et al* (127) en un 25%; mientras que Arbizú *et al* (128), en su investigación desarrollada en Nicaragua, encontró un 6% de presencia de este gen entre las cepas de *Acinetobacter baumannii.*

Para el gen bla*IMP*, Sharma *et al* (127) lo detectó en un 33.82% en su estudio realizado en la India.

En el caso del gen bla*OXA-48* en *A. baumannii*, se encontró como segundo reporte de presencia de este gen, siendo García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) el primero en reportarla con un 1.32% en Perú.

Klebsiella pneumoniae es una enterobacteria aislada principalmente en muestras de esputo, secreción bronquial, hemocultivos y orinas de pacientes que se encontraron en Hospitalización. Para antes de la pandemia producida por la Covid-19, Mayta-Barrios *et al* (129) en su estudio realizado en Perú, detectó la presencia del gen bla*KPC* en *Klebsiella pneumoniae* en un 11.9%, y estuvo presente en 23 cepas de enterobacterias en cuatro regiones del país; Sacsaquispe-Contreras & Bailón-Calderón (130) identificó la presencia de este gen en un 31.3% en cepas de esta especie, detectándose principalmente en sangre, orina, esputo, entre otras muestras.

Luego de la pandemia se pudo apreciar un incremento importante de este gen en *K. pneumoniae* con un 45.11%, resultado que fue determinado por Culqui *et al* (131) en Ecuador: de la misma manera, García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) encontraron un 31.6% de positividad en la presencia de este gen en pacientes de UCI del Hospital IV "Víctor Lazarte Echegaray" de Trujillo-Perú.

En el caso del gen bla*NDM,* Mayta-Barrios *et al* (129) encontró en *K. pneumoniae* un 23.8% en la presencia de este gen en Perú y Sacsaquispe-Contreras & Bailón-Calderón (130) lo detectaron en un 48.1%; y Krapp *et al* (132) determinó la presencia de este gen en un 81.4% en esta bacteria en Perú en el 2025. Determinándose un incremento considerable luego de la aparición de la Covid-19.

Detectándose la presencia del gen bla*VIM* en la investigación realizada por Culqui *et al* (131) en un 13.23% en esta bacteria, mientras que Cabanillas-Rodríguez *et al* (133) detectó un 25% en un hospital de Referencia de Trujillo.

Para el caso del gen bla*IMP* se pudo encontrar su presencia en una investigación realizada en Iraq, por Ahmad *et al* (134) en un 25.7% en Infecciones del Tracto Urinario; y para el caso del gen bla*OXA-48* su presencia fue del 100.0%.

Pseudomona aeruginosa es un bacilo gram negativo, aeróbico y no esporulador; encontrado mayormente en muestras de secreción bronquial en nuestro centro asistencial.

Para el caso del gen bla*KPC*, este fue detectado en Latinoamérica en Colombia para el año 2007, mientras que en el Perú existen reportes de *P. aeruginosa* productora de Metalobetalactamasa principalmente, no encontrándose reportes de este gen. Hasta que García-

Cedrón & Rivera-Salazar (125) detectaron la presencia de bla*KPC* en un 5% en las muestras analizadas en especie bacteriana en el Perú, siendo uno de los primeros estudios que encuentra este gen, en esta especie bacteriana.

En el caso del gen bla*NDM*, Mayta-Barrios *et al* (129), detectó la presencia de este gen en un 1.1%, en su investigación desarrollada antes de la pandemia de Covid-19; mientras que García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) encontraron la presencia del mismo gen en un 55%. Al igual que Barth *et al* (135) determinó un 27.3% en la presencia de este gen en un hospital de atención terciaria en Brasil. Mientras que El Menofy *et al* (136) detectó este gen en un 27.3% en su estudio desarrollado en Egipto.

Para el caso del gen bla*VIM*, Mayta-Barrios *et al* (129) lo detectó en un 7%, mientras que Salvador-Lujan *et al* (137) lo encontró en un 4.2% en las muestras que analizó. Althaferi *et al* (138) en su investigación desarrollada en Kuwait usando métodos fenotípicos y moleculares, detectó la presencia de este gen en un 26.6%,

Donde bla*IMP* fue detectada con un 17.3% por Mayta Barrios *et al* (129), al igual que Salvador-Lujan *et al* (137) que lo detectó en un 95.8% en su investigación desarrollada en Perú. Althaferi *et al* (138) lo obtuvo en un 6.6% en su investigación llevada a cabo en Kuwait.

Para el caso del gen bla*OXA-48* su detección se encontró reducida, encontrándose únicamente en Abdelraheem *et al* (139) una detección del 50.8%, en su análisis realizado en Egipto y García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) con un 5.26% encontrado en Trujillo-Perú.

Escherichia coli es una bacteria gram negativa, anaerobia facultativa, que se encuentra muy comúnmente en las heces humanas; donde últimamente se han detectado cepas resistentes a los carbapenémicos, por ejemplo: a bla*KPC*, encontrada por Mayta-Barrios *et al* (129) en un 0.5% antes de la pandemia de Covid-19, al igual que Sacsaquispe-Contreras & Bailón-Calderón(130), detectado un 2.4% la presencia de este gen en *E. coli.* Por otro lado, Belén & Campoverde (140), realizando su detección en un 4.1% dentro del Hospital Vicente Corral Moscoso ubicado en Cuenca-Ecuador, tras la pandemia producida por la Covid-19.

Mientras que el gen bla*NDM* fue localizado por Mayta-Barrios *et al* (129) en un 4.9% y un 1.2% por Sacsaquispe-Contreras & Bailón-Calderón (130) en las investigaciones desarrolladas antes de la pandemia. Mientras que García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) detectaron un 6.6% y Belén & Campoverde (140) lo detectaron en un 1%, tras la pandemia producida por la Covid-19.

El gen bla*IMP* y el gen bla*OXA-48* fue encontrado por Ahmad *et al* (134) en un 43.1% y 92.3% respectivamente, en su investigación desarrollada en Iraq, tras la pandemia producida por la Covid-19. Mientras que García-Cedrón & Rivera-Salazar (125) detectaron la presencia de bla*OXA-48* en un 2.6% en Perú.

Mientras que en *Enterobacter cloacae*, se encontró la presencia del gen bla*KPC* por Sacsaquispe-Contreras & Bailón-Calderón (130), en un 8.4% antes de la pandemia.

CONCLUSIONES

1. En las serin carbapenemasas, como es el gen bla*KPC*, se obtuvo un 48.5% de positivad, detectándose en las especies *A. baumannii* (20.9%), *K. pneumoniae* (23.0%), *P. aeruginosa* (3.4%), *E. coli* (0.9%) y *E. cloacae* (0.4%).
2. En las metalo-β-betalactamasas, como son los genes bla*VIM,* bla*NDM* y bla*IMP* se obtuvieron un 39.1%, 38.3% y 34.9% de positividad respectivamente; detectándose en las especies *A. baumannii* (17.0%, 14.9% y 18.3% respectivamente), *K. pneumoniae* (17.0%, 17.4% y 12.8% respectivamente), *P. aeruginosa* (5.1%, 4.7% y 3.8% respectivamente), *E. coli* (0.0%, 1.3% y 0.0% respectivamente) la presencia de este gen. No detectándose estos genes en *E. cloacae.*
3. En la clase Oxacilinasas, como es el gen blaOXA-48, se obtuvo un 39.1% de positividad, incluyéndose las especies *A. baumannii* (11.1%), *K. pneumoniae* (21.3%), *P. aeruginosa* (6.4%) y *E. coli* (0.4%).

