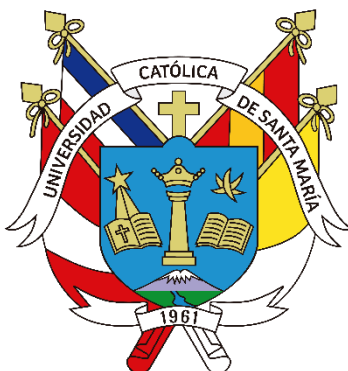


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**Prevalencia de bacterias gram negativas resistentes a
carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin
Escobedo, Arequipa, julio 2023-junio 2024**

Tesis presentada por la Bachiller:

Fajardo Gallegos, Janice

ORCID: 0009-0002-7350-021X

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Asesora:

Dra. Montesinos Valencia, Lily Eufemia

ORCID: 0000-0002-7101-4536

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MEDICINA HUMANA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 29 de Enero del 2025

Dictamen: 014469-C-EPMH-2025

Visto el borrador del expediente 014469, presentado por:

2018605532 - FAJARDO GALLEGOS JANICE

Titulado:

**PREVALENCIA DE BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA, JULIO 2023-JUNIO
2024**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

MEDICO CIRUJANO

**29220477 - LINARES MORANTE LUIS FERNANDO
DICTAMINADOR**



**29236916 - VIZCARRA VELASCO CARLOS EMILIO
DICTAMINADOR**



**29204811 - FUENTES FUENTES MARIELA HAYDEE
DICTAMINADOR**



Prevalencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa, julio 2023-junio 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
2	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	2%
3	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	1%
5	I. Pintos Pascual, A. Díaz de Santiago, A. Muñoz Serrano. "Infecciones por bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas", Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2022 Publicación	1%
6	1library.co Fuente de Internet	1%
7	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	medicineonline.es Fuente de Internet	1%
9	digibug.ugr.es Fuente de Internet	1%

Dedicatoria

A Dios, mi roca, fortaleza y salvador, y a la Santísima Virgen María, madre, abogada e intercesora, quienes han guiado cada uno de mis pasos en estos siete maravillosos años y han permitido que más que una vocación, esto sea parte de mi camino de salvación. A mis padres, Luis y Elizabeth y a mis hermanos, Luis y María Alejandra, quienes me han brindado su apoyo, paciencia, compañía y amor en todo este camino.



Agradecimiento

En primer lugar, a Jesucristo y María Santísima que, por su amor y misericordia, me han colocado en este camino, lleno de donación y alegría. A mis padres, Luis y Elizabeth, por su sacrificio y esfuerzo constante para enseñarme la vida cristiana y mostrarme lo bello que es vivir sirviendo a los demás. A mis hermanos, Luis y María Alejandra, quienes, con su alegría y acompañamiento, hicieron que las dificultades sean más llevaderas. A mi asesora y a todos los doctores que, en algún momento de mi formación, me brindaron su guía; de forma especial a aquellos que conocí en el Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo, lugar donde tuve la oportunidad de realizar mi internado. Y finalmente, a todos aquellos que de alguna forma contribuyeron a la realización de esta tesis. A todos les agradezco de todo corazón.



RESUMEN

Introducción: La resistencia antibiótica ha incrementado en los últimos años, incluyendo, a antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos por parte de bacterias gram negativas, situación problemática para la salud pública al elevar las tasas de morbilidad y mortalidad, así como afectar los costos y recursos del sistema sanitario.

Objetivo: Conocer la prevalencia de las bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (CASE) de Arequipa, hospital de referencia nivel IV, así como identificar la presencia y tipo de carbapenemasas, el patrón de sensibilidad antimicrobiana y las características epidemiológicas de las muestras.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Incluyó muestras de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos recolectadas durante el periodo de julio del 2023 a junio del 2024, en el hospital CASE de Arequipa. El cálculo de la prevalencia se realizó con la fórmula (número de muestras de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos / número total de muestras de bacterias gram negativas).

Resultados: De un total de 6194 muestras, en 5011 (80.9%) se identificaron bacterias gram negativas, de las cuales 866 presentaron resistencia a uno o más carbapenémicos. Los gérmenes resistentes fueron *Acinetobacter b. complex*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros. Los fenotipos de carbapenemasa evidenciados fueron: KPC, OXA, MBL. Las muestras provenían predominantemente del servicio de Cuidados Intensivos, Emergencia y Medicina Interna, de pacientes de sexo masculino, de 61-80 años de edad, y de muestras de secreción bronquial, orina y sangre.

Conclusión: La prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes fue del 17.2% y las especies más frecuentes fueron *Acinetobacter b. complex* (37.6 %), *Klebsiella pneumoniae* (32.3 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (25.5 %). En un 63 % se evidenciaron carbapenemasas a través del método de Blue Carba test y/o inmunocromatografía, siendo los fenotipos evidenciados tipo KPC (50.2%) en *Klebsiella pneumoniae*, OXA (36.6%) en *Acinetobacter b. complex* y MBL (13.2%) en *Pseudomonas aeruginosa*. El perfil de sensibilidad antimicrobiana mostró que Ceftazidima/ avibactam, colistina y tigeciclina pueden ser opciones de tratamiento. Las muestras provenían predominantemente del servicio de Cuidados Intensivos (25%), Emergencia (23%) y Medicina Interna (18%), de pacientes de sexo masculino (64.8%), de 61-80 años de edad (49.8%) y de muestras de secreción bronquial (37.4%).

Palabras claves: Gram negativos, carbapenémicos, carbapenemasas

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic resistance has increased in recent years, including to broad-spectrum antibiotics such as carbapenems by gram-negative bacteria, a problematic situation for public health by increasing morbidity and mortality rates, as well as affecting the costs and resources of the health system.

Objective: To know the prevalence of carbapenem-resistant gram-negative bacteria at the Carlos Alberto Seguí Escobedo National Hospital (CASE) in Arequipa, a level IV referral hospital, as well as to identify the presence and type of carbapenemases, the antimicrobial sensitivity pattern and the epidemiological characteristics of the samples.

Materials and methods: Observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study. It included samples of carbapenem-resistant gram-negative bacteria collected during the period from July 2023 to June 2024, at the CASE hospital in Arequipa. The prevalence was calculated using the formula (number of samples of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria/total number of samples of Gram-negative bacteria).

Results: Of a total of 6194 samples, 5011 (80.9%) were identified as Gram-negative bacteria, of which 866 were resistant to one or more carbapenems. The resistant germs were *Acinetobacter b. complex*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, among others. Carbapenemase phenotypes found were: KPC, OXA, MBL. The samples came predominantly from the Intensive Care, Emergency and Internal Medicine services, from male patients aged 61-80 years, and from bronchial secretion, urine and blood samples.

Conclusion: The prevalence of resistant Gram-negative bacteria was 17.2% and the most frequent species were *Acinetobacter b. complex* (37.6%), *Klebsiella pneumoniae* (32.3%) and *Pseudomonas aeruginosa* (25.5%). Carbapenemases were detected in 63% of cases by the Blue Carba test and/or immunochromatography, and the phenotypes were KPC (50.2%) in *Klebsiella pneumoniae*, OXA (36.6%) in *Acinetobacter b. complex* and MBL (13.2%) in *Pseudomonas aeruginosa*. The antimicrobial susceptibility profile showed that Ceftazidime/avibactam, colistin and tigecycline may be treatment options. The samples came predominantly from the Intensive Care Service (25%), Emergency (23%) and Internal Medicine (18%), from male patients (64.8%), aged 61-80 years (49.8%) and from bronchial secretion samples (37.4%).

Key words: *Gram-negative, carbapenems, carbapenemas*

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN..... 1

CAPITULO I PLANTEAMIENTO TEORICO..... 3

1. PROBLEMA DE INVESTIGACION 4

1.1 Enunciado del Problema..... 4

1.2. Descripción del Problema..... 4

1.3 Justificación del problema..... 6

2. MARCO CONCEPTUAL 8

2.1 Bacterias Gramnegativas:..... 8

2.2 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos: 10

2.3 Factores de riesgo para la resistencia: 15

2.4 Epidemiología de la Resistencia Antimicrobiana: 16

2.5 Impacto Clínico de las Infecciones Resistentes 19

2.6 Métodos de detección de bacterias resistentes a los carbapenémicos 19

2.7 Resistencia antimicrobiana y opciones de tratamiento 22

3. ANALISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS 24

3.1 Investigaciones Internacionales 24

3.2 Investigaciones Nacionales..... 27

3.3 Investigaciones Locales 29

4. OBJETIVOS 31

4.1 General 31

4.2 Específicos 31

5. HIPOTESIS 31

CAPITULO II PLANEAMIENTO OPERACIONAL..... 32

1. TECNICA, INSTRUMENTO Y MATERIALES DE VERIFICACION..... 33

1.1 Técnica 33

1.2 Instrumento 33

1.3 Materiales de verificación..... 33

2. CAMPO DE VERIFICACION	33
2.1 Ubicación espacial	33
2.2 Ubicación temporal	33
2.3 Unidades de estudio.....	33
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS.....	34
3.1 Organización.....	34
3.2 Recursos	34
3.3 Validación de instrumento	35
3.4 Estrategia para el manejo de resultados	35
CAPITULO III RESULTADOS	36
CAPITULO IV DISCUSIÓN	51
CAPITULO V CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	65
1. Autorización para el desarrollo del proyecto en el HNCASE.....	66
2. Ficha de recolección de datos	67

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos se ha transformado en uno de los problemas más relevantes en el sector de la salud pública a escala global (1). Específicamente, las bacterias gram negativas que son resistentes a carbapenémicos constituyen un peligro considerable, dado que este grupo de fármacos son de los más utilizados para el manejo de infecciones severas provocadas por bacterias multirresistentes. Estas infecciones, usualmente adquiridas en centros hospitalarios, tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad (2), además de afectar los costos y recursos del sistema sanitario.

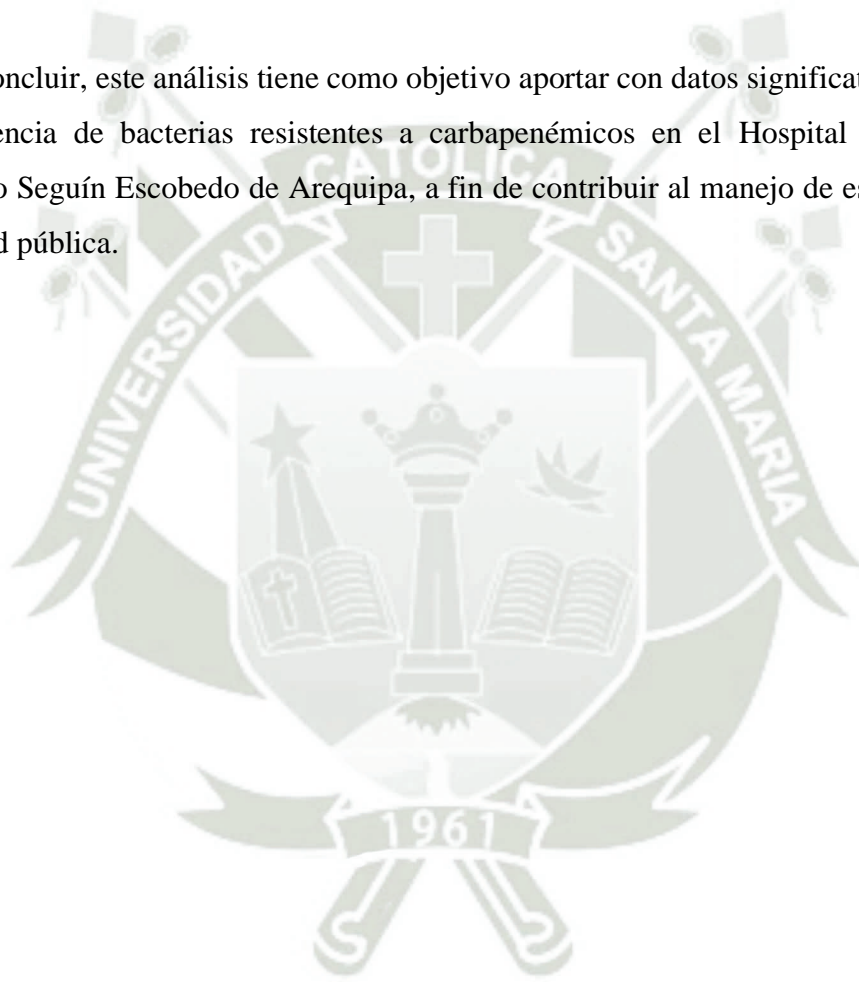
En los últimos años, la incidencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos ha incrementado en Latinoamérica y el Caribe (3), incluyendo nuestro país, sin embargo, los reportes publicados no muestran el panorama completo de resistencia antimicrobiana (4), representando un reto para los hospitales y centros especializados de atención hospitalaria, particularmente los de referencia y de alta demanda como el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE) de Arequipa, considerado como uno de los hospitales más importantes del sur del país, donde al igual que en otros hospitales de tercer nivel de atención, se reporta que las infecciones hospitalarias por bacterias multidrogasresistentes están aumentando en los últimos años (5).

La resistencia a los carbapenémicos se origina por la generación de betalactamasas como las carbapenemasas y otros mecanismos (6), y las carbapenemasas son enzimas encargadas de descomponer estos antibióticos, cuya prevalencia fluctúa entre distintas zonas y centros hospitalarios (7). A pesar de que algunas investigaciones anteriores describen la prevalencia de la resistencia bacteriana en gram negativos a nivel nacional (8), hay escasos datos concretos publicados sobre la prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en este hospital. Por lo que la ausencia de datos más exactos complica la elaboración de políticas apropiadas de control y prevención.

El propósito de esta investigación es describir la prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo durante el periodo de julio de 2023 a junio de 2024, además de identificar los tipos de

carbapenemasas más frecuentes y el perfil de sensibilidad antimicrobiana en este periodo. Los hallazgos de esta investigación pueden aportar información para el desarrollo de acciones preventivas y la optimización del tratamiento antibiótico de este grupo de bacterias resistentes a carbapenémicos. La investigación se enfocará en el estudio microbiológico de muestras clínicas, la caracterización de la resistencia a carbapenémicos de las bacterias gram negativas obtenidas, y la evaluación del patrón de sensibilidad de los antibióticos empleados en dicho nosocomio.

Para concluir, este análisis tiene como objetivo aportar con datos significativos acerca de la prevalencia de bacterias resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de Arequipa, a fin de contribuir al manejo de esta amenaza para la salud pública.





CAPITULO I

PLANTEAMIENTO TEORICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Enunciado del Problema

Prevalencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa, julio 2023-junio 2024

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Microbiología clínica
- Línea: Resistencia antimicrobiana

b) Análisis u operacionalización de Variables

Variable	Indicador	Categoría	Escala
Bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos	Sí/ No	Cualitativo	Nominal
Presencia de carbapenemasas (método de Blue carba test)	Positivo/ Negativo	Cualitativo	Nominal
Presencia de carbapenemasas (método de Inmunocromatografía)	KPC (Clase Ambler A) MBL (Clase Ambler B) OXA (Clase Ambler D)	Cualitativo	Nominal
Perfil de sensibilidad antibiótica según antibiograma del HNCASE	Sensible/ Resistente	Cualitativo	Nominal
Servicio hospitalario	Servicios del HNCASE	Cualitativo	Nominal
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Ordinal
Sexo	Femenino/ Masculino	Cualitativo	Nominal
Tipo de muestra	Orina, sangre, dispositivos invasivos, otras secreciones	Cualitativo	Nominal

c) Interrogantes básicas

- ¿Cuál es la prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de Arequipa durante el periodo de estudio?
- ¿Cuáles son las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos más frecuentes en las muestras recolectadas en el periodo de estudio?
- ¿Cuáles son las carbapenemasas más frecuentemente aisladas en las muestras recolectadas en el periodo de estudio?
- ¿Cuál es el perfil de sensibilidad antibiótica según antibiograma en las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos aisladas en el HNCASE de Arequipa en el periodo de estudio?
- ¿Cuáles son los servicios hospitalarios con mayor número de muestras positivas para bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en las muestras recolectadas?
- ¿Cuál es el sexo y rango de edad más frecuente de los pacientes cuyas muestras son positivas para bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en las muestras recolectadas?
- ¿Cuáles son los tipos de muestra más frecuentes en donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en el periodo de estudio?

d) Tipo, diseño y nivel de Investigación

Observacional, Retrospectivo – Transversal, Descriptivo

1.3 Justificación del problema

Justificación científica

La resistencia bacteriana, particularmente en bacterias gramnegativas, es un fenómeno que en los últimos años está poniendo en riesgo los avances logrados en la medicina moderna (9). Este problema se intensifica en infecciones nosocomiales, donde las bacterias resistentes a carbapenémicos, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, desempeñan un papel crucial en la morbilidad y mortalidad hospitalaria.

Desde el punto de vista científico, estudiar la prevalencia de estas bacterias resistentes en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo tiene un valor significativo porque favorece la producción de conocimiento local, puesto que la resistencia a carbapenémicos es una prioridad en la agenda científica internacional, reconocida como una amenaza crítica por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (10). Sin embargo, en Perú y en la región de Arequipa, existe un déficit de datos actualizados y específicos sobre la prevalencia de bacterias resistentes a carbapenémicos (4). Este vacío limita la capacidad para diseñar estrategias efectivas para el control y la prevención de estas infecciones. Generar datos epidemiológicos locales permitirá entender mejor la dinámica de resistencia en el contexto regional y contribuirá al conocimiento global sobre este tema.

