



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**FACULTAD REGIONAL MULTIDISCIPLINARIA DE CARAZO
FAREM – CARAZO**

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS, TECNOLOGÍA Y SALUD

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS CLÍNICO**

Tema: Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Autor:

Br. Karell Yanina Castillo Zúniga

N° Carnet: 14090255

Tutora:

Lic. Scarleth Suyen Guevara Aburto

Jinotepe, Mayo, 2019

Tema General:

Resistencia antimicrobiana

Tema Delimitado:

Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Contenido

Dedicatoria

Agradecimientos

Valoración del especialista

Resumen

Introducción.....	1
Justificación	3
Planteamiento del problema.....	5
Objetivos	7
Objetivo General:.....	7
Objetivos específicos:.....	7
Marco teórico.....	8
I. Enterobacterias.....	8
II. Bacilos gram negativos no fermentadores.....	9
III. Género no fermentador Pseudomonas	10
3.1. Descripción general.....	10
3.2. Características	11
IV. Pseudomonas aeruginosa.....	12
4.1. Morfología e identificación	12
4.2. Cultivo	12
4.3. Características de crecimiento	13
4.4. Hábitat.....	13
4.5. Factores de virulencia	14
4.6. Fisiopatogenia.....	15
4.7. Enfermedades causadas por Pseudomonas aeruginosa	16
V. Resistencia antimicrobiana de P. aeruginosa.....	19
5.1. Mecanismos de resistencia a betalactámicos.....	19
5.2. Resistencia a antibióticos en Pseudomonas aeruginosa	23
VI. Carbapenemasas.....	25
6.1. Carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa.....	26
VII. Pruebas para la detección de carbapenemasas en el laboratorio.....	29
7.1. Test de Hodge modificado (MHT)	30

7.2.	Test de Hodge Modificado con Tritón (THT).....	31
7.3.	Test de Ácido borónico	33
7.4.	Test EDTA:.....	35
VIII.	El efecto del uso indiscriminado de los antibióticos	35
	Diseño metodológico.....	37
	Definición y Operacionalización de variables.....	41
	Análisis y discusión de resultados	44
	Conclusiones	57
	Recomendaciones	59
	Bibliografía	61
	Anexos	64

Dedicatoria

A Dios, por darme vida, salud y sabiduría.

A las personas que me brindaron apoyo y cariño durante todo este tiempo.

A mí, Porque mis esfuerzos dieron fruto.

Agradecimientos

A Dios y a la vida por permitirme llegar a la meta y haber finalizado una etapa más de este camino, no fue fácil pero lo logré.

A mi abuela, porque con ella fue que empezó todo.

A mi madre, por sus esfuerzos y palabras de ánimo.

A mi Yu, porque su apoyo ha sido incondicional, por ayudarme y apoyarme en mis decisiones y por acompañarme en esta etapa.

A mi primo por motivarme a seguir y apoyarme siempre, por ser mi compañero de travesía durante estos años.

A mi familia postiza, por la ayuda que me brindaron y porque me acompañaron en mi trayecto por esta experiencia

A mi tutora por ser una excelente docente, una luz en medio del camino con su sabiduría.

Valoración del especialista.

Pseudomonas aeruginosa es uno de los patógenos oportunistas más importantes, causante de infecciones, con alto índice de morbi-mortalidad. Es considerado un patógeno primariamente nosocomial, siendo común su aislamiento en pacientes inmunocomprometidos en quienes además presenta una marcada multirresistencia.

Es también notable su papel como agente etiológico de otras infecciones nosocomiales de diversa índole, entre ellas las infecciones de quemaduras extensas o heridas, así como las infecciones del tracto urinario o la bacteriemia. Una de las características más preocupantes de *P. aeruginosa* es su elevado nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos, así como su gran capacidad de desarrollo de nuevas resistencias a través de mutaciones en su cromosoma.

Esto ha conllevado que el número de cepas multirresistentes aumente en los últimos años, y ha hecho que se rescaten antibióticos, como colistín, que se dejaron de usar por su toxicidad, y que en ocasiones es la única opción de tratamiento. Los carbapenemes son antibióticos β -lactámicos producidos por diferentes especies de *Streptomyces*. Están dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas. Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes, lo cual hace que sean imprescindibles en el tratamiento empírico donde se sospecha la presencia de un patógeno multiresistente.

Esta gran capacidad de desarrollar resistencia por mutación reduce enormemente el abanico de opciones antibióticas disponible. Además, *P. aeruginosa* es capaz de adquirir nuevos determinantes de resistencia por transferencia horizontal.

El conocimiento del perfil de resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* en un hospital y la detección de la presencia de carbapenemasas constituyen una información relevante y de gran utilidad para que el sistema de vigilancia y epidemiología del hospital pueda tomar las medidas de contención necesarias para evitar su diseminación.

Es por ello que considero que la presente investigación de seminario de graduación titulado “Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.” reúne todos los requisitos metodológicos para ser defendido y expuesto por su autora.

Lic. Scarleth Suyen Guevara Aburto
Tutor.
Departamento de Ciencia, Tecnología y Salud
UNAN FAREM-Carazo

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con el principal objetivo de Determinar la prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* y la resistencia antimicrobiana en los pacientes del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

La población estuvo conformada por 1790 pacientes que acudieron al hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019 y las muestras fueron 47 pacientes con crecimiento de *Pseudomona aeruginosa*, que fueron seleccionados utilizando los criterios de selección y exclusión, empleando un muestreo de tipo aleatorio simple, recopilando la información a través de dos instrumentos de recolección tal como la ficha de recolección de datos y la matriz de reducción de datos que permitió cumplir el objetivo general.

El sexo que predominó en el estudio fue el sexo masculino con el 70%, el grupo de edad con un incremento significativo de la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* fue en los pacientes mayores de 46 años con el 46%. En cuanto a los factores de riesgos, catéter venoso central, sonda urinaria y cirugía fueron los más asociados a la prevalencia de este patógeno. De modo que el mecanismo de resistencia de carbapenemasas en PAE se presentó con el 76% en los pacientes del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca y la resistencia a los antibióticos como Ceftazidima y carbapenems fueron del 68% y 60% respectivamente, y la sensibilidad de colistín y Piperacilina/ tazobactam fue del 85% y 39% en el presente estudio.

Introducción

La *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo, no fermentador, que se comporta básicamente como un patógeno nosocomial oportunista. Sus mínimos requerimientos nutricionales, su tolerancia a una amplia variedad de condiciones físicas y su resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos, explican su papel ecológico como un importante y eficaz patógeno intrahospitalario. Aunque se ha detectado como parte de la flora normal corporal, rara vez causa enfermedad en individuos sanos.

Es así que este patógeno causa infecciones graves en pacientes que sufren enfermedades respiratorias crónicas o en pacientes en condiciones de inmunodepresión, principalmente en el ámbito hospitalario, en unidades de cuidados intensivos (UCI) y en unidades de críticos oncohematológicos.

Para el tratamiento de las infecciones por estos agentes se utilizan diversos antimicrobianos, uno de ellos son los carbapenems los cuales son antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas.

Por sus cualidades son utilizados en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa*; para ejercer su acción, los carbapenémicos deben atravesar la pared celular, lo que sucede a través de las porinas de la membrana externa en las bacterias gramnegativas. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos (PARC)¹.

¹ PARC: *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos
Tomado de revista enfermedades infecciosas y microbiología clínica Vol. 35. Núm. 3. Marzo 2017

Por ende, existe un limitado número de antibióticos activos contra *P. aeruginosa*; la Prescripción incorrecta, es decir, la utilización de un determinado medicamento en una patología que no lo requiere o bien dosis inapropiadas del medicamento, es el principal factor que contribuye a la aparición de cepas resistentes. Este hecho convierte a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en un problema de salud pública, que necesita una vigilancia estricta para su debido control, de esta manera contribuimos a la evolución del paciente reducimos costos y servicios de salud; algo sumamente importante es la correcta utilización de los antibióticos según el caso que se presenta, siguiendo los protocolos establecidos y además educando al paciente sobre los riesgos que implica la resistencia antimicrobiana, de esta manera podemos evitar las consecuencias del uso irracional de los antibióticos.

Justificación

En vista de la problemática en la resistencia de los antimicrobianos se ha decidido abordar el tema “carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa“, para determinar la prevalencia de este mecanismo de resistencia en dicha bacteria, puesto que hoy en día el uso indiscriminado de los antibióticos está limitando las opciones de tratamiento para este microorganismo contribuyendo a la aparición de cepas resistentes.

La resistencia a los antimicrobianos constituye un problema de salud cada vez mayor a nivel mundial. Hasta hace unos años los mecanismos de resistencia más frecuentes en enterobacterias aisladas de pacientes con infecciones intrahospitalarias, eran las β -lactamasas de Espectro Extendido, quedando como únicas opciones terapéuticas los carbapenemes. El uso irracional de estos antibióticos ha conllevado a la aparición de cepas productoras de carbapenemasas, las cuales se han convertido en un desafío terapéutico debido a su resistencia extrema.

En los últimos años se ha dado una gran dispersión de bacterias resistentes a los carbapenemes, y esto causa una alarma y preocupación, ya que hoy en día son altas las tasas de morbilidad y mortalidad, además de los altos costos para el sistema de salud, es por esto que los hechos ocurridos nos revelan la importancia de la detección de carbapenemasas.

Actualmente las carbapenemasas sufren distintos cambios que se desarrollan paulatinamente por las resistencias antimicrobianas en los diferentes pacientes, con este tema tratamos de beneficiar a las personas con quien compartimos esta investigación.

Nuestro objetivo es mostrar a la sociedad que temas que normalmente no se toman en cuenta o pasan desapercibidos tienen un gran impacto en nuestro alrededor, ya que está íntimamente relacionados con nuestra salud.

El objeto de esta investigación será determinar la prevalencia de carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa.

De igual forma se busca alertar a nuestras autoridades de salud acerca del incremento de cepas resistentes a carbapenems que está afectando a un gran número de pacientes y aportar información que sirva de herramienta a los profesionales de la salud, en el control de las infecciones intrahospitalarias, así como, concientizar a nuestra población en general del uso irracional de los antibióticos.

Planteamiento del problema

La aparición de infecciones asociadas a la atención sanitaria producidas por bacterias resistentes a múltiples fármacos en los diversos hospitales del mundo son un emergente problema de salud que aparte de generar una alta morbimortalidad, anuncian con su presencia la posible llegada de una era post antibiótica en la cual el tratamiento de estas infecciones se vea limitado al cuidado paliativo debido a la ausencia de “armas” para entablar la lucha contra los patógenos responsables.

Los primeros casos de bacterias productoras de carbapenemasas se reportan en países desarrollados durante la década de los 80, en América Latina aparentemente los primeros datos se registran en 1987, en Chile, en los siguientes años se reportaron brotes en Brasil, Uruguay y Colombia de bacterias con diversas enzimas y ya en la última década se reportan más brotes de infecciones por este tipo de bacterias en Colombia, Guatemala, Perú, México, Venezuela, Argentina, Chile, Panamá y Brasil.

Actualmente en Nicaragua contamos con poca información sobre las bacterias productoras de carbapenemasas y el estado epidemiológico de las infecciones causadas por estas, a pesar de ser un problema de salud de creciente frecuencia y de alta complejidad.

De manera que, lo expuesto hasta aquí nos propone las siguientes interrogantes:

1. ¿La edad, el sexo y los factores de riesgos se encuentran asociados a la presencia de carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa en los pacientes en estudio?
2. ¿Cuáles son las características del perfil fenotípico para Pseudomonas aeruginosa productoras de Carbapenemasas?

3. ¿Qué pruebas se utilizan en el laboratorio para detectar carbapenemasas?
4. ¿Qué efecto tiene el uso indiscriminado de los antibióticos antimicrobianos en la adquisición de la resistencia bacteriana?

Objetivos

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa y la resistencia antimicrobiana en los pacientes del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Objetivos específicos:

1. Identificar el sexo, la edad y los principales factores de riesgo asociados a la prevalencia de Pseudomonas aeruginosa presentadora de carbapenemasas en los pacientes en estudio.
2. Describir las características del perfil fenotípico para Pseudomonas aeruginosa productoras de carbapenemasas.
3. Mencionar las pruebas que se utilizan para la detección de carbapenemasas en el laboratorio.
4. Explicar el efecto que tiene el uso indiscriminado de los antibióticos antimicrobianos en la adquisición de la resistencia bacteriana, especialmente en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas aeruginosa.

