

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Humana



DIFERENCIA EN LOS PERFILES DE RESISTENCIA A COLISTINA EN CEPAS DE *ACINETOBACTER SP.* Y *PSEUDOMONAS SP.* EN INFECCIONES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS A. SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA 2019

Trabajo Académico presentado por la Médico
Cirujana:

Cruz Apaza, Mari Luz

Para optar el Título de Segunda Especialidad en:
Medicina Interna

Asesor:

Dr. Linares Morante, Luis Fernando

Arequipa - Perú
2019

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "DIFERENCIA EN LOS PERFILES DE RESISTENCIA A COLISTINA EN CEPAS DE ACINOBACTER SP. Y PSEUDOMONAS SP. EN INFECCIONES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS A. SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA 2019-2020", presentado por el(la) Residente:

M.C. MARI LUZ CRUZ APAZA

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en MEDICINA INTERNA.

De acuerdo a Decreto No. 013-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

APROBADO (Veinte)

OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019 26 junio 2019



Dra. LILY MONTESINOS VALENCIA

Dra. LILY MONTESINOS VALENCIA
Médico Internista - Nefróloga
C.O.P. 19200 RNE 11108

RESUMEN

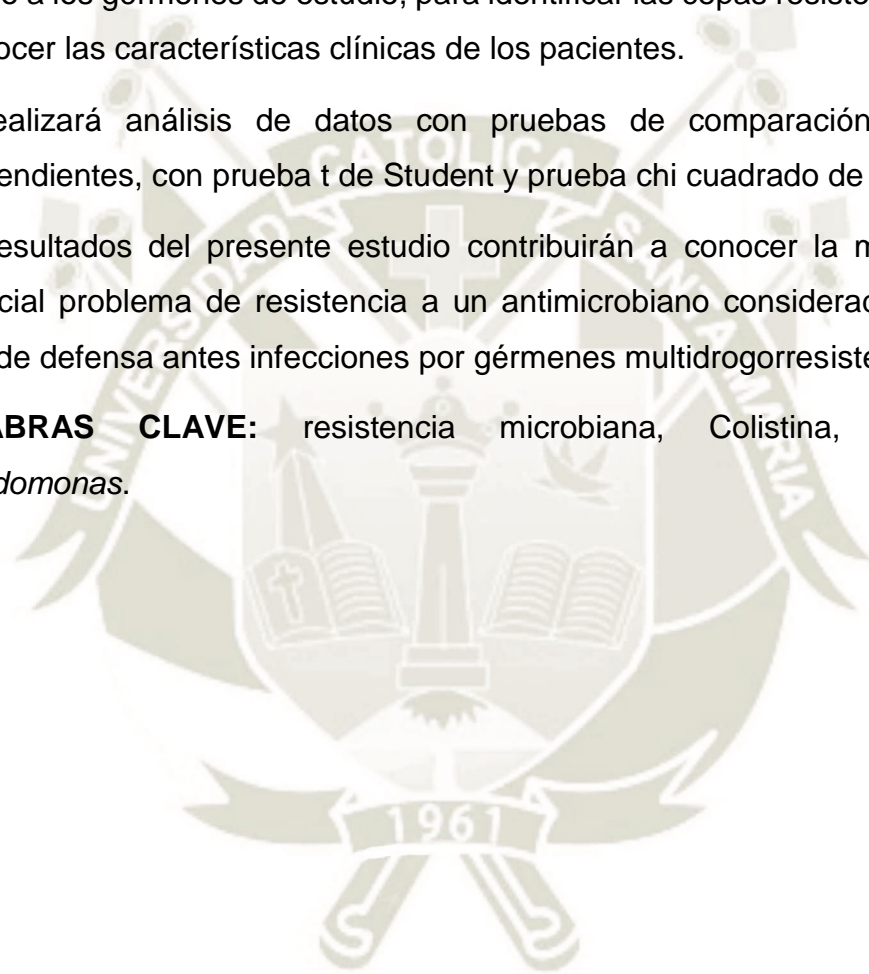
El presente estudio busca establecer diferencias en los perfiles de resistencia a colistina en cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. en infecciones de pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2019.

Se realizará una búsqueda de los resultados de cultivos clínicos en los que se haya aislado a los gérmenes de estudio, para identificar las cepas resistentes a colistina, y conocer las características clínicas de los pacientes.

Se realizará análisis de datos con pruebas de comparación entre grupos independientes, con prueba t de Student y prueba chi cuadrado de Pearson.

Los resultados del presente estudio contribuirán a conocer la magnitud de un potencial problema de resistencia a un antimicrobiano considerado como última línea de defensa antes infecciones por gérmenes multidrogosresistentes.

PALABRAS CLAVE: resistencia microbiana, Colistina, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*.



ABSTRACT

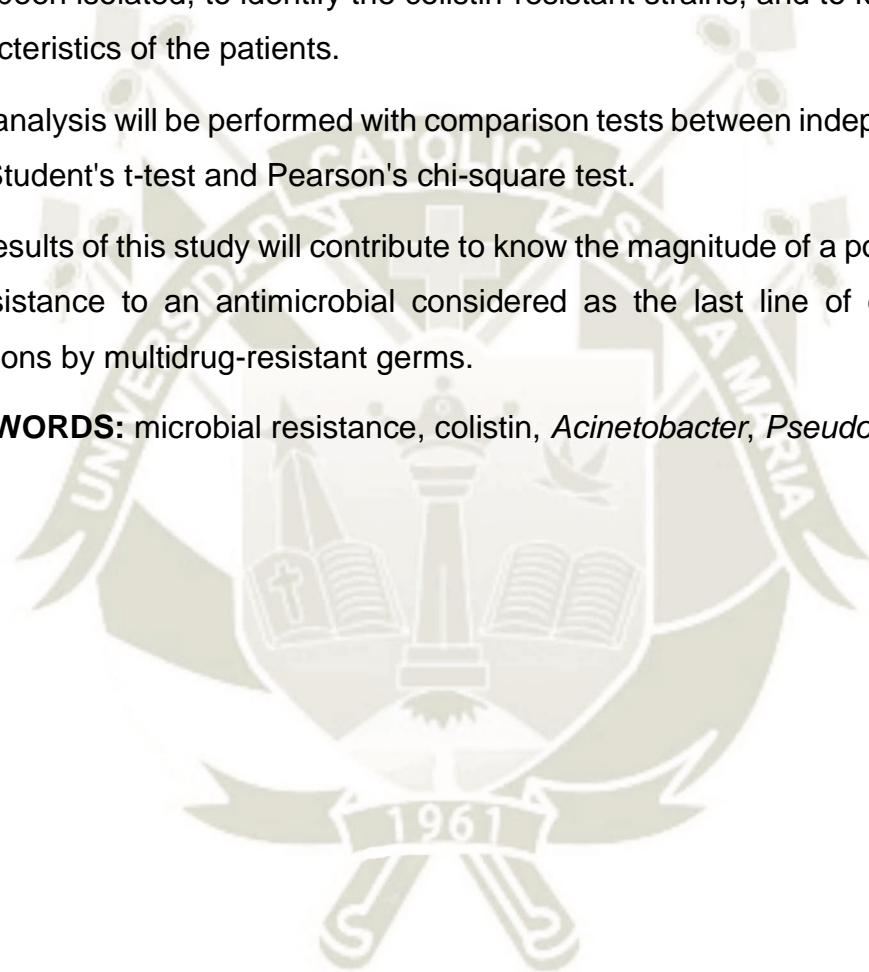
The present study seeks to establish differences in the profiles of resistance to colistin in strains of *Acinetobacter* sp and *Pseudomonas* sp. in infections of hospitalized patients in the Internal Medicine Service of the Carlos A. Seguí Escobedo National Hospital, Arequipa 2019

A search will be made of the results of clinical cultures in which the study germs have been isolated, to identify the colistin-resistant strains, and to know the clinical characteristics of the patients.