Esta información es clave para entender cómo se propagan estos patrones de resistencia y cómo pueden ser controlados (11). Además, los resultados de este estudio pueden ser utilizados para actualizar y optimizar los protocolos de diagnóstico en microbiología clínica y podría fomentar la implementación de más pruebas para la detección de mecanismos de resistencia a carbapenémicos (12) o ajustar los métodos actuales de cultivo y sensibilidad antimicrobiana, logrando diagnósticos más precisos y oportunos.

Justificación social

Los hallazgos pueden ser esenciales para optimizar los programas de monitoreo de resistencia bacteriana en el hospital. Contribuirá a reconocer patrones de resistencia en las bacterias gram negativas involucradas más comunes, favoreciendo la puesta en

marcha de acciones preventivas y de control más eficaces. Así mismo, la información obtenida puede ser utilizada para la elaboración de un mapa microbiológico hospitalario para el tratamiento clínico más efectivo, pudiéndose elaborar esquemas de tratamiento empírico apropiados para infecciones nosocomiales, disminuyendo así la morbi mortalidad hospitalaria.

Esta investigación puede servir de base para estudios futuros, y como apoyo al trabajo hospitalario del PROA (Programas de Optimización de Antimicrobianos) en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo.

Las infecciones provocadas por bacterias que resisten a carbapenémicos se relacionan con elevadas tasas de mortalidad y morbilidad. Determinar la prevalencia y los elementos relacionados facilitará la propuesta de acciones para disminuir el efecto de estas infecciones en la población.

Factibilidad

El presente estudio es factible puesto que, en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, el laboratorio de microbiología está equipado con tecnologías para realizar cultivos bacterianos y pruebas de sensibilidad a los antibióticos, como el método de difusión en disco, técnicas inmunocromatográficas, entre otras. Por otro lado, es factible acceder a los registros electrónicos hospitalarios y la base de datos del área de microbiología del periodo objeto del estudio, a través de sistemas de gestión, lo que permite una recopilación eficaz de datos clínicos y microbiológicos. Todo esto proporciona una base sólida para llevar a cabo la investigación y obtener resultados confiables respecto al estudio que se desea realizar.

Interés personal

Mi interés personal en este tema de investigación proviene de mi proceso de formación profesional, producto de mi año de internado en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, donde he sido testigo de cómo las infecciones nosocomiales contribuyen al aumento de la morbilidad y mortalidad en los pacientes. Muchos de estos, no responden a los tratamientos convencionales debido a la resistencia de los patógenos, lo que ha llevado a trágicos resultados con fallecimientos que podrían haberse prevenido con un mejor conocimiento de la prevalencia de estas infecciones. Este

desafío me motivó a realizar un estudio enfocado en las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, con el objetivo de generar datos específicos que contribuyan a la mejora de las estrategias de tratamiento y prevención en el hospital, y que puedan influir positivamente en la salud pública local.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1 Bacterias Gramnegativas:

Las bacterias gram negativas son un grupo de microorganismos que poseen una envoltura que consta de tres componentes: la membrana externa (periplásmica), la capa de peptidoglicano y la membrana interna (citoplasmática). Ambas membranas se encargan de rodear el periplasma, una cámara acuosa que contiene la capa de peptidoglicano (13). Cada componente es vital para la viabilidad bacteriana, teniendo diferentes papeles y funciones en la integridad de la envoltura celular.

El componente que permite su diferenciación con las bacterias grampositivas, basada en la clasificación de Gram de 1884, es la membrana externa cuya función principal consiste en proteger a la célula del exterior, actuando como una barrera de permeabilidad que impide la entrada de compuestos nocivos. Su estructura asimétrica se clasifica en general como una bicapa lipídica, que consta de dos partes. La parte externa está compuesta de lipopolisacáridos y la interna de fosfolípidos, así mismo se distinguen varias proteínas dispersas dentro de esta membrana, las cuales se agrupan en dos categorías: proteínas con estructura de barril β y lipoproteínas (13). Estas últimas se encuentran ancladas a la membrana por sus fracciones lipídicas que están unidas a un residuo de cisteína amino-terminal.

Se describe que los diversos tipos de bacterias gram negativas pueden producir diversas lipoproteínas, como E. coli, que produce aproximadamente 80 lipoproteínas diferentes, las cuales cumplen funciones esenciales, entre ellas la virulencia celular, la remodelación y síntesis de peptidoglicanos, la arquitectura celular, las respuestas al estrés celular, la división celular y la biogénesis de la membrana celular (13). Sin embargo, las proteínas más predominantes, son las proteínas con estructura de barril β cuyo lado extracelular contiene bucles grandes y extendidos, los cuales permiten el contacto entre la bacteria y el entorno extracelular. Lo que finalmente desemboca

en funciones, como la modulación de la entrada de antibióticos hidrófilos y nutrientes en la bacteria, así como de estabilizar la envoltura celular bacteriana.

Así mismo, es importante mencionar que los lipopolisacáridos, componentes de la membrana celular, son moléculas glucolípidas que no solo participan en el mantenimiento de la estructura y la permeabilidad de las bacterias gram negativas, sino que también desempeñan un papel clave en la virulencia de las bacterias al regular la respuesta inmunitaria del huésped, pudiendo desencadenar respuestas inflamatorias severas en los hospedadores, contribuyendo al desarrollo de sepsis y shock séptico en infecciones graves (14). Es por ello, que el diseño estructural de este tipo de bacterias actúa como una barrera efectiva contra muchos antibióticos y agentes tóxicos, otorgándoles una resistencia intrínseca elevada frente a numerosos tratamientos.

Desde el punto de vista clínico, las bacterias gram negativas son responsables de un amplio espectro de infecciones, especialmente en entornos hospitalarios. Entre las especies más relevantes se destacan dos grupos, las enterobacterias y las bacterias no fermentadoras. Las enterobacterias son un grupo heterogéneo ampliamente disperso que representan alrededor del 80% de los aislamientos que generan una gran cantidad de enfermedades como infecciones del tracto urinario, neumonía, diarrea, meningitis, sepsis, entre otras (15). Estas bacterias se caracterizan por ser bacilos, no esporuladas, con motilidad variable, crecen en presencia y ausencia de oxígeno, y fermentan organismos de glucosa, son citocromo oxidasa negativas. Las especies que afectan frecuentemente al ser humano son *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* y *Salmonella*, entre otras.

Mientras que las los bacilos gram negativos no fermentadores, a pesar de ser un grupo con menor frecuencia de aislamiento, son relevantes puesto que causan infecciones graves y fatales, destacando su participación al desencadenar enfermedades oportunistas en pacientes de UCI sometidos a procedimientos invasivos. Estas bacterias se destacan por ser aeróbicos y no esporulados; son incapaces de fermentar azúcares, utilizando en su lugar, la vía oxidativa (15). Los principales microorganismos son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Stenotrophomonas*.,

Alcaligenes y Moraxella. Estas bacterias no solo tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad, sino que también representan un desafío creciente para los sistemas de salud debido a la aparición de cepas multidrogorresistentes, que limitan las opciones terapéuticas disponibles (13).

2.2 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos:

Los carbapenémicos por muchos años se han descrito dentro del grupo de los beta lactámicos, como uno de grupos de antibióticos más eficaces contra bacterias gram negativas, puesto que a diferencia de otros grupos como las penicilinas o las cefalosporinas, estos son portadores de un anillo betalactámico insaturado y sin azufre, que les confiere protección contra la mayoría de las betalactamasas, además de su actividad bactericida independiente de la concentración. El modo de acción de los carbapenémicos se inicia primero al penetrar la pared celular bacteriana y unirse a enzimas conocidas como proteínas de unión a penicilina (PBP), para posteriormente favorecer la inactivación de un inhibidor de enzimas autolíticas, la transpeptidasa, que finalmente conduce a efectos letales al desencadenar la muerte celular por acción autolítica (16).

Es por ello que, por muchos años, los carbapenémicos como meropenem, imipenem y ertapenem han sido de elección frente a bacterias gram negativas; sin embargo, durante las últimas dos décadas se ha estado describiendo bacterias con capacidad de resistencia a este grupo de antibióticos, los cuales se describen como mecanismos de resistencia intrínsecos o adquiridos a los carbapenémicos.

Resistencia intrínseca: la insensibilidad a ciertas clases de agentes antimicrobianos que tienden naturalmente cierto patógenos, se denomina resistencia intrínseca, cuya acción se basa en genes de resistencia propios, y cuya aparición limita y complica la selección de fármacos para el tratamiento, no solo por su propia acción, sino porque puede aumentar el riesgo de desarrollo de resistencia adquirida (17). En diversos estudios, se ha demostrado la transmisión de diferentes genes de resistencia a los antimicrobianos de las bacterias del suelo a los patógenos clínicos.

Resistencia adquirida: cada vez más se evidencia que las bacterias han adquirido múltiples mecanismos de resistencia, incluida la inactivación enzimática, la mutación del sitio diana y las bombas de eflujo (17). De estos, el desarrollo y la aparición de enzimas inactivadoras se establecieron temprano después del descubrimiento y la introducción clínica de la clase de antibióticos betalactámicos. Con el tiempo, las enzimas hidrolizadoras de betalactámicos extendieron sus espectros de actividad comenzando con las penicilinasas, seguidas por las cefalosporinasas, luego a las BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y, más recientemente, a las carbapenemasas (18).

Es por ello, que dentro del estudio de desarrollo de resistencia a carbapenémicos se han descrito tres mecanismos principales, los cuales se desarrollaran a continuación:

Producción de enzimas betalactamasas (carbapenemasas)

Las carbapenemasas son una familia de enzimas betalactamasas capaces de destruir casi todos los tipos de antibióticos betalactámicos, al hidrolizan el anillo betalactámico de los antibióticos carbapenémicos. La capacidad de los organismos para producir enzimas carbapenemasas da como resultado su resistencia a todas las betalactamasas ampliamente disponibles puesto que se codifican principalmente en plásmidos y son altamente transmisibles. Este tipo de mecanismo tiene una clasificación molecular y funcional.

Clasificación molecular (de Ambler) (6, 17, 19): donde las secuencias de nucleótidos y aminoácidos se utilizan para categorizar las betalactamasas a nivel molecular. Las beta-lactamasas se dividen en uno de los cuatro grupos principales de clases de Ambler de betalactamasas, clase A, B, C y D. Las enzimas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B y D.

- **Ambler clase A:** se caracterizan por su mecanismo hidrolítico de inactivación de beta-lactamas, que requiere una serina en el sitio activo en la posición 70. Los genes de las carbapenemasas de clase A se encuentran en plásmidos o en el cromosoma del organismo. Las carbapenemasas de clase A incluyen principalmente las KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), que son las más prevalentes en hospitales de muchas regiones del mundo. Debido a que los

genes de KPC residen en plásmidos, pueden transmitirse de *Klebsiella* a otros géneros, incluidos *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.* y *P. aeruginosa*. En los Estados Unidos, las KPC son las bacterias más comunes. Otras carbapenemasas de clase A codificadas cromosómicamente incluyen la enzima *Serratia fonticola* (SFC), la enzima de *Serratia marcescens* (SME), la betalactamasa hidrolizante de imipenem (IMI), la carbapenemasa de espectro extendido de Guayana (GES) y la no metalocarbapenemasa-A.

- **Ambler clase B:** se conocen como metalo-beta-lactamasas (MBL). Las MBL reciben su nombre por su dependencia del zinc para la inactivación eficiente de los betalactámicos, lo que permite que esta familia de betalactamasas puede ser inhibida por quelantes de iones metálicos o agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Existen MBL tanto naturales como adquiridas. Las MBL naturales están codificadas cromosómicamente y se han descrito en *Aeromonas hydrophilia*, *Chryseobacterium spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Las MBL adquiridas consisten en genes codificados en integrones que residen en plásmidos que son transferibles entre especies. El primer MBL descubierto fue IMP-1 en el año fue 1991 en Japón y desde entonces, se han identificado grupos adicionales de MBL adquiridos como la metalobetalactamasa de Nueva Delhi (NDM-1), la más relevante clínicamente, la VIM (metalobetalactamasa Verona codificada por integrón), GIM, SPM, SIM y otros IMP. Los genes NDM se han descrito principalmente en aislados de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pero también se han asociado a aislados de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Actualmente, las carbapenemasas NDM se clasifican en variantes NDM-1 a NDM-25.
- **Ambler clase C:** no tienen actividad contra carbapenémicos
- **Ambler clase D:** también se conocen como enzimas de tipo OXA debido a su capacidad preferencial para hidrolizar oxacilina y cloxacilina en lugar de penicilina. La mayoría de las betalactamasas de clase D hidrolizadoras de carbapenémicos se han identificado en *Acinetobacter spp.*, sin embargo, ha

habido un creciente aislamiento en organismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y más raramente en la familia *Enterobacteriaceae*, específicamente OXA-48 (oxacilinasas-48), aunque la OXA-23 puede identificarse en *P. mirabilis*. En la actualidad se han identificado más de 750 tipos diferentes de OXA betalactamasas y la principal preocupación es por su gran capacidad de mutar rápidamente y expandir su espectro de actividad, además de que por su gran cantidad de variabilidad en las secuencias de aminoácidos, son inhibidas deficientemente por el ácido clavulánico y el EDTA.

Clasificación funcional (de Bush y Jacoby) (6): las betalactamasas conocidas se dividen en cuatro grupos funcionales principales (grupos 1 a 4), con numerosos subgrupos bajo el grupo 2, donde se dividen según su espectro de actividad enzimática y su capacidad para hidrolizar diferentes betalactámicos. En 1988, Bush propuso por primera vez los sistemas de clasificación funcional que incluían a las carbapenemasas. Este enfoque complementa la clasificación de Ambler al centrarse en la actividad de las enzimas y su interacción con inhibidores. En este esquema, las carbapenemasas se dividen principalmente en dos grupos funcionales:

- **Grupo 2f (Serín carbapenemasas):** aquí se encuentran enzimas, como KPC y OXA-48, hidrolizan carbapenémicos utilizando un residuo de serina en su sitio activo. Son responsables de altos niveles de resistencia en enterobacterias y son sensibles a inhibidores específicos como el avibactam. Las serín carbapenemasas tienen un amplio espectro de acción que incluye penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, y su diseminación está asociada a plásmidos móviles, lo que facilita su transmisión entre diferentes especies bacterianas.
- **Grupo 3 (Metalobetalactamasas o MBL):** enzimas como NDM, VIM e IMP, requieren zinc como cofactor para su actividad y presentan un amplio espectro de hidrolización, que incluye la mayoría de los betalactámicos. A diferencia de las serín carbapenemasas, las MBL son resistentes a los inhibidores tradicionales como el tazobactam y el ácido clavulánico, pero pueden ser inhibidas por agentes quelantes de zinc.

La clasificación funcional de Bush y Jacoby es especialmente útil en la práctica clínica, ya que ayuda a predecir la efectividad de los inhibidores de betalactamasas y a diseñar tratamientos específicos para infecciones causadas por bacterias resistentes.

Sobreexpresión de bombas de eflujo (6, 19)

Dentro de las membranas internas y externas de las bacterias gramnegativas existen bombas de eflujo de múltiples fármacos, que funcionan eliminando el antibiótico de su sitio de acción antes de que pueda actuar. Una disminución en la acumulación del fármaco y un aumento en los valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) resultan de un mayor eflujo de antibiótico desde la bacteria. Las bombas de eflujo de múltiples fármacos exportan activamente varios tipos de antimicrobianos estructuralmente diversos fuera de las bacterias gramnegativas, y la membrana externa restringe la velocidad a la que los antimicrobianos pueden entrar en la célula.

A través de una serie de sistemas de eflujo de múltiples fármacos establecidos en el organismo, la baja permeabilidad de la membrana externa y el eflujo activo de antibióticos funcionan sinérgicamente. Los antibióticos que han sido efluídos deben superar la baja permeabilidad de la membrana externa para poder volver a entrar. Por lo que, la sobreexpresión de las bombas de eflujo es uno de los mecanismos más comunes de resistencia a los carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa*, en particular al imipenem. Tanto las bacterias comensales como las patógenas tienen diferentes mecanismos para utilizar sus bombas de eflujo para eliminar sustancias lipofílicas dentro y fuera de las células. Estos mecanismos se han reconocido en otros organismos como *Enterobacter aerogenes* y especies de *Klebsiella* contra el imipenem.

Resistencia mediada por porinas (6, 19)

Las porinas son proteínas con la capacidad de organizarse en canales que permiten que las moléculas pasen a través de membranas de bicapa lipídica con poca permeabilidad para solutos hidrofílicos. La influencia de la barrera de la membrana externa es para la sensibilidad a los antibióticos dado el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos en numerosas especies bacterianas como resultado de cambios en la composición lipídica o proteica de la membrana externa. Diferentes

bacterias Gram negativas tienen diferentes tipos de porinas en su membrana externa. Con mayor frecuencia, los aislados clínicos de *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos carecen o muestran cambios en la porina OprD, que sirve como un canal para imipenem, siendo la pérdida de esta porina, el factor principal en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos. Además, en *A. baumannii* hay proteínas de canal exclusivas de varios sustratos, con un sitio de unión conocido para imipenem, CarO que actúa como canal de entrada para los carbapenémicos.