Marco teórico

I. Enterobacterias

Las Enterobacterias como nos menciona Gali (2010) son una familia heterogénea y amplia de bacilos gram negativos que residen en el colon del hombre sin causar enfermedad aunque con frecuencia son causantes de un número considerable de infecciones, tanto en pacientes con inmunidad conservada como en inmunodeprimidos ya que en el paciente hospitalizado las enterobacterias colonizan el tubo digestivo, la orofaringe, el aparato genitourinario y la piel mientras que en el ambiente hospitalario pueden aislarse del agua, catéteres, sondas, sueros, antisépticos, equipos de respiración mecánica, etc., nichos ambientales con los que pueden entrar en contacto los pacientes hospitalizados y debido a su ubicuidad dentro y fuera del cuerpo a menudo causan infecciones oportunistas, siendo causa frecuente de infecciones nosocomiales.

Gali nos continúa explicando que, Como grupo las enterobacterias son las responsables de una tercera parte de los aislamientos en las bacteriemias, de dos tercios de los aislamientos en gastroenteritis, y de tres cuartas partes de los aislamientos en infecciones del tracto urinario. Las enterobacterias tienen la capacidad de adquirir rápidamente resistencia a los antibióticos. Dicha resistencia puede estar mediada por plásmidos o ser cromosómica.

El servicio gallego de salud en su artículo «Las enterobacterias productoras de carbapenemasas» afirma que:

“Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (en abreviatura, EPC) son un subtipo de enterobacterias que son capaces de producir carbapenemasas, unas enzimas

que en la mayor parte de los casos hacen que la enterobacteria sea resistente a los carbapenems, que son un grupo de antibióticos betalactámicos de última línea terapéutica; es decir, que se reservan para tratar infecciones que no son sensibles a otros antibióticos”.

II. Bacilos gram negativos no fermentadores

Según el punto de vista de Faraldo et al., (2017) «El término bacilos no fermentadores (BNF) está referido a un grupo de bacilos gramnegativos aerobios, que son incapaces de utilizar los hidratos de carbono como fuente de energía, lo degradan por vía oxidativa más bien que por vía fermentativa».

En cuanto a los bacilos gramnegativos no fermentadores, Faraldo et al manifiestan que, los géneros incluyen una serie de microorganismos de entre los cuales *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* son los de mayor relevancia clínica en el ser humano.

Gómez et al., (2014) exponen que su característica fundamental es que se comportan como patógenos oportunistas y, como tales, afectan a pacientes susceptibles por una serie de condiciones como el haber recibido antibioterapia previa, estar sometidos a diferentes tipos de instrumentalizaciones, sufrir algún tipo de inmunosupresión –tanto primaria como inducida– o ingresar en unidades de alto riesgo como pueden ser las Unidades de Cuidados Intensivos.

En este tipo de pacientes estas bacterias son capaces de producir un amplio abanico de presentaciones clínicas. El mayor problema en el manejo de estos pacientes viene dado por el hecho de que son microorganismos con una gran capacidad de adquirir múltiples

mecanismos de resistencia que hacen que las opciones terapéuticas sean cada vez más limitadas, nos certifican los autores Gómez et al., (2014).

Así mismo, Faraldo et al., (2017) expresan que la gran mayoría de estas se ubican en los ambientes húmedos de los hospitales, tales como humectantes para nebulizadores, equipamientos, utensilios de las salas de hospitales, soluciones desinfectantes, ventiladores respiratorios, agua, superficies, los cuales pueden servir de reservorios para infecciones humanas.

III. Género no fermentador *Pseudomonas*

3.1. Descripción general

Según Brooks et al., (2010) «*Pseudomonas* es un género de especies capaces de utilizar un amplio rango de compuestos, tanto orgánicos como inorgánicos, y capaces de vivir bajo muy diversas condiciones ambientales».

Debido a esta característica, estos microorganismos son muy ubicuos, y podemos encontrarlos tanto en los ecosistemas terrestres como acuáticos y, son importantes como patógenos de plantas, animales y humanos.

Además, nos explican que el género *Pseudomonas* es bien conocido por su versatilidad metabólica y plasticidad genética. Las especies de *Pseudomonas*, en general, crecen rápidamente y presentan gran habilidad para metabolizar una amplia variedad de sustratos, incluyendo compuestos orgánicos tóxicos, como hidrocarburos alifáticos y aromáticos. Las cepas de las especies de *Pseudomonas* son frecuentemente resistentes a antibióticos, desinfectantes, detergentes, metales pesados, y solventes orgánicos. Brooks et al., (2010).

3.2. Características

Brooks continúa relatando que *Pseudomonas* spp. es un bacilo Gram negativo aerobio, no formador de esporas. Puede presentar de 1.5 a 5 μm de largo y, un diámetro de 0.5 a 1.0 μm . Las especies de este género son móviles, debido a la presencia de uno o más flagelos polares. La mayoría de células de *Pseudomonas aeruginosa* presentan un único flagelo polar, aunque en algunas ocasiones se han observado algunos aislados con dos o tres flagelos. La movilidad les permite responder a estímulos químicos (quimiotaxis), así como localizar substratos en bajas concentraciones.

También, es oxidasa y catalasa positiva. La mayoría de especies del género, no crecen bajo condiciones ácidas (pH 4.5 o menor). Crecen en agar MacConkey, como no fermentadores de lactosa. Poseen un metabolismo aerobio estricto con el oxígeno como aceptor final de electrones, aunque algunos aislados pueden crecer lentamente en condiciones anaerobias utilizando el nitrato (NO_3) o la arginina como aceptores finales de electrones.

Según Brooks et al., (2010) afirma que, cuando crecen en medio líquido se puede observar la formación de una película superficial, que refleja la preferencia de este microorganismo por las condiciones aeróbicas. Pueden degradar la glucosa oxidativamente y convertir el nitrógeno en nitrito o nitrógeno gas.

El género *Pseudomonas* es muy versátil nutritivamente, y algunas especies pueden utilizar carbohidratos, alcoholes y aminoácidos como fuente de carbón.

IV. *Pseudomonas aeruginosa*

4.1. Morfología e identificación

Microorganismos típicos

Brooks et., (2010) al comenta: “*P. aeruginosa* es móvil, tiene forma de bastón, mide casi $0.6 \times 2 \mu\text{m}$. Es gramnegativo y muestra una disposición en bacterias individuales, en pares y a veces en cadenas cortas”.

4.2. Cultivo

Por otra parte, *P. aeruginosa* es un aerobio obligado que se multiplica fácilmente en muchos tipos de medios de cultivo, produciendo en ocasiones un olor dulce o parecido al de las uvas o a la tortilla de maíz. Algunas cepas producen hemólisis. *P. aeruginosa* forma colonias redondas y lisas con un color verdoso fluorescente. Suele producir el pigmento azulado no fluorescente piocianina, que se difunde hacia el agar. Otras especies de *Pseudomonas* no producen piocianina. Muchas cepas de *P. aeruginosa* también producen el pigmento fluorescente pioverdina, que le confiere un color verdoso al agar. Algunas cepas producen el pigmento rojo oscuro piorrubina o el pigmento negro piomelanina. Brooks et al., (2010).

Los autores detalla que, *P. aeruginosa* en un cultivo puede producir múltiples tipos de colonias. *P. aeruginosa* de diferentes tipos de colonia también tiene diferentes actividades bioquímicas y enzimáticas y diferentes tipos de susceptibilidad antimicrobiana. A veces no está claro si los tipos de colonia representan diferentes cepas de *P. aeruginosa* o si son variantes de la misma cepa.

4.3. Características de crecimiento

Según Brooks et al., (2010) *P. aeruginosa* se multiplica bien a una temperatura de 37°C a 42°C; su crecimiento a 42°C ayuda a distinguirla de otras especies de *Pseudomonas* en el grupo fluorescente. Es oxidasa positiva. No fermenta carbohidratos, pero muchas cepas oxidan glucosa. La identificación suele basarse en la morfología de la colonia, la positividad para oxidasa, la presencia de pigmentos característicos y su multiplicación a una temperatura de 42°C.

Incluso para la diferenciación de *P. aeruginosa* de otras *Pseudomonas* basándose en la actividad bioquímica son necesarios análisis con un gran grupo de sustratos.

4.4. Hábitat

Como muestra Algorta (2002) las *Pseudomonas* tienen una amplia distribución en el suelo, el agua, las plantas y los animales. *Pseudomonas aeruginosa* a menudo está presente en pequeñas cantidades en la microflora intestinal normal y en la piel del ser humano y es el principal microorganismo patógeno del grupo. Otras *Pseudomonas* pocas veces producen enfermedad.

Sus requerimientos nutricionales son variados, se halla ampliamente distribuida en el medio ambiente donde su hábitat natural lo constituyen el agua, las plantas, la tierra húmeda, las colecciones artificiales de agua (como piscinas, depósitos, etc.) incluso se la llega a aislar en líquidos "desinfectantes" y en soluciones para lentes de contacto. Pero también la *P. aeruginosa* puede contaminar el medio hospitalario y/o nosocomial, donde ocasiona infecciones endémicas y brotes epidémicos. Villagra (2010).

P. aeruginosa se puede aislar en los hospitales a partir del agua del grifo, de los desagües, lavabos, suministros líquidos diversos e, incluso, de ramos de flores, etc.

En el ámbito hospitalario existe un conjunto de circunstancias responsables de que la colonización de la población hospitalizada entre los que destaca la patología de base del paciente.

Así, bajo las escaras de las quemaduras, *Pseudomonas* presenta una multiplicación extraordinaria. También prolifera fácilmente en el tubo digestivo de los pacientes neoplásicos sometidos a tratamiento citostático, así como en la piel y las mucosas de los pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro.

4.5. Factores de virulencia

Según un artículo del instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo (2016) su patogenicidad está determinada por diversos factores de virulencia, que dependen de la cepa y entre los cuales destacan los pili, el flagelo, la matriz de polisacáridos (alginato), los pigmentos, las elastasas, las proteasas alcalinas, las lectinas solubles, la fosfolipasa C y diversas toxinas, algunas de las cuales se indican a continuación:

Toxina	Efecto
Endotoxina	Responsable de la estimulación excesiva del sistema inmunitario, puede provocar shock séptico y producir la muerte.
Exotoxina A	Citotóxica. Inhibe la síntesis proteica celular, es responsable de necrosis tisular y afecta la respuesta del hospedador a la infección.
Exoenzima S (ExoS)	Citotóxica. Facilita la adhesión de la bacteria a las células epiteliales y la necrosis tisular.
Exoenzima T (ExoT)	
Exoenzima U (ExoU)	Citotóxica. Produce lesiones en las células epiteliales, es responsable de bacteriemia e, incluso, de shock tóxico.

Tabla N° 1: Tomada de artículo del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene (2016) Pág. 3

4.6. Fisiopatogenia

Según Villagra (2010) comprende tres etapas:

a. Colonización o Adherencia

Este bacilo es capaz de sintetizar, en determinadas circunstancias, una capsula de naturaleza polisacarida, denominada también glicocálix (cepas mucoides).

Dicha capsula fija las *Pseudomonas* a las células, impide que sean arrastradas por el mecanismo mucociliar y protege a los microorganismos de la acción de macrófagos, inmunoglobulinas y complemento. Si la patogenia se detiene en esta primera etapa, no hay enfermedad y *Pseudomonas* se comporta como un saprófito.

b. Invasión local

Para esta etapa, resulta primordial la producción de varias enzimas (proteasas, hemolisinas, etc.) y la cápsula polisacárida. Una de las proteasas es una elastasa que destruye la lámina elástica de los vasos sanguíneos, con producción de hemorragia y necrosis.

c. Diseminación

En esta etapa intervienen, probablemente productos bacterianos como:

El lípido A de la endotoxina de *Pseudomonas* (menos activo que el de los demás gram negativo); la exotoxina A, enzima extracelular dotada de actividad necrosante y la exoenzima S.