Data analysis will be performed with comparison tests between independent groups, with Student's t-test and Pearson's chi-square test.

The results of this study will contribute to know the magnitude of a potential problem of resistance to an antimicrobial considered as the last line of defense before infections by multidrug-resistant germs.

KEY WORDS: microbial resistance, colistin, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*.



INTRODUCCIÓN

Las infecciones hospitalarias son un problema creciente debido a la aparición de cepas resistentes a antimicrobianos, y cobra mayor importancia la aparición en los últimos años de cepas multirresistentes, es decir, con capacidad de resistir a tres o más antibióticos a la vez.

La aparición de este fenómeno limita en forma progresiva la posibilidad de emplear antibióticos de uso frecuente, lo que produce no solo un incremento en la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas, sino también el aumento de costos derivados por mayor tiempo de hospitalización o la necesidad de tratamientos de soporte para sepsis y el uso de antibióticos de mucho mayor costo.

Además de disminuir el arsenal terapéutico, la resistencia antibiótica pone en el tapete el serio problema del mal uso de los antimicrobianos, tanto por malas prácticas de prescripción, su uso en la industria agropecuaria, y por los mecanismos intrínsecos de muchos gérmenes en la transmisión de genes de resistencia.

Por tal motivo se plantea el presente estudio que busca evaluar la resistencia de dos gérmenes comunes en entornos hospitalarios como son *Acinetobacter* y *Pseudomonas* a uno de los antimicrobianos rescatados del arsenal terapéutico como la colistina.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	
I. PREÁMBULO.....	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	3
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1. Enunciado del Problema	3
1.2. Descripción del Problema	3
1.3. Justificación del problema	4
2. MARCO CONCEPTUAL	6
2.1. Colistina	6
2.1.1. Estructura química.....	6
2.1.2. Mecanismo de acción	8
2.1.3. Actividad antimicrobiana.....	9
2.1.4. Mecanismos de resistencia	10
2.2. Resistencia antimicrobiana en <i>Acinetobacter</i> sp. y en <i>Pseudomonas</i> sp.....	13
2.2.1. <i>Acinetobacter</i>	13
2.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	17
3.1. A nivel local	17
3.2. A nivel nacional	18
3.3. A nivel internacional	20
4. Objetivos.	24
4.1. General	24
4.2. Específicos.....	24
5. HIPÓTESIS.	24
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	25
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	25
1.1. Técnicas:.....	25
1.2. Instrumentos:	25
1.3. Materiales:.....	25
2. Campo de verificación.....	25
2.1. Ubicación espacial	25
2.2. Ubicación temporal.....	25
2.3. Unidades de estudio.....	25
2.4. Población	25

2.5. Muestra	26
2.6. Criterios de selección:	26
3. Estrategia de Recolección de datos.....	26
3.1. Organización	26
3.2. Recursos	27
3.2.1. Humanos	27
3.2.2. Materiales	27
3.2.3. Financieros	27
3.3. Validación de los instrumentos.....	27
3.4. Criterios para manejo de resultados.....	27
3.4.1. Plan de Procesamiento.....	27
3.4.2. Plan de Clasificación:	27
3.4.3. Plan de Codificación:	27
3.4.4. Plan de Recuento.....	28
3.4.5. Plan de análisis.....	28
IV. Cronograma de Trabajo	29
V. Bibliografía Básica	30
VI. Anexos	33
Anexo 1: Ficha de recolección de datos.....	33

I. PREÁMBULO

La resistencia antimicrobiana es un problema que genera incremento de la morbimortalidad de los pacientes y elevación de los costos de salud, por lo que se considera un serio problema en todo el mundo. Los países en desarrollo muestran niveles de resistencia en general mayores que los países desarrollados, pero también cuentan con menos recursos para el desarrollo de estrategias para su contención. Por lo tanto, a pesar de que es un problema global, tiene mayores consecuencias en los países con menos recursos (1).

La Colistina es un antimicrobiano perteneciente al grupo de las polimixinas, introducido en la práctica clínica en la década de los 50, pero se discontinuó por el desarrollo de otros agentes contra bacterias gran negativas con menor perfil de toxicidad. Sin embargo, el incremento sostenido de la resistencia antimicrobiana, y la dificultad en el desarrollo de nuevos fármacos activos últimos 30 años, motivó la reintroducción sistemática de esta polimixina (2).

Acinetobacter baumannii y *Pseudomonas aeruginosa* son causa frecuente de infecciones severas adquiridas en el hospital, como bacteriemia y neumonía asociada al ventilador y. Pueden ser resistentes intrínsecamente a varios antimicrobianos, pero además adquieren resistencia a través de múltiples mecanismos, como la impermeabilidad de la membrana externa (alteración de la porina OprD), adquisición de β -lactamasas transferibles (con o sin espectro extendido), y sobreproducción de bombas de eflujo MexAB-OprM y MexXY-OprM (1).

En la práctica clínica se observa con cada vez más frecuencia el reporte de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y de *Acinetobacter baumannii* resistentes a muchos antimicrobianos disponibles, inclusive a fármacos nuevos. Para estas infecciones, actualmente se cuenta solamente con colistina, ya que es un fármaco que dejó de usarse por décadas y que ha vuelto a utilizarse en el tratamiento de estas infecciones. Sin embargo, comienzan también a aparecer cepas resistentes a colistina por estas bacterias, generando una seria preocupación acerca de la disponibilidad de fármacos que permitan combatir infecciones por gérmenes resistentes en entornos hospitalarios (2, 3).

Por ello es importante conocer los perfiles de resistencia a la Colistina en dos bacterias gram negativas relevantes como agentes causantes de infecciones severas en servicios de hospitalización, lo que permitirá orientar la terapia antimicrobiana empírica en situaciones clínicas especiales.



II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la diferencia en los perfiles de resistencia a colistina en cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. en infecciones de pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2019?

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**
 - Área general: Ciencias de la Salud
 - Área específica: Medicina Humana
 - Especialidad: Medicina Interna
 - Línea: Resistencia antimicrobiana
- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
Variable independiente		
Tipo de germen	Identificación microbiológica	<i>Acinetobacter</i> sp / <i>Pseudomonas</i> sp
Variable dependiente		
Resistencia a colistina	Resultado de antibiograma	Sensible / Resistente
Variables intervinientes		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino
Foco de infección	Origen de la muestra	Infección urinaria, neumonía, infección cutánea, otra
Muestra remitida	Muestra de cultivo	Sangre, orina, aspirado bronquial, secreción de

		TET, punta de catéter, otro
Comorbilidad	Patología concomitante	Diabetes, insuficiencia renal, desnutrición, otra
Antibiótico previo	Tratamiento en la misma hospitalización	No, sí, tipo de antibiótico.