Otros mecanismos de resistencia (20-22):

Modificación de la diana del antibiótico: Las bacterias pueden cambiar el sitio específico donde un antibiótico actúa. Por ejemplo, en el caso de las cefalosporinas y otros antibióticos beta-lactámicos, las bacterias pueden modificar las proteínas de la pared celular, llamadas proteínas de unión a penicilina (PBPs). Esto reduce la afinidad del antibiótico por su diana, lo que disminuye su efectividad. Este mecanismo es común en *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*

Resistencia inducida por genes móviles: Las bacterias también pueden adquirir genes de resistencia de otras bacterias a través de plásmidos, transposones o conjugación. Este tipo de resistencia es extremadamente importante en ambientes hospitalarios, ya que facilita la rápida propagación de genes que confieren resistencia a múltiples clases de antibióticos, como se observa con las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

2.3 Factores de riesgo para la resistencia:

En múltiples estudios se ha visto que parte importante para evitar el incremento de la resistencia bacteriana, es identificar los factores de riesgo que propician dicha problemática, de forma que se puedan realizar intervenciones efectivas y eficaces que contribuyan a la disminución de su diseminación. Ejemplo de ello es el estudio de Palacios-Baena ZR, et al. (23) donde realizaron una revisión sistemática en el periodo de 2018 a 2019 para identificar los factores de riesgo más significativos para presentar infecciones por gram negativos resistentes a carbapenémicos, donde el más

frecuente fue la exposición previa de antibióticos de amplio espectro, sobretodo, el uso previo de carbapenémicos, con una asociación significativa en el 82.6% de los estudios analizados; así mismo, se menciona que existían factores de riesgo personales, donde se incluía la colonización previa por gram negativos resistentes, el uso de algún dispositivo invasivo como el catéter venoso central y el ventilador mecánico, estancia previa en cuidados intensivos, larga estancia hospitalaria y presencia de comorbilidades.

Algunas otras revisiones han detallado que, dentro de las comorbilidades, además de factores como padecer de diabetes mellitus, insuficiencia renal o algún tipo de cáncer, la inmunosupresión, edad avanzada y el trasplante de células madre son factores de riesgo relevantes que generan vulnerabilidad para una rápida colonización y posterior infección por bacterias resistentes. (24,25). Así mismo, se menciona que la vigilancia y detección temprana de bacterias gram negativas resistentes, si bien no son factores para la propia infección, son factores que contribuyen a la diseminación rápida de este tipo de bacterias, por lo que el implementar medidas de rápida identificación de bacterias multirresistentes contribuye a la disminución en su prevalencia.

Además, se ha descrito que, dentro de los factores con menos asociación significativa descritos, se encuentra el haber tenido alguna intervención quirúrgica previa, mientras que el sexo y la etnia, no eran factores con asociación significativa en la mayoría de estudios (23). Sin embargo, factores como la procedencia, algunos la describen en base a su relación con el uso adecuado o no de antibióticos, puesto que se ha visto que en lugares como África subsahariana, existe un uso irracional caracterizado por terapias innecesariamente prolongadas o la falta de ajuste al perfil de susceptibilidad del patógeno, lo que propicia la resistencia de dichas bacterias (17), particularmente en entornos hospitalarios de alta complejidad donde la prevalencia de este tipo de patógenos es elevada..

2.4 Epidemiología de la Resistencia Antimicrobiana:

La resistencia a los carbapenémicos está distribuida globalmente en diversos países a nivel mundial, pero muchos géneros de bacterias, y algunas carbapenemasas están

asociadas con regiones o países específicos (27), es así que, *K. pneumoniae* productora de KPC se describe como ampliamente extendida en los Estados Unidos, pero también endémica en países europeos como Grecia e Italia; mientras que las metalobetalactamasas como IMP se han descrito principalmente en China, Japón y Australia, sobre todo en *Acinetobacter baumannii* y VIM en Italia y Grecia en Enterobacteriaceae, y en Rusia en *P. aeruginosa* (31), así mismo, las enterobacterias productoras de OXA-48 son endémicas en Turquía y se encuentran con frecuencia en diversos países europeos como Francia y Bélgica, en el norte de África y en el sudeste asiático (19).

Así mismo, algunos estudios como el de Wu Y, et al. (28), también describen cepas epidémicas de carbapenemasas, en el caso de este estudio, describe la propagación global del gen blaOXA-232 en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos que ha llegado a algunas regiones de China, describiendo que posiblemente el linaje se originó en los Estados Unidos, luego se extendió a Europa, Asia, llegando hasta Oceanía y África.

Otros continentes como África, también describen la elevada prevalencia de este tipo de bacterias, como en el estudio de Venne DM, et al. (29) donde *Klebsiella* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos tuvieron tasas de resistencia alarmantes, con reportes de hasta un 40% en ciertos países, y donde describen que los genes más extendidos que confieren resistencia a los carbapenémicos en ambas especies, fueron blaOXA-48, blaNDM-1 y blaOXA-181.

En América Latina, Brazil fue el primer país donde se identificó el fenotipo IMP-1 como carbapenemasa de *K. pneumoniae*, en 2005 y en México entre 2011 y 2015 se describió un aumento significativo en la resistencia a carbapenémicos, donde el 96% de gérmenes tipo *K. pneumoniae* expresaron la carbapenemasa tipo KPC, así como en otros países donde la detección de enzimas IMP y GES en *P. aeruginosa* y las enzimas OXA en *A. baumannii*, aumentaban en prevalencia (19).

Además, posterior a la pandemia por COVID-19, se ha descrito un incremento de la tasa de resistencia antimicrobiana, debido al incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro, junto con el aumento de infecciones asociadas a dispositivos

invasivos (1); sobre todo en América Latina, estudios recientes han documentado un aumento significativo de infecciones causadas por Enterobacterales productores de carbapenemasas, como en el estudio de Echegorry M, et al (30), donde se evaluaron 182 hospitales de Argentina en 2021, describiéndose que de todas las bacterias resistentes, *Klebsiella pneumoniae* predominaba, y que la prevalencia de muestras donde se identificaron carbapenemasas fue del 97.6%, entre metalobetalactamasas y serin carbapenemasas como KPC en 81,8%, también se destacó el aumento en la circulación de variantes de tipo OXA-163 y combinaciones de carbapenemasas, como NDM y KPC.

Así mismo, la alerta epidemiológica a nivel de Latinoamérica y el Caribe de la OPS en el 2021 (1) también ha enfatizado el cambio en la distribución geográfica de las carbapenemasas, señalando el surgimiento de nuevas combinaciones de estas enzimas, sobretodo de NDM y KPC en *K. pneumoniae*, así como de KPC y OXA-48 en *Escherichia coli*, sobretodo en países como Argentina, Uruguay, Ecuador, Guatemala y Paraguay, lo cual ha complicado la efectividad de los tratamientos, por lo que la Organización Panamericana de la Salud y la OMS han subrayado la necesidad urgente de implementar diagnósticos microbiológicos adecuados y de fomentar estrategias de prevención más efectivas para controlar la resistencia.

A nivel de nuestro país, estudios como el de Krapp F, et al. (8) han descrito que respecto a las bacterias gram negativas, la prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas es del 63,5%, a cefalosporinas de tercera generación de 59,2% y a carbapenémicos de 16,5%. Siempre destacando el mecanismo de producción de carbapenemasas, como en el estudio de Abanto Díaz CE, et al. (37) realizado en el hospital Belén de Trujillo, donde de todos los aislamientos de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, en el 49,5% se evidenciaron carbapenemasas por el Test de Hodge modificado. Además, estudios como el de Sacaquispe-Contreras R y Bailón-Calderón H. (35), realizado entre 2013 y 2017 ha descrito que la mayor cantidad de cepas tipo NMD se encontraban en Lima, seguida por KPC e IMP; mientras que, en departamentos como Trujillo y Arequipa, solo presentaban una cepa NMD y KPC, respectivamente.

2.5 Impacto Clínico de las Infecciones Resistentes

El impacto clínico de las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos es significativo, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad, como los que se describen en estudios como el de Tsachouridou O, et al (2) donde la tasa de mortalidad llegó al 50.3% para pacientes con bacteriemia producida por bacterias gram negativas multirresistentes. Describiéndose así que la presencia y propagación de bacterias multirresistentes genera que las terapias convencionales sean menos efectivas, lo que aumenta la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria.

Así mismo, este tipo de bacterias al restringir drásticamente las opciones de tratamiento, genera que fármacos de amplio espectro como la colistina y tigeciclina, no siempre se puedan emplear como monoterapia, iniciando un patrón que podría incluso aumentar la resistencia antimicrobiana; lo cual, en última instancia, desencadena una serie de complicaciones graves, como sepsis, falla multiorgánica y finalmente, la muerte (31).

Además, la propagación de bacterias multirresistentes también aumenta el riesgo de brotes nosocomiales, complicando el control de infecciones dentro de los hospitales. La transmisión de estas bacterias resistentes a otros pacientes suele ocurrir rápidamente, por diversos mecanismos, incluidos los plásmidos para la transferencia de carbapenemasas a diversas especies de Enterobacterales (17), lo que genera un círculo vicioso de infecciones difíciles de tratar y propagación dentro de ambientes de atención sanitaria. Esto plantea serios desafíos sobretodo en el manejo de pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con patología tumoral o trasplantados, quienes son particularmente vulnerables a infecciones graves.

2.6 Métodos de detección de bacterias resistentes a los carbapenémicos

Tanto el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) como el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) definen anualmente los puntos de corte de susceptibilidad a los carbapenémicos disponibles comercialmente, incluidos doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem para

bacterias gramnegativas, en su mayoría mediante la identificación de enzimas como las carbapenemasas. Por lo tanto, para confirmar la producción de carbapenemasas o la presencia de otros mecanismos, se deben realizar más ensayos bioquímicos o pruebas basadas en genes.

Métodos basados en el fenotipo (6, 17, 26)

Los ensayos bioquímicos incluyen el Test Carba NP, su derivado Blue Carba Test y las pruebas β Carba Test, que son económicas y confirman fenotípicamente los organismos productores de carbapenemasas (pero no otros mecanismos de resistencia). Estos métodos se basan en la expresión de cualquier enzima carbapenemasa durante el crecimiento bacteriano en cultivo (es decir, hasta 24-48 horas), y utilizan imipenem o meropenem como sustrato, que luego es hidrolizado por la carbapenemasa. Por ejemplo, el Blue Carba Test utiliza como indicador de pH, azul de Bromotimol el cual ante la presencia de hidrólisis del imipenem vira de azul a amarillo. La señal colorimétrica positiva se puede obtener en <1 hora y se puede utilizar directamente a partir de muestras clínicas (cultivos de sangre, orina infectada). Además, se pueden incluir inhibidores específicos de la actividad de la carbapenemasa, como avibactam, vaborbactam o ácido etilendiaminotetraacético.

Otros ensayos bioquímicos incluyen el método de inactivación de carbapenemasas, que también es económico, y la tecnología de espectrometría de masas con desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDITOF), que puede resultar rentable en grandes centros y hospitales. Sin embargo, todos estos métodos descritos, además de tener algunos problemas de especificidad o sensibilidad, tampoco pueden identificar la enzima carbapenemasa exacta y requieren el crecimiento de bacterias. Es por ello que la inmunocromatografía, es el método económico y rentable considerado como Test confirmatorio fenotípico enzimático, puesto que permite detectar epítopes (determinante antigénico) específicos de carbapenemasas, tipo KPC, OXA 48, OXA 163 y NDM; el cual se realiza directamente desde la colonia bacteriana obteniéndose el resultado en un período de 15 minutos, con una sensibilidad y especificidad de 100% para ambas carbapenemasas. Esta prueba está diseñada para detectar carbapenemasas en una sola colonia de aislados de Enterobacterias desde una placa de agar. En presencia de un resultado positivo se observa una banda rojiza en la línea de control (C) además de

una banda púrpura rojiza en la posición de la línea de prueba (T). La intensidad de la línea de la prueba puede variar dependiendo de la cantidad de antígenos como también del tipo de variante de la KPC o de OXA-48 que esté presente en la muestra. Cualquier línea púrpura en la zona T, aunque sea débil debe ser considerada como resultado positivo.

Métodos basados en el genotipo (6, 17, 26)

Los ensayos específicos utilizados para detectar la presencia de genes de carbapenemasas conocidos ubicados en plásmidos, o mutaciones de la bomba de eflujo o del canal de porina, normalmente se basan en genes y amplifican los genes potenciales presentes mediante el uso de cebadores y sondas de oligómeros. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) disponibles comercialmente incluyen los ensayos Check-Direct carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE), Xpert Carba-R, EazyPlex SuperBug ID complete A/B, y la más reciente tecnología GenePOC. Los 4 métodos pueden detectar genes codificantes de KPC, NDM y VIM con una sensibilidad del 100%, y carbapenemasas de tipo OXA-48 (incluida la OXA-181) con una sensibilidad del 83% al 100%; sin embargo, solo Xpert Carba-R detecta IMP-1, en un tiempo de respuesta menor a 24 horas.

Los microarrays comerciales permiten la detección de un número mucho mayor de genes diana que en el método por PCR con una sensibilidad del 100% y normalmente incluyen dianas de identificación bacteriana, así como marcadores de resistencia como KPC, VIM, OXA, NDM, IMP, betalactamasa de espectro extendido de Guayana (GES), imipenemasa alemana (GIM) y carbapenemasas metalobetalactamasa de Sao Paulo (SPM).

La secuenciación del genoma completo permite la detección de genes de carbapenemasas u otras mutaciones asociadas a la resistencia y también puede desempeñar un papel a medida que la tecnología se vuelve menos costosa y más extendida. Sin embargo, este enfoque requiere una experiencia significativa y un equipo adecuado, que no está disponible sistemáticamente, y así como un conocimiento preciso de los mecanismos de resistencia combinados. Algunos de estos ensayos rápidos basados en genes, como la plataforma Xpert Carba-R o BioFire FilmArray, tienen el potencial de tomar muestras directas de hisopado nasal, esputo,

muestra de herida, orina, hisopado rectal, sangre, entre otras, sin la necesidad de cultivo, lo que permite iniciar el tratamiento adecuado tan pronto como se haya identificado el mecanismo de resistencia a las carbapenemasas y minimizar el riesgo de fracaso del tratamiento asociado con la terapia antimicrobiana empírica.

A pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico rápido molecular y bioquímico, hay dos consideraciones fundamentales, una prueba negativa no implica que el organismo sea susceptible a los carbapenémicos, ya que puede ser resistente debido a mecanismos no enzimáticos; por el contrario, la presencia de un gen no implica sistemáticamente que el organismo sea resistente a los carbapenémicos, debido al nivel de expresión del gen de resistencia; y una prueba bioquímica positiva no identificará la enzima carbapenemasa específica. En consecuencia, solo las pruebas fenotípicas que se basan en la inhibición real del crecimiento proporcionan un cuadro completo de susceptibilidad.

2.7 Resistencia antimicrobiana y opciones de tratamiento

Puesto que los carbapenémicos son betalactámicos, es muy probable que aquellas bacterias resistentes a este tipo de fármacos también sean resistentes a otros betalactámicos como las cefalosporinas como cefotaxima y ceftazidima, que también son inhibidores de la síntesis de la pared celular, pero son susceptibles a la acción de cefalosporinas. Las bacterias que producen carbapenemasas como las KPC o las NDM también pueden tener resistencia cruzada a las cefalosporinas debido a la similitud estructural. Así mismo, algunos monobactámicos como el aztreonam, son desactivados por metalobetalactamasas (MBL), como NDM y VIM (16). Además, otro tipo de fármacos como los aminoglucósidos como la gentamicina, amikacina y tobramicina, pueden ser modificadas por enzimas como acetiltransferasas y fosfotransferasas que evitan su acción, y están frecuentemente presentes en cepas resistentes a carbapenémicos.

También se ha descrito que fluoroquinolonas como ciprofloxacino y levofloxacino que inhiben las topoisomerasas bacterianas, pero las bacterias resistentes a carbapenémicos pueden adquirir mutaciones en las subunidades de estas enzimas que

reducen la afinidad de la fluoroquinolona por su objetivo. Además, las bombas de eflujo pueden expulsar las fluoroquinolonas de la célula, lo que contribuye a la resistencia. Así mismo, las cepas de *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos a menudo también presentan resistencia a las fluoroquinolonas debido a una combinación de mecanismos genéticos (17). Además, las bacterias resistentes a carbapenémicos frecuentemente presentan resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol debido a mutaciones en la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintasa.

Es por ello que recientemente, agentes como las polimixinas y la tigeciclina han experimentado un resurgimiento en su uso clínico, en particular la colistina, que debido a que interfiere con la estructura de la membrana externa de las bacterias, específicamente con los lipopolisacáridos, genera la ruptura de la membrana bacteriana y, finalmente, la muerte celular; lo que favorece el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, en particular las cepas resistentes a carbapenémicos, incluida la *Acinetobacter baumannii* (16). Las polimixinas son agentes activos y alcanzan niveles séricos suficientes en el tratamiento de estas infecciones, además producen efectos aditivos o sinérgicos cuando se combinan con otros agentes antimicrobianos como la tigeciclina.

Es eficaz contra muchas cepas productoras de carbapenemasa, como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La colistina ha demostrado ser eficaz contra cepas KPC y NDM. Y la tigeciclina, del grupo de las gliciliclinas que pertenece a la misma clase que las tetraciclinas, se ha visto eficaz contra muchas cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, al inhibir la síntesis proteica por su adhesión a la subunidad 30 S del ribosoma bacteriano. Sin embargo, cada vez más estudios evidencian la inferioridad de la monoterapia con polimixina B en comparación con la terapia combinada con tigeciclina sobretodo en infecciones que involucraban bacterias KPC.