4.7. Enfermedades causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Según un artículo de Bush et al., (2016) la mayoría de las infecciones por *P. aeruginosa* se producen en pacientes internados, en especial los debilitados o inmunocomprometidos. La *P. aeruginosa* es una causa frecuente de infecciones en las unidades de cuidados intensivos. Los pacientes infectados por HIV, especialmente los que están en etapas avanzadas, y los pacientes con fibrosis quística tienen riesgo de adquirir infecciones por *P. aeruginosa* extrahospitalaria.

Cabe mencionar que, las infecciones por *Pseudomonas* pueden aparecer en muchos sitios anatómicos, entre ellos, la piel, los tejidos subcutáneos, el hueso, los oídos, los ojos, las vías urinarias, los pulmones y las válvulas cardíacas. El sitio afectado varía según la puerta de entrada y la susceptibilidad del paciente. En pacientes internados en el hospital, el primer signo puede ser una septicemia abrumadora por gramnegativos.

a) Infecciones de la piel y tejidos blandos

Estos autores exponen que en los pacientes quemados, la región por debajo de la escara puede infiltrarse con abundantes microorganismos y actuar como foco para una bacteriemia posterior, que suele ser una complicación mortal.

Además, las heridas punzantes profundas de los pies a menudo se infectan con *P. aeruginosa*. Esto puede dar origen a fístulas, celulitis y osteomielitis. El líquido que drena de las heridas punzantes suele tener un aroma dulce y frutal.

Así mismo, la causa de las foliculitis adquiridas en tinas de baño suele ser *P. aeruginosa*.

Por otra parte, la otitis externa, común en los climas tropicales, es la infección más común por *Pseudomonas* en el oído. Una forma más grave, denominada otitis externa maligna, puede desarrollarse en pacientes diabéticos. Se manifiesta con dolor fuerte de los oídos, a menudo con parálisis unilateral de los nervios craneales, y requiere tratamiento parenteral.

Por lo que se refiere al ectima gangrenoso, Bush et al., (2016) afirman que es una lesión de la piel que aparece en pacientes neutropénicos y generalmente está causada por *P. aeruginosa*. Se caracteriza por la aparición de áreas eritematosas con úlcera centrales, de color púrpura negrozco y de aproximadamente 1 cm de diámetro, en las zonas axilar, inguinal o anogenital. El ectima gangrenoso ocurre típicamente en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

b) Infecciones de las vías aéreas

A su vez, *P. aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía asociada con el respirador. En pacientes con HIV, *Pseudomonas* suele causar neumonías o sinusitis. La bronquitis causada por *Pseudomonas* es común en las etapas avanzadas de la fibrosis quística. Los aislamientos obtenidos de pacientes con fibrosis quística tienen una morfología mucóide característica, y tienen un peor pronóstico que *Pseudomonas* no mucóides, detallan los mismos autores.

c) Bacteriemia

Como detallan Bush et al., muchas infecciones por *Pseudomonas* pueden producir bacteriemia. En pacientes no intubados sin un foco urinario detectable, y en especial si la infección se debe a otras especies y no a la *P. aeruginosa*, la bacteriemia indica que se administraron líquidos intravenosos o medicamentos contaminados, o que estaban contaminados los antisépticos utilizados al colocar la vía venosa.

d) Otras infecciones

Por otra parte, las *Pseudomonas* son causa frecuente de infecciones urinarias intrahospitalarias, en especial en pacientes que han sido sometidos a alguna intervención urológica o que padecen uropatías obstructivas. La *Pseudomonas* suele colonizar el tracto urinario de los pacientes con catéteres, especialmente si reciben antibióticos de amplio espectro.

También, el compromiso ocular suele manifestarse como úlceras de la córnea, más a menudo después de un traumatismo, aunque en algunos casos se ha atribuido a la contaminación de lentes de contacto o de los líquidos de limpieza de éstas.

En raras ocasiones las *Pseudomonas* causa endocarditis bacteriana aguda, generalmente en prótesis valvulares de pacientes que han tenido cirugías cardíacas abiertas o en válvulas naturales de adictos a las drogas inyectables. Bush et al., (2016).

V. Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*.

La resistencia bacteriana se ha convertido actualmente en un serio problema de salud mundial y requiere del máximo esfuerzo de todas las instituciones gubernamentales que garanticen su control. Dado que este fenómeno tiene como principales consecuencias el fracaso de la terapia antimicrobiana, el incremento de la morbilidad y la mortalidad y el aumento en los costos de la atención médica, resulta indispensable su contención al nivel internacional.

5.1. Mecanismos de resistencia a betalactámicos

Según un estudio de Bellés (2017) la resistencia frente a esta familia de antibióticos obedece a varios mecanismos: reducción de la permeabilidad de la membrana, expulsión activa, modificación de la diana de acción. Este último mecanismo es el mayor determinante de resistencia en bacterias Gram-negativas, incluyendo *P. aeruginosa*, y las enzimas responsables son las betalactamasas, que actúan hidrolizando el enlace amida del anillo betalactámico inactivando así el antibiótico.

Grupo Bush	Clase Ambr	Sustratos principales	Inhibidos por:		Enzimas representativas
			Ácido clavulánico	EDTA	
1	C	Cefalosporinas	NO	NO	AmpC, ACT-1, CMY-2, FOX-1
1e	C	Cefalosporinas	NO	NO	GC-1, CMY-37
2 ^a	A	Penicilinas	SI	NO	PC1, LEN
2b	A	Penicilinas, Cefalosporinas	SI	NO	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	SI	NO	TEM-3, SHV-2, PER-1, CTX-M15, VEB-1
2br	A	Penicilinas	NO	NO	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	NO	NO	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	SI	NO	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, Cefepime	SI	NO	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variable	NO	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	NO	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenémicos	Variable	NO	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	SI	NO	CepA, CfxA
2f	A	Carbapenémicos	Variable	NO	KPC-2, IMI-1, SME-1
3 ^a	B	Carbapenémicos	NO	SI	IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1

3b	B	Carbapenémicos	NO	SI	CphA, Sfh-1
----	---	----------------	----	----	-------------

Tabla 2: La clasificación de las betalactamasas, Bellés (2017) Pág. 39 – 40.

La clasificación de las betalactamasas, que se muestra en la tabla 2 se describe en función de dos parámetros:

- **Clasificación molecular:** Según su estructura proteica (Ambler, 1980). Así las betalactamasas se clasifican en 4 clases (A-D). Las de clase B son metalobetalactamasas, ya que requieren un ion cinc (Zn^{2+}) para llevar a cabo su actividad hidrolítica, mientras que las de clase A, C y D no dependen de metales sino que requieren un aminoácido en su centro activo, la serina.
- **Clasificación funcional:** Según sus características bioquímicas y funcionales (M Bush, 1995). Se establecen 4 grupos que a su vez se subdividen en función del sustrato y del perfil de inhibición. Esta clasificación refleja la resistencia a diferentes antibióticos betalactámicos y diferentes inhibidores, por lo que es más útil a nivel clínico.

Según la clasificación funcional de las betalactamasas propuesta por Bush-Medeiros-Jacoy (2010), diferenciamos:

Grupo 1: betalactamasas AmpC, cefalosporinasas o cefamicinasas. Estas enzimas van a hidrolizar la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluidas las cefamicinas y no son inhibidas por inhibidores clásicos de betalactamasas.

Se corresponden con las betalactamasas de clase C de la clasificación de Ambler.

Grupo 2: Serino-betalactamasas. Estas enzimas actúan sobre un amplio conjunto de antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, oxacilinas y carbapenems. Son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). Dentro de este grupo se incluyen enzimas de las clases A y D de Ambler. Se diferencian 6 subgrupos:

- Subgrupo 2a: penicilinasas. Son las enzimas de los microorganismos Gram positivos capaces de hidrolizar la penicilina G y son inhibidas por el ácido clavulánico.
- Subgrupo 2b: dentro de este subgrupo están la mayoría de betalactamasas de amplio espectro, que hidrolizan penicilinas, y si su expresión es elevada, hidrolizan cefalosporinas de 1º generación. También son inhibidas por ácido clavulánico. Un ejemplo de enzimas que se encuentran en este grupo son las betalactamasas tipo TEM y SHV.
- Subgrupo 2be: betalactamasas de espectro ampliado (BLEE). Derivan del grupo anterior y se generan por mutaciones puntuales. Además de las penicilinas, hidrolizan también todas las cefalosporinas, excepto las cefamicinas, y el aztreonam. Son sensibles a carbapenémicos e inhibidas por los inhibidores de betalactamasas. Estas betalactamasas se incluyen dentro del grupo A de Ambler aunque hay algunas BLEE (oxacilinasas) que pertenecen al grupo 2d (clase D de Ambler). A parte de las enzimas tipo TEM y SHV se encuentran las cefotaximasas o CTX-M, que pertenecen también a la clase A de Ambler y son resistentes a cefuroxima, cefotaxima, cefepime y a ceftazidima en menor medida.

- Subgrupo 2br: betalactamasas resistentes a inhibidores (IRT). Son derivadas de las betalactamasas tipo TEM pero resistentes a los inhibidores clásicos de betalactamasas.
- Subgrupo 2c: carbenicilinasas (CARB o PSE). Estas enzimas hidrolizan las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina).
- Subgrupo 2d: oxacilinasas. Hidrolizan la oxacilina. Son más resistentes a la acción de los inhibidores que las BLEE.
- Subgrupo 2e: Cefalosporinasas cromosómicas de *Proteus vulgaris*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter sedlakii*. Son betalactamasas de clase C de Ambler.
- Subgrupo 2f: son las serino-betalactamasas de clase A de la clasificación de Ambler. Son carbapenemasas, es decir, hidrolizan los carbapenems y son inhibidas por el ácido clavulánico pero no por quelantes de iones.

Grupo 3: metalo-betalactamasas o MBL. Estas enzimas requieren un ion zinc divalente para ser activas, por tanto son inhibidas por agentes quelantes de iones como el EDTA y no se inhiben por los inhibidores de betalactamasas. Hidrolizan todos los antibióticos betalactámicos excepto el aztreonam. Este grupo de enzimas se corresponde con la clase B de la clasificación de Ambler.

5.2. Resistencia a antibióticos en *Pseudomonas aeruginosa*

Bellés explica en su estudio que *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a un gran número de antibióticos, pero además tiene una extraordinaria capacidad para adquirir resistencia por mutaciones cromosómicas o por transferencia horizontal. De igual manera, es frecuente encontrar resistencias a varias familias de antibióticos con diferentes

mecanismos de acción o de resistencia al mismo tiempo, dando lugar a cepas con un elevado nivel de resistencia a antibióticos, lo que puede dar lugar al fracaso terapéutico.

Por otra parte, la producción de una betalactamasa (cefalosporinasa) AmpC inducible, la expresión de bombas de expulsión activa, constitutiva (MexAB-OprM) o inducible (MexXY-OprM) y la reducción de permeabilidad de la membrana externa, son los mecanismos que más influyen en la baja sensibilidad a antibióticos de *P. aeruginosa*, comparada con otros patógenos Gram negativos.

Por consiguiente, la producción de la betalactamasa AmpC hace que *P. aeruginosa* sea intrínsecamente resistente a aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina y amoxicilina-clavulánico), cefalosporinas de primera y segunda generación, cefotaxima y ceftriaxona. Las cepas en las que se da una hiperproducción de esta enzima son resistentes, además, a ceftazidima y aztreonam; detalla Bellés.

Según la OPS/OMS en el informe anual de la red de monitoreo/ vigilancia de la resistencia a los antibióticos y de infecciones asociadas a la atención de la salud 2014; Nicaragua brindó el siguiente cuadro que presenta el porcentaje de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* en el 2013. Cabe destacar que este sería el dato más reciente que se encuentra publicado.

N°	PIP		TZP		CAZ		IMP		MEM		AZT		GEN		AMK		FEP		CIP	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
209	2	44	4	10	1	39	2	44	2	46	25	17	1	45	10	21	1	42	1	35

I: Intermedio R: resistente

Cuadro NIC 17. Pseudomonas aeruginosa: porcentaje de resistencia, 2013. Informe anual de la red de monitoreo/ vigilancia de la resistencia a los antibióticos y de infecciones asociadas a la atención de la salud 2014.

VI. Carbapenemasas

Según la opinión de Moreno (2013) «Los carbapenémicos son los antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas. Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas y Gram positivas».