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuál es la frecuencia de infecciones por *Acinetobacter* sp. y *Pseudomonas* sp. en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), Arequipa en el periodo 2019?
2. ¿Cuál es la incidencia de resistencia a colistina en infecciones por *Acinetobacter* sp. y *Pseudomonas* sp. en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE, Arequipa en el periodo 2019?
3. ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infecciones por cepas de *Acinetobacter* sp. y *Pseudomonas* sp. resistentes a colistina hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE, Arequipa 2019?

- **Tipo de investigación:**

Se trata de un estudio clínico.

- **Nivel de investigación:**

Es un estudio observacional, prospectivo y transversal.

1.3. Justificación del problema

- **Originalidad:** Aunque se han desarrollado diversas investigaciones relacionadas a resistencia a antimicrobianos en nuestro medio, ninguno ha abordado el problema de resistencia a la colistina en enterobacterias.
- **Relevancia científica:** Se podrá conocer la incidencia de resistencia a este antimicrobiano reemergente como alternativa terapéutica ante

infecciones severas y las diferencias en los mecanismos de resistencia en gérmenes pertenecientes a una misma familia.

- **Relevancia práctica:** Permitirá identificar la frecuencia de resistencia a colistina para la toma de decisiones terapéuticas ante infecciones severas.
- **Relevancia social:** Se beneficiará con el tratamiento más adecuado para pacientes con infecciones severas.
- **Contemporaneidad:** La resistencia antimicrobiana es un problema cada vez más preocupante en entornos hospitalarios, sobre todo ante antimicrobianos nuevos y aquellos rescatados del arsenal terapéutico como la colistina.
- **Factibilidad:** Por su diseño prospectivo en el que se cuenta con los medios de determinación de resistencia a antimicrobianos.
- **Motivación personal:** Por la oportunidad de desarrollar un proyecto de investigación en la especialidad de medicina interna.
- **Políticas de investigación:** Se cumple la exigencia de la Universidad para la obtención del título de segunda especialidad.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Colistina

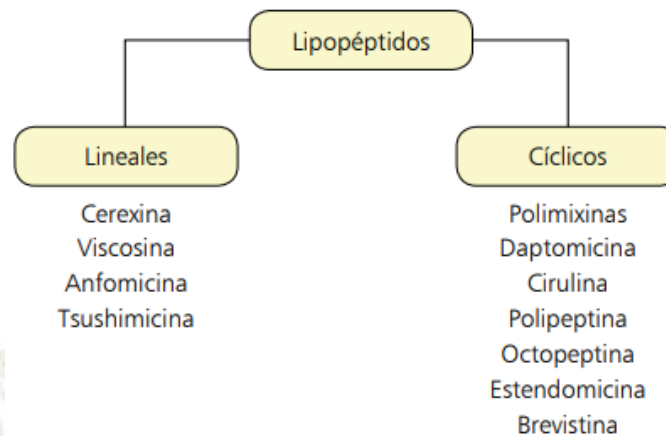
La reintroducción de la colistina como tratamiento de última línea para infecciones producidas por bacilos gramnegativos (BGN) extensamente resistentes a fármacos (XDR, *extensively drug resistant*), es decir, resistentes a carbapenémicos y otros agentes antibacterianos y sólo susceptibles a tigeciclina y Colistina, es una característica importante de la era post-antimicrobiana (2).

La colistina fue introducida en la práctica clínica en la década de los 50; sin embargo, su uso se discontinuó paulatinamente con el desarrollo de otros agentes activos sobre BGN y que, en general, se asociaban a menos toxicidad. Sin embargo, el incremento sostenido e insospechado de la resistencia antimicrobiana, particularmente en BGN, y la ausencia del desarrollo de nuevos fármacos activos contra este grupo en los últimos 30 años, motivó la reintroducción sistemática de esta polimixina. Así, su uso actualmente se ha incrementado en forma notable junto a la descripción de mejor tolerancia a la descrita en décadas previas, pero también a la creciente descripción de cepas resistentes (2, 3).

2.1.1. Estructura química

Las polimixinas son lipopéptidos cíclicos, caracterizados por una cadena peptídica unida a un ácido graso, y pueden clasificarse en lineales y cíclicos (Figura 1), (3).

Figura 1. Clasificación de los lipopéptidos.



Fuente: Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. Rev Méd Urug 2017; 33(3):195-206

- **Lipopéptidos cíclicos:** Incluyen un amplio grupo de moléculas, algunas con uso clínico, como las polimixinas y la daptomicina, las que son estructuralmente similares, pero con espectro de acción diferente. De acuerdo a su actividad biológica se distinguen: actividad sobre bacterias gramnegativas; actividad sobre bacterias grampositivas, agentes antifúngicos y agentes antibacterianos (3).
- **Lipopéptidos activos sobre bacterias gramnegativas:** La molécula principal del grupo es el complejo de las polimixinas, que corresponde a un decapeptido unido a una cadena de ácidos grasos. Este decapeptido contiene un asa cíclica de siete aminoácidos entre el grupo amino de la cadena lateral del ácido di-amino-butírico en posición 4 y el grupo carboxilo del carbono terminal del residuo 10 de treonina. Esta asa se une a través de una cadena de tres aminoácidos al ácido graso amino terminal. Otras características químicas incluyen: residuos de ácido alfa-gamma-di-amino-butírico, lo cual hace que esta molécula a pH 7,4 sea policatiónica. Asimismo, la presencia de la cadena lateral de ácidos grasos y los sustituyentes en posiciones 6 y 7 explican la hidrofobicidad de la molécula. Al igual que muchos otros péptidos antimicrobianos esta mezcla de grupos hidro y lipofílicos hacen de las polimixinas moléculas anfipáticas, propiedad

físico-química que es esencial para el mecanismo de acción de este antimicrobiano (3).

Se han descrito diferentes tipos de polimixinas desde el año 1947 como producto de fermentación de *Paenibacillus polymyxa*. Cada grupo es definido por una letra (desde A a la T) de acuerdo a los residuos de aminoácidos presentes en su secuencia, especialmente en base a la diferencia de los aminoácidos en posición 6 y 7. De los diferentes grupos de polimixinas identificados hasta ahora sólo las polimixinas B y E tienen uso clínico. Para uso sistémico se dispone de la polimixina E, denominada Colistina (2, 3).

La formulación farmacéutica de la colistina es la molécula inactiva colistimetato de sodio (CMS), también denominada colistina metanosulfonato, e incluye a las polimixinas E1 y E2 como sus dos mayores componentes (3).

2.1.2. Mecanismo de acción

Las bacterias gramnegativas poseen una estructura especial, la membrana externa, que es una barrera de paso para muchas sustancias -entre ellas los antimicrobianos. Esta membrana posee una capa interna, de naturaleza fosfolipídica y una externa, el lipopolisacárido (LPS). Estructuralmente, el LPS de la bacteria gramnegativa está compuesto por tres dominios: el antígeno O, un polímero de oligosacáridos; el núcleo o core, un oligosacárido; el lípido A o endotoxina que funciona como ancla del LPS a la membrana externa (3).