Respecto a otros grupos de fármacos previamente mencionados como los aminoglucósidos, tienen diferentes actividades *in vitro*, sin embargo, algunos estudios mencionan que la amikacina parece ser la más activa contra las bacterias resistentes a carbapenémicos en comparación con la gentamicina o la tobramicina,

pero otros evidencian su alta susceptibilidad; lo que se afirma es que el uso de aminoglucósidos como monoterapia contra las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas se considera ineficaz y, por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento clínico de los pacientes.

Así también, la fosfomicina, un antibiótico bactericida que inhibe la biogénesis de la pared celular bacteriana, ha visto su uso renovado a nivel mundial en respuesta a la reciente amenaza de resistencia a los antimicrobianos, incluidos los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (17). El fármaco se utiliza eficazmente para tratar infecciones del tracto urinario y tiene bajas tasas de resistencia. Sin embargo, pueden ocurrir malos resultados cuando se trata *Pseudomonas aeruginosa* complicada como patógeno urinario.

Es por ello que se describe que en el futuro, los tratamientos para infecciones causadas por productores de carbapenemasas pueden involucrar nuevos inhibidores de betalactamasa (32) avibactam; el derivado del ácido maleico, ME1071; plazomicina, un nuevo aminoglucósido; los derivados de polimixina, NAB739 y NAB7061; y el sideróforo monosulfactam, BAL30072 combinado con cefalosporinas y nuevos agentes antimicrobianos que son eficaces contra estos patógenos, como la solitromicina y la omadaciclina.

3. ANALISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1 Investigaciones Internacionales

Autor: Rajni E, Duggal S, Gajjar D, Sharma R, Garg V, Khatri PK.

Título: First report of Molecular Epidemiology of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae from a Tertiary Level Hospital in Rajasthan, Western India – traducido al español: Primer informe sobre la epidemiología molecular de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos en un hospital de nivel terciario en Rajasthan, India Occidental (33).

Año de publicación: 2022

Resumen: Debido a que las enterobacterias resistentes a betalactámicos como los carbapenémicos están incrementando a escala mundial, este estudio de tipo

observacional prospectivo tuvo como objetivo caracterizar las cepas de forma fenotípica y genótipicamente en un hospital de tercer nivel de Rajasthan, India Occidental. El estudio utilizó muestras analizadas entre los meses de octubre y diciembre de 2018, donde además de la identificación bacteriana, se estudió la sensibilidad antimicrobiana según estándares internacionales. De todas las muestras analizadas, en 14 aislamientos se identificaron *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, los cuales fueron analizados mediante la prueba Rapidec Carba NP, así mismo, los genes de carbapenemasa fueron analizados utilizando método de PCR en su mayoría, y solo tres aislamientos seleccionados aleatoriamente fueron secuenciados mediante el método de Sanger.

Los resultados mostraron que de todos los aislamientos el 36% eran sensibles a aminoglucósidos como la amikacina, mientras que todas las muestras fueron sensibles a colistina y tigeciclina. Así mismo, la producción de enzimas de resistencia de tipo carbapenemasa fue detectada en todos los casos mediante la prueba Rapidec Carba NP, de los cuales, el gen más frecuentemente identificado en un 86% fue blaOXA, seguido por blaNDM en un 79%, mientras que en ningún caso se evidenciaron enzimas de tipo KPC. Además, la presencia de otras carbapenemasas como OXA-48/181 y NDM-1, fueron confirmadas mediante el método BLAST. Finalmente, el estudio concluyó que la resistencia a carbapenémicos estaba presente en su entorno, y el método más identificado fue la producción de enzimas tipo carbapenemasa, en su caso de tipo blaOXA por lo que debía este ser considerado como un problema que requería atención urgente.

Autor: Reyes J, Komarow L, Chen L, Ge L, Hanson BM, Cober E, et al

Título: Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study – traducido al español: Epidemiología global y resultados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y carbapenemasas asociadas (POP): un estudio de cohorte prospectivo (34).

Año de publicación: 2023

Resumen: Las infecciones por gérmenes resistentes a carbapenémicos están en incremento a nivel mundial, siendo uno de los que más destaca, *Pseudomonas aeruginosa*; por lo que este estudio de tipo prospectivo, observacional y de cohorte, tuvo como objetivo analizar las características, resultados clínicos y la prevalencia

de carbapenemasas en infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos. El estudio relata que se analizaron muestras clínicas provenientes de sangre, de secreciones de tipo respiratorias, orina y heridas donde se identificó, entre los meses de diciembre de 2018 y noviembre de 2019, el germen *Pseudomonas aeruginosa* en 44 hospitales de 10 países. Así mismo, describe que de los registros médicos se obtuvieron los datos clínicos, y la secuenciación genómica fue el método utilizado para analizar las cepas resistentes. Además, menciona que para el resultado de mortalidad a los 30 días se comparó por tipo de infección y región geográfica, y la evaluación de relación entre la producción de enzimas de tipo carbapenemasa y la mortalidad fue mediante un análisis ponderado de probabilidad inversa.

En este estudio, se analizaron 972 muestras, en las cuales en el 60% de los casos se identificó *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, en cuanto a la mortalidad a los 30 días se evidenció que en el 30% en infecciones hematológicas, 19% en infecciones respiratorias y 14% en infecciones de heridas. También se observaron diferencias por región geográfica, destacando que el Medio Oriente (29%) y América Latina (27%) presentaban las tasas más altas, en comparación con Australia-Singapur (11%) y China (6%). Sin embargo, en el caso de la prevalencia de genes de resistencia de tipo carbapenemasa la variabilidad regional fue más marcada, puesto que el 69% pertenecía a regiones de América Latina y solo el 2% a Estados Unidos; y entre las carbapenemasas identificadas, destacaban en un 49% KPC-2 y 36% VIM-2.

En cuanto al análisis estadístico, el estudio describe que de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente productora de carbapenemasas estaban asociadas con una mayor mortalidad a 30 días en comparación con aquellas causadas por cepas no productoras de carbapenemasa, en 22% frente a 12%, excluyendo las muestras provenientes de Estados Unidos, debido a la baja prevalencia de carbapenemasas en sus cepas. Por lo que finalmente concluye que las diferencias geográficas en la aparición de tipos de resistencia como la producción de enzimas de tipo carbapenemasa subrayan el desafío terapéutico latente que afrontan muchos países, especialmente por su asociación con la mortalidad en los pacientes afectados.

3.2 Investigaciones Nacionales

Autor: Sacsquispe-Contreras R, Bailón-Calderón H.

Título: Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017 (35)

Año de publicación: 2018

Resumen: Este estudio constituye uno de los primeros en informar detalladamente la presencia de genes de resistencia de tipo carbapenemasa presentes en el Perú, un tema de relevancia para la salud pública debido a la rápida diseminación de estos gérmenes a nivel de Latinoamérica. Mediante la identificación y caracterización de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias entre los años de 2013 y 2017, se estudiaron muestras de 12 hospitales del país; por lo que finalmente analizaron 83 cepas remitidas al laboratorio de referencia nacional de infecciones intrahospitalarias del Instituto Nacional de Salud de Perú, empleando tanto métodos fenotípicos y bioquímicos como genotípicos, con el uso del método por PCR convencional, tanto para determinar la resistencia antimicrobiana como la presencia de genes específicos. Los resultados revelaron que el gen bla_{NDM} fue el más prevalente, identificado en el 67,5 % de las cepas, seguido en un 31,3 % por bla_{KPC} y 1,2 % por bla_{IMP} en una única cepa. El estudio destaca que las muestras donde se identificaron las enterobacterias resistentes fueron responsables de infecciones graves, principalmente en entornos hospitalarios.

Este estudio subraya la necesidad urgente de fortalecer los sistemas de vigilancia microbiológica dentro del país para tener una mejor comprensión de la resistencia a carbapenémicos. Asimismo, se destaca la importancia de implementar medidas efectivas de control de infecciones y optimización en el uso de antibióticos para prevenir la diseminación de estas cepas.

Autor: Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA.

Título: Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019 (36)

Año de publicación: 2021

Resumen: El estudio aborda el creciente problema de la resistencia a los carbapenémicos a nivel nacional, puesto que se centró en la identificación de este tipo de enzimas en cepas de la Enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. provenientes de 30 instituciones de salud de Perú, como parte del proceso de control de calidad en los diagnósticos microbiológicos. Para confirmar la presencia de estas enzimas, se utilizaron técnicas fenotípicas como la prueba Blue CARBA y pruebas de sinergia con discos de ácido fenilborónico y ácido etilendiaminotetraacético/ácido mercaptoacético de sodio.

Dentro de los resultados se identificaron 185 cepas productoras de carbapenemasas, 78 en Enterobacterias, 61 en *Pseudomonas aeruginosa* y 46 en *Acinetobacter* spp. Entre los tipos de enzimas detectados, se encontraron los genes blaNDM, blaKPC, blaVIM, blaIMP, blaOXA-24, blaOXA-23, blaOXA-51 y la coproducción de blaVIM y blaIMP. Estos hallazgos resaltan la diversidad y la gravedad de la resistencia antimicrobiana a través de la producción enzimática en diversas especies bacterianas, lo que agrava el panorama de las infecciones nosocomiales en el país.

El estudio destaca la necesidad urgente de reforzar el uso racional de antimicrobianos y fortalecer las estrategias de vigilancia epidemiológica en los hospitales peruanos para prevenir la propagación de estas cepas multirresistentes, a fin de proteger la salud pública.

Autor: Abanto, C., González, J. y Castillo, K.

Título: Bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos productores de carbapenemasas aislados de pacientes del hospital belén de Trujillo (37)

Año de publicación: 2022

Resumen: Este estudio describe que producto del uso inadecuado de antibióticos en las últimas décadas, la aparición de bacterias multirresistentes es un problema importante en nuestro país, destacando la aparición de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, cuyo mecanismo de resistencia más prevalente es la síntesis de carbapenemasas, razón por la que conocer su prevalencia cobra importancia. Por lo que, el objetivo del estudio fue detectar la presencia de estas enzimas en bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos aislados entre los meses de julio de 2018 y julio de 2019 del Hospital Belén de Trujillo; utilizando técnicas como el Test de Hodge modificado, la prueba de sinergia con ácido

fenilborónico para detectar serinocarbapenemasas, y el método de aproximación de discos para la identificación de metalocarbapenemasas.

Se identificó que el 49,5% de las cepas resistentes a carbapenémicos eran productoras de carbapenemasas, siendo las más frecuentes las serin carbapenemasas. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* fueron las especies bacterianas más comúnmente encontradas como productoras de estas enzimas. Estos hallazgos resaltan la importancia de la vigilancia microbiológica para identificar y controlar la propagación de estas cepas multirresistentes, que representan un desafío significativo para el tratamiento de infecciones nosocomiales. Finalmente, el estudio subraya la necesidad de fortalecer las políticas de control de infecciones y el uso racional de antimicrobianos.

3.3 Investigaciones Locales

Autor: Solis Rojas, R.

Título: Perfil Microbiológico y Resistencia Antibiótica de cultivos de Catéteres Venosos Centrales del HNCASE entre los años 2017-2019 (38)

Año de publicación: 2020

Resumen: Este estudio de tipo observacional, retrospectivo y transversal realizado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE), analizó 319 muestras recolectadas entre los años 2017 y 2019, las muestras provenían de catéteres venosos centrales (CVC), donde se determinó el perfil microbiológico y resistencia antibiótica de los cultivos positivos. Dentro de los resultados se identificó que *Staphylococcus epidermidis* (36.46%) y *Acinetobacter baumannii* (16.96%) eran los microorganismos más prevalentes, siendo el resto gérmenes como *Staphylococcus aureus* (11.90%), *Klebsiella pneumoniae* (7.09%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5.82%); se destacó que las muestra provenían de servicios como cuidados intensivos en un 31.66% y cuidados intermedios en un 16.61%.

Así mismo, los resultados evidenciaron una alta resistencia antibiótica en la mayoría de muestras, destacando que en gérmenes como *A. baumannii* la resistencia antibiótica era a más del 90% de carbapenémicos como meropenem e imipenem, además de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas; mientras que en *S. epidermidis* la resistencia era del 100% a penicilinas, 93.06% a oxacilina y en menor medida a levofloxacin y clindamicina. En el caso de *K. pneumoniae*, se

mostró una alta resistencia a cefalosporinas y aminoglucósidos, manteniendo una sensibilidad mayor a 90% a carbapenémicos; y *P. aeruginosa* evidenció resistencia elevada a cefepime (78.26%) y meropenem (78.26%), pero mantuvo una alta sensibilidad a colistina.

Finalmente, el estudio concluyó que el perfil bacteriano hospitalario reflejaba una elevada resistencia a antibióticos de primera línea, subrayando la necesidad de ajustar los tratamientos empíricos.

Autor: Choque Diaz, J.

Título: Perfil microbiológico y resistencia antibiótica de los urocultivos en pacientes ambulatorios de emergencia del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, de junio a diciembre del 2019 (39)

Año de publicación: 2020

Resumen: Este estudio analiza el perfil microbiológico y la resistencia antibiótica en urocultivos de pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo de Arequipa entre los meses de junio y diciembre de 2019. Donde se destacó que, de 195 urocultivos positivos, *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente en un 89,7% de los casos, seguido de *Proteus mirabilis* (3,6%) y *Klebsiella pneumoniae* (3,1%). Así mismo, a pesar de que se evidenció que *E. coli* mostró una alta sensibilidad a carbapenémicos como meropenem, imipenem y ertapenem, también se detectaron muestras con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (42% para cefotaxima y 37% para ceftazidima); y en el caso de *K. pneumoniae* (33%), la sensibilidad se limitaba al uso de cefalosporinas, y en el de *Proteus mirabilis* la resistencia más significativa era frente a ampicilina (71,4%) y ácido nalidíxico (71,4%), con una sensibilidad a ertapenem del 100% y a meropenem del 85,7%.

Por lo que, el estudio resalta la importancia del uso de betalactámicos de tipo carbapenémicos como opción efectiva en el tratamiento empírico de infecciones urinarias de pacientes ambulatorios en Arequipa, debido a la creciente resistencia a antibióticos comunes y la presencia de enzimas BLEE en muchas muestras. Finalmente, el estudio concluye que es necesario realizar investigaciones periódicas para monitorear los patrones de resistencia bacteriana, puesto que estos podrían cambiar por el aumento de cepas multirresistentes.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Determinar la prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa, entre julio de 2023 y junio de 2024.

4.2 Específicos

- Identificar las especies bacterianas gramnegativas resistentes a carbapenémicos más frecuentes en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo durante el periodo de julio 2023 a junio de 2024.
- Determinar la presencia y tipo de carbapenemasas en las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos aisladas en el periodo de estudio.
- Determinar el perfil de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el hospital HNCASE durante el período de estudio.
- Identificar los servicios hospitalarios con mayor número de muestras de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos.
- Determinar el sexo y rango de edad más frecuente de los pacientes con muestras de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos.
- Determinar los tipos de muestra más frecuentes en donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos.

5. HIPOTESIS

Por ser un trabajo de tipo descriptivo no lleva hipótesis



CAPITULO II
PLANEAMIENTO OPERACIONAL

1. TECNICA, INSTRUMENTO Y MATERIALES DE VERIFICACION

1.1 Técnica

Revisión de base de datos del área de microbiología del servicio de Patología clínica.

1.2 Instrumento

Ficha de recolección de datos virtual donde se consideran datos como microorganismo y resistencia o sensibilidad a antibióticos

1.3 Materiales de verificación

- Ficha de recolección de datos virtual
- Material de escritorio
- Computadora de escritorio con sistema operativo Windows 10 y programa Excel 2019.

2. CAMPO DE VERIFICACION

2.1 Ubicación espacial

El presente estudio se realizó con información del área de Microbiología del servicio de Patología clínica del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo del departamento de Arequipa, Perú.

2.2 Ubicación temporal

El presente estudio se realizó con información del periodo comprendido entre julio del 2023 a junio del 2024.

2.3 Unidades de estudio

a) Población

Muestras en las que se identifican bacterias gram negativas

b) Muestra

Muestras en las que se identifican bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos a través del método de Blue Carba test y/o inmunocromatografía (NG TEST®/ CARBA-5)

Criterio de inclusión

- Muestras validadas de cultivos positivos para bacterias gram negativas con resultado confirmatorio de resistencia a uno o más carbapenémicos (Meropenem, Imipenem, Ertapenem).

Criterio de exclusión

- Muestras con información incompleta (que no hayan pasado por análisis de patrón de sensibilidad para ningún antibiótico)

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS

3.1 Organización

- Se solicitó autorización al Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo – Arequipa, por lo que el presente estudio fue revisado por el Comité Institucional de Ética en Investigación RAAR-ESSALUD para poder acceder a la base de datos del área de microbiología, de donde se evaluaron todos los reportes de cultivos donde se consigna el antibiograma y otros datos como la edad, sexo y servicios hospitalario de donde provienen las muestras.
- Se realizó la revisión manual de toda la base de datos de cultivos del periodo en estudio, considerando criterios de inclusión y exclusión.
- Se procedió a la recolección y tabulación de datos.

3.2 Recursos

a) Humanos

- Investigador.
- Asesor

b) Materiales

- Material de escritorio
- Computadora de escritorio con programa Microsoft Excel 2019

c) Financieros

- Autofinanciado

3.3 Validación de instrumento

No se requirió validación del instrumento puesto que la ficha de recolección de datos se creó en base a la información validada por el área de Microbiología del servicio de Patología clínica del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo del departamento de Arequipa.