El autor describe que estas cualidades hacen que los carbapenémicos sean imprescindibles en el tratamiento empírico donde se sospecha de un patógeno multirresistente, en la monoterapia de numerosas infecciones nosocomiales graves (incluso algunas de origen comunitario) y en la terapia dirigida contra las infecciones producidas por bacterias gram negativas multirresistentes o productoras de β -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido.

Todos los carbapenémicos disponibles son similares en cuanto a espectro se refiere, aunque con diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que en último término determinan las indicaciones clínicas de cada uno.

Al igual que otros antibióticos β -lactámicos su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana y su eficacia se ve disminuida cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales se incluyen: enzimas que hidrolizan la droga, expulsión de la droga mediante bombas de flujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco.

Sin embargo, Moreno explica que la combinación de estos mecanismos pueden causar altos niveles de resistencia en bacterias Gram negativas tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y en el caso de cocos Gram positivos la resistencia se da principalmente por la adquisición o producción de nuevas ²PBP's resistentes a los carbapenémicos.

6.1. Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*

(Belles, 2017) Nos explica de manera explícita lo siguiente, las betalactamasas transferibles con actividad carbapenemasa pueden pertenecer a las clases A, B o D de Ambler. A continuación se describen cada una de ellas.

- Carbapenemasas de clase A

Estas betalactamasas pertenecen al grupo 2f de la clasificación funcional de Bush (Tabla 2) y dentro de ellas hay 5 grupos: SME, IMI, NMC, KPC y GES/IBC. Estas enzimas presentan actividad frente a oximino-betalactámicos, cefamicinas y carbapenems y presentan resistencia frente al aztreonam. La actividad de estas enzimas es inhibida por el ácido borónico, lo cual es útil para su detección por métodos fenotípicos como el test de

² PBP's: Proteínas fijadoras de penicilinas

sinergia de doble disco, que se basa en la inhibición producida por este ácido, y por ácido clavulánico y tazobactam parcialmente.

Las enzimas tipo KPC se describieron por primera vez en *Klebsiella pneumoniae* y son las carbapenemasas de clase A con mayor relevancia epidemiológica, detectándose también en *P. aeruginosa*. Hasta ahora hay 24 variantes descritas. Las carbapenemasas KPC son plasmídicas y sus genes se asocian a elementos móviles como secuencias de inserción o transposasas, lo que facilita su transmisión. Por ello han llegado a ser las enzimas más extendidas dentro de este grupo.

Las betalactamasas tipo GES/IBC se describieron en dos variantes: GES-1 (Guiana extended spectrum, por su país de origen) en una cepa de *K. pneumoniae* en el 2000, e IBC-1 (integron borne cephalosporinase) en *E. cloacae* en Grecia, ambas en el mismo año.

En un primer momento fueron definidas como BLEE, con actividad frente a carbapenems prácticamente nula. La nomenclatura de la familia GES/IBC fue revisada y se consensuó el cambio de las IBC por GES. Los genes codificantes de estas enzimas son de naturaleza plasmídica localizados en integrones y también se han detectado en *P. aeruginosa*.

- Carbapenemasas de clase B

Este grupo de carbapenemasas son las conocidas como metalo-betalactamasas (MBLs) y se corresponde con los grupos 3a y 3b de la clasificación funcional de Bush (Tabla 2). Son, probablemente, el grupo de carbapenemasas con más relevancia ya que están distribuidas a nivel mundial y en diferentes microorganismos. Presentan actividad frente a todos los antibióticos betalactámicos excepto frente a los monobactámicos (aztreonam).

La actividad hidrolítica de las MBLs depende de la interacción de cationes divalentes, concretamente Zn^{2+} , con su centro activo. Por esta razón son inhibidas por quelantes de iones como el EDTA o como el ácido dipicolínico, los cuales se utilizan para su detección fenotípica, pero en cambio, su actividad no se ve afectada por los inhibidores clásicos de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam).

Dentro de las MBLs se diferencian distintos grupos: VIM, IMP, NDM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM y KHM de las cuales las tres primeras son las más extendidas y habitualmente detectadas, relacionándose con brotes causados tanto por cepas de enterobacterias como por *Pseudomonas*. Estos genes se incorporan como casetes génicos en integrones, principalmente de clase 1, y suelen estar asociados a otros genes de resistencia a diferentes familias de antibióticos, siendo los más frecuentes los genes de resistencia a aminoglucósidos, dando lugar a la aparición de cepas multirresistentes.

Cuando estos integrones se asocian con plásmidos o transposones se facilita enormemente la transferencia horizontal entre bacterias dando lugar a un preocupante incremento de bacterias multirresistentes.

Las MBLs del grupo IMP se detectaron por primera vez en el año 1995 en una cepa de *Serratia marcescens* en Japón. Hasta hoy se han descrito 53 variantes de esta enzima en distintos microorganismos, entre los que se incluye *P. aeruginosa*, y prácticamente en todo el mundo. Estos genes se hallan en integrones de clase 1 aunque también se han descrito en integrones de clase 3.

Las carbapenemasas tipo NDM (New Delhi Metallo-betalactamasas) se descubrieron en el año 2008 en Suecia en una cepa de *Klebsiella pneumoniae* en un paciente indio que

previamente había estado hospitalizado en Nueva Delhi. Desde entonces se han propagado a nivel mundial rápidamente tanto en enterobacterias como en *Pseudomonas*. Este gen se asocia con plásmidos y las cepas que lo portan suelen presentar elevada resistencia a antibióticos.

- Carbapenemasas de clase D

Esta clase engloba a distintos tipos de oxacilinasas (OXA) incluidas en el grupo 2df de la clasificación funcional de Bush. Presentan actividad frente a carbapenems, cloxacilina y oxacilina, y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni tampoco aztreonam. Se han encontrado diversas enzimas de esta clase en *P. aeruginosa* como OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-17, OXA-19 Y OXA-28.

Su detección debe ser comprobada por métodos genotípicos ya que este grupo de enzimas no son inhibidas por agentes quelantes, y la inhibición por los inhibidores clásicos es variable. Bellés (2017).

VII. Pruebas para la detección de carbapenemasas en el laboratorio

A partir del año 2012 se ha desarrollado una serie de test fenotípicos para la detección cada vez más rápida de las distintas carbapenemasas de importancia en clínica, lo que ha sido un buen aporte al diagnóstico, disminuyendo los tiempos y mejorando la sensibilidad y especificidad de las técnicas.

Se describe a continuación los distintos test fenotípicos disponibles, los que permiten la detección de las distintos tipos de carbapenemasas, indicando sus características generales, fundamento e interpretación.

Las técnicas que se describen fueron extraídas del documento técnico del instituto de salud pública de Chile (2018).

7.1. Test de Hodge modificado (MHT)

Test fenotípico para confirmación de la producción de carbapenemasas en Enterobacterias, de acuerdo a CLSI.

El procedimiento indicado es el siguiente:

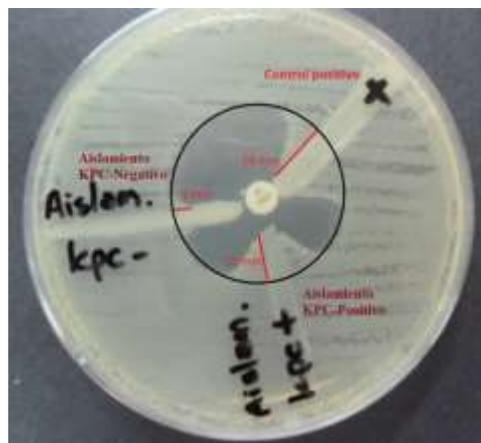
- Estandarizar 0,5 MF cepa *E. coli* ATCC® 25922. Esta cepa es utilizada como siembra base de la placa por su característica de ser sensible a los carbapenémicos. Diluir 1/10 en suero fisiológico.
- Sembrar 2 placas agar Mueller Hinton con la cepa *E. coli* ATCC® 25922 diluida 1/10.
- Dejar secar entre 3 – 10 minutos.
- Colocar en una placa al centro el disco de meropenem 10µg y en la otra placa el disco de ertapenem 10 µg. No es recomendado el uso de discos de imipenem para esta prueba (CLSI).
- Con asa 10 µL sembrar en línea hacia el antimicrobiano las cepas en estudio y las cepas controles.
- Incubar 35 +/- 2°C por 16-20 horas.

Control positivo: *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA 1705, la cual constituye una cepa productora de carbapenemasas tipo KPC.

Control negativo: *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA 1706 que corresponde a una cepa resistente a carbapenémicos por mecanismos distintos a la producción de carbapenemasas.

Interpretación de los resultados:

Resultado positivo, se observa formación de una punta de flecha por el crecimiento de la cepa *E. coli* ATCC® 25922 en la intersección entre el halo de inhibición (generado por la difusión del antibiótico) y la estría de la cepa productora de carbapenemasa. La carbapenemasa es liberada al medio, permitiendo el desarrollo de la *E. coli*, observándose una hendidura en la parte proximal al disco de meropenem y/o ertapenem.



7.2. Test de Hodge Modificado con Tritón (THT)

Utiliza la misma metodología original definida en CLSI, detallada en el punto anterior, e incorpora un detergente como Tritón a la placa de Mueller Hinton permitiendo una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de los distintos tipos de carbapenemasas.

El test de Hodge original presenta resultados falsos positivos en presencia de cepas productoras de AmpC, BLEE y también por pérdidas de porinas, además resultados falsos negativos pueden presentarse ocasionalmente en aislamientos con carbapenemasa tipo NDM.

Este Test de Hodge puede ser utilizado para detección de carbapenemasas también en *P. aeruginosa*, en este caso se utiliza como indicador la cepa *K. pneumoniae* ATCC® 700603 en lugar de *E. coli* ATCC® 25922.

- Preparación de las placas de agar Mueller Hinton con el detergente Tritón:

Se agrega 50 µL de Tritón X-100 a placas de Agar Mueller Hinton que se encuentran sin presencia de humedad, se distribuye con una tórula por toda la superficie de la placa, hasta que se observe absorción completa.

Eliminar la humedad adicional a 35°C. Sembrar la placa con la cepa *E. coli* ATCC® 25922 estandarizada a 0,5 MF.

Colocar el disco de ertapenem 10µg o de meropenem 10µg Con asa 10µL sembrar en línea hacia el antimicrobiano las cepas en estudio y las cepas controles.

Incubar 35 +/- 2°C por 16-20 horas.

Las placas preparadas con Tritón tienen una estabilidad de 2 meses, mantenidas refrigeradas y selladas. El procedimiento de siembra, interpretación y control es el mismo que el indicado para MHT.



7.3. Test de Ácido borónico

El ácido borónico es un inhibidor selectivo de las carbapenemasas tipo A – serin carbapenemasas (KPC, Sme, Nmc), IMI y GES) observándose una sinergia entre el disco de ácido borónico y el antibiótico carbapenémico.

La prueba se realiza utilizando discos impregnados con una concentración de 300 µg de ácido borónico. Estos discos pueden ser comerciales o preparados localmente en el laboratorio (impregnación de discos estériles). La duración de los discos si son preparados en el laboratorio, la dan los resultados del control de calidad con las cepas controles ATCC® positivas y negativas, si son comerciales de acuerdo a indicaciones del fabricante.

Consideraciones: El ácido borónico tiene baja especificidad para detectar la presencia de carbapenemasas en cepas que presenten altos niveles de AmpC, como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y en *P. aeruginosa*.

El procedimiento de colocación de los discos ácido borónico, se realiza de la siguiente manera: Estandarizar la cepa en estudio a 0,5 Mac Farland y sembrar placa de agar Mueller Hinton.

Colocar los discos de imipenem 10µg y de meropenem 10 µg y ácido borónico de acuerdo a esquema; se deben depositar cuidadosamente a una distancia de centro a centro igual a la mitad de la lectura obtenida con imipenem (radio en mm) más la mitad de la lectura obtenida con meropenem (radio en mm) más 5 mm.

Control positivo: *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA 1705. Control negativo: *Klebsiella pneumoniae* ATCC® BAA 1706.

Interpretación: El test es positivo cuando se observa sinergia o ensanchamiento del halo de inhibición entre los discos de los carbapenémicos y el disco de ácido borónico, debe haber sinergia con ambos carbapenémicos.