Para entender el mecanismo de acción de la colistina es necesario saber que existen dos cationes divalentes, Mg^{2+} y Ca^{2+} asociados a los fosfoésteres del lípido A, los cuales tienen un rol estructural relevante al tener la función de unir y estabilizar las moléculas de LPS adyacentes. De esta forma, la membrana externa de la bacteria gramnegativa se forma como una barrera no sólo mecánica, sino también electrostática, con elevada carga aniónica de repulsión, proporcionada por las fracciones fosfoéster del lípido A, así como también por los fosfatos y carboxilatos de los azúcares de las otras dos estructuras del LPS (core y antígeno O) (3).

El sitio blanco de las polimixinas es el lípido A del LPS y para su acción es crucial la naturaleza anfipática de estos antimicrobianos. Las polimixinas a pH fisiológico de 7.4 configuran una molécula policatiónica, al cargarse positivamente las aminas presentes en los residuos de ácido di-amino-butírico (en posición 1, 3, 5, 8 y 9). De esta forma se genera al inicio, una atracción electrostática entre la molécula de polimixina y los fosfatos del lípido A cargados negativamente. Luego de esta interacción inicial se produce un desplazamiento de los cationes bivalentes, Ca^{2+} y Mg^{2+} , que estabilizan el LPS bacteriano (3).

Una vez desestabilizado el LPS, se inserta la molécula del antimicrobiano en la membrana externa a través de sus segmentos hidrófobos, es decir, mediante la cola de ácido graso de la posición amino-terminal y a través de los residuos hidrófobos de la posición 6 y 7 del antimicrobiano. Después de insertada la molécula de polimixina se condiciona un deterioro del ensamblaje de los ácidos grasos de la molécula del lípido A, provocando una expansión estructural de la membrana externa. Luego, a través de mecanismos poco claros, se genera una fusión de la capa interna de la membrana externa (la que se encuentra orientada hacia el espacio periplásmico) con la cara externa de la membrana citoplasmática. Se cree que esto genera cambios en su estructura fosfolipídica, lo que finalmente determina que se pierda la resistencia osmótica de la bacteria, lo que conduce al efecto bactericida (3).

2.1.3. Actividad antimicrobiana

En general, el espectro clínico de todas las polimixinas es similar. Sólo existen pequeñas diferencias cuantitativas de su actividad *in vitro*. El espectro de la colistina incluye a la mayoría de bacterias gramnegativas, excepto los géneros *Neisseria*, *Proteus*, *Brucella*, *Serratia*, *Providencia* y *Edwardsiella*. Además, no es activo frente a *Burkholderia mallei* y *B. cepacia* (2, 3).

Las especies no cubiertas con mayor importancia clínica quedan representadas en el acrónimo PPBS (*Proteus-Providencia-Burkholderia-Serratia*). La colistina tampoco tiene actividad sobre bacterias

grampositivas, ni anaerobios. Por lo anterior, las polimixinas son consideradas antimicrobianos de espectro reducido (2).

La importancia del uso de colistina radica en su acción frente a patógenos gramnegativos XDR, incluyendo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Según el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), la susceptibilidad para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* es definida con una concentración inhibitoria mínima (CIM) ≤ 2 mg/L, aunque la agencia europea EUCAST coincide en ese punto de corte para *A. baumannii*, pero establece una CIM ≤ 4 mg/L para *P. aeruginosa* (4).

2.1.4. Mecanismos de resistencia

Aunque se ha descrito la resistencia a colistina, es poco frecuente. Esto se relaciona probablemente con el poco uso que se le dio por muchos años, cuando fue retirado por toxicidad. No obstante, a medida que va aumentando su uso se van describiendo diferentes mecanismos de resistencia, algunos de ellos sorprendentes. El principal mecanismo es a través de modificación del sitio blanco del antimicrobiano, en este caso del LPS, específicamente del lípido A (3).

El mecanismo global más importante de resistencia está mediado por mutaciones en los genes del sistema regulatorio de PhoPQ-PmrAB, tanto en MgrB (regulador negativo de PhoQ) como en la quinasa PmrB, que finalmente producen un aumento en la transcripción de complejos-*arn*, permitiendo la biosíntesis de moléculas catiónicas que cambian la carga neta del LPS y, por tanto, disminuyen la unión de las polimixinas. Se ha descrito el sistema PmrAB (*polimyxin resistance*), encontrando que la mutación o el incremento de expresión de los genes *pmrA* y *pmrB* es seguido de un aumento en la cantidad de fosfoetanolamina y/o 4-amino-4-desoxi-l-arabinosa (LARA4N) en el lípido A (3, 4). La adición covalente de estas moléculas de carga positiva, hace que la carga neta del lípido A sea menos negativa, lo que altera el primer mecanismo de unión de la polimixina con su sitio blanco, que es la atracción electrostática. Esto se traduce en una disminución de la afinidad del antimicrobiano por su sitio blanco (4).

Otro mecanismo asociado al aumento de resistencia a polimixinas es la adición de cadenas de ácidos grasos a la estructura del lípido A, lo que haría a la membrana externa menos penetrable para las polimixinas (5).

La capacidad adaptativa de una bacteria para lograr ventajas evolutivas, le permite dejar de expresar estructuras determinantes. En *A. baumannii* se describe la pérdida completa de la producción de LPS. Diferentes eventos moleculares, tales como inserciones, mutaciones puntuales o deleciones, pueden inactivar cualquiera de los tres principales genes de la vía de síntesis del lípido A: *lpxA*, *lpxC*, y *lpxD*. La ausencia del sitio blanco hace inviable la acción de las polimixinas. La bacteria compensa la pérdida del LPS aumentando la síntesis de otras estructuras, como fosfolípidos, lipoproteínas y poli- β -1,6-N-acetilglucosamina (6).

Existen otros mecanismos de resistencia no relacionados a la modificación del LPS. En *K. pneumoniae* se ha relacionado resistencia a polimixinas con la cantidad de polisacáridos capsulares. Además, en bacterias gramnegativas se ha visto que la expresión de ciertas proteínas de la membrana citoplasmática, como bombas de expulsión, se asocia a resistencia. En *P. aeruginosa* se ha descrito resistencia a Colistina por sobre-expresión del sistema de bombas de expulsión mexAB-oprM58. Así mismo, en *K. pneumoniae* y *Escherichia coli* se ha asociado resistencia a polimixinas y la presencia de la bomba de expulsión AcrAB-TolC y en *Burkholderia vietnamiensis* la bomba multidroga NorM (6).

Los hopanoides son compuestos pentacíclicos presentes en algunas especies bacterianas que presentan una similitud estructural con los esteroides de las células eucariotas y se cree que tienen una función de barrera en la membrana de ciertas bacterias. Se ha relacionado el déficit de hopanoides con el aumento de la susceptibilidad a polimixinas y, por lo mismo, se cree que estas moléculas contribuyen a la falta de susceptibilidad de, por ejemplo, *Burkholderia multivorans* a esta clase de antimicrobianos (4).

Otro mecanismo descrito en *Burkholderia cenocepacia* que le confiere resistencia natural a las polimixinas es la presencia de proteasas en el espacio periplásmico. Además, hay evidencia de resistencia a colistina en

cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, con frecuencias que varían entre 9,7 y 32%; con frecuencias intermedias de resistencia en *A. baumannii*, alrededor de 5%, y más baja para *E. coli* y *P. aeruginosa*, <1% (6).