3.4 Estrategia para el manejo de resultados

La base de datos fue analizada y tabulada en una ficha de recolección de datos virtual, donde los resultados fueron codificados para facilitar su análisis; así mismo el recuento fue realizado en una hoja de cálculo con el programa Microsoft Excel 2019.

Al no ser un estudio comparativo no se utilizaron pruebas estadísticas.



CAPITULO III RESULTADOS

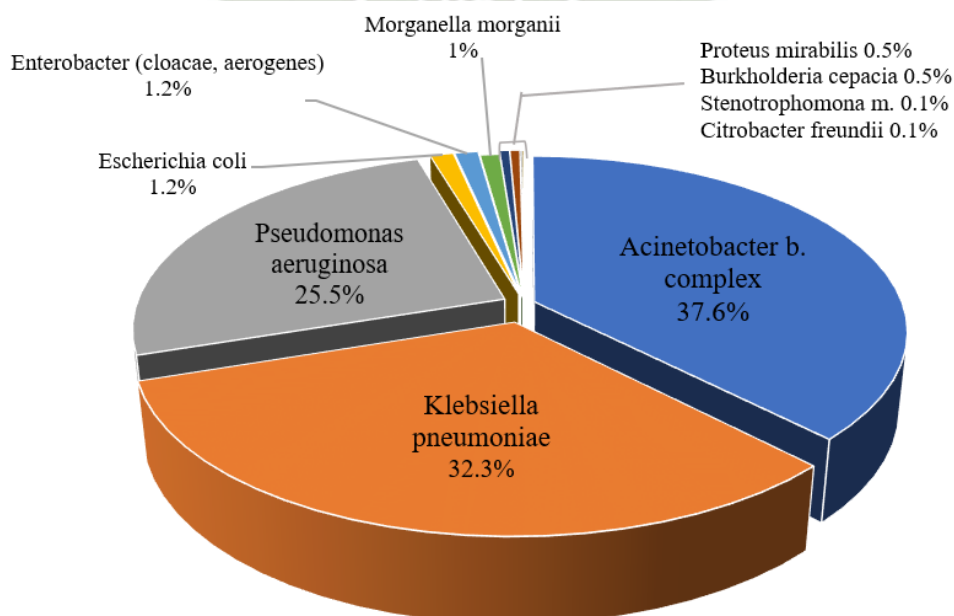
En el presente estudio realizado en el hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, se lograron evaluar los resultados de cultivos de un total de 6194 muestras procedentes de diferentes servicios y tipos de muestra entre los meses de julio del 2023 a junio del 2024, evidenciándose que en 5011 (80.9%) muestras se identificaron bacterias gram negativas.

A continuación, se muestran los hallazgos en las siguientes tablas y gráficos:

Tabla 1. Distribución por especie de aislamientos de bacterias gram negativas y de resistencia a carbapenémicos.

Microorganismo	N° y % de aislamientos totales	N° y % de aislamientos resistentes a carbapenémicos
Acinetobacter b. complex	401 (8.0 %)	326 (37.6 %)
Klebsiella pneumoniae	745 (14.9 %)	280 (32.3 %)
Pseudomonas aeruginosa	474 (9.5 %)	221 (25.5 %)
Escherichia coli	2853 (56.9 %)	10 (1.2 %)
Enterobacter (cloacae, aerogenes)	140 (2.8 %)	10 (1.2 %)
Morganella morganii	75 (1.5 %)	9 (1.0 %)
Proteus mirabilis	126 (2.5 %)	4 (0.5 %)
Burkholderia cepacia	14 (0.3 %)	4 (0.5 %)
Stenotrophomona m.	82 (1.6 %)	1 (0.1 %)
Citrobacter freundii	43 (0.9 %)	1 (0.1 %)
Otros (Serratia, Providencia, Cryptococcus, Achromobacter, Shigella, Salmonella)	58 (1.2 %)	0
TOTAL	5011 (80.9 %)	866 (17.2%)

Gráfico 1. Porcentaje de resistencia a carbapenémicos por cada una de las especies aisladas



En la Tabla 1 y Gráfico 1 se muestra que de 5011 muestras en las que se aisló un germen gram negativo, el 17.2% (n= 866) mostraron resistencia a uno o más carbapenémicos como meropenem, imipenem o ertapenem. Así mismo, en el Gráfico 1 se puede evidenciar que, de las 866 muestras, 326 (37.6 %) corresponden a *Acinetobacter b. complex*, 280 (32.3 %) a *Klebsiella pneumoniae* y 221 (25.5 %) a *Pseudomonas aeruginosa*, siendo que, el resto de bacterias tienen una baja resistencia a carbapenémicos.

Gráfico 2. Distribución de aislamientos de bacterias gram negativas en las que se realizaron pruebas de detección de carbapenemasa.

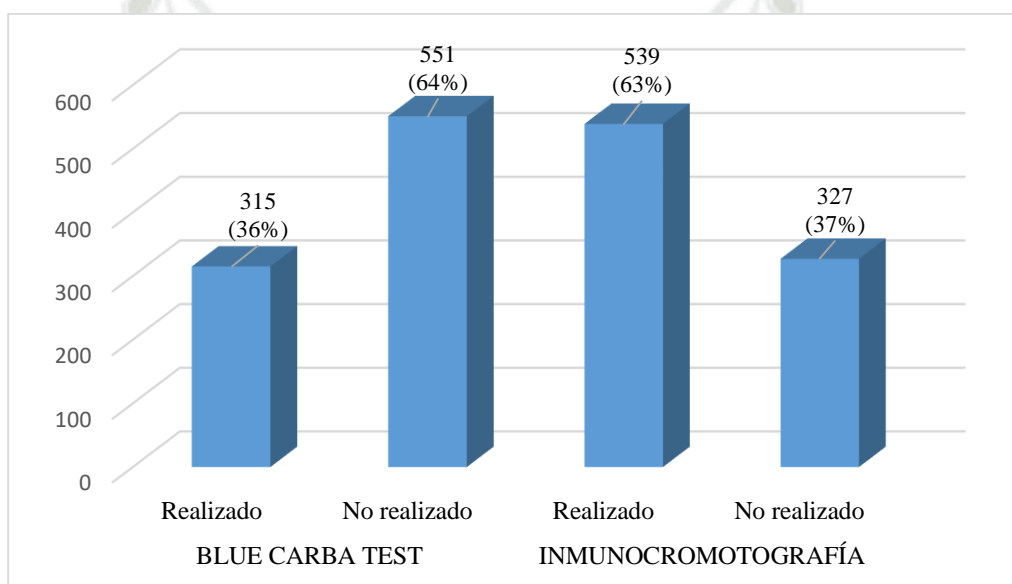


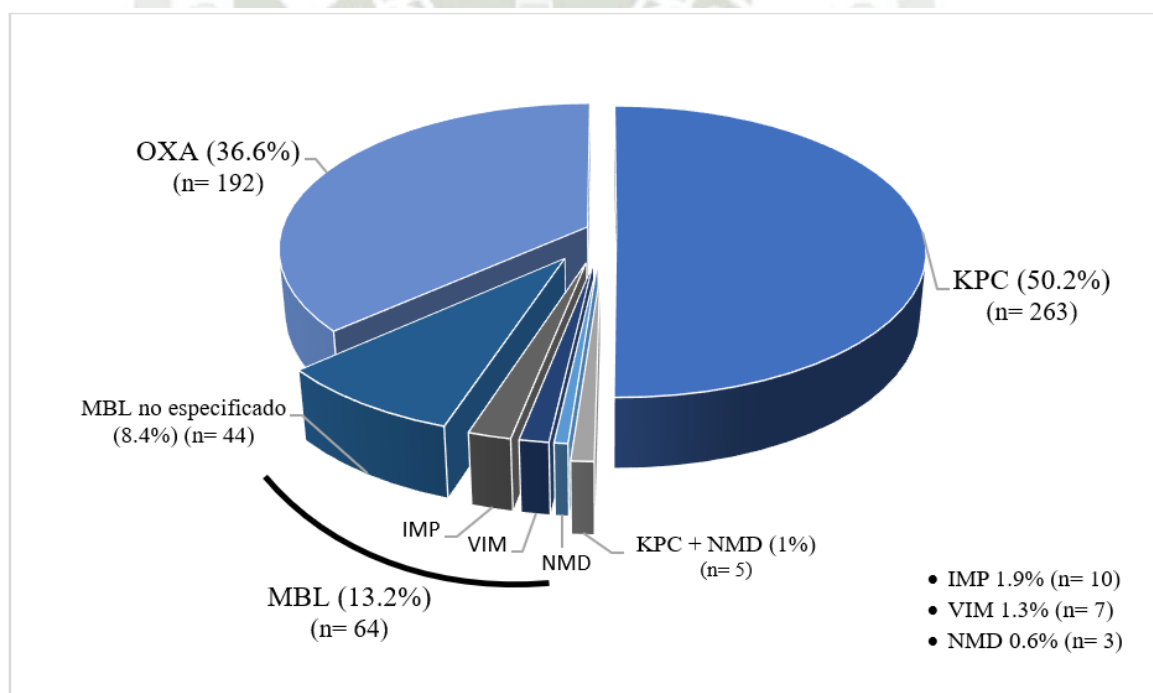
Tabla 2. Distribución por especie de aislamientos de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en relación con las pruebas de detección de carbapenemasa.

Microorganismo	Blue carba test			Inmunocromatografía		
	Positivo	Negativo	No realizado	Positivo	Negativo	No realizado
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	239	2	39	265	0	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	22	154	65	14	142
<i>Stenotrophomona m.</i>	1	0	0	1	0	0
<i>Acinetobacter b. complex</i>	0	5	321	191	1	134
<i>Escherichia coli</i>	0	1	9	2	0	8
Otros*	0	0	28	0	0	28
TOTAL (n= 866)	285 (33%)	30 (3%)	551 (64%)	524 (61%)	15 (2%)	327 (37%)

*Incluyen *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii* o *Enterobacter (cloacae, aerogenes)*

Tanto en el Gráfico 2 como en la Tabla 2, se puede ver que de las 866 muestras en las que se evidenció resistencia a uno o más carbapenémicos, en 315 (36%) se realizó el Blue Carba Test, siendo positivo en 285 (33%) de ellas; mientras que en 539 (63%) se realizó la prueba de Inmunocromatografía, la cual resultó positiva en 524 (61%) muestras. Así mismo, se muestra que al menos a 327 (37%) de las muestras, no se le realizó ninguna prueba de resistencia o fenotipificación de carbapenemasa, en su mayoría en especies de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter b. complex*.

Gráfico 3. Distribución de fenotipos de carbapenemasas encontradas en las muestras de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos.



El Gráfico 3 muestra que el fenotipo de carbapenemasa más identificada fue KPC en el 50.2% (n= 263), seguido por OXA en 36.6% (n= 192) y finalmente MBL con 13.2% (n= 64), con baja identificación de IMP (1.9%, n= 10), VIM (1.3%, n= 7) y NMD (0.6%, n= 3). Adicionalmente, se identificó en 1% (n= 5) de las muestras, dos tipos de carbapenemasas (KPC y NMD) simultáneamente.

Gráfico 4. Distribución de especies de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos con carbapenemasa positiva por Inmunocromatografía.

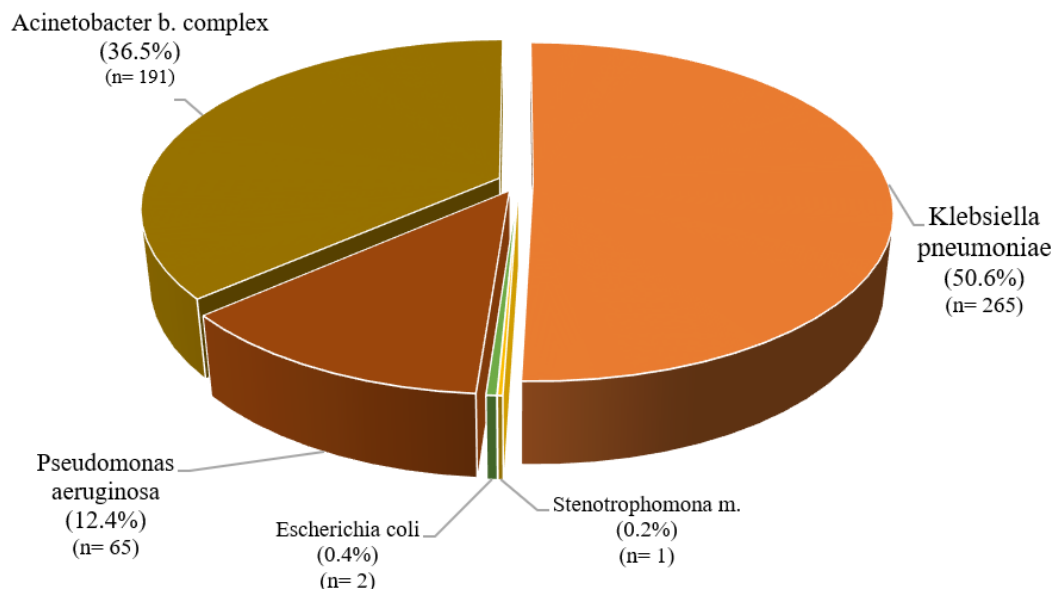


Tabla 3. Distribución de fenotipo de carbapenemasa detectada por el método de inmunocromatografía según especie bacteriana.

MICROORGANISMO	Inmunocromatografía							TOTAL
	KPC	MBL				OXA	KPC y NMD	
		IMP	VIM	NMD	*OTROS			
Klebsiella pneumoniae	258 (97.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	5 (1.9%)	265
Acinetobacter b. complex	0	0	0	1 (0.5%)	0	190 (99.5%)	0	191
Pseudomonas aeruginosa	4 (6.2%)	10 (15.4%)	7 (10.8%)	0	43 (66.2%)	1 (1.5%)	0	65
Escherichia coli	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	2
Stenotrophomona m.	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1

*No especificado

En el Gráfico 4 y la Tabla 3 se evidencia que de las muestras en las que se detectó algún fenotipo de carbapenemasa, la especie bacteriana más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* con un fenotipo mayoritariamente de tipo KPC (97.4%, n=258), seguido por *Acinetobacter b. complex* con predominio de tipo OXA (99.5%, n=258) y *Pseudomonas aeruginosa* con MBL (92.4%, n=60), en este último caso el fenotipo IMP y VIM fue poco prevalente (15.4%, n=10 y 10.8%, n=7, respectivamente). Además, todos los casos de doble carbapenemasa (KPC + NMD) se encontraron en el germen *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 4. Porcentaje de resistencia a antibióticos evaluados en bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según especie

RESISTENCIA	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Colistina	Ceftazidima/ Avibactam	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Fosfomicina	Piperacilina/ tazobactam	Tigeciclina	Amikacina	Gentamicina	Ampicilina/ sulbactam	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Levofloxacino
Según especie																	
Acinetobacter b. complex (n = 326)	326 (100%)	319 (98%)		0	1 (0.3%)	314 (96%)				290 (89%)	263 (81%)	272 (83%)		174 (53%)	268 (82%)	84 (26%)	83 (25%)
Klebsiella pneumoniae (n = 280)	275 (98%)	274 (98%)	276 (99%)	22 (8%)	18 (6%)	259 (93%)	49 (18%)	275 (98%)	7 (3%)	117 (42%)	211 (75%)	279 (99%)	261 (93%)	275 (98%)	262 (94%)	278 (99%)	274 (98%)
Pseudomonas aeruginosa (n = 221)	205 (93%)	208 (94%)		0	67 (30%)			80 (36%)		96 (43%)	10 (5%)		110 (50%)	147 (67%)	122 (55%)	124 (56%)	139 (63%)
Escherichia coli (n = 10)	8 (80%)	9 (90%)	7 (70%)	0	2 (20%)	7 (70%)	0	6 (60%)	0	5 (50%)	1 (10%)	8 (80%)	7 (70%)	8 (80%)	7 (70%)	9 (90%)	9 (90%)
Enterobacter (cloacae, aerogenes) (n = 10)	2 (20%)	3 (30%)	10 (100%)	0		3 (30%)	0	6 (60%)	0	6 (60%)	4 (40%)		8 (80%)	6 (60%)	7 (70%)	8 (80%)	8 (80%)
Morganella morganii (n = 9)	2 (22%)	9 (100%)	2 (22%)			6 (67%)	3 (33%)	0		8 (89%)	2 (22%)	7 (78%)	1 (11%)	1 (11%)	2 (22%)	9 (100%)	8 (89%)
Proteus mirabilis (n = 4)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)			2 (50%)	0	0		3 (75%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)	0	4 (100%)	4 (100%)
Burkholderia cepacia (n = 4)	4 (100%)					3 (75%)									3 (75%)		1 (25%)
Stenotrophomona m. (n = 1)				1 (100%)	0	0									1 (100%)		0
Citrobacter freundii (n = 1)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)			1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)

Nota: los casilleros en blanco representan aislamientos en los que no se realizó prueba de sensibilidad para el respectivo antibiótico.

