



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA**



“Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO (A) EN
BIOLOGÍA – MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA**

AUTORES

Bach. Diaz Cajusol, Kevin Bryan

Bach. Paico Ypanaqué, Mery Jannett

ASESOR

MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla

Lambayeque – Perú

2022

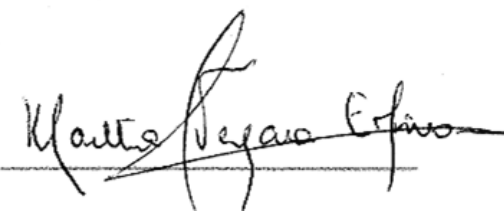
“Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”

TESIS


PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO (A) EN BIOLOGÍA -
MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA

APROBADA POR:

Dra. Martha Armina Vergara Espinoza
PRESIDENTE



Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo
SECRETARIA



Mblga. María Teresa Silva García
VOCAL



MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla
PATROCINADOR



Lambayeque – Perú

2022

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Nosotros los bachilleres, Kevin Bryan Díaz Cajusol y Mery Jannett Paico Ypanaqué, investigadores principales y MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla, asesor del trabajo de investigación “Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”, declaramos bajo juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos. En caso se demostrará lo contrario, asumimos responsablemente la anulación de este informe y por ende el proceso administrativo a que hubiere lugar. Que puede conducir a la anulación del título o grado emitido como consecuencia de este informe.

Lambayeque, julio del 2022.

Nombre de los investigadores:

- Bach. Kevin Bryan Díaz Cajusol
- Bach. Mery Jannett Paico Ypanaqué



Nombre del asesor:

- MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla



DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedicamos principalmente a Dios, por darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A nuestros padres y hermanos, por su amor y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todas las personas que nos han apoyado y han hecho que éste proyecto se realice con éxito, en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Agradecemos a nuestro asesor MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla por su paciencia y constante apoyo en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Al Lic. Franklin Rómulo Aguilar Gamboa, por su apoyo incondicional y amistad brindada.

Al Dr. Luis Ángel Coaguila Cusicanqui por su apoyo en los aspectos clínicos de los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE ANEXOS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT.....	12
INTRODUCCIÓN	13
CAPITULO I. DISEÑO TEÓRICO	16
1.1. Antecedentes	16
1.2. Bases teóricas:	20
CAPITULO II. MÉTODOS Y MATERIALES	28
2.1. Material	28
2.1.1. Material microbiológico	28
2.1.2. Población y muestra.....	28
2.2. Métodos.....	28
2.2.1. Tipo de investigación y diseño de contrastación de hipótesis	28
2.2.2. Recolección de muestras.....	29
2.2.3. Identificación fenotípica de <i>Acinetobacter baumannii complex</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
2.2.4. Confirmación de la resistencia a los carbapenemes.....	30
2.2.5. Método de inactivación de carbapenem modificado	30
2.2.6. Determinación del tipo de carbapenemasas (KPC y MBL).....	32
2.2.7. Recolección de datos acerca de las características clínico-epidemiológicas	32
2.2.8. Análisis estadístico de los datos.....	33
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
3.1 Resultados	34

3.1.1. Frecuencia de la colonización por <i>Acinetobacter baumannii complex</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.....	34
3.1.2. Frecuencia de cepas de <i>A. baumannii complex</i> y <i>P. aeruginosa</i> en muestras de hisopado nasal e hisopado rectal de pacientes en UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019	35
3.1.3. Producción de carbapenemasas por <i>A. baumannii complex</i> y <i>P. aeruginosa</i> aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.....	37
3.1.4. Características clínico – epidemiológicas de los pacientes con colonización por <i>A. baumannii complex</i> y <i>P. aeruginosa</i> resistentes a los carbapenemes, provenientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.....	37
3.2 Discusión	41
CAPITULO IV. CONCLUSIONES	47
CAPITULO V. RECOMENDACIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de la colonización por <i>Acinetobacter baumannii complex</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.....	34
Tabla 2. Frecuencia de cepas de <i>A. baumannii complex</i> resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019, según tipo y tiempo de toma de muestra.....	36
Tabla 3. Frecuencia de cepas de <i>P. aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019, según tipo y tiempo de toma de muestra	36
Tabla 4. Frecuencia de carbapenemasas producidas por las cepas de <i>P. aeruginosa</i> aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.....	37
Tabla 5. Características clínico – epidemiológicas de los pacientes con colonización por <i>A. baumannii complex</i> y <i>P. aeruginosa</i> resistentes a los carbapenemes, provenientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Colonias aisladas de *Acinetobacter baumannii complex* provenientes de pacientes colonizados de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019 35