Hasta aquí, todos los mecanismos descritos son mediados en el cromosoma bacteriano. En China se ha descrito el primer mecanismo de resistencia a colistina transmitido por plásmidos en *Enterobacteriaceae*, tanto en animales como en humanos, denominado MCR-1, que corresponde a una fosfoetanolamina transferasa, capaz de modificar el sitio blanco y disminuir la afinidad de la colistina por el lípido A (la atracción electrostática). La trascendencia de este hallazgo es máxima, ya que nos adelanta en la era post-antibiótica, por las crecientes descripciones de BGN pandrogó-resistentes. El sobreuso de colistina en agricultura, como ocurre en Europa y Asia, es una instancia crucial de selección de cepas resistentes, por lo que se hace extremadamente necesario que se tomen medidas gubernamentales para controlar este tipo de prácticas (5).

Hasta el año 2015 se identificaron trece brotes de resistencia a colistina, reportados en 7 países diferentes, con predominio de Grecia e Italia lo cual coincide con la distribución global de carbapenemasas, donde Grecia es considerado un país endémico para KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas), que presenta además altas prevalencias de VIM (metallob-lactamasa codificada por integron Verona), mientras que Italia presenta varios brotes que involucran bacterias portadoras de carbapenemasas del tipo KPC y VIM. Estos hallazgos muestran cómo la emergencia de resistencia a colistina se presenta en ámbitos de previa resistencia a carbapenémicos, donde se populariza el uso de la colistina como tratamiento de elección para bacterias multirresistentes. Además, es importante resaltar que, si bien no se encontraron estudios de brotes de resistencia a colistina en otros países endémicos como Colombia, estudios recientes han descrito la aparición de la resistencia a este agente (6).

En general los pacientes descritos en los estudios presentaban condiciones de base, con múltiples comorbilidades y exposición frecuente

a ambientes que favorecen el desarrollo de infecciones nosocomiales; no obstante, la resistencia no se circunscribe a un grupo etario ni a una comorbilidad específica. En cuanto a los factores de riesgo, se ha descrito el uso previo de colistina como el factor de riesgo independiente más importante para la emergencia de resistencia con Odds Ratio de 7,78; no obstante, los brotes se presentaron tanto en pacientes con uso previo del antibiótico como sin su uso (6).

En concordancia con lo anterior, en algunos estudios el análisis genotípico de las cepas reveló diversidad clonal que se asoció al incremento en la prescripción de colistina, sin embargo, en otros estudios se encontró una naturaleza clonal en las cepas y ausencia de exposición previa a colistina, lo que evidencia que una vez seleccionadas las cepas resistentes, estas tienen la habilidad para persistir y diseminarse rápidamente en el ambiente hospitalario (6).

2.2. Resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter* sp. y en *Pseudomonas* sp.

Dentro del campo de la resistencia también podemos apreciar a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* sp. que son bacterias no fermentadoras y causa frecuente de infecciones severas adquiridas en el hospital como neumonía asociada al ventilador y bacteriemia (1).

2.2.1. *Acinetobacter*

El género *Acinetobacter* spp. está constituido por 33 genoespecies. El estudio de la epidemiología de este género se ha visto dificultado por la falta de pruebas bioquímicas capaces de diferenciarlos. *Acinetobacter baumannii* es la genoespecie predominante que se evidencia en los cultivos, pero al parecer existen otras genoespecies como *Acinetobacter nosocomialis* y *Acinetobacter pittii* que están empezando a incrementar su frecuencia, logrando incluso en algunos estudios desplazar a *A. baumannii* (7).

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gramnegativo importante por ser el causante de infecciones nosocomiales muy difíciles de tratar, debido a su capacidad para desarrollar panresistencia a los antibióticos

comunes y hacia antimicrobianos de uso restringido, así como su capacidad de colonizar e infectar a los pacientes y persistir en el medio ambiente hospitalario debido a que puede sobrevivir en superficies inertes como ventiladores mecánicos, lavamanos, catéteres, colchones o paredes debido a su versatilidad al utilizar diferentes fuentes de carbono y crecer en diferentes condiciones de humedad, temperatura y pH (7, 8).

Este microorganismo posee la habilidad de tomar fragmentos de material genético de otras bacterias e incorporarlo a su cromosoma. Los mecanismos de resistencia que puede desarrollar incluyen la producción de diferentes tipos de β -lactamasas, cambios en las proteínas fijadoras de penicilinas, reducción en la captación de antibióticos mediados por modificaciones en las porinas y bombas de flujos, alteración en el sitio blanco de acción farmacológica y producción de enzimas que alteran molecularmente a los fármacos (9); esto le confiere resistencia a penicilinas, inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos, monobactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, y recientemente, a las polimixinas y glicilciclinas (10).

2.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa fue aislada en cultivo puro de heridas cutáneas por primera vez en 1882 por Gessard. Las cepas de esta especie presentan un característico color verde brillante, debido a la producción de pigmentos piodianina, de color azul, y pioverdina, de color amarillo fluorescente, los cuales juntos le dan dicha coloración. Esta bacteria es un bacilo muy versátil, es oxidasa positiva y puede crecer a temperaturas superiores a 42°C (11).

P. aeruginosa es un habitante común de agua, suelos y plantas. En los hospitales puede encontrarse en respiradores, humidificadores, vertederos, duchas, piscinas de hidroterapia y ocasionalmente en las manos de los trabajadores. *P. aeruginosa* es un patógeno oportunista, responsable de una amplia gama de infecciones, principalmente nosocomiales. Particularmente los pacientes inmunosuprimidos, así como aquellos que han sufrido quemaduras severas, neutropenia inducida por

quimioterapia o aquellos con enfermedades pulmonares subyacentes, están propensos a desarrollar la infección (11).

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a diversas clases de antibióticos que no guardan relación estructural entre sí, debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos. Además, posee la capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia a través de mutaciones (12).

Mecanismos intrínsecos de resistencia: *P. aeruginosa* presenta una resistencia intrínseca a varios antibióticos quedando de esta manera limitadas las opciones terapéuticas del tratamiento (13).

La publicación del genoma de *P. aeruginosa* ha ayudado enormemente al conocimiento de este microorganismo y, por lo tanto, de sus mecanismos de resistencia. La membrana externa de *P. aeruginosa* juega un rol principal en la resistencia a los antibióticos, ya que limita la penetración de pequeñas moléculas hidrofílicas y excluye las moléculas más grandes. Pequeños antibióticos hidrofílicos tales como los β -lactámicos y las quinolonas sólo pueden atravesar la membrana externa pasando a través de canales acuosos constituidos en el interior de unas proteínas designadas porinas. *P. aeruginosa* produce diversas porinas tales como OprC, OprD, OprE, OprF y OprG. Entre estas, OprF es la que se presenta en mayor número y es la que permite una difusión de solutos muy lenta e inespecífica. Este es un factor que favorece otros tipos de mecanismos de resistencia (14).

Por otra parte, OprD une aminoácidos básicos, dipéptidos e imipenem, además de carbapenemes zwitteriónicos relacionados (incluido meropenem). Su ausencia ha sido asociada con la resistencia a imipenem (15).

Las bombas de eflujo forman un sistema eficiente de expulsión de los antibióticos. En *P. aeruginosa* las bombas de eflujo pertenecen a la familia *resistance-nodulation-division* (RND); se han caracterizado 12 sistemas de eflujo y entre ellos el sistema MexAB-oprM ha sido uno de los más

estudiados. Este es el responsable de la expulsión de β -lactámicos (excepto imipenem), macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclina, cloranfenicol, novobiocina, trimetoprima y sulfonamidas (15).