Tabla 5. Porcentaje de sensibilidad a antibióticos evaluados en bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según especie

SENSIBILIDAD	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Collistina	Ceftazidima/ Avibactam	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Fosfomicina	Piperacilina/ tazobactam	Tigeciclina	Amikacina	Gentamicina	Ampicilina/ sulbactam	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Levofloxacino
Según especie																	
Acinetobacter b. complex (n = 326)	0	5 (2%)		37	0	12 (4%)				8 (2%)	15 (5%)	42 (13%)		60 (18%)	9 (3%)	3 (1%)	5 (2%)
Klebsiella pneumoniae (n = 280)	3 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	175 (63%)	216 (77%)	19 (7%)	145 (52%)	3 (1%)	243 (87%)	11 (4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
Pseudomonas aeruginosa (n = 221)	5 (2%)	2 (1%)		215 (97%)	31 (14%)			0		105 (48%)	3 (1%)		0	56 (25%)	0	62 (28%)	48 (22%)
Escherichia coli (n = 10)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	6 (60%)	0	2 (20%)	10 (10%)	3 (30%)	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	0	1 (10%)
Enterobacter (cloacae, aerogenes) (n = 10)	7 (70%)	7 (70%)	0	1 (10%)		7 (70%)	9 (90%)	0	9 (90%)	0	0		2 (20%)	3 (30%)	0	2 (20%)	2 (20%)
Morganella morganii (n = 9)	7 (78%)	0	7 (78%)			3 (33%)	5 (56%)	0		0	0	0	3 (33%)	8 (89%)	0	0	0
Proteus mirabilis (n = 4)	3 (75%)	0	1 (25%)			2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)		1 (25%)	0	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	0	0
Burkholderia cepacia (n = 4)	0					1 (25%)									0		0
Stenotrophomona m. (n = 1)				0	1 (100%)	1 (100%)									0		1 (100%)
Citrobacter freundii (n = 1)	0	0	0			0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Nota: los casilleros en blanco representan aislamientos en los que no se realizó prueba de sensibilidad para el respectivo antibiótico.

Tabla 6. Porcentaje de otros resultados evidenciados en antibiograma de las bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos evaluadas según especie

OTROS (intermedio, betalactamasa inducible, no realizado)	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Colistina	Ceftazidima/ Avibactam	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Fosfomicina	Piperacilina/ tazobactam	Tigeciclina	Amikacina	Gentamicina	Ampicilina/ sulbactam	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Levofloxacino
Según especie																	
Acinetobacter b. complex (n = 326)	0	2 (1%)		Δ289 (89%)	325 (99%)	0				28 (9%)	48 (15%)	12 (4%)		92 (28%)	49 (15%)	239 (73%)	238 (73%)
Klebsiella pneumoniae (n = 280)	2 (1%)	4 (1%)	0	83 (30%)	46 (16%)	2 (1%)	86 (31%)	2 (1%)	30 (11%)	**152 (54%)	68 (24%)	0	16 (6%)	3 (8%)	14 (5%)	0	3 (1%)
Pseudomonas aeruginosa (n = 221)	11 (5%)	11 (5%)		6 (3%)	123 (56%)			*141 (64%)		20 (9%)	**208 (94%)		11 (5%)	18 (8%)	99 (45%)	35 (16%)	34 (15%)
Escherichia coli (n = 10)	0	0	0	4 (40%)	8 (80%)	1 (10%)	0	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	**8 (80%)	0	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	0
Enterobacter (cloacae, aerogenes) (n = 10)	1 (10%)	0	0	9 (90%)		0	1 (10%)	4 (40%)	1 (10%)	4 (40%)	6 (60%)		0	1 (10%)	3 (30%)	0	0
Morganella morganii (n = 9)	0	0	0			0	1 (11%)	9 (100%)		1 (11%)	7 (78%)	2 (22%)	5 (56%)	0	7 (78%)	0	1 (11%)
Proteus mirabilis (n = 4)	0	2 (50%)	1 (50%)			0	0	0		0	2 (50%)	1 (25%)	0	0	2	0	0
Burkholderia cepacia (n = 4)	0					0									1 (25%)		3 (75%)
Stenotrophomona m. (n = 1)				0	0	0									0		0
Citrobacter freundii (n = 1)	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0	0

Nota: los casilleros en blanco representan aislamientos en los que no se realizó prueba de sensibilidad para el respectivo antibiótico.

*Resultado de betalactamasa inducible **Resultado intermedio ΔNo realizado

En la Tabla 4 se aprecia que hay una alta prevalencia de resistencia a diferentes grupos de antibióticos en todas las especies resistentes a carbapenémicos, haciéndose notar que en la especie de *Acinetobacter b. complex* hay una resistencia del 53% (n= 174) a cefepime y de 26% (n= 84) y 25% (n=83) a quinolonas, ciprofloxacino y levofloxacino, respectivamente; en *Klebsiella pneumoniae* de 8% (n= 22) a colistina, 6% (n= 18) a ceftazidima/ avibactam y 3% (n= 7) a tigeciclina; en *Pseudomonas aeruginosa*, 30% (n= 67) a ceftazidima/ avibactam, 36% (n= 80) a piperacilina/ tazobactam y 5% (n= 10) a gentamicina; y así mismo, en *Escherichia coli*, una baja resistencia a ceftazidima/ avibactam en 20% (n= 2) y gentamicina en 10% (n= 1).

En la Tabla 5 se aprecia una baja sensibilidad antibiótica en la gran mayoría de especies resistentes a carbapenémicos; sin embargo, en *Klebsiella pneumoniae* se aprecia una sensibilidad de 87% (n= 243) a tigeciclina, 77% (n= 216) a ceftazidima/ avibactam y 63% (n= 175) a colistina; en *Pseudomonas aeruginosa* un 97% (n= 215) a colistina, y una baja sensibilidad descrita a ceftazidima/ avibactam de 14% (n= 31); en *Acinetobacter b. complex* se describe una sensibilidad baja a todos los antibióticos, incluyendo colistina (n= 37) y ceftazidima/ avibactam (n= 0), cabe destacar que no se realizaron pruebas de sensibilidad para ambos antibióticos en la inmensa mayoría de casos (89%, n= 289, 99%, n= 325, respectivamente, tal como se describe en la Tabla 6) con esta especie; así mismo, en la especie de *Escherichia coli*, la sensibilidad a tigeciclina fue del 80% (n= 8) y colistina del 60% (n= 6).

En la Tabla 6 se evidencia que no se hicieron pruebas de sensibilidad para colistina y ceftazidima avibactam en un porcentaje importante en especies como *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, así como para ciprofloxacino y levofloxacino en el caso de *Acinetobacter b. complex*. Por otro lado, se evidenciaron resultados de sensibilidad intermedia para gentamicina en *Pseudomonas aeruginosa* en 94% (n= 208), *Escherichia coli* en 80% (n= 8) y para amikacina en el caso de la especie de *Klebsiella pneumoniae* en 54% (n= 152). Finalmente se reportó un alto porcentaje de inducción de betalactamasas para el caso de piperacilina/ tazobactam en 64% (n= 141) en *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 7. Porcentaje de resistencia a antibióticos evaluados en bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según fenotipo de carbapenemasa

RESISTENCIA	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Colistina	Ceftazidima/ Avibactam	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Fosfomicina	Piperacilina/ tazobactam	Tigeciclina	Amikacina	Gentamicina	Ampicilina/ sulbactam	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Levofloxacino
Carbapenemasa																	
KPC (n = 263)	262 (99%)	261 (99%)	258 (98%)	21 (8%)	19 (7%)	241 (92%)	42 (16%)	260 (99%)	6 (2%)	111 (42%)	199 (76%)	258 (98%)	250 (95%)	260 (99%)	252 (96%)	262 (99%)	258 (98%)
OXA (n = 192)	191 (99%)	190 (99%)	1 (1%)	0	*0	185 (96%)	0	1 (1%)	0	170 (89%)	165 (86%)	159 (83%)	1 (1%)	108 (59%)	156 (81%)	53 (28%)	53 (28%)
MBL (n = 69)	69 (100%)	69 (100%)	7 (10%)	0	62 (90%)	7 (10%)	0	20 (29%)	0	52 (75%)	9 (13%)	8 (12%)	28 (41%)	66 (96%)	66 (96%)	65 (94%)	61 (88%)

Tabla 8. Porcentaje de sensibilidad a antibióticos evaluados en bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según fenotipo de carbapenemasa

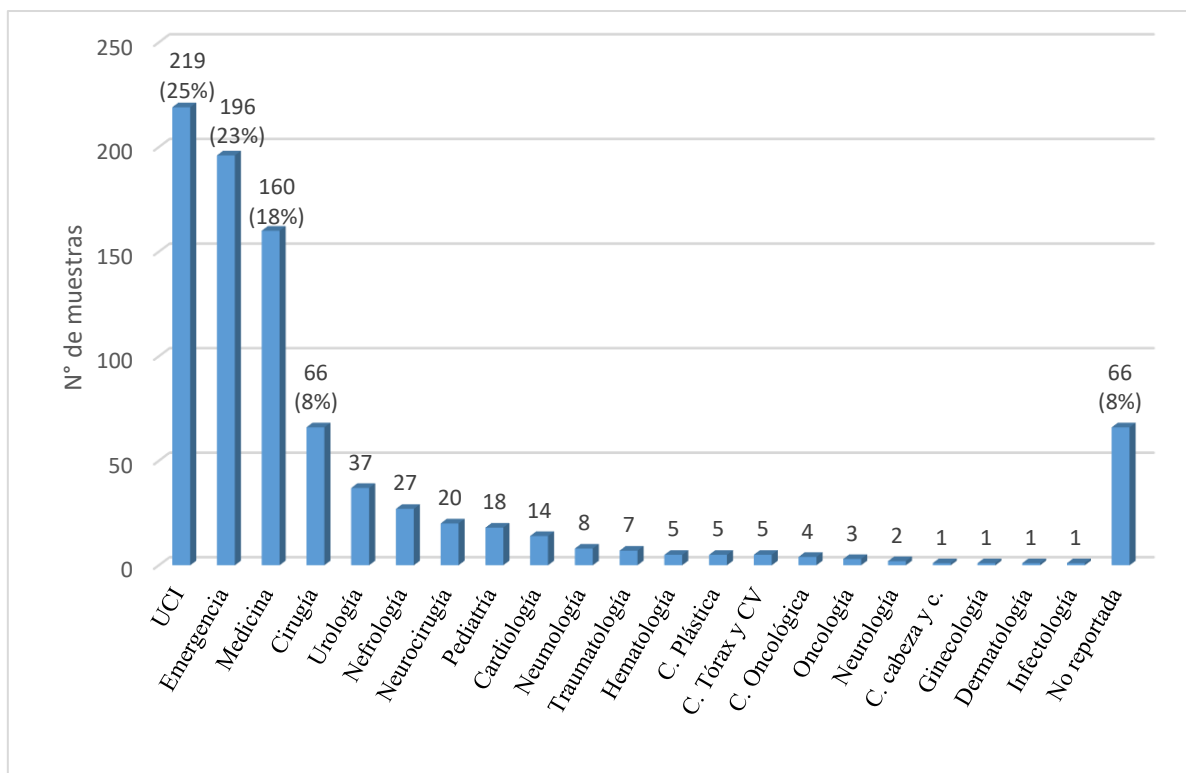
SENSIBILIDAD	Meropenem	Imipenem	Ertapenem	Colistina	Ceftazidima/ Avibactam	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Fosfomicina	Piperacilina/ tazobactam	Tigeciclina	Amikacina	Gentamicina	Ampicilina/ sulbactam	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Levofloxacino
Carbapenemasa																	
KPC (n = 263)	0	0	0	171 (65%)	217 (83%)	16 (6%)	134 (51%)	0	227 (86%)	9 (3%)	0	0	0	0	1 (1%)	0	2 (1%)
OXA (n = 192)	0	1 (1%)	0	35 (18%)	*1	6 (3%)	1 (1%)	0	1 (1%)	6 (3%)	3 (2%)	27 (14%)	0	35 (18%)	5 (3%)	2 (1%)	3 (2%)
MBL (n = 69)	0	0	0	62 (90%)	0	0	8 (12%)	0	7 (10%)	2 (3%)	0	0	**0	2 (3%)	0	0	1 (1%)

*La prueba de sensibilidad para ceftazidima avibactam para el fenotipo OXA se realizó solo en 1 muestra **Incluye betalactamasa inducible y sensibilidad intermedia

En la Tabla 7 se evidencia que hay un alto porcentaje de resistencia a diferentes grupos de antibióticos en las muestras donde se logró identificar el fenotipo de carbapenemasa, es así que se destaca que en aquellas muestras en las que, por el método de inmunocromatografía, fue positivo para KPC hay una resistencia del 8% (n= 21) a colistina, del 7% (n= 19) a ceftazidima/ avibactam y del 2% (n=6) a tigeciclina; mientras que para el fenotipo OXA, se halló una resistencia del 1% (n= 1) tanto para piperacilina/ tazobactam y aztreonam; y para las metalobetalactamasas (MBL), la resistencia a aztreonam fue del 41% (n= 28), 13% (n= 9) a gentamicina, 12% (n= 8) a ampicilina/ sulbactam y 10% (n= 7) a trimetoprim/ sulfametoxazol.

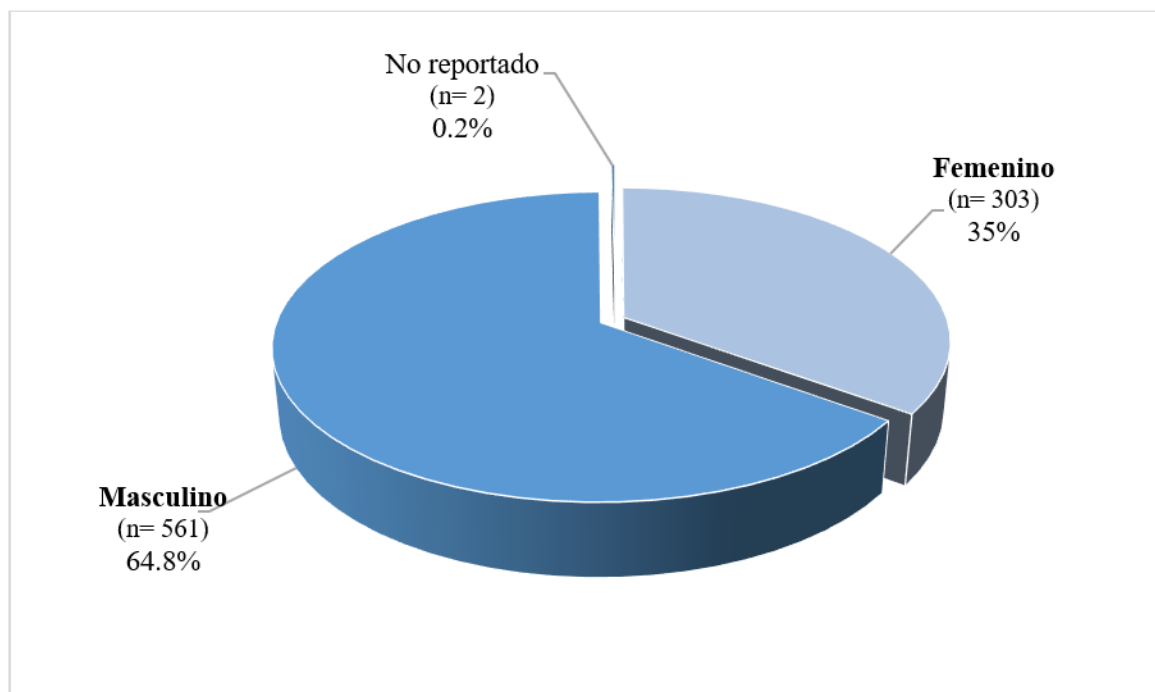
En la Tabla 8 se describe una baja sensibilidad antibiótica en la gran mayoría de muestras en las que se identificaron carbapenemasas; sin embargo, en aquellas en las que se identificó el fenotipo KPC se aprecia una sensibilidad de 86% (n= 227) a tigeciclina, 83% (n= 217) a ceftazidima/ avibactam y 65% (n= 171) a colistina; en los que se identificó OXA, un 18% (n= 35) tanto para colistina como para cefepime y cabe destacar que para ceftazidima/ avibactam la única muestra de las 192, a la que se le realizó prueba de sensibilidad, resultó sensible; además, en el caso de las muestras donde se identificó MBL, la sensibilidad a colistina fue del 90% (n = 62) y para aztreonam no se encontró ninguna muestra sensible, puesto que en la mayoría resultó betalactamasa inducible y sensibilidad intermedia.

Gráfico 5. Distribución de muestras positivas para bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según servicio hospitalario.