Figura 2. Colonias aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de pacientes colonizados de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019 35

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado	62
ANEXO 2. Asentimiento informado	64
ANEXO 3. Siembra de hisopados tomados de pacientes de UCI-UCIN en Agar MacConkey suplementado con 2mg/ml de imipenem. A) Siembra de hisopado nasal. B) Siembra de hisopado rectal.	66
ANEXO 4. Identificación bioquímica de las bacterias. A) <i>A. baumannii complex</i> : TSI: K/K, gas (-), H ₂ S (-); CITRATO: (+); LIA: K/K, gas (-), H ₂ S (-); MIO: movilidad (-), indol (-), ornitina (-). B) <i>P. aeruginosa</i> : TSI: K/K, gas (-), H ₂ S (-); CITRATO: (+); LIA: K/K, gas (-), H ₂ S (-); MIO: movilidad (+), indol (-), ornitina (-).	67
ANEXO 5. Prueba de Oxidasa y Catalasa. Tiras de Oxidasa positiva (azul) para la identificación de <i>P. aeruginosa</i> (A) y tiras de Oxidasa negativa (crema) para <i>A. baumannii complex</i> (B). Prueba de Catalasa explosiva positiva para la identificación de <i>A. baumannii complex</i> (C).	67
ANEXO 6. Cepas bacterianas sembradas en Agar Sangre a las 24 horas. <i>A. baumannii complex</i> (A, C, E). <i>P. aeruginosa</i> (B, D, F).	68
ANEXO 7. Prueba de susceptibilidad por el método de difusión en disco en Müller Hinton con discos de Imipenem (IMI-10ug) y Meropenem (MEM-10ug). Se observa resistencia por parte de las 2 bacterias: <i>A. baumannii complex</i> (A) y <i>P. aeruginosa</i> (B) hacia los 2 antibióticos.	68
ANEXO 8. Discos de Meropenem (MEM-10ug) después del método de inactivación del carbapenémico. Podemos observar 3 discos de Meropenem inactivados (a) y 1 no inactivado (b) provocando el halo de sensibilidad de la cepa <i>E. coli</i> ATCC 25922 sembrada en agar Müller Hinton.	69
ANEXO 9. Prueba de sinergismo con doble disco de difusión con EDTA (MLB) y Ácido Borónico (KPC) con cepas de <i>P. aeruginosa</i> en agar Müller Hinton. La presencia de sinergismo nos demuestra la presencia de carbapenemasas (a), mientras la falta de sinergismo demuestra la ausencia de carbapenemasas (b).	69
ANEXO 10. Prueba de sinergismo con doble disco de difusión con EDTA (MBL) y Ácido Borónico (KPC) con cepas de <i>A. baumannii complex</i> en agar Müller Hinton. Se observa la falta de sinergismo (a y b), demostrando la ausencia de carbapenemasas de tipo KPC y MBL, respectivamente.	70
ANEXO 11. Ficha de recolección de datos	71