La producción de β -lactamasa AmpC inducible de naturaleza cromosómica le confiere a *P. aeruginosa* resistencia a la mayoría de penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas y en forma variable a aztreonam. La β -lactamasa AmpC es codificada por el gen *ampC* y su expresión es parcialmente controlada por el factor regulatorio AmpR. Los genes *ampC* producen bajos niveles de β -lactamasa AmpC pero pueden ser inducidos a producir altos niveles ante la presencia de ciertos β -lactámicos, como cefoxitina e Imipenem. (15)

Mecanismos extrínsecos de resistencia: Entre los mecanismos de resistencia adquiridos se encuentran a las carbapenemasas, entre ellas las metalo- β -lactamasas codificadas por elementos plásmidos son un problema creciente. Estas enzimas hidrolizan a todos los β -lactámicos disponibles, exceptuando al aztreonam. Requieren cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactores para su actividad enzimática y son universalmente inhibidas por agentes quelantes tales como el EDTA. Actualmente son conocidas cinco clases: VIM, IMP, SPM, GIM y SIM. Las dos primeras son las más frecuentes. Las serino β -lactamasas también codificadas por elementos genéticos móviles representan otro caso a resaltar. Estas enzimas utilizan un residuo de serina en su sitio activo y tienen la capacidad de hidrolizar variablemente a diversos β -lactámicos. Son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam, pero no por EDTA. Los tipos encontrados son KPC, GES y OXA (12).

Otro mecanismo de resistencia adquirida son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales se reportan de una manera cada vez más frecuente. Las BLEE son enzimas que viabilizan la resistencia a penicilinas, cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam. A menudo se localizan en plásmidos y son transferibles de una cepa a otra. Las más prevalentes son las de los tipos TEM, SHV y CTX-M (13, 14).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. A nivel local

Autores: Vicente MÁ.

Título: Bacterias aisladas con mayor frecuencia y perfil de resistencia antibiótica en cultivos y antibiogramas de muestras procedentes de la unidad de cuidados intensivos – Clínica Arequipa 2015.

Fuente: Tesis para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa 2016

Resumen: Se buscó determinar cuáles son las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia en los cultivos procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Arequipa en el año 2015, así como su perfil de resistencia antibiótica. Se realizó un estudio descriptivo y retro-prospectivo, basado en la revisión de resultados positivos de cultivo y antibiograma de muestras procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Arequipa. Se estudiaron 62 resultados de cultivos positivos y sus antibiogramas, correspondientes a muestras procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el año 2015. Se encontró que las bacterias más frecuentes en la UCI fueron: *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, con 25.8% de frecuencia cada una, seguidas por *Staphylococcus aureus* (24.2%) y *Klebsiella pneumoniae* (9.7%). El perfil de resistencia para estas bacterias fue el siguiente: *Pseudomonas aeruginosa*: Presentó resistencia prácticamente a todos los antibióticos evaluados con porcentajes de resistencia mayores al 68%. *Escherichia coli* mostró resistencia principalmente a β -lactámicos (excepto Carbapenems) y a Cotrimoxazol. se encontraron 5(31.3%) cepas formadoras de BLEE. *Staphylococcus aureus* mostró resistencia a β -lactámicos principalmente, se encontraron 10 (66.7%) cepas resistentes a la Metilina. *Klebsiella pneumoniae* mostró resistencia principalmente a β -lactámicos (excepto Carbapenems), se hallaron 3(50%) cepas formadoras de BLEE (15).

Autores: Choque, JE.

Título: Factores de riesgo asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo-resistente en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo EsSalud Arequipa

Fuente: Tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2010

Resumen: Se estudió 100 pacientes que presentaron cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* durante el año 2010 en todo el Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo, analizándose los factores de riesgo asociados a la resistencia antibiótica. Concluyéndose que existen factores de riesgo que se asocian a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogoresistente, como son: antecedente de neumopatía crónica, ventilación mecánica, intervención quirúrgica, uso de catéter venoso central, uso de corticoides, uso de sonda uretral, uso de sonda nasogástrica, hospitalización previa y el uso de habitación compartida (16).

3.2. A nivel nacional

Autores: Orellana LR.

Título: Mortalidad por bacteremia causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital de Lima-Perú, 2010-2017.

Fuente: Tesis para optar el Título Profesional de médico cirujano. Facultad de Medicina "Hipólito Unanue", Universidad Nacional Federico Villarreal, 2018

Resumen: Se evaluó la mortalidad por bacteremia causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital de Lima-Perú, 2010-2017. Se realizó un estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo. La recolección de datos se obtuvo de las historias clínicas, fue almacenada en la ficha de recolección de datos y procesada por el investigador. Se evaluó los factores de riesgo, sociodemográficos y clínicos. En cuanto a la determinación mediante el análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad significativos y asociados con bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente

a carbapenémicos fueron: la duración de la estadía hospitalaria en Unidad de cuidados intensivos ($p=0.012$), el uso de nutrición parenteral ($p<0.005$), cirugía previa ($p=0.011$), uso previo de antibióticos como el meropenem ($p=0.015$) y de ciprofloxacina ($p=0,030$), (17).

Autores: Adrianzén JJ

Título: Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, aisladas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016.

Fuente: Tesis para optar el título de químico farmacéutico. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo, 2017

Resumen: Se evaluó el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, aisladas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016. Es un informe basado en el sistema de revisión de resultados de antibiogramas realizados en el periodo indicado. Los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron 14, y para *Escherichia coli* 10, del total de cultivos positivos solicitados del servicio. Los antibióticos en los que se encontró mayor resistencia para *Pseudomonas aeruginosa* fueron: aztreonam 100%, ceftadizidima 92,3%, piperacilina/tazobactam 91,7%, levofloxacino 84,6%, ciprofloxacino 71,4%, meropenem 64,3%, imipenem/cilastatina 57,1%, a diferencia de cefepima 28,5%, tobramicina 21,4%, amikacina 7,1%, gentamicina 7,1%, colistina 0%, que muestran menor porcentaje de resistencia. En *Escherichia coli*, los antibióticos en los que se encontró mayor resistencia fue en el grupo de las quinolonas con un 90% para ciprofloxacino y 80% a levofloxacino; en las cefalosporinas se observa una resistencia del 100% para cefazolina, cefepima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima. En los aminoglucósidos la resistencia fue del 100% para amikacina, 50% gentamicina; en sulfonamidas la resistencia fue del 90% para sulfametoxazol/trimetoprima. En las penicilinas el 100% ampicilina/sulbactam y 75% para ampicilina; en carbapenems en los 10 informes de laboratorio no se observó resistencia para ertapenem, imipenem/cilastatina y meropenem.

Se encontró alta resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* a los antibióticos utilizados en pacientes de este servicio (18).

Autores: Ugarte RG, Olivo JM, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay ZP.

Título: Resistencia a colistín mediado por el gen *mcr-1* identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Primeros reportes en el Perú.

Fuente: An Fac med. 2018;79(3):213-7.