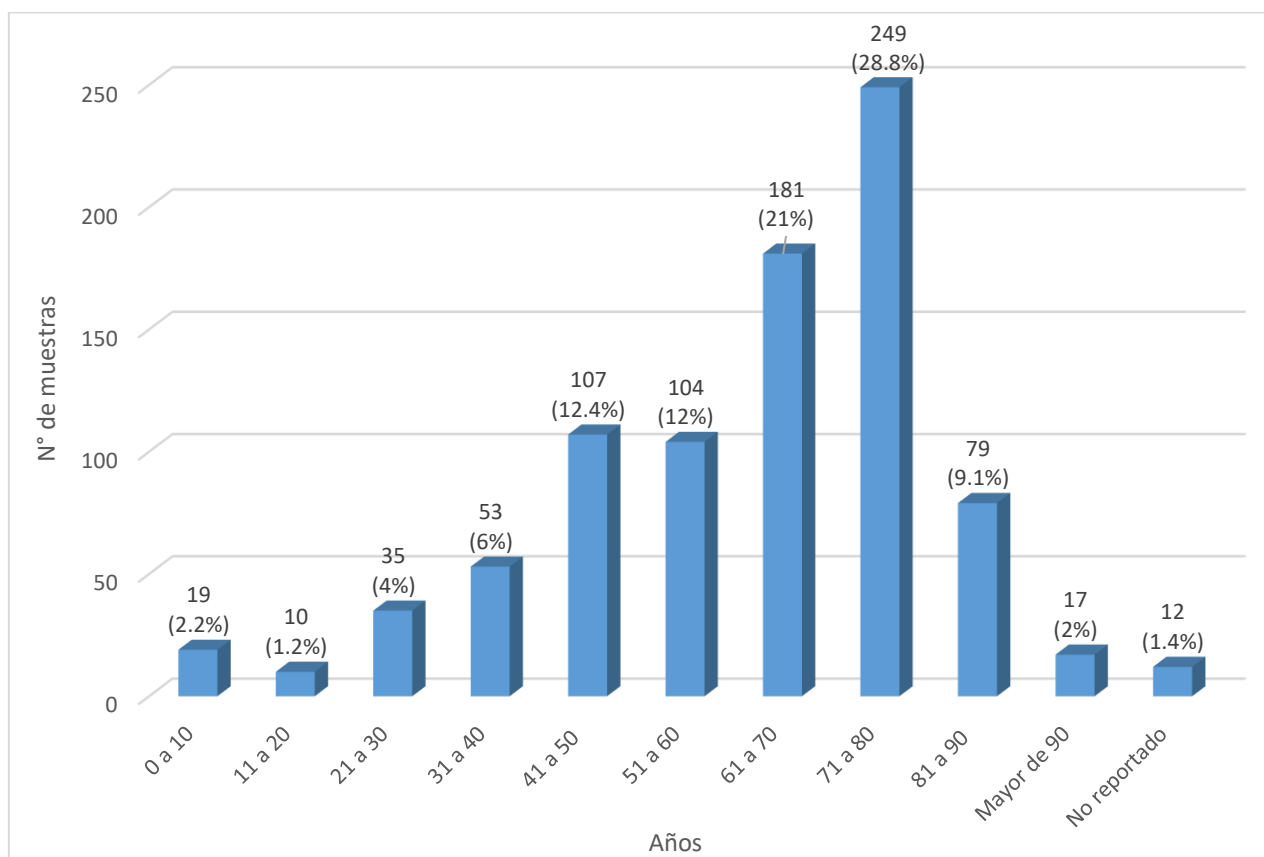
En el Gráfico 5 se muestra que de las 866 muestras donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, 219 (25%) de las muestras provenían del servicio de Cuidados Intensivos, 196 (23%) de Emergencia, 160 (18%) de Medicina Interna y 66 (8%) del servicio de Cirugía. Cabe destacar que 66 (8%) también es el número de muestras que no se pudo identificar el servicio de origen.

Gráfico 6. Distribución de muestras positivas para bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según el sexo.



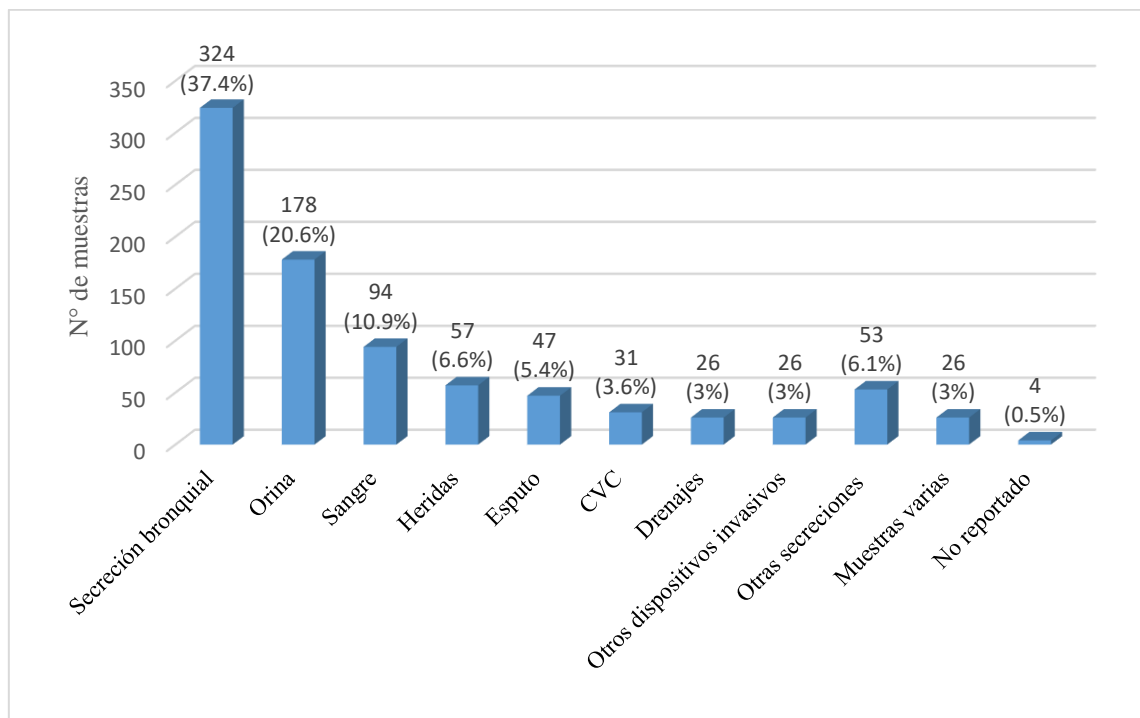
En el Gráfico 6 se evidencia que del total de muestras en donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, el 64.8% (n= 561) provenían de pacientes de sexo masculino, el 35% (n= 303) de pacientes de sexo femenino y en 2 (0.2%) casos, no se pudo identificar el sexo del paciente de origen.

Gráfico 7. Distribución de muestras positivas para bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según rango de edad.



En el Gráfico 7 se puede evidenciar que de las 866 muestras donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, 249 (28.8%) provenían de pacientes con rango de edad entre 71 a 80 años, 181 (21%) entre 61 a 70 años, 107 (12.4%) entre 41 a 50 años, 104 (12%) entre 51 a 60 años y en 12 (1.4%) casos no se pudo identificar la edad del paciente de origen.

Gráfico 8. Distribución de muestras positivas para bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos según tipo de muestra.



Otros dispositivos invasivos: dispositivos de alto flujo, derivación ventricular externa y tubo endotraqueal.

Otras secreciones: biliar, heces, faríngea, fístula, ostomías, hueso, LCR, peritoneal, pleural.

En el Gráfico 8 se describe que de las todas las muestras donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, se evidencia que 324 (37.4%) de las muestras eran de secreción bronquial, 178 (20.6%) de orina, 94 (10.9%) de sangre, 57 (6.6%) de muestras de secreción de heridas, 53 (6.4%) de otras secreciones, 47 (5.4%) de esputo, 31 (3.6%) de catéter venoso central, 26 (3%) de drenajes, otros dispositivos invasivos y muestras varias, además solo en 4 (0.5%) muestras no se reportó el tipo de muestra.



CAPITULO IV DISCUSIÓN

Según la alerta epidemiológica de la OPS del 2021, las bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos están incrementado en forma alarmante en los últimos años (1). Este estudio presenta información relevante que contribuye a la epidemiología de estas bacterias a nivel de Arequipa, puesto que se realizó en el Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo, que es un hospital de referencia nivel IV de EsSalud, en el periodo de julio del 2023 a junio del 2024, lo cual puede ofrecer una base para la optimización de políticas locales efectivas dirigidas a la disminución y control de estas bacterias gram negativas multirresistentes.

En este estudio se evidenció que, de un total de 6194 muestras, en 5011 (80.9%) se identificaron bacterias gram negativas, seguido por gram positivos (18.4%) y hongos como *Candida spp* (0.7%), resultando en una prevalencia mayor a la encontrada en otros estudios como el de Krapp F, et al. (8) donde las bacterias gram negativas representaron el 41,9 % de los patógenos aislados, siguiéndole en frecuencia *Staphylococcus aureus* en el 19,6 % y *Candida spp.* en el 10,1 %. Así mismo, en este estudio, dentro de los gérmenes gram negativos más frecuentemente aislados, estuvieron *Escherichia coli* (56.9%) y *Klebsiella pneumoniae* (14.9%), resultados similares a los encontrados por Haji SH, et al. (40) donde *Escherichia coli* representó el 49.4% y *Klebsiella spp* el 23.20%.

Respecto a aquellas bacterias en las que se evidenció resistencia a uno o más carbapenémicos como meropenem, imipenem o ertapenem, fueron un total de 866, dando así una prevalencia del 17,2%; dato que guarda concordancia con los resultados de Krapp F, et al. (8) realizado en 15 hospitales en todo el Perú en el periodo de julio del 2017 a octubre del 2019, donde la resistencia a carbapenémicos fue del 16,5%, y de Elrahem AA, et al. (41) donde hallaron una prevalencia de 20% de este tipo de bacterias en hospitales de Egipto en 2019; pero menor que en el metaanálisis de Sisay A, et al. (42), donde el 30.34% presentaba resistencia a carbapenémicos, resultados más elevados probablemente porque la población de estudio estaba conformada por neonatos con sospecha de sepsis en hospitales de África.

Entre los gérmenes resistentes a carbapenémicos aislados, el más frecuente fue *Acinetobacter b. complex* (37.6 %), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (32.3 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (25.5 %), a diferencia del estudio de Castro MG, et al (43). donde el germen resistente aislado más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (74.7%), seguido por *Serratia spp.* (13,5%). Igual Elrahem AA, et al (41). describe que, en los hospitales de Egipto, se aisló en su mayoría gérmenes como *Klebsiella pneumoniae* (33.3%) y *Escherichia*

coli (26.7%), ambos estudios sin resultados para *Acinetobacter b. complex*; a diferencia de Abu Hammour K, et al. (44) donde menciona que las especies resistentes a carbapenémicos más comunes fueron *Klebsiella pneumoniae* (42.7%), *Acinetobacter baumannii* (35.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (15.6%); y Haji SH, et al. (40) también evidencia que *Acinetobacter baumannii* predominaba, seguido por *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*.

Así mismo, el presente estudio reveló que de todas las muestras donde se identificó resistencia a carbapenémicos, en el 61% se demostró algún fenotipo de carbapenemasa a través del método de inmunocromatografía, evidenciando que la producción de carbapenemasa fue el más frecuente mecanismo de resistencia en el estudio, a pesar de que dicha prueba no se realizó en 37% de los casos. Siendo el resto posiblemente causado o no por otro mecanismo de resistencia. Este resultado guarda correlación con el hallazgo de Abanto Díaz C, et al. (37) donde el 49.5% de las muestras resultaron positivas al Test de Hodge modificado, como productores de carbapenemasas; y Haji SH, et al. (40) muestra que el 59% de sus muestras fueron positivas a la prueba Carba plus.

En cuanto al fenotipo de carbapenemasa más común hallado, fue KPC (50.2%), seguido por OXA (36.6%) y finalmente MBL (13.2%); resultados similares a los de Castro MG, et al. (43) donde los mecanismos de resistencia fueron KPC (61,2%) y MBL (38,8%); en el caso de Haji SH, et al. la carbapenemasa de tipo OXA predominó al ser el 46%, seguido por KPC en 30% y MLB en 27%. El presente estudio revela un incremento en la identificación del fenotipo KPC, puesto que en el estudio de Sacsquispe-Contreras R y Bailón-Calderón (35), que describe datos sobre las carbapenemasas en Perú del 2013 a 2017, donde participaron 12 hospitales del país, incluido Arequipa, KPC fue identificado solo en el 31.3% de los casos, siendo el resto metalocarbapenemasas como NMD e IMP.

Así mismo, en este estudio se muestra que la mayor prevalencia de carbapenemasas se identificó en el germen *Klebsiella pneumoniae* (50.6%), seguida por *Acinetobacter b. complex* (36.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12.4%); al igual que en el estudio de Elrahem AA, et al, donde también predominaba *Klebsiella pneumoniae* (33.3%), mientras que en el de Haji SH, et al. (40) se encuentra en segundo lugar (23%), después de *E. coli* (30.7%), y antes de *Acinetobacter baumannii* (16.9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12.3%).

Respecto al fenotipo de carbapenemasa más identificado según germen aislado, el presente estudio evidenció que en *Klebsiella pneumoniae* predominaba KPC (97.4%), en *Acinetobacter b. complex* el tipo OXA (99.5%) y en *Pseudomonas aeruginosa* las metalcarbapenemasas (92.4%), las cuales en su mayoría no se pudieron subtipificar, pero el fenotipo IMP y VIM se identificaron en 15.4% y 10.8%, respectivamente, de los casos; guardando relación con el estudio de Haji SH, et al. (40) donde en *Klebsiella pneumoniae* predominaban el tipo KPC y MBL, en *Acinetobacter b. complex*, OXA y MBL, y en *Pseudomonas aeruginosa* OXA, mientras que en el estudio de Sacsquispe-Contreras R y Bailón-Calderón (35) en *Klebsiella pneumoniae* predominaba el tipo NMD (67.5%) y luego KPC (31.3%); comparado con este estudio donde solo se halló un caso de NMD en este germen.

Por otro lado, en 5 muestras que corresponden al 1% de todas las muestras estudiadas se evidenció la presencia simultánea de dos fenotipos de carbapenemasas (KPC y NMD) en *Klebsiella pneumoniae*, lo cual tiene una implicancia clínica de mayor gravedad por la dificultad para el tratamiento de estos gérmenes. En otros estudios se ha reportado triple o hasta cuádruple positividad para carbapenemasas, sobretudo en muestras de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, tal como se describe en el estudio de Elrahem AA, et al. (41), donde hubo 6 casos de doble positividad, 3 de triple y 2 de cuádruple. Cada vez se ven más casos de coproducción enzimática, como en el estudio de Castro MG, et al. (43) donde se describen los dos primeros microorganismos doble productores de carbapenemasas en Santa Fe, Argentina, en el 2021. Estos datos podrían aumentar en el futuro, puesto que, desde el 2021, la alerta epidemiológica de la OPS (1) ya estuvo advirtiendo que, en diversos países de Latinoamérica, como Argentina, Uruguay y Ecuador los aislamientos de bacterias coproductoras de carbapenemasas están en aumento, sobretudo destacando la coproducción de KPC y NDM en *Klebsiella pneumoniae*, y de KPC y OXA-48 en *Escherichia coli*.

Respecto a la prevalencia de resistencia antibiótica en gram negativos resistentes a carbapenémicos, *Acinetobacter b. complex*, el más prevalente de este grupo, presenta una alta resistencia y baja sensibilidad a los diferentes grupos de antibióticos, pero es de destacar que en los casos en los que se realizó prueba de sensibilidad para colistina todos arrojaron como resultado sensible (n= 37, 100%), no siendo así para el resto de antibióticos, incluyendo ampicilina sulbactam, quinolonas y aminoglucósidos; por otro lado, a ceftazidima/ avibactam no se le realizó prueba de sensibilidad excepto a una cepa, la cual

mostró como resultado resistente. *Klebsiella pneumoniae*, que es el germen con mayor prevalencia de carbapenemasas, tiene una baja resistencia y buena sensibilidad a ceftazidima/ avibactam, colistina y tigeciclina; no obstante, lamentablemente se han encontrado cepas resistentes a ceftazidima/ avibactam (6%), que es uno de los antibióticos betalactámicos con inhibidor de betalactamasa de nueva generación, disminuyendo las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones con esta cepa, resultados que pueden ser explicados por la aparición de mutaciones en los genes de KPC tal como describe Poirel L, et al (45). donde se ha observado que variaciones de la carbapenemasa tipo KPC, como la KPC-50 disminuye la sensibilidad a avibactam. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, se encontró una alta resistencia a los diferentes grupos de antibióticos como ceftazidima/ avibactam, piperacilina/ tazobactam, quinolonas y aminoglucósidos, pero una buena sensibilidad a colistina (97%), convirtiéndose en una buena opción terapéutica para este subgrupo de bacterias multidrogorresistentes.

Además, en este estudio, se evidenció que la gran mayoría de muestras con gérmenes resistentes a carbapenémicos del Hospital CASE provenían de los servicios: Cuidados Intensivos (25%), Emergencia (23%) y Medicina Interna (18%), llamando la atención que en emergencia exista una alta prevalencia de estas cepas multirresistentes, lo que podría explicarse entre otros factores por la existencia de áreas como Unidad de Cuidados Especiales (UCE) y áreas con estancia hospitalaria prolongada, que generan condiciones similares a la de otras áreas críticas, generando factores como los descritos por Palacios-Baena ZR, et al. (46) donde el uso previo de antibióticos, en particular el uso de carbapenémicos, estancia previa en unidad de cuidados intensivos, el uso de dispositivos invasivos como ventilación mecánica, diálisis, catéter y larga estancia hospitalaria.

En cuanto a los resultados epidemiológicos de los pacientes cuyas muestras fueron estudiadas, se identificó que el 64.8% de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos provenían de pacientes de sexo masculino y el 35%, de sexo femenino. Mientras que el mayor rango de edad era entre los 61 a 80 años (49.8%); información que concuerda con Kadel S, et al. (47); donde la mayor cantidad de muestras provenían de hombres (54%), en comparación a las de las mujeres (46%), así mismo, la mayoría de ellos tenían entre 60 a 79 años.