RECOMENDACIONES

1. Es importante realizar un monitoreo de los genes de resistencia a carbapenémicos por PCR para determinar que genotipos de resistencia son los más frecuentes en nuestra localidad.
2. Respetar el cumplimiento de las terapias para evitar así la aparición de cepas resistentes.
3. Complementar el estudio mediante la prueba de Secuenciación, para así comprender mejor que genes o mecanismos de resistencia presentan las cepas analizadas.
4. El servicio de emergencia realizar el estudio de carbapenémicos.
5. La Gerencia Clínica monitorizar el uso adecuado de antibióticos, evitando así la aparición de genes de resistencia.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Ther Adv Infect Dis. 2016 Feb 10;3(1):15–21. doi:10.1177/2049936115621709

2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th informational supplement. 2010;M100-S25.

3. Correa A, De la Cadena E. Resistencia bacteriana a los antibióticos beta-lactámicos. In: Estudios en resistencia a los antibióticos beta-lactámicos en bacterias Gram negativas. Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. p. 11–34. doi:10.35985/9789585583924.1

4. Mollinedo M, Gonzáles C. Bacterias Gram Negativas. Revista de Actualización Clínica Investiga. 2014;49.

5. Carroll K, Hobden J, Miller S, Morse S, Mietzner T, Detrick B, et al. Bacilos gramnegativos entéricos (Enterobacteriaceae). In: Microbiología médica. 27th ed. 2016.

6. Pérez B, González F. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: agentes etiológicos de infecciones asociadas a la atención sanitaria. Correo Científico Médico de Holguín. 2017;21.

7. Díaz AC, Serrano AM, Cruz AF. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2022 Mar;13(51):2961–71. doi:10.1016/j.med.2022.03.001

8. Íñigo M, Del Pozo J. Infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2018 Mar;12(50):2931–40. doi:10.1016/j.med.2018.02.010

9. Martínez A, Perez J. Acinetobacter y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Microbiología y Parasitología Médicas. La Habana: Ciencias Médicas. 2001;313–23.

10. Martínez I, Pérez J, Pérez M. Pseudomonas. Microbiología y Parasitología Médicas La Habana: Ciencias Médicas. 2001;303–12.

11. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Sep;28:53–64. doi:10.1016/S0213-005X(10)70031-8

12. Nicoletti G, Russo G, Bonfiglio G. Recent developments in carbapenems. Expert Opin Investig Drugs. 2002 Apr 24;11(4):529–44. doi:10.1517/13543784.11.4.529

13. Sumita Y, Fakasawa M. Potent activity of meropenem against *Escherichia coli* arising from its simultaneous binding to penicillin-binding proteins 2 and 3. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1995;36(1):53–64. doi:10.1093/jac/36.1.53

14. Curtis NA, Orr D, Ross GW, Boulton MG. Competition of beta-lactam antibiotics for the penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, Proteus rettgeri*, and *Escherichia coli*: comparison with antibacterial activity and effects upon bacterial morphology. Antimicrob Agents Chemother. 1979 Sep;16(3):325–8. doi:10.1128/AAC.16.3.325

15. Hayes M V., Orr DC. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1983;12(2):119–26. doi:10.1093/jac/12.2.119

16. Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Affinity of Doripenem and Comparators to Penicillin-Binding Proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Apr;52(4):1510–2. doi:10.1128/AAC.01529-07

17. Jackson JJ, Kropp H. ss-Lactam Antibiotic-Induced Release of Free Endotoxin: In Vitro Comparison of Penicillin-Binding Protein (PBP) 2-Specific Imipenem and PBP 3-Specific Ceftazidime. Journal of Infectious Diseases. 1992 Jun 1;165(6):1033–41. doi:10.1093/infdis/165.6.1033

18. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. Clinical Microbiology and Infection. 2008 Dec;14(12):1102–11. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02101.x

19. Keam SJ. Doripenem. Drugs. 2008;68(14):2021–57. doi:10.2165/00003495-200868140-00007

20. Poulakou G, Giamarellou H. Doripenem: an expected arrival in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Expert Opin Investig Drugs. 2008 May 30;17(5):749–71. doi:10.1517/13543784.17.5.749

21. Jones RN. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004 Jun 16;54(1):144–54. doi:10.1093/jac/dkh298

22. Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahm DF. In Vitro Activity of Doripenem, a Carbapenem for the Treatment of Challenging Infections Caused by Gram-Negative Bacteria, against Recent Clinical Isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Dec;52(12):4388–99. doi:10.1128/AAC.00381-08

23. Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM, Turnidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Apr;63(4):415–25. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.002

24. Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005 Jun 1;55(6):944–9. doi:10.1093/jac/dki134

25. Jones RN, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Stilwell MG. In vitro potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Apr;63(4):434–9. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.025

26. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). Clinical Microbiology and Infection. 2005 Dec;11(12):974–84. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01271.x

27. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various β-lactamase resistance mechanisms. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005 May;52(1):71–4. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2004.12.008

28. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of Ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with Potent β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Oct;45(10):2831–7. doi:10.1128/AAC.45.10.2831-2837.2001

29. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of Doripenem (S-4661) against Drug-Resistant Clinical Pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Aug;48(8):3136–40. doi:10.1128/AAC.48.8.3136-3140.2004

30. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Apr;63(4):426–33. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.026

31. Traczewski MM, Brown SD. In Vitro Activity of Doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* Isolates from both Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):819–21. doi:10.1128/AAC.50.2.819-821.2006

32. Marti S, Sánchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. Int J Antimicrob Agents. 2009 Feb;33(2):181–2. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.08.015

33. Munita J, Arias C. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016 Mar 25;4(2). doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

34. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Infección por gramnegativos resistentes. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. Rev Esp Quimioter. 2016;29:21–5.

35. Máttar S, Martínez P. Emergencia de la resistencia antibiótica debidaa las β-lactamasas de espectro extendido (BLEE):detección, impacto clínico y epidemiología. Infectio. 2007;11:23–35.

36. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Aug;29(7):524–34. doi:10.1016/j.eimc.2011.03.011

37. Cataño J, Echeverri L. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Iatreia. 2012 Dec 6;23(3). doi:10.17533/udea.iatreia.13913

38. Doi Y, Paterson D. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Feb 2;36(01):074–84. doi:10.1055/s-0035-1544208

39. Humphries R, Yang S, Hemarajata P, Ward K, Hindler J, Miller S, et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing Klebsiella pneumoniae

Isolate. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):6605–7. doi:10.1128/AAC.01165-15

40. Astocondor-Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. Revista Peruana de Investigación en Salud. 2018 Dec 31;2(2):42–9. doi:10.35839/repis.2.2.224

41. Angles-Yanqui E, Huaringa-Marcelo J, Sacsaquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. Revista Panamericana de Salud Pública. 2020 Sep 23;44:1. doi:10.26633/RPSP.2020.61

42. Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. Revista chilena de infectología. 2017 Oct;34(5):476–84. doi:10.4067/S0716-10182017000500476

43. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Mar 4;15(3):277–97. doi:10.1080/14787210.2017.1268918

44. Swathi CH, Chikala R, Ratnakar KS, Sritharan V. A structural, epidemiological & genetic overview of Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs). Indian Journal of Medical Research. 2016 Jul;144(1):21–31. doi:10.4103/0971-5916.193279

45. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide Diversity of Klebsiella pneumoniae That Produce β-Lactamase blaKPC-2 Gene. Emerg Infect Dis. 2010 Sep;16(9):1349–56. doi:10.3201/eid1609.091389

46. Endimiani A, Carias LL, Hujer AM, Bethel CR, Hujer KM, Perez F, et al. Presence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Possessing bla*KPC* in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jul;52(7):2680–2. doi:10.1128/AAC.00158-08

47. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional Characterization of Tn4401, a Tn3-Based Transposon Involved in blaKPC Gene Mobilization. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov; 55(11):5370–3. doi:10.1128/AAC.05202-11

48. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct; 59(10):5873–84. doi:10.1128/AAC.01019-15

49. Naas T, Cuzon G, Truong HV, Nordmann P. Role of IS Kpn7 and deletions in bla KPC gene expression. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep;56(9):4753–9. doi:10.1128/AAC.00334-12

50. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):5873–84. doi:10.1128/AAC.01019-15

51. Chen L, Chavda KD, Mediavilla JR, Jacobs MR, Levi MH, Bonomo RA, et al. Partial Excision of bla KPC from Tn 4401 in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Mar;56(3):1635–8. doi:10.1128/AAC.06182-11

52. Bryant KA, Van Schooneveld TC, Thapa I, Bastola D, Williams LO, Safranek TJ, et al. KPC-4 Is Encoded within a Truncated Tn4401 in an IncL/M Plasmid, pNE1280, Isolated from *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):37–41. doi:10.1128/AAC.01062-12

53. Cheruvanky A, Stoesser N, Sheppard AE, Crook DW, Hoffman PS, Weddle E, et al. Enhanced *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Expression from a Novel Tn4401 Deletion. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jun; 61(6). doi:10.1128/AAC.00025-17

54. Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou MFI, Goering R V., Hanson ND. Phenotypic and Enzymatic Comparative Analysis of the Novel KPC Variant KPC-5 and Its Evolutionary Variants, KPC-2 and KPC-4. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Feb; 53(2):557–62. doi:10.1128/AAC.00734-08

55. Robledo IE, Vázquez GJ, Moland ES, Aquino EE, Goering R V., Thomson KS, et al. Dissemination and Molecular Epidemiology of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Collected in Puerto Rico Medical Center Hospitals during a 1-Year Period. Epidemiol Res Int. 2011 Dec 29; 2011:1–8. doi:10.1155/2011/698705

56. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β-Lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007 Jul;20(3):440–58. doi:10.1128/CMR.00001-07

57. Ahmad N, Chong TM, Hashim R, Shukor S, Yin WF, Chan KG. Draft Genome of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* 223/14 Carrying KPC-6, Isolated from a General Hospital in Malaysia. J Genomics. 2015; 3:97–8. doi:10.7150/jgen.13910

58. Chen L, Mediavilla JR, Endimiani A, Rosenthal ME, Zhao Y, Bonomo RA, et al. Multiplex Real-Time PCR Assay for Detection and Classification of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Gene (bla*KPC*) Variants. J Clin Microbiol. 2011 Feb; 49(2):579–85. doi:10.1128/JCM.01588-10

59. Togneri A, Gómez S, Podestá Laura, Pérez M, Faccone D, Ríos L, et al. Diseminación de bla*IMP-8* en enterobacterias aisladas en un hospital de Buenos Aires. Revista Argentina de Microbiología. 2013;45(2):104–9.

60. Quiroga MI, Franceschini N, Rossolini GM, Gutkind G, Bonfiglio G, Franchino L, et al. Interaction of Cefotetan and the Metallo-β-Lactamases Produced in *Aeromonas* spp. and in vitro Activity. Chemotherapy. 2000;46(3):177–83. doi:10.1159/000007275

61. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM- and IMP-Type Metallo-ß-lactamase–Producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean Hospitals. Emerg Infect Dis. 2003 Jul; 9(7):868–71. doi:10.3201/eid0907.030012

62. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular Characterization of a β-Lactamase Gene, blaGIM-1, Encoding a New Subclass of Metallo-β-Lactamase. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Dec;48(12):4654–61. doi:10.1128/AAC.48.12.4654-4661.2004

63. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-β-Lactamases: the Quiet before the Storm? Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):306–25. doi:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005

64. Bennett PM. Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999 Jan 1;43(1):1–4. doi:10.1093/jac/43.1.1

65. Walsh TR. Evolution of an integron carrying blaVIM-2 in Eastern Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003 Jun 12;52(1):116–9. doi:10.1093/jac/dkg299

66. Toleman MA. Genetic characterization of a novel metallo-beta-lactamase gene, blaIMP-13, harboured by a novel Tn5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY worldwide antimicrobial surveillance programme. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003 Sep 1;52(4):583–90. doi:10.1093/jac/dkg410

67. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Jan;35(1):147–51. doi:10.1128/AAC.35.1.147

68. Maltezou HC. Metallo-β-lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? Int J Antimicrob Agents. 2009 May;33(5):405.e1-405.e7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.09.003

69. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? Lancet Infect Dis. 2011 May;11(5):381–93. doi:10.1016/S1473-3099(11)70056-1

70. López-García A, Rocha-Gracia R del C, Bello-López E, Juárez- Zelocualtecalt C, Saenz Y, Castañeda-Lucio M, et al. Characterization of antimicrobial resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying IMP variants recovered from a Mexican Hospital. Infect Drug Resist. 2018;11:1523–36.

71. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J Antimicrob Agents. 2010 Nov;36:S8–14. doi:10.1016/S0924-8579(10)70004-2

72. Da Silva GJ, Leitão R, Peixe L. Emergence of Carbapenem-Hydrolyzing Enzymes in *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. J Clin Microbiol. 1999 Jun;37(6):2109–10. doi:10.1128/JCM.37.6.2109-2110.1999

73. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, Caravelli B, Cornaglia G, Fontana R, et al. Characterization of the Metallo-β-Lactamase Determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 Reveals the Existence of blaIMP Allelic Variants Carried by Gene Cassettes of Different Phylogeny. Antimicrob Agents Chemother. 2000 May;44(5):1229–35. doi:10.1128/AAC.44.5.1229-1235.2000

74. Mella S, et al. Imipenem, aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Concepción, Chile: Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. 2000;45–7.

75. Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M. Plasmid encoded metallo-ß-lactamase (IMP-6) conferring resistente to carbapenems, especially meropenem. Antimicrob Ag Chemother. 2001;45:1343–8.