Resumen: Se realizó un estudio descriptivo y transversal. Se incluyeron microorganismos aislados de urocultivos de pacientes ambulatorios de un centro de salud privado en Lima, Perú, en agosto del año 2017. De 326 urocultivos positivos se seleccionaron 10 aislamientos entre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que presentaron concentración mínima inhibitoria $\geq 4\mu\text{g}/\text{mL}$ (interpretado como resistente para colistín) por el sistema automatizado Microscan Walkaway 96 plus. Se utilizaron los siguientes métodos: colistín agar spot, predifusión con tabletas de colistín, microdilución en caldo colistin y PCR para el gen *mcr-1*. Se determinó que 7 aislamientos, todas *Escherichia coli*, expresaron la presencia del gen *mcr-1* por PCR, el cual confiere resistencia plasmídica a polipéptidos. De las cepas restantes, dos *Escherichia coli* y una *Klebsiella pneumoniae*, resultaron positivos para resistencia a colistín en las pruebas fenotípicas, pero no en la PCR para gen *mcr-1* lo cual sugiere un mecanismo de resistencia a colistín no asociado a gen *mcr-1* (19).

3.3. A nivel internacional

Autores: Hart CM, Martínez ML, González A, Montes de Oca Z

Título: Resistencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes graves.

Fuente: Acta Médica de Cuba, 2017; 18 (2).

Resumen: Hart CM y cols. (4) buscaron determinar la resistencia de este microorganismo a los principales antimicrobianos. Se realizó un estudio

observacional de cohorte transversal a 117 cepas aisladas de pacientes ingresados en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" durante los años 2015-2016. La mayoría de las cepas provenían de las unidades de atención al grave 66 (56,41 %), siendo estas en las que se encontraron el mayor porcentaje de resistencia. Se aisló con mayor frecuencia en secreciones endotraqueales 43 (38,00 %) y hemocultivos 28 (25,00 %). Se observó que las cepas aisladas en hemocultivos se mostraron más sensibles a las aisladas en otras fuentes biológicas. En general, la resistencia a Ceftazidima fue de 49,57 %; Cefepime: 48,71 %; Aztreonam: 63,24 %; Gentamicina: 42,73 %; Ciprofloxacino: 54,7 %; Meropenem: 41,8 % e Imipenem: 33,33 %. Por otra parte, el Equipo Vitek2Compact detectó que contra la familia de β -lactámicos, 40 (34,18 %) cepas, mostraban Resistencia de alto nivel + Carbapenemes Resistentes (impermeabilidad). Para los aminoglucósidos 50 (42,73 %) cepas, mostraron fenotipos resistentes (GEN, NET, AMI, TOB) (GEN NET AMI). Para Quinolonas 66 (56,41 %) se comportaron con fenotipos resistentes. Para Tetraciclina y Polipéptidos, la mayoría de los fenotipos fueron salvajes con 116 (99,14 %) y 91 (77,77) cepas, respectivamente (20).

Autores: Hernández A, Yagüe G, Vázquez EG, Simón M, Parrado LM, Canteras M, Gómez J.

Título: Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017.

Fuente: Rev Esp Quimioter 2018;31(2): 123-130.

Resumen: Es un estudio prospectivo de casos y controles no emparejados realizado en 64 pacientes diagnosticados de infección nosocomial por *P. aeruginosa*, 32 de ellos por cepas sensibles y 32 por cepas multiresistentes incluido los carbapenémicos (MDR/XDR-C), ingresados en un hospital de tercer nivel. Se realizó un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y un control a los 30 días. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas y microbiológicas. La incidencia de cepas MDR/XDR-C fue

de 2,3 por 1000 ingresos. Diez de las cuales fueron productoras de metalo- β lactamasa tipo VIM. Los factores predictivos asociados de forma independiente con MDR/XDR-C fueron: la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,01; IC95% 2,105-93,297), la aparición tras >20 días de estancia (OR 29,826; IC 95% 4,783-185,997) y la leucocitosis (OR 10,0190; IC95% 1,842-56,369). En cambio, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de gravedad clínica y la mortalidad en ambos grupos (21).

Autores: Chávez M, Gómez RF, Cabrera CE, Esparza M.

Título: Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia.

Fuente: An. Fac. med. 2015; 76(1):21-26.

Resumen: Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal. **Institución:** Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe, Cali, Colombia. Los aislamientos se obtuvieron de cultivos de muestras de sangre, heridas quirúrgicas, secreción nasal, orina, secreción uretral y puntas de catéter. Se recolectaron 52 aislamientos durante los años 2009 y 2010. Mediante el análisis del antibiograma se identificaron patrones de resistencia (antibióticos), se realizó antibiograma cuantitativo y se construyó un cladograma basado en el agrupamiento por el método de promedios aritméticos de grupos apareados no ponderados (conocido en inglés como UPGMA). Se identificaron 5 antibiotipos; el 50% de los aislamientos se agruparon en el antibiotipo 1, con resistencia a todos los antibióticos y sensibilidad a tigeciclina y sulperazona; el antibiotipo 4 agrupó los aislamientos con resistencia a todos los antibióticos (19,3%). En el antibiograma cuantitativo se identificaron dos caldos con 5 y 47 aislamientos, respectivamente (22).

Autores: Nastro M, Carranza N, Aprigliano F, Saposnik E, Barberis C, García S, Vay C, Rodríguez CH, Famiglietti A

Título: Emergencia de la resistencia a colistina en *Klebsiella pneumoniae*. Caracterización microbiológica y epidemiológica de aislamientos productores y no productores de carbapenemasa de tipo KPC.

Fuente: Revista Argentina de Microbiología, 2013; 45 (3):145-208.

Resumen: Se estudiaron 64 aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a colistina recuperados de materiales clínicos de 57 pacientes atendidos entre los años 2010 y 2012 en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, con el objetivo de describir las características microbiológicas y epidemiológicas y los factores relacionados con la emergencia de estos aislamientos. Se incluyeron en el estudio 54 aislamientos de *K. pneumoniae* sensibles a colistina contemporáneos a los aislamientos resistentes. La relación de similitud genética entre los aislamientos se investigó mediante la técnica de PCR. El 50 % de los aislamientos resistentes presentaron KPC-2, el 45,3 % BLEE y el 4,7 % restante solo presentó resistencia a las aminopenicilinas. Todos los aislamientos portadores de KPC (resistentes o sensibles a colistina), a excepción de uno, fueron indistinguibles genéticamente, mientras que los portadores de BLEE se agruparon en 7 clones distintos, y se distinguieron de los clones recuperados en los aislamientos sensibles a colistina. El uso previo de colistina se asoció como el principal factor vinculado con la adquisición de esta resistencia y con la internación en UCI en los aislamientos sin KPC. A partir del año 2010 la resistencia a colistina comenzó a emerger, alcanzó el 3 % en los aislados nosocomiales y se mantuvo estable en los años subsiguientes, debido a la selección de las subpoblaciones resistentes en el clon epidémico en los aislamientos productores de KPC, y en los no productores de KPC por dispersión de clones resistentes a colistina (23).

4. Objetivos.

4.1. General

Comparar los perfiles de resistencia a colistina en cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. en infecciones de pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo, Arequipa 2019.

4.2. Específicos

- 1) Identificar la frecuencia de infecciones por *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo (HNCASE), Arequipa en el periodo 2019.
- 2) Conocer la incidencia de resistencia a colistina en infecciones por *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE, Arequipa en el periodo 2019.
- 3) Describir las características clínicas de los pacientes con infecciones por cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. resistentes a colistina hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE, Arequipa 2019.