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue determinar la frecuencia de la colonización por *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque (HRL), 2019. La presente investigación es de tipo no experimental y de carácter descriptivo. Además, el estudio es transversal y la hipótesis fue contrastada con el diseño de una sola casilla. Se procedió a recolectar muestras de hisopado nasal e hisopado rectal a los pacientes descritos para luego realizar la identificación fenotípica de ambas especies bacterianas, confirmando su resistencia a los carbapenémicos. Luego se realizó el método de inactivación de carbapenem modificado y la determinación del tipo de carbapenemasas KPC y MBL según la prueba de sinergismo con doble disco de difusión con EDTA y ácido borónico respectivamente. Además, se recopiló datos clínico – epidemiológicos de los pacientes con colonización por ambas bacterias resistentes a carbapenémicos. Se encontró que, de 210 pacientes, se aislaron 60 cepas resistentes a carbapenemes (28,57%), donde 36 cepas fueron de *A. baumannii complex* y 24 cepas fueron de *P. aeruginosa*. En la investigación, se concluyó que la frecuencia de colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del HRL, 2019 fue de 17,14% y de 11,43%, respectivamente.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii complex*, *Pseudomonas aeruginosa*, UCI, UCIN, colonización.

ABSTRACT

The objective of the present investigation was to determine the frequency of colonization by *Acinetobacter baumannii complex* and *Pseudomonas aeruginosa* resistant to Carbapenems in ICU patients - NICU of the Lambayeque Regional Hospital (HRL), 2019. The present investigation is non-experimental and of a non-experimental nature. descriptive. In addition, the study is cross-sectional and the hypothesis was contrasted with the design of a single box. We proceeded to collect nasal swab and rectal swab samples from the patients described in order to later carry out the phenotypic identification of both bacterial species, confirming their resistance to carbapenems. Then, the modified carbapenem inactivation method and the determination of the type of carbapenemases KPC and MBL were carried out according to the double disk diffusion synergism test with EDTA and boronic acid, respectively. In addition, clinical-epidemiological data of patients with colonization by both bacteria resistant to carbapenems was collected. It was found that, from 210 patients, 60 strains resistant to carbapenems (28.57%) were isolated, where 36 strains were *A. baumannii complex* and 24 strains were *P. aeruginosa*. In the investigation, it was concluded that the frequency of colonization by *A. baumannii complex* and *P. aeruginosa* resistant to carbapenems in ICU patients - NICU of the HRL, 2019 was 17.14% and 11.43%, respectively.

Keywords: *Acinetobacter baumannii complex*, *Pseudomonas aeruginosa*, ICU, NICU, colonization.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana, en la actualidad, continúa aumentando sobre todo en el ámbito hospitalario. Durante los últimos años, la aparición de microorganismos de alto nivel de resistencia a los antibióticos ha incrementado a nivel mundial, en especial los resistentes a los carbapenémicos, considerado como uno de los problemas de salud pública más urgentes debido a su uso frecuente para tratar infecciones (Kelly *et al.*, 2017). Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como prioridad a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos, por ser las especies bacterianas que tenían la capacidad de expresar una elevada prevalencia nosocomial, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (Rizo & Camargo, 2017; Shrivastava *et al.*, 2018).

La resistencia a los carbapenémicos comenzó a aparecer a partir de 1990 y se ha detectado en bacilos gramnegativos no fermentadores en todo el mundo a lo largo de los años (Gladstone *et al.*, 2005). En Estados Unidos, durante el periodo de 1999 – 2008, según los datos del programa de vigilancia The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC), se observó el aumento de la frecuencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos, con 7,5% y 15,5% de resistencia a meropenem e imipenem, respectivamente, en *P. aeruginosa*, y 47,9% de resistencia a imipenem en *A. baumannii* (Jones *et al.*, 2009).

Además, entre los años 2000 y 2015 se han informado brotes de estas dos especies bacterianas en más de 20 países. La mayoría de los brotes de *A. baumannii* se han reportado en países de la parte occidental de Europa, países asiáticos y Estados Unidos, mientras que para el caso de *P. aeruginosa* se han reportado en los mismos países mencionados incluyendo a Brasil. Además, en el caso de brotes en UCI, *A. baumannii* ha mostrado un

69,3% de frecuencia mientras que *P. aeruginosa* solo un 29,8% de manera general (Wieland *et al.*, 2018).