76. Ho SE, Subramaniam G, Palasubramaniam S, Navaratnam P. Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa in Malaysia Producing IMP-7 β-Lactamase. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Oct; 46(10):3286–7. doi:10.1128/AAC.46.10.3286-3287.2002

77. Docquier JD, Riccio ML, Mugnaioli C, Luzzaro F, Endimiani A, Toniolo A, et al. IMP-12, a New Plasmid-Encoded Metallo-β-Lactamase from a *Pseudomonas putida* Clinical Isolate. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May;47(5):1522–8. doi:10.1128/AAC.47.5.1522-1528.2003

78. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and Characterization of bla*VIM*, a New Integron-Borne Metallo-β-Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul; 43(7):1584–90. doi:10.1128/AAC.43.7.1584

79. Pournaras S, Tsakris A, Maniati M, Tzouvelekis LS, Maniatis AN. Novel Variant blaVIM-4 of the Metallo-β-Lactamase Gene bla*VIM-1* in a Clinical Strain of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Dec;46(12):4026–8. doi:10.1128/AAC.46.12.4026-4028.2002

80. Yan JJ, Hsueh PR, Ko WC, Luh KT, Tsai SH, Wu HM, et al. Metallo-β-Lactamases in Clinical *Pseudomonas* Isolates in Taiwan and Identification of VIM-3, a Novel Variant of the VIM-2 Enzyme. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Aug;45(8):2224–8. doi:10.1128/AAC.45.8.2224-2228.2001

81. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo-β-Lactamase Gene, *bla* $_{\text{NDM-1}}$, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Dec;53(12):5046–54. doi:10.1128/AAC.00774-09

82. Diene SM, Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Clinical Microbiology and Infection. 2014 Sep;20(9):831–8. doi:10.1111/1469-0691.12655

83. Pasteran F, Albornoz E, Faccone D, Gomez S, Valenzuela C, Morales M, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012 Jul 1;67(7):1795–7. doi:10.1093/jac/dks101

84. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol. 2011 Dec;19(12):588–95. doi:10.1016/j.tim.2011.09.005

85. Boyd SE, Holmes A, Peck R, Livermore DM, Hope W. OXA-48-Like β-Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Aug 16;66(8). doi:10.1128/aac.00216-22

86. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, Epidemiology, and Genetics of Class D β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jan;54(1):24–38. doi:10.1128/AAC.01512-08

87. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pillonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. Emerg Infect Dis. 2022 Nov;28(11):1–8. doi:10.3201/eid2811.220415

88. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017 May 19;8(4):460–9. doi:10.1080/21505594.2016.1222343

89. Genç S, Kolaylı F, Özçelik EY. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K. pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. Journal of Infection and Chemotherapy. 2022 Feb;28(2):192–8. doi:10.1016/j.jiac.2021.10.009

90. Ma L, Wang JT, Wu TL, Siu LK, Chuang YC, Lin JC, et al. Emergence of OXA-48-Producing Klebsiella pneumoniae in Taiwan. PLoS One. 2015 Sep 28;10(9):e0139152. doi:10.1371/journal.pone.0139152

91. Mediavilla-Gradolph C, Sáinz-Rodriguez R, Valverde-Troya M, de Toro-Peinado I, Bermudez-Ruíz M, Palop-Borrás B. Evaluación de un ensayo inmunocromatográfico para la detección de carbapenemasa OXA-48. Rev Esp Quimioter. 2017;30(1):45–9.

92. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2018 Apr 8;37(4):587–604. doi:10.1007/s10096-017-3112-7

93. Potron A, Nordmann P, Lafeuille E, Al Maskari Z, Al Rashdi F, Poirel L. Characterization of OXA-181, a Carbapenem-Hydrolyzing Class D β-Lactamase from Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Oct;55(10):4896–9. doi:10.1128/AAC.00481-11

94. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, et al. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β-lactamase from Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents. 2013 Apr;41(4):325–9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.11.007

95. Kasap M, Torol S, Kolayli F, Dundar D, Vahaboglu H. OXA-162, a novel variant of OXA-48 displays extended hydrolytic activity towards imipenem, meropenem and doripenem. J Enzyme Inhib Med Chem. 2013 Oct 1;28(5):990–6. doi:10.3109/14756366.2012.702343

96. Poirel L, Castanheira M, Carrër A, Rodriguez CP, Jones RN, Smayevsky J, et al. OXA-163, an OXA-48-Related Class D β-Lactamase with Extended Activity Toward Expanded-Spectrum Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jun;55(6):2546–51. doi:10.1128/AAC.00022-11

97. Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, Fleites A, Saez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013 Feb 1;68(2):317–21. doi:10.1093/jac/dks383

98. Sampaio JLM, Ribeiro VB, Campos JC, Rozales FP, Magagnin CM, Falci DR, et al. Detection of OXA-370, an OXA-48-Related Class D β-Lactamase, in *Enterobacter hormaechei* from Brazil. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jun;58(6):3566–7. doi:10.1128/AAC.02510-13

99. Dortet L, Oueslati S, Jeannot K, Tandé D, Naas T, Nordmann P. Genetic and Biochemical Characterization of OXA-405, an OXA-48-Type Extended-Spectrum β-Lactamase without Significant Carbapenemase Activity. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jul; 59(7):3823–8. doi:10.1128/AAC.05058-14

100. Oueslati S, Retailleau P, Marchini L, Dortet L, Bonnin RA, Iorga BI, et al. Biochemical and Structural Characterization of OXA-405, an OXA-48 Variant with Extended-

Spectrum β-Lactamase Activity. Microorganisms. 2019 Dec 21;8(1):24. doi:10.3390/microorganisms8010024

101. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. Clin Microbiol Rev. 2019 Dec 18;33(1). doi:10.1128/CMR.00102-19

102. Mataseje LF, Boyd DA, Fuller J, Haldane D, Hoang L, Lefebvre B, et al. Characterization of OXA-48-like carbapenemase producers in Canada, 2011–14. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018 Mar 1;73(3):626–33. doi:10.1093/jac/dkx462

103. Hamprecht A, Sommer J, Willmann M, Brender C, Stelzer Y, Krause FF, et al. Pathogenicity of Clinical OXA-48 Isolates and Impact of the OXA-48 IncL Plasmid on Virulence and Bacterial Fitness. Front Microbiol. 2019 Nov 1;10. doi:10.3389/fmicb.2019.02509

104. Potron A, Bernabeu S, Cuzon G, Pontiès V, Blanchard H, Seringe E, et al. Analysis of OXA-204 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae reveals possible endoscopy-associated transmission, France, 2012 to 2014. Eurosurveillance. 2017 Dec 7;22(49). doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.49.17-00048

105. Strydom KA, Chen L, Kock MM, Stoltz AC, Peirano G, Nobrega DB, et al. *Klebsiella pneumoniae* ST307 with OXA-181: threat of a high-risk clone and promiscuous plasmid in a resource-constrained healthcare setting. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020 Apr 1;75(4):896–902. doi:10.1093/jac/dkz550

106. Brilhante M, Menezes J, Belas A, Feudi C, Schwarz S, Pomba C, et al. OXA-181-Producing Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Sequence Type 410 Isolated from a Dog in Portugal. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Mar 24;64(4). doi:10.1128/AAC.02298-19

107. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):15–22. doi:10.1128/AAC.48.1.15-22.2004