5. HIPÓTESIS.

Dado que los gérmenes *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. son miembros de las enterobacterias que comparten mecanismos de resistencia comunes pero que pueden desarrollar mecanismos diferentes ante los antimicrobianos, es probable que existan diferencias en los perfiles de resistencia a colistina en cepas de estas bacterias en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. Técnicas:

En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

1.2. Instrumentos:

El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

1.3. Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial

La presente investigación se realizará en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo (HNCASE), Arequipa.

2.2. Ubicación temporal

El estudio se realizará en forma coyuntural en el periodo comprendido entre los años 2019.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas y reportes de cultivos de pacientes portadores de infecciones por cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE.

2.4. Población

Todas las historias clínicas y reportes de cultivos de pacientes portadores de infecciones por cepas de *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp.

hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HNCASE Arequipa durante el periodo de estudio.

2.5. Muestra

No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

2.6. Criterios de selección:

• Criterios de Inclusión

- Pacientes de cualquier edad
- De ambos sexos
- Diagnóstico confirmado de infección por cepas de *Acinetobacter* sp o *Pseudomonas* sp.
- Con resultados de antibiograma.

• Criterios de Exclusión

- Pacientes referidos de otro servicio u hospital con diagnóstico previo de infección por los gérmenes de estudio.
- Muestras para cultivo en los que se registre presencia de antibióticos.
- Que no cuenten con determinación de sensibilidad a colistina dentro de los fármacos evaluados.
- Crecimiento de más de una bacteria.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura del Servicio de Medicina Interna y de Laboratorio para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán los registros de cultivos solicitados al Servicio de Laboratorio para seleccionar los casos positivos a *Pseudomonas* sp. y/o *Acinetobacter* sp. e identificar los números de historia clínica. Con esta información se

buscarán las historias clínicas para extraer información sobre las características clínicas de los pacientes.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

3.2.1. Humanos

- Investigadora, asesor.

3.2.2. Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

3.2.3. Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

3.4.1. Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

3.4.2. Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

3.4.3. Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

3.4.4. Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

3.4.5. Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas). La comparación de variables numéricas entre grupos se realizará con la prueba t de Student; la comparación de variables categóricas se realizará con la prueba chi cuadrado. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.22.0



IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	ABRIL 2019				MAYO 2019				JUNIO 2019			
	semanas				semanas				semanas			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración de proyecto	X	X										
Recolección de datos			X	X	X	X						
Estructuración de resultados							X	X	X	X		
Elaboración de informe final											X	X

Fecha de inicio: abril 20189

Fecha probable de término: Junio 2019



V. Bibliografía Básica

- 1) García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. Acta méd. peruana. 2012; 29(2): 99-103
- 2) Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. Colistín en la era post-antibiótica. Rev Chilena Infectol 2016; 33 (2): 166-176.
- 3) Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. Rev Méd Urug 2017; 33(3):195-206
- 4) Clinical & Laboratory Standards Institute/EUCAST. Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. 2016;(March, 22):2016. Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations fo MIC determination of colistin March 2016.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf) (CLSI)
- 5) Yin W et al. 2017. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-3 in Escherichia coli. mBio 2017; 8: e00543-17.
- 6) Higuera-Gutiérrez LF, Jiménez Quiceno JN. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. Infectio 2017; 21(4): 214-222.
- 7) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21:538-82
- 8) Rodríguez C. H., Nastro M., Dabos L., Vay C., Famiglietti A. Frecuencia de aislamiento y resistencia a los antimicrobianos de Acinetobacter spp. recuperadas de pacientes atendidos en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Revista argentina de microbiología, 2014; 46(4): 320-324.
- 9) Ramírez-Sandoval ML., Aranza-Aguilar JL., Varela MA, et al. Brote de infección nosocomial de vías respiratorias bajas por Acinetobacter baumannii en un servicio de Medicina Interna de un hospital general de la Ciudad de México. Medicina interna de México, 2013; 29(3): 250-256.

- 10)Hernández A, García E, Yagüe G, Gómez J. Acinetobacter baumannii multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):12-19
- 11)Pollack M. Pseudomonas Aeruginosa. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000. 2310-27.
- 12)Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73(4):354–60.
- 13)Werth BJ, Carreno JJ, Reveles KR. Shifting trends in the incidence of Pseudomonas aeruginosa septicemia in hospitalized adults in the United States from 1996-2010. Am J Infect Control. 2015 May 1. 43 (5):465-8. Illgner U, Uekoetter A, Runge S, Wetz HH. Infections with Pseudomonas aeruginosa in Charcot arthropathy of the foot. Foot Ankle Int. 2013 Feb. 34(2):234-7.
- 14)Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. J Urol. 2012 Jan. 187(1):260-4.
- 15)Vicente MÁ. Bacterias aisladas con mayor frecuencia y perfil de resistencia antibiótica en cultivos y antibiogramas de muestras procedentes de la unidad de cuidados intensivos – Clínica Arequipa 2015. Tesis para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa 2016
- 16)Choque, JE. Factores de riesgo asociados a la infección por pseudomonas aeruginosa multidrogo-resistente en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo EsSalud Arequipa. Tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2010
- 17)Orellana LR. Mortalidad por bacteremia causada por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos en un hospital de Lima-Perú, 2010-2017. Tesis para optar el Título Profesional de médico cirujano. Facultad de Medicina "Hipólito Unanue", Universidad Nacional Federico Villarreal, 2018

- 18)Adrianzén JJ. Perfil de resistencia de Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli, aisladas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016. Tesis para optar el título de químico farmacéutico. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo, 2017
- 19)Ugarte RG, Olivo JM, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay ZP. Resistencia a colistín mediado por el gen mcr-1 identificado en cepas de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae. Primeros reportes en el Perú. An Fac med. 2018;79(3):213-7.
- 20)Hart CM, Martínez ML, González A, Montes de Oca Z. Resistencia de cepas de Pseudomonas aeruginosa en pacientes graves. Acta Médica de Cuba, 2017; 18(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2017/acm172b.pdf>
- 21)Hernández A, Yagüe G, Vázquez EG, Simón M, Parrado LM, Canteras M, Gómez J. Infecciones nosocomiales por Pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter 2018;31(2): 123-130.
- 22)Chávez M, Gómez RF, Cabrera CE, Esparza M. Patrones de resistencia a antibióticos de Acinetobacter baumannii en un hospital de Colombia. An. Fac. med. 2015; 76(1):21-26.
- 23)Nastro M, Carranza N, Aprigliano F, Saposnik E, Barberis C, García S, Vay C, Rodríguez CH, Famiglietti A. Emergencia de la resistencia a colistina en Klebsiella pneumoniae. Caracterización microbiológica y epidemiológica de aislamientos productores y no productores de carbapenemasa de tipo KPC. Rev Argent Microbiol. 2013;45(3):185-190

VI. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

Edad : _____ Años Sexo: Varón Mujer

Comorbilidad: Diabetes insuficiencia renal desnutrición otra

Recibió antibiótico previo: No Sí _____ por
cuántos días _____

Foco de infección: Infección urinaria neumonía infección
cutánea otra _____

Muestra remitida: Sangre Orina Aspirado bronquial

Secreción de TET Punta de catéter

Otro _____

Observaciones:.....
.....