Es muy importante la distancia a la que deben quedar los discos para que sea posible observar el efecto de sinergia. Cuando hay una distancia entre discos, mayor a lo recomendado, no es posible observar el efecto.

7.4. Test EDTA:

El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) es una sustancia utilizada como agente quelante, debido a que tiene la capacidad de combinarse con iones metálicos para formar complejos cíclicos no iónicos, solubles en agua y no disociables. Los discos impregnados con este compuesto permite la detección de carbapenemasas del tipo Meta Beta lactamasa (MBL), solamente las carbapenemasas de este grupo son inhibidas por esta molécula. La prueba de detección de MBL puede ser usada en Enterobacterias como en *Pseudomonas aeruginosa*.

Procedimiento: Al realizar el antibiograma, colocar el disco de EDTA entre los discos de imipenem y de meropenem a una distancia de 15 mm. Estandarizar la cepa en estudio a 0,5 Mac Farland y sembrar placa de agar Mueller Hinton.

Interpretación: Resultado positivo cuando se observa una sinergia entre los discos de carbapenémicos y el disco de EDTA, lo que es interpretado como probable presencia de carbapenemasa tipo MBL.

VIII. El efecto del uso indiscriminado de los antibióticos

La resistencia a los antibióticos compromete la prevención y tratamiento de un gran número de infecciones bacterianas. La aparición de microorganismos resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se reproducen de forma errónea dando lugar a la aparición de mutaciones, o se intercambian genes de resistencia. En cualquier caso, un factor importante que favorece la aparición de resistencia es la utilización y el uso indebido de antimicrobianos. La resistencia a los antibióticos constituye una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial que requiere la adopción de medidas por parte de

todos los sectores gubernamentales y de la sociedad en general. Afecta a todas partes del mundo, y los nuevos mecanismos de resistencia se están extendiendo a nivel internacional.

Diseño metodológico

a) Tipo de estudio y corte de la investigación:

El tipo de estudio es descriptivo según el nivel de conocimiento ya que solamente describe la situación actual y real del tema.

Es de corte transversal, debido a que se estudia en un rango determinado de tiempo.

b) Enfoque de la investigación:

El enfoque de la investigación es mixto, según Hernández et al., (2006) es un proceso que recolecta, analiza y vincula datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio para responder distintas preguntas de investigación de un planteamiento de problema.

c) Área de estudio:

El lugar en que se realizó el estudio fue en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca; la presente investigación se llevó a cabo en el área de bacteriología; en dicha área se desarrollan técnicas para el diagnóstico de enfermedades causadas por bacterias u hongos.

d) Población y muestra:

Población

La población estuvo conformada por 1,790 pacientes que acudieron a consulta externa y hospitalización en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Muestra

La muestra la constituyen 47 pacientes que acudieron a consulta externa y hospitalización que presentaron un crecimiento bacteriano con Pseudomonas aeruginosa en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Calculo del tamaño de la muestra

$$n = \frac{NZ^2PQ}{d^2(N-1) + Z^2PQ} = \frac{1790 * 1.96^2 * 0.50 * 0.50}{0.07^2 * 1789 + 1.96^2 * 0.50 * 0.50} = 47$$

N: representa el total de pacientes que acudieron al HEALF a realizarse un cultivo.

n: representa el tamaño de la muestra, la cantidad de cultivos con crecimiento de Pseudomonas aeruginosa

d: margen o posibilidad de error lo que radica en la diferencia que pueda darse entre resultados obtenidos con la muestra y la cantidad seleccionada de esa población.

Z: es el nivel de confianza de los resultados de cultivos al 95%.

P: probabilidad de éxito en la positividad de los resultados.

Q: representa la probabilidad de fracaso.

Tipo de muestreo

El tipo de muestreo utilizado en el presente estudio fue muestreo aleatorio simple el cual consiste en que cada persona tiene la misma posibilidad de ser elegido. Ochoa (2015).

Unidad de análisis

Todas las muestras de secreciones, líquidos, sangre y orina con solicitud de cultivo.

Los criterios de selección fueron:

- Pacientes atendidos en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019 en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca
- Pacientes de consulta externa e ingresados en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca con indicación de cultivo
- Pacientes con un crecimiento bacteriano de Pseudomonas aeruginosa
- Crecimiento bacteriano con resistencia antimicrobiana de carbapenemasas.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con crecimiento de otros microorganismos diferentes a Pseudomonas aeruginosa
- Pacientes que no fueron atendidos en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019
- Crecimiento bacteriano sin mecanismo de resistencia de carbapenemasas

e) Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos:

En este estudio, se llevó a cabo la recopilación de información teórica, a través de libros de microbiología clínica, publicaciones de artículos de microbiología y sitios web confiables.

Se utilizaron dos instrumentos de recolección, ficha de recolección de datos y matriz de reducción de datos, con el propósito de obtener la información necesaria para la elaboración de la investigación.

f) Procedimientos para la recolección de datos:

Para llevar a cabo la recolección de datos se realizó una visita previa al hospital donde se indicó los requisitos a cumplir para poder efectuar la investigación; luego se elaboró una carta al SILAIS – MANAGUA para la autorización de la recopilación de los datos de los pacientes en estudio, procedimos a visitar nuevamente el hospital para la obtención de los datos del estudio.

g) Plan de tabulación y análisis:

El procedimiento y análisis de la información será acorde a cada uno de los objetivos propuestos, para lo cual se planteara lo siguiente:

La información recopilada fue digitalizada por los programas de Microsoft office Word 2013, el procedimiento de los datos se llevara a cabo realizando de modo manual y la información obtenida se presentara mediante tablas y gráficos utilizando el programa Microsoft office Excel 2013 y para la presentación del trabajo se utilizara el programa Microsoft office Power point 2013.

Toda la información brindada para la realización del estudio guardados de forma confidencial y respetando la ética profesional del autor.

Definición y Operacionalización de variables

Variable	Concepto	Subvariable	Indicador	Criterio	Valor
Sexo	Conjunto de características que los define como hombre o mujer		Femenino		Si - No
			Masculino		
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento		15 – 25 años		Si – No
			25 – 35 años		Si – No
			35 – 45 años		Si – No
			45 a más		Si - No
Factores de riesgos	Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad u otro problema de salud.		Catéter venoso central		Si – No
			Sonda urinaria		Si – No
			Ventilación Mecánica		Si – No
			Cirugía		Si – No
			Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)		Si – No
			Infección presente al ingreso (IPI)		Si – No
Mecanismo de resistencia	Mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos	Carbapenemasas			Positivo
					Negativo
Pruebas para la detección	Hecho o evidencia para		Test de Hodge		Positivo

de carbapenemas	demostrar o confirmar una teoría.	EDTA			-
		Ácido borónico			
Antibióticos testados en el antibiograma	Sustancia química producida por un microorganism o capaz de inhibir el desarrollo de otro microorganism o	Familia Penicilina	Piperacilina	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 21\text{mm}$ 15 – 20mm $\leq 14\text{mm}$
		Familia Inhibidores de β lactamasa	Piperacilina/ Tazobactam	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 21\text{mm}$ 15 – 20mm $\leq 14\text{mm}$
		Familia Cefalosporinas	Ceftazidima	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 18\text{mm}$ 15 – 17mm $\leq 14\text{mm}$
			Cefepime	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 18\text{mm}$ 15 – 17mm $\leq 14\text{mm}$
		Familia Monobactam	Aztreonam	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 22\text{mm}$ 16 – 21mm $\leq 15\text{mm}$
		Familia Carbapenems	Imipenem	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 19\text{mm}$ 16 – 18mm $\leq 15\text{mm}$
			Meropenem	Sensible Intermedi o Resistent e	$\geq 19\text{mm}$ 16 – 18mm $\leq 15\text{mm}$
		Familia Lipopéptidos	Colistin	Sensible Resistent e	$\geq 11\text{mm}$ $\leq 10\text{mm}$
		Familia Aminoglucósidos	Gentamicina	Sensible Intermedi o	$\geq 15\text{mm}$ 13 – 14mm

Prevalencia de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*

		Resistente	$\leq 12\text{mm}$
	Amikacina	Sensible	$\geq 17\text{mm}$
		Intermedio	15 – 16mm
		Resistente	$\leq 14\text{mm}$
Familia Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	Sensible	$\geq 21\text{mm}$
		Intermedio	16 – 20mm
		Resistente	$\leq 15\text{mm}$
	Levofloxacina	Sensible	$\geq 17\text{mm}$
		Intermedio	14 – 16mm
		Resistente	$\leq 13\text{mm}$

Análisis y discusión de resultados



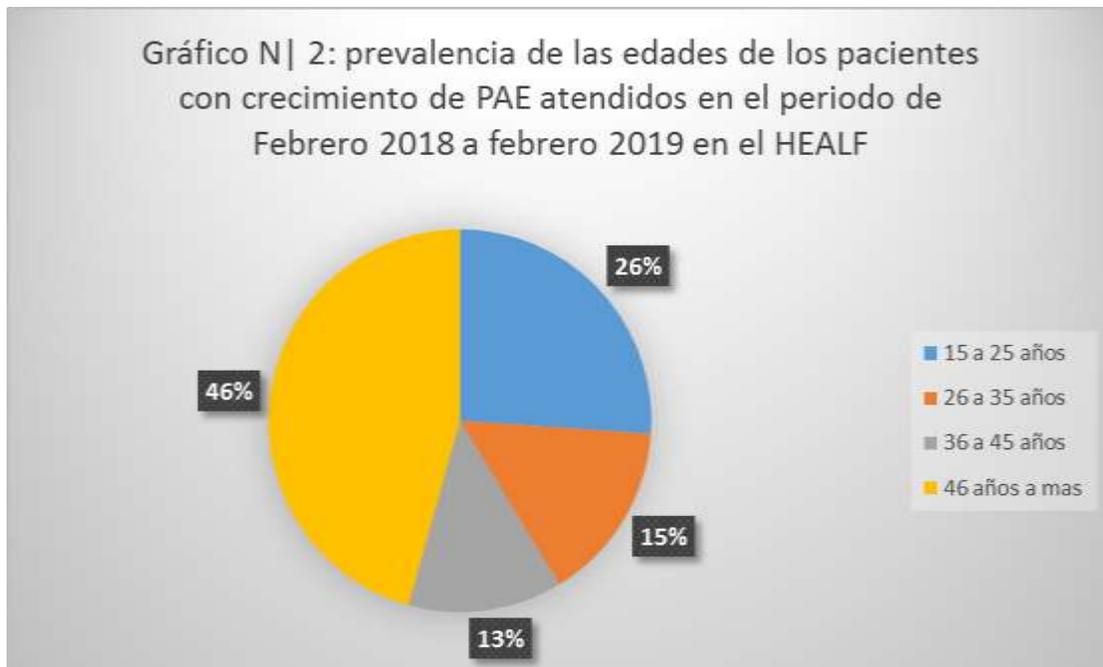
Fuente: Ficha de recolección de datos

De acuerdo a los datos obtenidos mediante los instrumentos de recolección aplicados en el trabajo investigativo, el sexo que predominó fue el masculino con un 70%, siendo el sexo femenino el de menor afluencia con un 30 %.

En los estudios del Hospital Povisa, Vigo, España (2017) y Chahín (2016) afirman que el sexo con mayor predominio es el masculino, asocian esta incidencia a las comorbilidades o patologías de base, además del estado inmunitario y/o inmunosenescencia. Sin embargo no extienden por qué el sexo masculino es más vulnerable que el femenino.

La OPS/OMS (2010) comenta en una guía práctica para la perspectiva del género en la salud que los hombres a menudo tardan más que las mujeres en buscar atención de salud y a veces incluso se niegan a cumplir el tratamiento porque tienen que dejar los vicios o sus comportamientos mientras este dure, lo cual obviamente repercute en su estado de salud general.

No se encontró en el presente estudio la razón por la que el sexo masculino es más susceptible a adquirir infecciones, sin embargo recalcamos en que es necesario realizar estudios que permitan evidenciar o mostrar la forma en que los distintos factores a los que nos encontramos expuestos, repercuten en nuestra salud.