108. Naha S, Sands K, Mukherjee S, Saha B, Dutta S, Basu S. OXA-181-Like Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* ST14, ST15, ST23, ST48, and ST231 from Septicemic Neonates: Coexistence with NDM-5, Resistome, Transmissibility, and Genome Diversity. mSphere. 2021 Feb 24;6(1). doi:10.1128/mSphere.01156-20

109. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-Positive Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2950–4. doi:10.1128/AAC.01672-07

110. Aubert D, Naas T, Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Functional Characterization of IS1999, an IS4 Family Element Involved in Mobilization and Expression of β-Lactam Resistance Genes. J Bacteriol. 2006 Sep 15;188(18):6506–14. doi:10.1128/JB.00375-06

111. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Derepressed Transfer Properties Leading to the Efficient Spread of the Plasmid Encoding Carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jan;58(1):467–71. doi:10.1128/AAC.01344-13

112. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic Features of the Widespread Plasmid Coding for the Carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jan;56(1):559–62. doi:10.1128/AAC.05289-11

113. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-Encoding Plasmid in Turkey and Beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):1369–73. doi:10.1128/AAC.01312-09

114. Giani T, Conte V, Di Pilato V, Aschbacher R, Weber C, Larcher C, et al. *Escherichia coli* from Italy Producing OXA-48 Carbapenemase Encoded by a Novel Tn1999 Transposon Derivative. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Apr;56(4):2211–3. doi:10.1128/AAC.00035-12

115. Skalova A, Chudejova K, Rotova V, Medvecky M, Studentova V, Chudackova E, et al. Molecular Characterization of OXA-48-Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb;61(2). doi:10.1128/AAC.01889-16

116. Hidalgo L, de Been M, Rogers MRC, Schürch AC, Scharringa J, van der Zee A, et al. Sequence-Based Epidemiology of an OXA-48 Plasmid during a Hospital Outbreak. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Dec;63(12). doi:10.1128/AAC.01204-19

117. Herschhorn A, Hizi A. Retroviral reverse transcriptases. Cellular and Molecular Life Sciences. 2010 Aug 1;67(16):2717–47. doi:10.1007/s00018-010-0346-2

118. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase. Science (1979). 1988 Jan 29;239(4839):487–91. doi:10.1126/science.2448875

119. Watson J, Crick F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature. 1953 Apr 25;171(4356):737–8. doi:10.1038/171737a0

120. Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Investigación en Discapacidad. 2013. p. 70–8. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real.

121. Mülhardt C, Beese EW. Fundamental Methods. In: Molecular Biology and Genomics. Elsevier; 2007. p. 11–36. doi:10.1016/B978-012088546-6/50004-X

122. Orfao A, Morent M. PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN DE ADN . Instituto de Salud Carlos III. 2011.

123. Seguro Social de Salud. ESSI. 2025.

124. Adeyemi FM, Akinlade EA, Yusuf-Omoloye NA, Ajigbewu OH, Dare AP, Wahab AA, et al. Carbapenem-resistance in Acinetobacter baumannii: prevalence, antibiotic resistance profile and carbapenemase genes in clinical and hospital environmental strains. BMC Infect Dis. 2025 Jun 2;25(1):786. doi:10.1186/s12879-025-11169-x

125. García-Cedrón DC, Rivera-Salazar CA. Enterobacteriaceae (Orden Enterobacterales), *Pseudomonas aeruginosa*; y *Acinetobacter* spp. productoras de carbapenemasas aisladas de pacientes hospitalizados en UCI durante la pandemia de COVID-19, 2020. Revista Científica Pakamuros. 2024 Mar 27;12(1):52–64. doi:10.37787/sqeym891

126. Jachowicz-Matczak E, Wołkowicz T, Kujawska A, Pałka A, Gajda M, Żółtowska B, et al. Epidemiological and genomic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST600 harbouring the blaNDM-1 gene, first report in Poland. J Glob Antimicrob Resist. 2025 Mar;41:280–6. doi:10.1016/j.jgar.2025.01.014

127. Sharma V, Sharma R, Vyas A. Molecular Identification of Carbapenem Resistance *Acinetobacter baumannii* causing Ventilator-Associated Pneumonia Isolated from Intensive Care Unit of Tertiary Care Hospital. J Pure Appl Microbiol. 2024 Mar 1;18(1):696–702. doi:10.22207/JPAM.18.1.59

128. Arbizú Medina O, Romero Oviedo F, García Rosales K, Molina Morales AE, García Herrera FA, Centeno Rizo BR, et al. *Acinetobacter baumannii*, multiresistentes a los carbapenémicos a nivel hospitalario. Revista Torreón Universitario. 2023 Mar 17;12(33):103–11. doi:10.5377/rtu.v12i33.15895

129. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021 Mar 26;38(1):113–8. doi:10.17843/rpmesp.2021.381.5882

130. Sacsaquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;(35) 2.

131. Culqui W, Loor M, Moscoso M. Combinación de antibióticos carbapenémicos con relebactam sobre enterobacterias productoras de carbapenemasas. Correo Científico Médico. 2025.

132. Krapp F, Cuicapuza D, Salvatierra G, Buteau J, Amaro C, Astocondor L, et al. Emerging carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Lima, Peru. Microbiol Spectr. 2025;13(2).

133. Cabanillas-Rodríguez L, Rodríguez-Quiñones H, Mercado-Martínez P, Castillo-Diaz R, Zavaleta-Verde D. *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, bla*KPC*, bla*VIM* y bla*NDM* en un hospital de referencia, Trujillo-Perú. Gaceta Médica Boliviana. 2024 Nov 20;47(2):61–7. doi:10.47993/gmb.v47i2.817

134. Ahmad N, Wamidh Q, Abdulrahman T. Detection of bla OXA-48 and bla IMP Resistance genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Children with Urinary Tract Infections. Journal of Bioscience and Applied Research. 2024 Mar 1;10(1):85–102. doi:10.21608/jbaar.2024.348053

135. Barth PO, Pereira DC, Wilhelm CM, Tragnago KF, Barth AL. Increased rates of bla*NDM* in *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital in southern Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2025 May;29(3):104523. doi:10.1016/j.bjid.2025.104523

136. El Menofy NG, Tawfick MM, Badawy MSEM. Molecular study of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* causing wound infection in an Egyptian tertiary hospital. The Journal of Infection in Developing Countries. 2025 Jul 28;19(07):997–1006. doi:10.3855/jidc.19953

137. Salvador-Lujan G, Cruz-Pio L, Calla H, Rivera-Asensios D, Solis-Cayo L, García-de-la-Guarda R. CLONAL DIVERSITY OF CARBAPENEMASEPRODUCING *Pseudomonas aeruginosa* ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES IN A THIRD LEVEL HOSPITAL IN PERU. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2025; 42:76–81.

138. Althaferi RS, Alfouzan WA, Mustafa AS. Antibiotics Resistance Profile of Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* Obtained from Farwaniya Hospital in Kuwait Using Phenotypic and Molecular Methods. Antibiotics. 2025 May 24;14(6):539. doi:10.3390/antibiotics14060539

139. Abdelraheem WM, Ismail DE, Hammad SS. Prevalence of blaOXA-48 and other carbapenemase encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Egypt. BMC Infect Dis. 2024 Nov 11;24(1):1278. doi:10.1186/s12879-024-10123-7

140. Belén A, Campoverde J. Frecuencia de genes de resistencia en bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas a partir de aislados clínicos del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, enero 2022 - junio 2024. [Cuenca, Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2025.