Respecto a los tipos de muestra de los cuales se identificaron gérmenes gram negativos resistentes a carbapenemasas, en un 37.4% pertenecían a secreción bronquial, 20.6% a orina, 10.9% a sangre y 6.6% de heridas. Resultados que guardan correlación con múltiples estudios como el de Rajni E, et al. (33), donde la mayor cantidad de aislamientos resistentes se obtuvo de muestras de orina (35 %), seguido de hisopados de heridas (21%) y sangre (21 %). Así como Reyes J, et al, que describe que al estudiar infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemasas, 62% eran respiratorias, 15% urinarias, 12% del torrente sanguíneo y 11% de heridas. De igual forma en el estudio de Castro MG, et al (43). la mayoría de los aislamientos provinieron de materiales respiratorios (27,6%) y hemocultivos (24,4%), seguido por urocultivos (15,8%) y cultivo de punta de catéter (13,8%).

Debe mencionarse que este estudio tiene como limitación que en las pruebas de detección y tipificación de carbapenemasas no se utilizó el Blue Carba Test en todas las cepas aisladas, aunque sí la prueba de inmunocromatografía (NG TEST®/ CARBA-5) en la mayoría de dichas cepas; prueba que tiene una sensibilidad y especificidad del 100% en la fenotipificación de carbapenemasas como KPC, NDM, IMP, VIM y OXA; sin embargo, no se hicieron pruebas de genotipificación a través del uso de PCR (reacción en cadena de polimerasa) por lo que algunos resultados negativos podría haber correspondido a falsos negativos, subestimando la presencia de estas carbapenemasas; teniendo en cuenta también que, a un porcentaje de cepas aisladas resistentes a carbapenémicos, no se le realizó ninguna prueba de detección de carbapenemasas (37%). Pero, por otro lado, se cumplió con el objetivo del estudio de determinar el porcentaje de cepas de gérmenes gram negativos resistentes a carbapenémicos (17.2%), y en este grupo de bacterias se apreció una alta prevalencia de carbapenemasas (61%).

Finalmente, esta investigación sirve como aporte para la valoración del panorama epidemiológico de este hospital de referencia a nivel regional, donde en el mapa microbiológico hospitalario se aprecia una elevada prevalencia de gérmenes multirresistentes que requieren una atención priorizada para la toma de medidas adecuadas en identificación, aislamiento de casos, prevención de brotes hospitalarios y adecuado enfoque terapéutico antimicrobiano. Así mismo, el presente estudio puede servir como base para futuras investigaciones de detección de gérmenes multidrogoresistentes, mecanismos de resistencia antimicrobiana y elaboración del mapa microbiológico hospitalario.



CAPITULO V

CONCLUSIONES

PRIMERA: La prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos fue del 17.2% y las especies bacterianas más frecuentes fueron *Acinetobacter baumannii* complex (37.6 %), *Klebsiella pneumoniae* (32.3 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (25.5 %).

SEGUNDA: La presencia de carbapenemasas en las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos a través del método de Blue Carba test y/o inmunocromatografía fue del 63%. Los fenotipos evidenciados fueron de tipo KPC (50.2%) en su mayoría en *Klebsiella pneumoniae*, OXA (36.6%) en *Acinetobacter baumannii* complex y MBL (13.2%) en *Pseudomonas aeruginosa*.

TERCERA: El perfil de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el HNCASE durante el período de estudio, mostró que ceftazidima/ avibactam, colistina y tigeciclina pueden ser opciones de tratamiento para *Klebsiella pneumoniae*, y colistina para *Acinetobacter b* complex y *Pseudomonas aeruginosa*.

CUARTA: Los servicios hospitalarios con mayor número de muestras de bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos fueron Cuidados Intensivos (25%), Emergencia (23%) y Medicina Interna (18%).

QUINTA: El sexo más prevalente de los pacientes en cuyas muestras se identificaron bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en el periodo de estudio, fue el masculino (64.8%) y el rango de edad más prevalente fue de 61 a 80 años (49.8%).

SEXTA: Los tipos de muestra más frecuentes en donde se identificaron bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en el HNCASE durante el período de estudio, fueron secreción bronquial (37.4%), orina (20.6%) y sangre (10.9%).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda que el uso de antibióticos de amplio espectro como carbapenémicos y otros, se efectúe en forma racional, para disminuir la prevalencia de cepas multidrogorresistentes; en ese sentido, se sugiere potenciar el Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) del hospital.
- Se sugiere una mayor vigilancia epidemiológica enfocándose en la detección, aislamiento, seguimiento y prevención de contactos, para disminuir la incidencia y prevalencia de infecciones por gram negativos resistentes a carbapenémicos.
- Se recomienda optimizar los recursos necesarios para la detección de gérmenes multidrogorresistentes, manteniendo las pruebas de laboratorio ya existentes, para la identificación y tipificación de estos gérmenes; y así mismo, evaluar la posibilidad de implementar pruebas de detección genotípica para una identificación más precisa.
- Se sugiere insistir en la toma adecuada y oportuna de muestras representativas de las infecciones intrahospitalarias en el HNCASE, en todos los servicios hospitalarios en las que estas se presenten.
- Se recomienda elaborar mapas microbiológicos actualizados para cada servicio hospitalario del HNCASE, para el tratamiento adecuado de infecciones intrahospitalarias, especialmente en lo referente al uso óptimo de antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

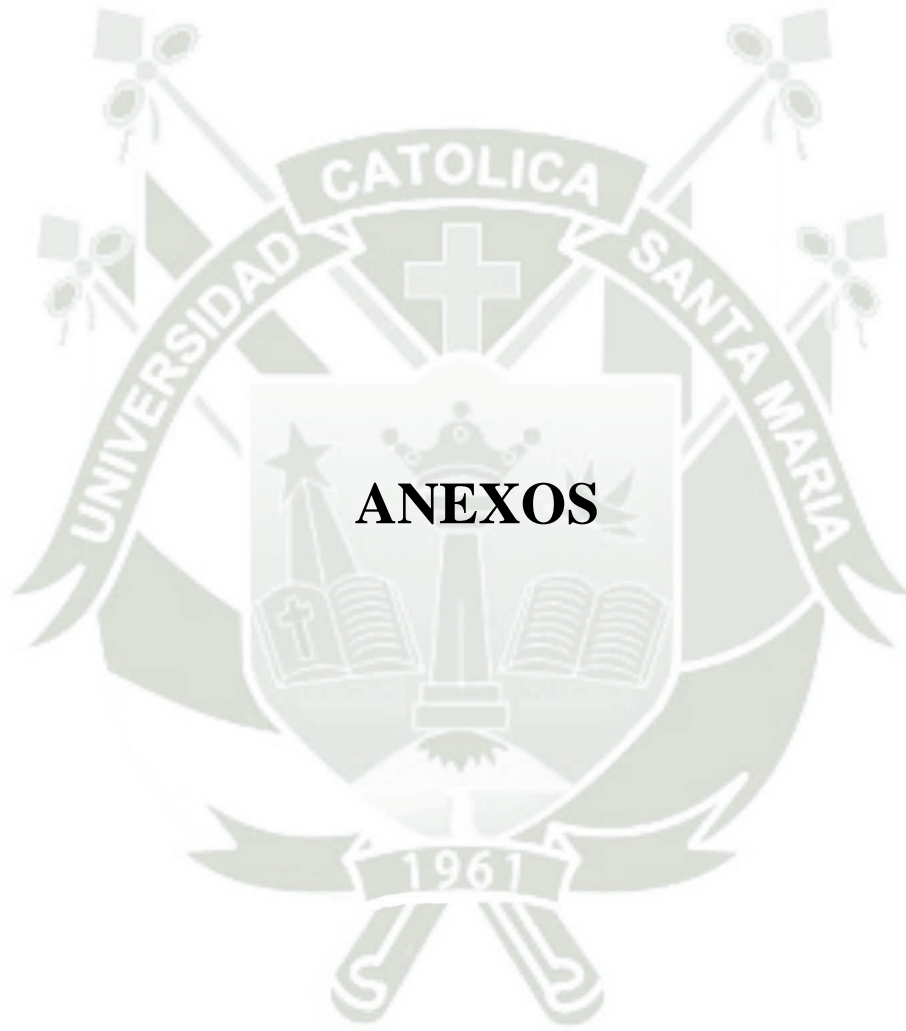
1. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial [Internet]. OPS/OMS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
2. Tsachouridou O, Pilalas D, Nanoudis S, Antoniou A, Bakaimi I, Chrysanthidis T, Markakis K, Kassomenaki A, Mantzana P, Protonotariou E, Skoura L, Metallidis S. Mortality due to multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in an endemic region: No better than a toss of a coin. *Microorganisms*. 2023 Jun 30;11(7):1711.
3. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta, Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe. 22 de octubre 2021, Washington, D.C. OPS/OMS. 2021
4. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e61
5. Quispe-Pari F, KongParavicino C, Eguiluz M, Hurtado-Alegre J, Acosta J. Prevalencia de bacterias multidrogoresistentes en un hospital público ubicado en la sierra del Perú. *An Fac med*. 2023; 84(2):177-185.
6. Paudel R, Shrestha E, Chapagain B, Tiwari BR. Carbapenemase producing Gram negative bacteria: Review of resistance and detection methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;110:116370
7. Calvo Bernal B, López Rus MÁ. Estado actual de la resistencia a carbapenemes: epidemiología y aspectos microbiológicos. *Actual Med*. 2022;107(816):110-116.
8. Krapp F, García C, Hinostroza N, Astocondor L, Rondon CR, Ingelbeen B, et al. Prevalence of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria Bloodstream Infections in Peru and Associated Outcomes: VIRAPERU Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;109(5):1095-1106.
9. Daoud Z and Dropa M (2023) Editorial: The global threat of carbapenem-resistant gram-negative bacteria, volume II. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 13:1196488.

10. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
11. Manobanda Nata CI, Jaramillo Ruales EK. Acinetobacter baumannii complex resistente a los carbapenémicos una revisión en Latinoamérica. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;3:479
12. Prat Miranda S. Recomendaciones para detección de carbapenemasas en Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2018.
13. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. Antibiotics. 2023; 12(11):1590.
14. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2020). Medical Microbiology. 9th Edition. Elsevier
15. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>
16. Li Q, Zhou X, Yang R, Shen X, Li G, Zhang C, Li P, Li S, Xie J, Yang Y. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) in ICUs: resistance genes, therapeutics, and prevention – a comprehensive review. J Infect Chemother. 2020;26(11):1071-1080.
17. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: A review. Microorganisms. 2017;5(4):16.
18. Pittet D., et al. "Epidemiology of Gram-negative infections and their resistance mechanisms." J Hosp Infect. 2018
19. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2019;25(8):1009-1017.
20. Halawa EM, Fadel M, Al-Rabia MW, Behairy A, Nouh NA, Abdo M, Olga R, Fericean L, Atwa AM, El-Nablaway M and Abdeen A (2024) Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. Front. Pharmacol. 14:1305294.
21. Tamma, P. D., et al. "Carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and enduring challenges." Clin Infect Dis. 2022

22. Patel, J. B., et al. "Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Prevalence, mechanisms, and global perspectives." *J Clin Microbiol.* 2020
23. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, Wilson K, McCool R, Longshaw C. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):572-578.
24. Cheng J, Zhao D, Ma X and Li J (2023) Molecular epidemiology, risk factors, and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a tertiary hospital in eastern China: for a retrospective study conducted over 4 years. *Front. Microbiol.* 14:1223138.
25. Wang H, Tian F, Wang X, Zhao M, Gao R, Cui X. Analysis of Risk Factors for Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Construction of Nomogram Model: A Large Case-Control and Cohort Study from Shanxi, China. *Infect Drug Resist.* 2023;16:7351-7363
26. Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:823684.
27. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):609-616.
28. Wu Y, Jiang T, He X, Shao J, Wu C, Mao W, et al. Global phylogeography and genomic epidemiology of carbapenem-resistant blaOXA-232-carrying *Klebsiella pneumoniae* sequence type 15 lineage. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(11):2246-2256.
29. Venne DM, Hartley DM, Malchione MD, et al. Review and analysis of the overlapping threats of carbapenem and polymyxin resistant *E. coli* and *Klebsiella* in Africa. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12:29.
30. Echegorry M, Marchetti P, Sanchez C, Olivieri L, Faccone D, Martino F, et al. National multicenter study on the prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the post-COVID-19 era in Argentina: The RECAPT-AR study. *Antibiotics.* 2024;13(12):1139.
31. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):1290-1297.

32. Acevedo-Cepeda D, Chaparro-Lozano D, Serrato-Ladino KN, Rincón-Riveros A. Nuevos inhibidores de betalactamasas, actualidad y aplicación en la práctica. *Hechos Microbiol.* 2021;12(1).
33. Rajni E, Duggal S, Gajjar D, Sharma R, Garg V, Khatri PK. First report of Molecular Epidemiology of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae from a Tertiary Level Hospital in Rajasthan, Western India. *J Med Sci Health.* 2022;8(3):200-208.
34. Reyes J, Komarow L, Chen L, Ge L, Hanson BM, Cober E, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2023;4(3):e203-e212.
35. Sacsquispe-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.* 2017;35(2):259-64.
36. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, PampaEspinoza L, Yagui-Moscoso MJA. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(1):113- 8
37. Abanto Díaz CE, González Cabeza JG, Castillo Diestra K. Bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos productores de carbapenemasas aislados de pacientes del Hospital Belén de Trujillo. *Rev Investig Científica REBIOL.* 2022;42(2):147-159.
38. Solis Rojas, R. Perfil microbiológico y resistencia antibiótica de cultivos de catéteres venosos centrales del HNCASE entre los años 2017-2019 [Tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2020.
39. Choque Diaz, J. Perfil microbiológico y resistencia antibiótica de los urocultivos en pacientes ambulatorios de emergencia del hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, de junio a diciembre del 2019 [Tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2020.
40. Haji SH, Aka STH, Ali FA. Prevalence and characterisation of carbapenemase encoding genes in multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *PLoS One.* 2021;16(11):e0259005.
41. Elrahem AA, El-Mashad N, Elshaer M, Ramadan H, Damiani G, Bahgat M, et al. Carbapenem resistance in Gram-negative bacteria: A hospital-based study in Egypt. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(2):285.)

42. Sisay A, Asmare Z, Kumie G, Gashaw Y, Getachew E, Ashagre A, et al. Prevalence of carbapenem-resistant gram-negative bacteria among neonates suspected for sepsis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):838.
43. Castro MG, Gómez Colussi AF, Muñoz Cena GR, Ubierno LI, Vicino M, Dotti V, et al. Enterobacteriales resistentes a carbapenemes: estudio epidemiológico de aislamientos en un hospital público de Santa Fe. *Actual SIDA Infectol.* 2023;31(112):36-43
44. Abu Hammour K, Abu-Farha R, Itani R, Karout S, Allan A, Manaseer Q, et al. The prevalence of Carbapenem Resistance Gram-negative pathogens in a Tertiary Teaching Hospital in Jordan. *BMC Infect Dis.* 2023;23:634.
45. Poirel L, Vuillemin X, Juhas M, Masseron A, Bechtel-Grosch U, Tiziani S, et al. KPC-50 confers resistance to ceftazidime-avibactam associated with reduced carbapenemase activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8):e00321-20.
46. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):228-235.
47. Kadel S, Bilolikar AK, Eswaran SP, Krishnaveni M, Fatima R, Sahu S. Detection of carbapenemase production in gram-negative bacilli in medical and surgical intensive care unit patients in a tertiary care hospital. *J Med Sci Res.* 2023;11(4):301-309.



ANEXOS

1. Autorización para el desarrollo del proyecto en el HNCASE



Firmado digitalmente por
FLORES VELARDE Remmy Ronald FAU
20131257750 hard
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 04.02.2025 21:34:48 0500

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

NOTA N° 000006-UCID-GRAAR-ESSALUD-2025

Arequipa, 04 de Febrero del 2025

Señor

JUAN ZUÑIGA RODRIGUEZ

JEFE DE UNIDAD DE UNIDAD DE CAPACITACION INVESTIGACION Y DOCENCIA - GRAAR

Asunto: APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

Expediente: 0343120250000024.

Presente. –

Es grato dirigirme a usted, con un saludo cordial y en atención al asunto comunicarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Red Asistencial Arequipa - EsSalud, ha evaluado y APROBADO el siguiente Proyecto de Investigación:

PREVALENCIA DE BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA, JULIO 2023- JUNIO 2024

Presentado por **JANICE FAJARDO GALLEGOS** estudiante de la Facultad de Medicina Humana, de la Universidad Católica de Santa María, como investigador principal. Cualquier cambio en el proyecto, debe ser comunicado al CIEI antes de ser aplicado. El proyecto mencionado, califica para evaluación expedita, por cumplir los requisitos según el Manual de Procedimientos del CIEI.

Asimismo, el autor se compromete a respetar la CONFIDENCIALIDAD de la información.

Todo trabajo de investigación debe contar con la filiación de ESSALUD, para efectos de publicación.

Para la ejecución del proyecto, deberá contar con el documento de aprobación de la Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia .

Por lo expuesto, se decide la aprobación, teniendo una validez de un año a partir de la fecha.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Firmado digitalmente por

REMMY RONALD FLORES VELARDE

PRESIDENTE DEL COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA EN INVESTIGACION
Red Asistencial Arequipa – ESSALUD

RRFV/gmvmdc

Esta es una copia autenticada imprimible de un documento electrónico archivado por ESSALUD, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 del D.S. 070-2013- PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM.

www.gob.pe/essalud | Jr. Domingo Cueto N.° 120
Jesús María
Lima 11 – Perú
Tel.: 265 – 6000 / 265 - 7000