Fuente: Ficha de recolección de datos

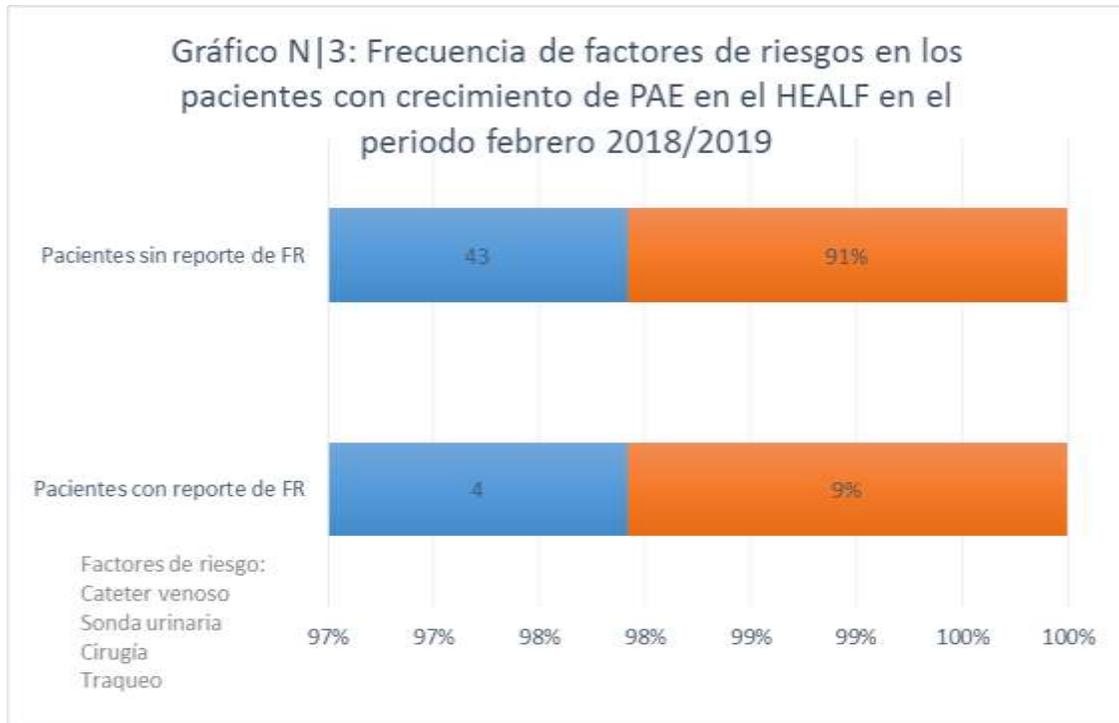
Las edades en estudio fueron de 15 a 25 años con un 26 %, de 26 a 35 años con un 15 %, de 36 a 45 años con 13% y de 46 años a más se obtuvo un 46%; En los pacientes mayores de 46 años se observó un incremento significativo de la prevalencia de Pseudomonas aeruginosa.

Ahora bien, existen grupos vulnerables para el desarrollo de Infecciones Asociadas a la atención de la Salud, como es el caso de los adultos mayores, donde un cúmulo de daños moleculares y celulares conlleva a un desgaste físico y mental, lo que predispone al desarrollo de comorbilidades comúnmente frecuentes. Por eso se considera un factor de

riesgo para adquirir este tipo de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes; sin embargo no son exclusivas de este grupo, cualquiera puede contraerlas.

Guzmán & Merchán (2018) En su investigación demostraron que microorganismos productores de carbapenemasas, evidenciaron una edad media de 65 años con un DS \pm 20 años. Lo que le brinda veracidad al estudio al ser el grupo de pacientes mayores de 46 años el de mayor prevalencia de PAE.

Por otra parte, Masanéa (2010) nos explica que el paciente anciano presenta un incremento de la comorbilidad, en especial de enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, demencia, etc.), que favorece el desarrollo de nuevas enfermedades e incrementa su morbimortalidad. Asimismo, esta comorbilidad favorece la polifarmacia que, a su vez, facilita la presencia de alteraciones en los mecanismos de defensa naturales (disminución del pH gástrico, disminución de la función inmunitaria) y modifica la aparición de diversos signos y síntomas (fiebre), o bien facilita la aparición de reacciones medicamentosas adversas.



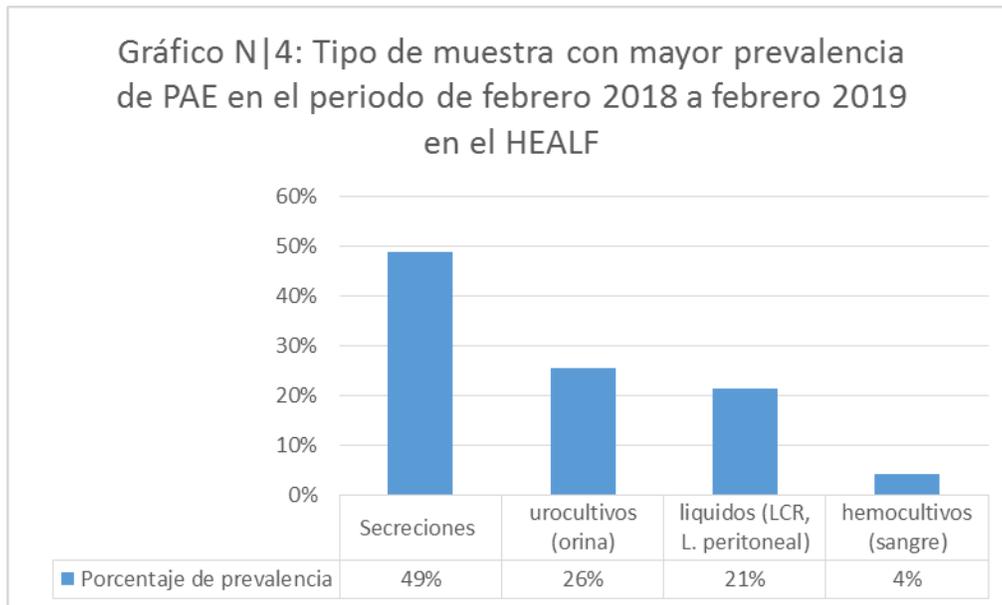
Fuente: Datos de laboratorio

Los presentes datos representan los factores de riesgos, únicamente 4 de 47 pacientes con crecimiento de PAE en el HEALF, fueron reportados con factores de riesgos, cabe destacar que un solo paciente presentaba varios factores de riesgos al mismo tiempo.

Perez et. al., (2006) En su estudio nos afirma que en relación con las medidas terapéuticas, la ventilación mecánica, cirugías, drenajes, aplicación de antibióticos y técnicas de diálisis, así como, la motorización y aparataje entre los que se incluyen sondas vesicales y catéteres arteriales, representan importantes factores de riesgo en el origen de estas infecciones. Podemos tomar como ejemplo, que *P. aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía relacionada con la ventilación mecánica.

El consumo de antimicrobianos altera la flora microbiana del paciente, favorece la emergencia de resistencia bacteriana y predispone al desarrollo de infecciones por

patógenos oportunistas. PAE es uno de los más comunes, que resulta resistente a la mayoría de los antimicrobianos utilizados en la práctica clínica.



Fuente: Datos de laboratorio

En lo que respecta a los tipos de muestras con mayor prevalencia, obtuvimos, el 4% en hemocultivos (sangre), 21% de líquidos entre LCR y líquidos peritoneales, 26% en urocultivos (orina) y finalmente la mayoría de espécimen recepcionados con crecimiento de PAE fueron las secreciones con 49% que abarca las heridas quirúrgicas, los abscesos y úlceras.

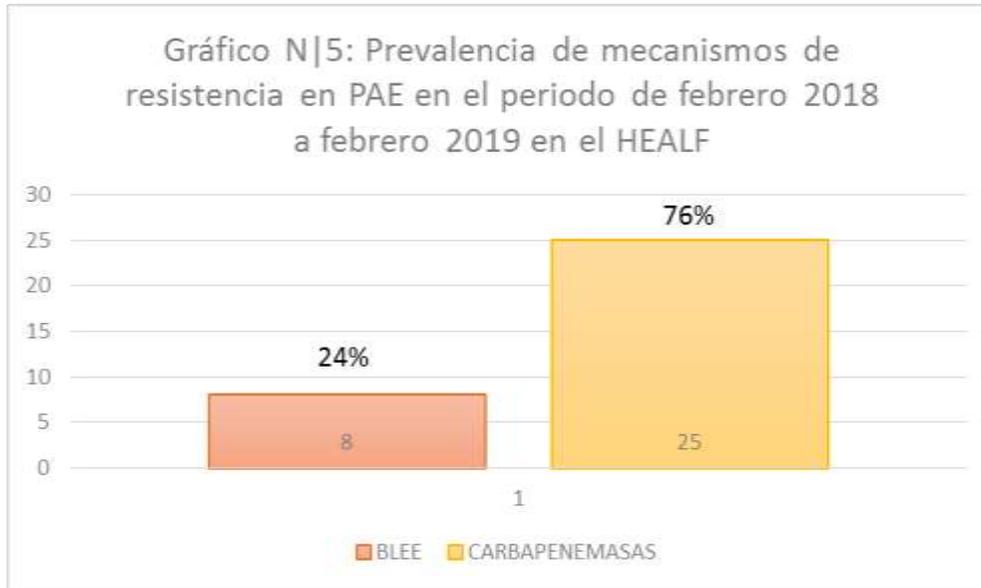
Ruiz (2007) Afirma que a pesar de la enorme colección de factores de virulencia, PAE rara vez infecta personas inmunocompetentes o tejidos que no estén dañados, esto que parece contradictorio, refleja la poca capacidad que tiene esta bacteria de colonizar o dañar epitelios intactos, y explica por qué la pérdida de la integridad epitelial, especialmente con un declive de la función inmunológica, es normalmente un requisito para las infecciones de este patógeno oportunista.

Por consiguiente se explica la razón y respalda porque el tipo de muestra con mayor prevalencia en este estudio fueron las secreciones.

En cuanto al 26% de prevalencia de Pseudomonas en urocultivo, esto se debe a que este patógeno es una causa común de infección del tracto urinario, sobre todo en pacientes sometidos a manipulación urológica, con uropatías obstructiva o que han recibido antibióticos de amplio espectro, además la infección urinaria (IU) nosocomial se relaciona fundamentalmente con el factor de riesgo de la utilización de la sonda urinaria (SU).

Con relación al 21% de incidencia de PAE en líquidos la Universidad de medellin (2017) comenta que usualmente ocurre luego de procedimientos invasores, pero cada vez son más comunes las infecciones causadas por bacterias gramnegativas, especialmente Pseudomonas aeruginosa, con frecuencia resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a carbapenémicos.

Con respecto al procedimiento quirúrgico, el tamaño de la herida, la duración de la cirugía y la técnica quirúrgica y la estancia hospitalaria son factores referidos que pueden incrementar el riesgo de infección.



Fuente: Datos de laboratorio

En base a los datos recopilados los mecanismos de resistencia fueron BLEE con un 24 % prevaleciendo el mecanismo de estudio, carbapenemasas con el 76 %.

La PAE presenta un alto nivel de resistencia, por un lado un alto nivel de resistencia natural o intrínseca y por otro lado una extraordinaria capacidad para adquirir mecanismos de resistencia.

Según Nicolau & Oliver (2010) *P. aeruginosa* posee una elevada capacidad para adquirir nuevas formas de resistencia, es preocupante la creciente detección en este microorganismo de múltiples determinantes de resistencia, causadas por diferentes mecanismos, destacan las betalactamasas, incluyendo las de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas, este último está cobrando cada vez más importancia por el abanico de antibióticos afectados y la aparición de nuevas enzimas capaces de hidrolizar carbapenémicos; La adquisición de estos determinantes de resistencia por parte de *P. aeruginosa* contribuye enormemente a la aparición de cepas multirresistentes (MDR, del inglés multi-drug resistance),

principalmente cuando los determinantes de resistencia incluyen alguna de las múltiples carbapenemasas.

La lectura de los antibiogramas es compleja y se precisa de unificación de criterios y de una directa correlación clínico-microbiológica, ya que su correcta interpretación puede influir en el tratamiento y evolución hospitalaria de los pacientes.

Este estudio respalda la importancia de tener el conocimiento acerca del predominio de los mecanismos que están agotando las opciones terapéuticas.