ANEXOS

Anexo N°01: Datos obtenidos

N°	Área	Identificación bacteriana	Murió por sepsis	DNA		Genes				
				Concentración	Pureza	KPC	VIM	NDM	IMP	OXA
1	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	122	1.7	-	+	+	-	+
2	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	63	1.7	-	-	-	-	-
3	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	142.5	1.7	-	+	+	-	+
4	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	87.5	1.6	-	+	-	+	+
5	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Pseudomonas aeruginosa*	Si	104.9	1.6	-	+	-	-	-
6	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	106.6	1.6	-	+	-	-	-
7	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	131.4	1.6	+	+	-	-	-
8	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	158.3	1.6	+	-	-	-	-
9	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	145.3	1.6	-	+	-	-	-
10	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	85.1	1.6	+	-	-	-	-
11	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	64.5	1.6	-	-	-	-	-
12	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	149.3	1.7	+	-	-	-	+
13	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Pseudomonas aeruginosa*	-	154.1	1.6	-	+	+	-	+
14	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	147.2	1.6	-	+	+	-	-
15	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	138.1	1.6	-	+	-	-	-
16	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	114.2	1.6	-	+	-	-	-
17	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	120.6	1.6	-	+	-	-	-
18	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	154.4	1.6	+	+	-	+	+
19	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	162.5	1.7	+	+	-	-	+
20	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	130.4	1.6	-	+	-	-	+
21	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	179.9	1.7	+	+	-	-	+
22	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	85.1	1.6	+	+	-	+	+
23	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	113.6	1.6	+	-	+	+	+
24	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	93.6	1.6	-	-	-	+	+
25	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	118.8	1.6	-	+	-	-	+
26	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	Si	92.3	1.6	-	-	+	-	-
27	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	97.3	1.6	-	+	-	-	+
28	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	263.3	1.6	-	+	-	-	+
29	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	111	1.6	+	-	-	-	-
30	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	87.4	1.6	-	+	-	-	+
31	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	78.4	1.7	+	+	-	-	-
32	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	97.4	1.7	-	+	-	+	+
33	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	83.6	1.6	-	-	-	-	-
34	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	117.6	1.6	-	-	-	-	+
35	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	145.7	1.6	+	-	-	-	-
36	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	188.15	1.7	-	-	+	-	+
37	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	67	1.6	-	+	+	+	+
38	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	197.1	1.7	-	+	-	-	-
39	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	74	1.7	-	-	-	-	-
40	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	49.2	1.7	-	+	-	-	-
41	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	282.7	1.8	-	+	+	-	+
42	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	Si	170.1	1.8	+	+	+	+	+
43	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	140	1.7	-	+	-	+	+
44	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	121.6	1.7	+	+	+	-	+
45	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	89.6	1.7	-	+	+	-	+
46	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	Si	115	1.7	+	-	-	-	-
47	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	180	1.8	+	-	+	-	+
48	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	87.9	1.6	+	-	+	-	+

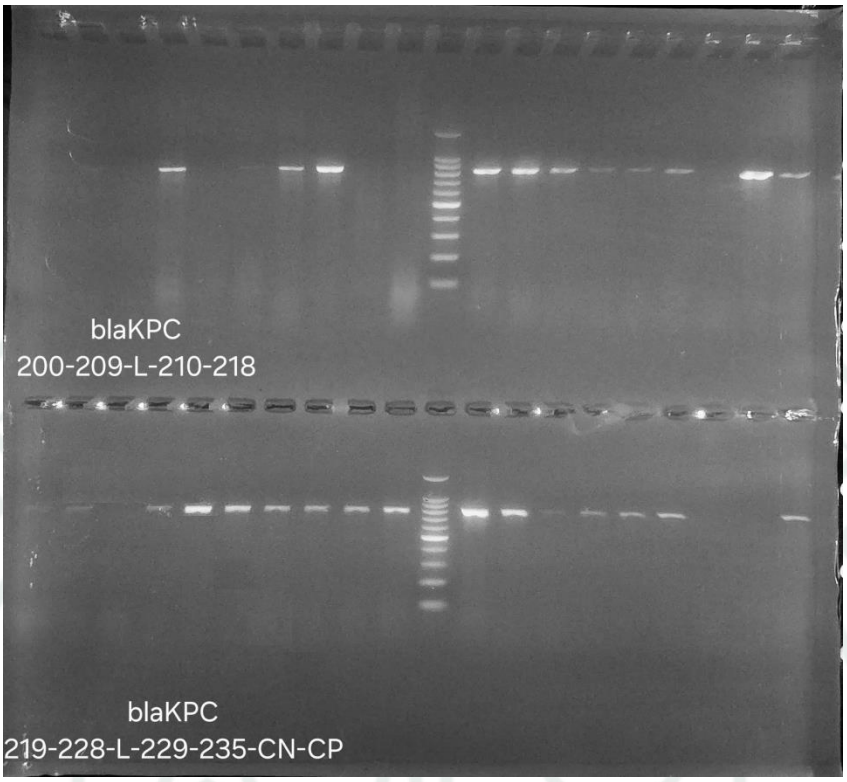
49	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	170.2	1.8	+	+	+	-	+
50	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	180.1	1.6	+	+	+	-	+
51	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	101.1	1.8	+	+	+	-	+
52	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	119.4	1.7	+	+	-	-	-
53	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	28.3	1.8	+	-	-	-	-
54	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	45.3	1.7	+	-	-	-	-
55	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	73.3	1.8	+	-	-	-	+
56	CENTRO QUIRURGICO	*Pseudomonas aeruginosa*	Si	137.2	1.6	+	+	-	-	+
57	CENTRO QUIRURGICO	*Pseudomonas aeruginosa*	Si	399	1.6	-	-	-	+	+
58	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	156	1.9	-	-	-	-	-
59	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	78.5	1.7	+	-	-	-	-
60	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	355	1.7	+	-	+	-	+
61	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	101.6	1.6	+	+	-	+	+
62	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	79.6	1.6	+	-	-	+	-
63	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	74.6	1.8	+	-	-	+	-
64	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	188	1.7	+	+	-	+	-
65	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	57.7	1.6	+	-	-	+	-
66	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	149.2	1.6	+	+	-	+	-
67	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	65.7	1.7	+	-	-	+	-
68	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	248	1.6	+	-	-	+	-
69	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	122	1.6	+	-	-	+	-
70	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	158.1	1.6	+	-	-	+	-
71	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	71.1	1.8	-	-	-	+	-
72	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	46.5	1.7	+	-	-	+	-
73	CENTRO QUIRURGICO	*Acinetobacter baumannii*	-	116	1.8	+	+	-	-	-
74	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	47.9	1.6	+	+	-	+	-
75	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	69.7	1.6	+	-	-	+	-
76	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	94	1.7	+	+	-	-	-
77	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	99	1.6	-	+	-	-	-
78	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	111	1.7	+	+	-	-	-
79	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	Si	57.9	1.7	+	-	-	+	-
80	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	70.7	1.6	+	-	-	-	-
81	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	90	1.7	+	-	-	-	-
82	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	58.9	1.7	+	-	-	-	-
83	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	69.3	1.7	-	-	+	+	+
84	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	132	1.7	+	-	+	+	+
85	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	496	1.9	-	+	-	-	-
86	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	280	1.7	-	+	+	-	+
87	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	163	1.6	-	+	+	+	+
88	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	169	1.7	-	+	-	+	-
89	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	190	1.7	+	-	-	+	-
90	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	139	1.7	+	+	-	+	-
91	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	207	1.7	+	-	+	+	+
92	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	133	1.7	-	-	-	-	+
93	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	163	1.9	+	-	+	+	+
94	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	44.7	1.6	-	-	-	-	-
95	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	157	1.7	-	-	+	-	+
96	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	236	1.7	+	-	+	+	+
97	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	395	1.8	+	-	+	+	+
98	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	186	1.6	-	-	+	+	+
99	CONSULTA EXTERNA	*Pseudomonas aeruginosa*	-	190	1.6	+	+	+	+	+
100	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	237	1.6	+	+	-	+	-
101	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	308	1.6	+	-	-	-	-
102	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	77.5	1.7	+	-	-	+	-
103	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	83.7	1.6	+	-	+	+	+