Tabla N|1

Método de detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio de microbiología del HEALF en el periodo de febrero 2018/2019

Método de detección de carbapenemasas	
método de Hodge	0
método EDTA	13
método ácido borónico	0

La presente tabla representa los métodos para la detección de las carbapenemasas en PAE en el HEALF, siendo el método de EDTA el que se llevó a cabo para testar 13 mecanismos de resistencia de carbapenemasas de tipo MBL (metalobetalactamasas).

El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) actúa como agente quelante que se combina con iones metálicos para producir la sinergia entre imipenem y meropenem evidenciando únicamente la carbapenemasas MBL, según la asociación colombiana de infectología. Las metalo- β -lactamasas se caracterizan por generar resistencia a los β -lactámicos (cefalosporinas, cefamicinas, carbapenem), aminoglucósidos y quinolonas, y presentan

sensibilidad variable al aztreonam. Aunque el grado de resistencia a imipenem varía, la resistencia a ceftazidima es de alto grado. También se encuentran ampliamente distribuidas a nivel mundial y han sido detectadas en cerca de 28 países y 5 continentes.



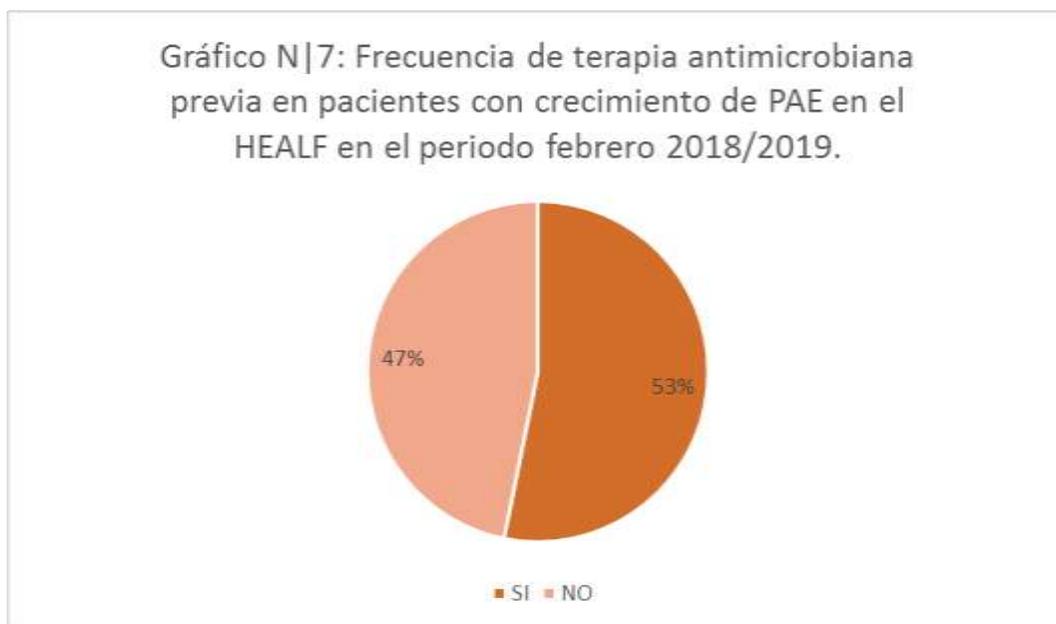
Fuente: datos de laboratorio

El hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca cuenta con una diversa cantidad de salas, este gráfico representa el predominio de PAE en las salas del hospital con mayor predominio de PAE en el periodo de febrero 18 - 19 distribuido de la siguiente manera: Cirugía y UCI con 2 % cada uno; ortopedia el 19% medicina interna con un 26% y finalmente el de mayor incidencia fue neurocirugía con un 28%. Las demás salas no tuvieron un porcentaje de alta incidencia.

Perez, Morris, & Calas, (2006) En su revista científica nos comenta que, los hospitales han sido considerados como uno de los principales reservorios de *P. aeruginosa*, que contribuye a su diseminación ambiental y persistencia. La sala de ingreso, según sea general o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), es otro factor vinculado con las infecciones o enfermedades

nosocomiales. En la mayoría de estudios de infecciones intrahospitalarias se plantea que UCI tienen el índice de incidencia más alto.

En este estudio la sala con mayor predominio fue Neurocirugía, puede ser que la sala UCI del HEALF cuente con la debida asepsia y cumpla con las normas requeridas para evitar la propagación en dicha sala por PAE, y esta sea la razón por la que sea el lugar con menor afluencia de pacientes con crecimiento bacteriano de este patógeno.



Fuente: Matriz de reducción de datos

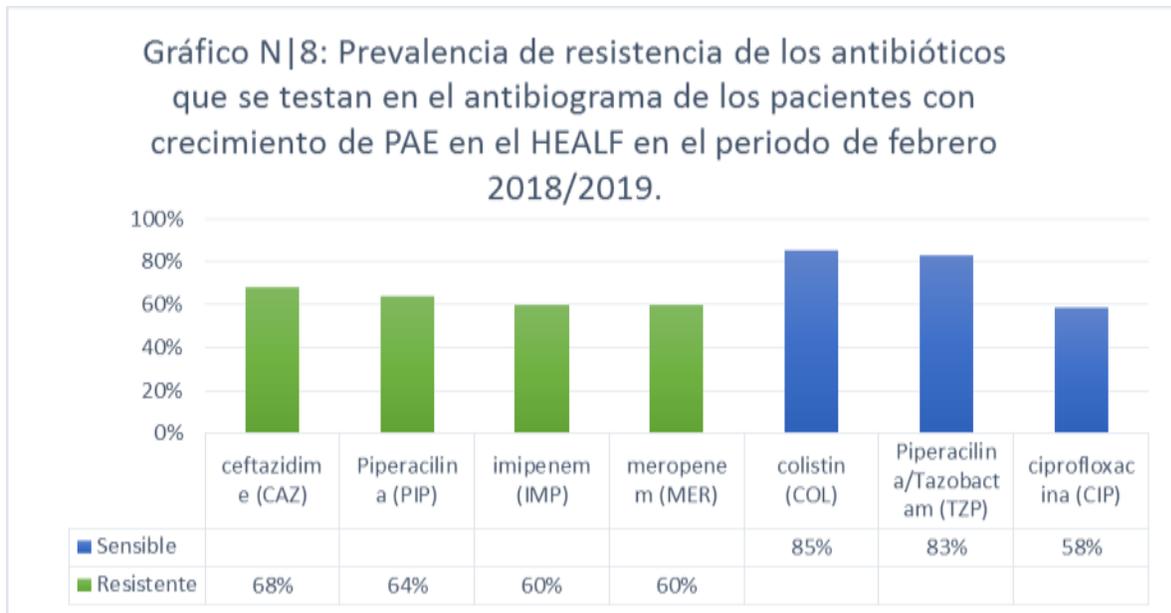
Según los datos el 47% de los pacientes no tuvieron una terapia previa al cultivo con crecimiento de PAE mientras que el 53%, es decir, que más de la mitad de los pacientes en estudios si tuvieron una terapia previa.

Ahora bien la OMS (2019) nos plantea que el tratamiento rápido con antimicrobianos puede suponer para el paciente infectado la diferencia entre la curación y la muerte o la discapacidad crónica. Desafortunadamente, el uso y el abuso de los antimicrobianos han

producido una expansión incesante de los microorganismos resistentes, con la consiguiente pérdida de eficacia de estos fármacos «milagrosos».

Hoy en día el personal capacitado para prescribir medicamentos se va por la forma empírica, sin tener una seguridad diagnóstica, usan los antibióticos de manera irracional, tomando de primera opción los antimicrobianos de última instancia tales como los carbapenémicos y la vancomicina, (como en el caso del HEALF) creando una resistencia bacteriana, además de crear efectos adversos al paciente y minimizando las opciones terapéuticas para el mismo.

Debido a la disponibilidad generalizada, a su costo generalmente bajo y a su relativa seguridad, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se utilizan de forma incorrecta. Maguiña, Ugarte, & Montiel (2008) En su artículo establece que la facilidad de conseguir los medicamentos sin receta médica y la venta de medicinas de dudosa procedencia, es algo común dentro de los países en vía de desarrollo así como el nuestro, constituyendo una de las causas del uso irracional de medicamento y la principal y grave consecuencia es la resistencia antimicrobiana.



Fuente: matriz de reducción de datos

En este gráfico se observa la resistencia a los antibióticos que se testan en el antibiograma de los pacientes con crecimiento de PAE en el HEALF en el periodo de febrero 2018/2019, obteniendo a la ceftazidima con el 68% de resistencia, seguido de Piperacilina con el 64% y resaltando el 60% de los carbapenémicos imipenem y meropenem con una alta resistencia en los pacientes.

Pseudomonas aeruginosa presenta resistencia intrínseca a la mayoría de las penicilinas, por tal razón es el segundo antibiótico con mayor resistencia, además de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación; en algunos estudios se data que ceftazidima que es una cefalosporina de tercera generación, aún se encontraba sensible pero los pacientes en estudio presentaron la mayor resistencia ante este antimicrobiano, lo que evidencia la evolución de resistencia de este patógeno.

Esta resistencia intrínseca esta dada en gran medida por su membrana externa, probablemente el factor más importante sea la presencia de bombas de expulsión, que tiene la capacidad para expulsar antibióticos.

En lo que respecta a los carbapenems, por muchos años fueron los agentes antibacterianos contra los cuales no existía resistencia y, a lo largo de los últimos años se observado un incremento en la resistencia de estos microorganismos en todo el mundo, estos carbapenems utilizan una carta porina especifica llamada OprD, si se produce una pérdida de esta porina es cuando aparece la resistencia a uno o dos de estos antibióticos.

El colistín y la Piperacilina/ tazobactam fueron los antibióticos con mayor sensibilidad con el 85% y 83% respectivamente. El colistín está siendo una de las nuevas opciones terapéuticas pero es un antimicrobiano con una alta toxicidad, se habla de neuro y nefrotoxicidad para el paciente, que pueden ser efectos adversos potencialmente graves. Debe evaluarse detenidamente la respuesta clínica versus la toxicidad del fármaco.

La fluoroquinolona ciprofloxacina presentó una sensibilidad in vitro en la mayoría de los pacientes con un 58%, sin embargo algunas veces los fármacos como la ciprofloxacina, in vivo resultan en un fracaso terapéutico.

Conclusiones

1. El sexo con mayor predominio fue el masculino con el 70%, representando el mayor porcentaje de pacientes con aislamiento de Pseudomonas aeruginosa, los estudios revelan que el género quizás sea más susceptible debido a las comorbilidades, o por los comportamientos de vida como el alcohol; sin embargo solo hay teorías, no existe un estudio que muestre la razón precisa de por qué el género masculino es más vulnerable a adquirir infecciones.
2. La edad si es un factor predisponente, se confirma que los pacientes del grupo de 46 años a más es el de mayor susceptibilidad a adquirir una infección por PAE, debido a múltiples patologías de base, la polifarmacia y la inmunosenescencia siendo este grupo el de mayor incidencia con el 46%; por otro lado el catéter venoso central, las sondas urinarias y cirugías son los principales factores de riesgo que atraen a este patógeno nosocomio.
3. Metalobetalactamasas (MBL): Es el tipo de carbapenemasas que predominó en el estudio; este grupo se caracteriza porque el mecanismo hidrolítico depende de la interacción con iones de zinc. Las MBL se denominan IMP.
4. Las pruebas que se utilizan en el laboratorio para la detección de carbapenemasas son 3: el método de Hodge modificado o modificado con tritón, método del test de ácido borónico, método EDTA, siendo este último el que se llevó a cabo para la

detección de 13 carbapenemasas de tipo MBL en Pseudomonas aeruginosa en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca.

5. El uso irracional de los antibióticos está contribuyendo a la aparición de mutaciones o intercambio de genes de resistencia, los efectos adversos a la resistencia antimicrobiana son el agotamiento del abanico de opciones terapéuticas precisamente por no darles el uso debido, el fracaso terapéutico y la cronificación y recidiva del paciente, agravando este problema de salud mundial. En el presente estudio se obtuvo la resistencia del 68% a las cefalosporinas de tercera generación, y se hace énfasis en el 60% de resistencia a los carbapenémicos, quedando como opciones terapéuticas para los pacientes según antibiograma realizado Levofloxacina, Piperacilina/tazobactam y el colistín, en este último antimicrobiano el médico debe evaluar el riesgo/beneficio para el paciente debido a su alta toxicidad.