104	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	72.8	1.6	+	-	+	+	+
105	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	136	1.6	-	-	+	-	+
106	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	120	1.6	-	-	-	-	-
107	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	70	1.6	-	-	-	-	-
108	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	151	1.6	-	-	+	-	+
109	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	126	1.6	-	-	-	-	-
110	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	248	1.7	-	+	-	-	-
111	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	61.1	1.6	-	+	-	-	-
112	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	156	1.6	-	-	-	-	-
113	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	234	1.6	-	-	-	-	-
114	CONSULTA EXTERNA	*Acinetobacter baumannii*	-	205	1.6	-	-	-	-	-
115	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	202	1.8	+	-	+	+	+
116	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	117	1.7	-	-	+	-	+
117	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	128.8	1.6	-	-	+	-	+
118	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	238	1.6	-	+	-	-	+
119	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	93.5	1.6	+	-	+	-	+
120	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	189	1.6	-	-	+	-	+
121	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	109.5	1.6	-	-	+	-	+
122	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	76.9	1.6	-	+	-	-	-
123	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	257	1.7	+	+	+	+	+
124	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	169	1.7	+	+	-	+	-
125	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	172	1.6	-	-	-	-	-
126	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	117	1.8	-	-	-	-	-
127	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	89	1.7	+	-	+	-	+
128	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	142	1.6	+	-	+	+	+
129	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	126	1.6	-	+	+	+	+
130	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	108	1.6	-	-	+	-	+
131	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	104.6	1.6	-	-	+	-	+
132	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	200	1.8	-	-	+	-	+
133	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	108	1.7	-	-	+	-	+
134	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	256	1.6	-	+	-	+	-
135	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	126.6	1.6	-	-	-	-	-
136	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	138	1.6	-	+	-	-	-
137	HOSPITALIZACION	*Escherichia coli*	-	164	1.6	-	-	-	-	-
138	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	144	1.6	+	+	-	+	-
139	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	94	1.6	-	-	-	-	-
140	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	224	1.8	-	-	+	+	+
141	CONSULTA EXTERNA	*Acinetobacter baumannii*	-	176	1.6	-	-	+	-	+
142	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	167	1.6	-	-	+	-	+
143	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	241	1.7	+	-	+	-	+
144	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	156	1.7	-	-	+	-	+
145	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	68.7	1.7	-	+	+	+	+
146	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	51.6	1.6	-	+	-	+	-
147	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	76.6	1.7	-	+	-	-	-
148	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	101.6	1.8	-	+	-	-	-
149	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	62.3	1.6	-	-	-	-	-
150	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	118.9	1.7	-	-	-	-	-
151	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	73.3	1.7	-	-	+	-	+
152	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	117	1.9	-	-	+	-	+
153	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	43.9	1.8	+	-	-	-	-
154	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	161	1.8	-	+	+	-	-
155	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	82.8	1.8	-	+	+	-	+
156	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	76.2	1.8	-	+	+	+	+
157	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	194.1	1.8	-	+	-	-	-
158	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	129	1.6	-	+	-	-	-

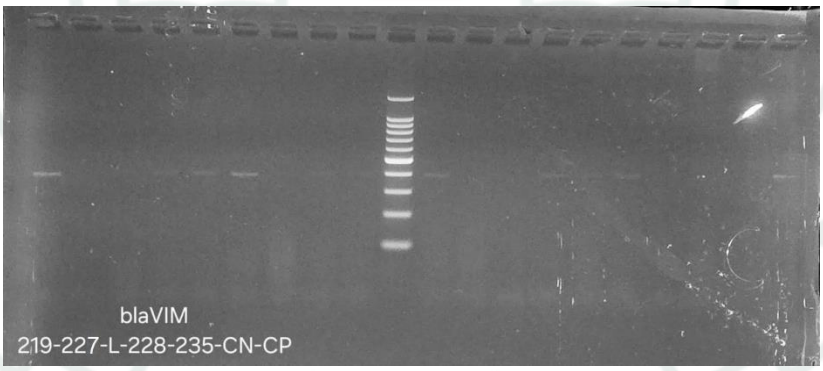
159	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	148.7	1.7	-	-	+	-	+
160	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	72.9	1.7	-	+	-	-	-
161	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	82.6	1.6	-	-	-	-	-
162	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	87.5	1.6	-	-	-	-	-
163	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	79	1.6	-	-	+	-	+
164	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	291	1.9	+	+	+	-	+
165	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	114.8	1.7	-	-	+	-	+
166	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	127.4	1.6	-	+	+	-	+
167	HOSPITALIZACION	*Pseudomonas aeruginosa*	-	326	1.9	-	-	+	-	+
168	HOSPITALIZACION	*Escherichia coli*	-	168.2	1.6	+	-	+	-	+
169	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	140	1.6	-	+	-	+	-
170	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	235	1.6	+	-	+	-	+
171	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	200	1.6	+	-	+	-	+
172	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	189	1.6	+	+	-	+	-
173	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	165	1.6	+	+	-	+	-
174	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	278	1.8	+	-	-	-	-
175	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	180.2	1.6	+	-	+	+	+
176	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	214.2	1.6	-	+	+	+	+
177	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	171	1.6	+	+	+	+	+
178	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	67	1.6	+	+	+	-	+
179	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	Si	260	2	+	-	+	-	+
180	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	125	1.6	-	-	+	-	+
181	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	197	1.8	+	-	+	-	-
182	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	113	1.6	+	-	+	-	-
183	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	Si	81.9	1.6	+	+	+	+	-
184	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	55.4	1.6	+	-	+	-	-
185	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	Si	259	1.6	-	-	-	-	-
186	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Klebsiella pneumoniae*	-	179	1.6	-	-	-	-	-
187	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	301	1.7	-	-	-	-	-
188	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	246	1.6	-	-	-	-	-
189	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	247	1.8	-	-	-	-	-
190	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	213	1.6	+	-	-	-	-
191	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	708	2	-	-	-	-	-
192	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	198	1.6	+	-	+	-	-
193	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	351	1.8	+	-	-	-	-
194	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	163	1.8	-	-	-	+	-
195	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	156	1.9	-	-	-	+	-
196	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	139	1.8	-	-	-	-	-
197	HOSPITALIZACION	*Escherichia coli*	-	106	1.7	-	-	+	-	-
198	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	208	1.8	-	-	-	+	-
199	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	108	1.9	-	-	-	+	-
200	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	220	1.7	-	-	-	-	-
201	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	167	1.7	-	-	-	-	-
202	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	125	1.6	-	-	-	-	-
203	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	525	2	+	-	-	-	-
204	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Enterobacter cloacae*	-	226	2	-	-	-	-	-
205	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	356	1.8	+	-	-	-	-
206	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Enterobacter cloacae*	-	394	1.8	+	-	-	-	-
207	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	235	1.8	+	+	-	+	-
208	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	372	2	-	-	-	-	-
209	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	881	2	-	-	-	-	-
210	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	303	2	+	+	+	+	-
211	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	335	2	+	-	+	-	-
212	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	212	1.7	+	+	+	+	-
213	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	148	1.6	+	-	-	-	-