Recomendaciones

Al Ministerio de salud

- Se requieren campañas de educación a todo nivel a cerca del buen uso de los antibióticos de lo contrario seguiremos aumentando el preocupante incremento de agentes o microorganismos resistentes a los antimicrobianos.
- Se precisan campañas que generen conciencia en el género masculino en lo que respecta a su forma de vida, y los factores a los que están expuestos, puesto que esas pueden ser las razones por las que se desencadenan las patologías causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en dicho género.
- Se debe realizar en forma obligatoria las vigilancias epidemiológicas local, regional y nacional de los gérmenes implicados en infecciones hospitalarias con el objetivo de prevenir y controlar las infecciones relacionadas a la asistencia sanitaria.
- Es necesario seguir investigando para mejorar la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, así como para disminuir las tasas de aparición y diseminación de resistencias.
- Actualización de conocimientos para el personal de salud a fin de evitar problemas de resistencia y reacciones adversas, lo que permitirá un mejor manejo de las diversas patologías que afectan a los pacientes.

Al personal del laboratorio

- Se les insta a completar los informes de cultivos y antibiogramas en sus registros de acuerdo a lo establecido, detallando los incidentes que puedan ocurrir.
- Exigir la solicitud de cultivos establecida por el MINSA con todos los datos completos.

A los médicos

- Completar los datos de la hoja de solicitud de cultivos que debe de acompañar a la muestra al momento de la recepción en el laboratorio de bacteriología.
- Se les exhorta a evitar la utilización de los antibióticos de amplio espectro o de últimas instancias a gran demanda, evitar las profilaxis innecesarias y vigilar las dosis y duración del tratamiento antimicrobiano con la finalidad de reducir el desarrollo de las resistencias.

Bibliografía

1. Algorta, G. (s.f.). *Bacilos gramnegativos no exigentes*. Obtenido de <http://higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%2022.pdf>
2. Ambler, R. (1980). The structure of beta-lactamases. En *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. (págs. 321 - 331). London.
3. Belles, A. B. (2017). *epidemiologia y caracterizacion de mecanismos de resistencia a carbapenems en PAE de muestras clinicas y de portadores fecales*. Obtenido de <http://zagan.unizar.es/record/60891>
4. BROOKS, G. F., CARROLL, K. C., BUTEL, J. S., MORSE, S. A., & MIETZNER, T. A. (2010). *Jawetz, Melnick y adelberg Microbiologia medica 25° edicion*. Mc Graw Hill.
5. Bush, L. M., & Pérez, M. T. (Mayo de 2016). *Manual Merck*. Obtenido de Infecciones por pseudomonas y patogenos relacionados: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-pseudomonas-y-pat%C3%B3genos-relacionados>
6. Chahín, C. (2016). *INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS*. Obtenido de <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/01/iih.pdf>
7. F. Masanésa, E. S.-S. (2010). infecciones en el anciano. *el sevier*, 423 - 484.
8. Faraldo, B. P., & Isla, F. G. (diciembre de 2017). *sciELO*. Obtenido de Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: agentes etiológicos de infecciones asociadas a la atención sanitaria: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000400021
9. Gali, Z. d. (2010). *enterobacterias antibioticoterapia*. Obtenido de http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/apua-cuba/enterobacterias_y_antibioticoterapia._dra_zuleica.doc.
10. García, T., Castillo, A., & Salazar, D. (2014). *Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas*. Obtenido de Scielo: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000100013
11. Gomez, J., Herrero, J. a., Garcia, E., & Hernandez, A. T. (mayo de 2014). *science direct*. Obtenido de infeccion por bacilos gramnegativos no fermentadores: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214707759>
12. Guzman, D., & Merchan, X. (2018). *Repositorio institucional, Universidad de cuenca*. Obtenido de <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/29825>
13. Hernandez, R., Fernandez, C., & Baptista, p. (2006). *metodologia de la investigacion*. Mexico: MC GRAW HILL.
14. Hospital Povisa, Vigo, España. (2017). *Resistencia a carbapenemas en Pseudomonas*. Obtenido de <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/3/alvarez25apr2017.pdf>

15. Instituto de salud publica de chile. (04 de 04 de 2018). *Recomendaciones para deteccion de carbapenemasas en enterobacterias y pseudomonas aeruginosa*.
16. Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo . (15 de marzo de 2016). *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. Obtenido de <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Pseudomonas%20aeruginosa%202017.pdf>
17. M Bush, L. &. (1995). Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. En *Infectious disease clinics of North America* (págs. 653-86).
18. Maguiña, C., Ugarte, C., & Montiel, M. (2008). *Acta medica peruana*. Obtenido de Rational and appropriate use of antibiotics: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100004
19. Moreno, K. M. (2013). *revista medica de costa rica y centroamerica*. Obtenido de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8.pdf>
20. Nicolau, c., & Oliver, A. (enero de 2010). *Elsevier*. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-carbapenemasas-especies-del-genero-pseudomonas-S0213005X10700045>
21. Ochoa, C. (05 de abril de 2015). *netquest*. Obtenido de <https://www.netquest.com/blog/es/blog/es/muestreo-probabilistico-muestreo-aleatorio-simple>
22. OMS. (2019). *uso de los antimicrobianos*. Obtenido de <https://www.who.int/drugresistance/use/es/>
23. OPS, & OMS. (2014). *Informe Anual de la Red de Monitoreo / Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos y de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud 2014*. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2014-cha-informe-anual-relavra.pdf>
24. OPS/OMS. (2010). *Guía Práctica para la Incorporación de la perspectiva de genero en la salud*. Obtenido de <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/manualFinal.pdf>
25. Perez, Y., Morris, H., & Calas, N. (2006). Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista cubana de medicina*.
26. Ruiz, L. (05 de septiembre de 2007). *Tesis doctorals en xarxa*. Obtenido de <https://www.tesisenred.net/handle/10803/2521>
27. Servicio gallego de salud. (s.f.). *Servicio gallego de salud*. Obtenido de Enterobacterias productoras de carbapenemasas: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Enterobacterias-productoras-de-carbapenemasas?idioma=es>
28. Universidad de medellin. (Agosto de 2017). *Ventriculitis post-quirúrgica por Pseudomonas aeruginosa* . Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n3/0716-1018-rci-35-03-0321.pdf>

29. Universidad de Oriente. (2006). *revista cubana*. Obtenido de Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100005
30. Villagra, J. G. (16 de septiembre de 2010). *Scribd*. Obtenido de
<https://es.scribd.com/doc/37587740/PSEUDOMONAS>

Anexos

- Tablas

Gráfico N| 1: prevalencia de las edades de los pacientes con crecimiento de PAE atendidos en el periodo de Febrero 2018 a febrero 2019 en el HEALF

Sexo	
Femenino	14
Masculino	33
TOTAL	47

Gráfico N| 2: Sexo con mayor predominio en el estudio de carbapenemasas en PAE de los pacientes del HEALF

Edad	
15 a 25 años	12
26 a 35 años	7
36 a 45 años	6
46 años a mas	21
TOTAL	46

Gráfico N|3: Frecuencia de factores de riesgos en los pacientes con crecimiento de PAE en el HEALF en el periodo febrero 2018/2019

Factores de riesgos	pacientes con un factor de riesgo	pacientes con múltiples factores de riesgos
Catéter venoso central		1
sonda urinaria	1	
cirugía		1
traqueo		1
Total	1	3
	N°	%
Pacientes con reporte de FR	4	9%
Pacientes sin reporte de FR	43	91%
Total de pacientes	47	100%

Gráfico N|4: Tipo de muestra con mayor prevalencia de PAE en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019 en el HEALF

Tipo de muestra	N°	%
Secreciones	23	49%
urocultivos (orina)	12	26%
líquidos (LCR, L. peritoneal)	10	21%
hemocultivos (sangre)	2	4%
TOTAL	47	100%

Gráfico N|5: Prevalencia de mecanismos de resistencia en PAE en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019 en el HEALF

Mecanismos de resistencia		
BLEE	8	24%
CARBAPENEMASAS	25	76%
TOTAL	33	100%

Gráfico N|6: Predominio de PAE en las salas del HEALF en el periodo de Febrero 2018/2019.

Frecuencia por sala		
Neurocirugía	13	28%
Medicina interna	12	26%
Ortopedia	9	19%
UCI	1	2%
Cirugía	1	2%
otras salas	11	23%
TOTAL	47	100%

Gráfico N|7: Frecuencia de terapia antimicrobiana previa en pacientes con crecimiento de PAE en el HEALF en el periodo febrero 2018/2019.

		N°	%
Antibióticos antes de la toma de muestra	SI	25	53.19%
	NO	22	47%
	TOTAL	47	100.00%

Gráfico N|8: Prevalencia de resistencia de los antibióticos que se testan en el antibiograma de los pacientes con crecimiento de PAE en el HEALF en el periodo de febrero 2018/2019.

Antibiótico	Resistente	Sensible
ceftazidime (CAZ)	68%	
Piperacilina (PIP)	64%	
imipenem (IMP)	60%	
meropenem (MER)	60%	
colistín (COL)		85%
Piperacilina/Tazobactam (TZP)		83%
ciprofloxacina (CIP)		58%



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD REGIONAL MULTIDISCIPLINARIA DE CARAZO

FAREM – CARAZO

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS, TECNOLOGIA Y SALUD

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIATURA EN BIOANALISIS CLINICO**

Ficha de recolección de datos

La presente ficha de recolección de datos tiene como objetivo determinar la prevalencia de carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa aisladas en los pacientes ingresados en el área de Ortopedia del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de septiembre 2018 a febrero 2019.

I. Datos generales

Sexo:

Sala:

F

M

Edad:

15 a 25 años

25 a 35 años

35 a 45 años

45 a más

Datos de terapia previa	SI	NO
Antibióticos antes de la toma de muestra		
Especificar antibioterapia utilizada:		

Factores de riesgo	SI	NO
Catéter venoso central		
Sonda urinaria		
Ventilación mecánica		
Cirugía		
IAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud		
IPI: Infección presente al ingreso		

II. Datos específicos de cultivo

Fecha de toma de muestra:

Tipo de muestra:

Orina	Secreciones
Orina chorro medio	Herida
Orina sonda	Herida quirúrgica
Orina punción suprapúbica	Ulcera
	Absceso
	Punta de catéter
	Otros:

Sangre	
Hemocultivo	
Sangre venosa	
catéter	
Punta de catéter	
<i>Sitio de toma de muestra</i>	
<i>Hora de toma de muestra</i>	



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD REGIONAL MULTIDISCIPLINARIA DE CARAZO

FAREM – CARAZO

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS, TECNOLOGIA Y SALUD

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIATURA EN BIOANALISIS CLINICO**

Matriz de reducción de datos

Objetivo: La presente ficha de recolección de datos tiene como objetivo determinar la prevalencia de carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa aisladas en los pacientes ingresados en el área de Ortopedia del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el periodo de septiembre 2018 a febrero 2019.

- **Microorganismo aislado:**

- **N° de platos con crecimientos de Pseudomonas aeruginosa:**

- **Tipo de medio en el que se aisló Pseudomonas aeruginosa**

Agar MacConkey

Agar sangre de carnero

Agar chocolate

Agar Mueller Hilton

Agar cetrimida

Otros:

Antibiograma

- **N° de platos con presencia de mecanismos de resistencia:**

Carbapenemasas

BLEE

- **N° de platos con multirresistencia:**

Número y porcentaje de la resistencia de los antibióticos que se testan en el antibiograma.

Antibiótico	Sensible		Intermedio		Resistente	
	N°	%	N°	%	N°	%
Piperacilina (PIP)						
Piperacilina/Tazobactam (TZP)						
Ceftazidime (CAZ)						
Cefepime (FEP)						
Aztreonam (ATM)						

Imipenem (IMP)						
Meropenem (MER)						
Colistín (COL)						
Gentamicina (GEN)						
Amikacina (AMK)						
Ciprofloxacina (CIP)						
Levofloxacina (LEV)						

Número y porcentaje de los métodos de identificación de PAE

	N°	%
Identificados con Método de Hodge:		
Identificados con EDTA:		
Identificados con Ácido borónico:		