214	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	141	1.6	+	-	-	+	-
215	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	183	1.7	+	-	-	+	-
216	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	199.5	1.6	-	-	-	-	-
217	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	133.7	1.7	+	-	+	-	-
218	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	218.3	1.9	+	+	-	+	-
219	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	316.7	1.8	+	+	-	+	+
220	HOSPITALIZACION	*Escherichia coli*	-	165.2	1.9	+	-	+	-	-
221	HOSPITALIZACION	*Klebsiella pneumoniae*	-	352.4	1.8	-	-	-	-	-
222	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	118.1	1.8	+	+	-	+	-
223	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	107.2	1.8	+	+	+	+	-
224	CONSULTA EXTERNA	*Acinetobacter baumannii*	Si	164	1.7	+	+	+	+	-
225	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	362	2	+	-	+	+	-
226	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	175.1	1.8	+	-	+	+	-
227	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	126	2	+	-	+	+	-
228	CONSULTA EXTERNA	*Acinetobacter baumannii*	-	209	2	+	+	+	+	-
229	CONSULTA EXTERNA	*Klebsiella pneumoniae*	-	193	2	+	-	-	-	-
230	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	59.6	1.6	+	-	-	-	-
231	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	90	1.8	+	+	-	+	-
232	HOSPITALIZACION	*Acinetobacter baumannii*	-	171.1	2	+	+	-	+	-
233	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	Si	93.4	1.9	+	+	-	+	-
234	URGENCIAS / EMERGENCIA	*Acinetobacter baumannii*	-	79.9	1.9	+	-	-	+	-
235	CENTRO QUIRURGICO	*Pseudomonas aeruginosa*	-	172	1.9	-	-	-	+	-

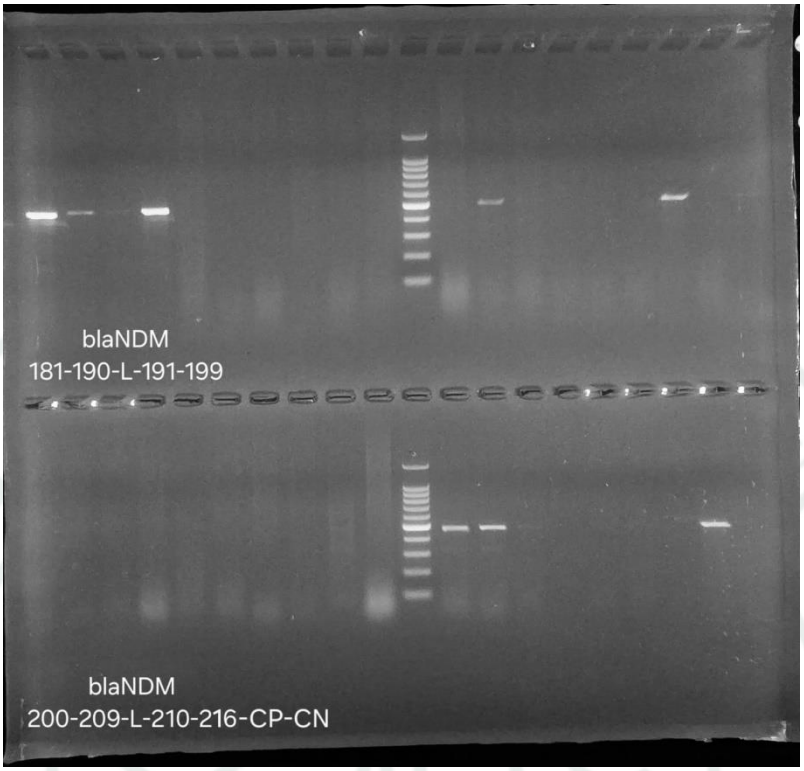
Anexo N°02: Corridas electroforéticas gen bla*KPC*



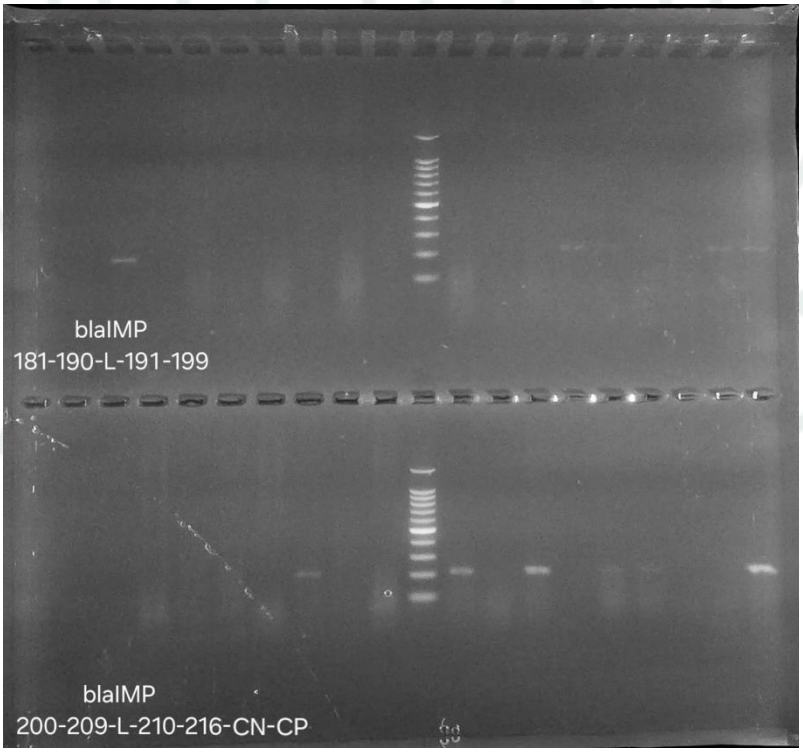
Anexo N°03: Corridas electroforéticas gen bla*VIM*



Anexo N°04: Corridas electroforéticas gen bla*NDM*



Anexo N°05: Corridas electroforéticas gen bla*IMP*



Anexo N°06: Corridas electroforéticas gen bla*OXA-48*