Por otro lado, el aumento de la prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes a los carbapenémicos en hospitales de Latinoamérica también ha representado un desafío emergente para la salud pública. En la última década, se han encontrado tasas de resistencia a los carbapenémicos del 66% para *P. aeruginosa* y del 90% para *A. baumannii* (Labarca *et al.*, 2014). Asimismo, en Perú, hasta el año 2019, se han reportado metalobetalactamasas en *P. aeruginosa* en nosocomios de Lima como es el caso de blaIMP en un 94%, blaVIM en un 4,8% y blaGES en un 1,2%, mientras que, en el caso de *A. baumannii*, se han identificado genes de resistencia en nosocomios de la misma región mencionada y sus provincias como es el caso de blaOXA-23 en un 43,7%, blaOXA-24 en un 52,4%, blaNDM en un 2,4% y blaOXA-143 en un 1,5% (Angles-Yanqui *et al.*, 2020).

Además, en el Hospital Regional Lambayeque, la frecuencia de portadores de bacterias multirresistentes en las unidades críticas (UCI – UCIN) ha sido significativa (Aguilar *et al.*, 2016), por lo que el propósito de la presente investigación fue investigar sobre la colonización de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en pacientes de áreas críticas, por la razón que presenta diversos mecanismos de resistencia en el transcurso de su estadía hospitalaria y también describir las características clínico-epidemiológicas de dichos pacientes con el fin de tener una visión más clara y objetiva al momento de establecer el tratamiento adecuado.

Ante la problemática mostrada, en la región Lambayeque se han realizado escasos estudios de identificación de las especies bacterianas en mención, sobre todo, del tipo de resistencia a los antimicrobianos que presentan y también que provengan de UCI – UCIN. Por ello se planteó el siguiente cuestionamiento: ¿Cuál es la frecuencia de la colonización

por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019?

Considerando la hipótesis propuesta de que existe una frecuencia de 50% de colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

En el presente estudio se planteó como objetivo general: Determinar frecuencia de la colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

Asimismo, como objetivos específicos se consideró:

- Identificar cepas *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* de la región nasal y rectal en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.
- Determinar las cepas de *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenemes aislados de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.
- Determinar la producción y el tipo de carbapenemasa producida por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.
- Determinar las características clínico epidemiológicas en pacientes con colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenemes, provenientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

CAPITULO I. DISEÑO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

Dos Santos *et al.*, (2014) en un hospital de Brasil, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar las características de susceptibilidad antimicrobiana de *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes. Se aislaron 32 cepas de *Acinetobacter spp.* y 26 cepas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenem, mostrando una mayor prevalencia en las secreciones respiratorias de pacientes hospitalizados, mediante la técnica convencional de difusión de disco (Kirby Bauer) o metodología (MicroScan® - Siemens) de acuerdo con los estándares recomendados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Además, *Acinetobacter spp.* estaba más aislado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con 18 aislamientos (56.2%), mientras que *P. aeruginosa* prevaleció en la sala de emergencias con siete casos (27%), seguido por la UCI con seis casos.

Izadpour *et al.*, (2016), en un hospital de Irán, ejecutaron una investigación donde el objetivo fue determinar la prevalencia y el patrón de resistencia a antibióticos en cepas de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* recolectados en UCI, trabajando con 155 aislados clínicos (80 de *A. baumannii* y 75 de *P. aeruginosa*). Los organismos se identificaron con métodos bacteriológicos convencionales y se realizaron pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en todos los aislamientos de acuerdo con las normas del CLSI. Se encontró que las máximas tasas de resistencia entre los aislados de *A. baumannii* se observaron para ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol (96,9% y 95,2%, respectivamente), mientras que, para las cepas de *P. aeruginosa*, las tasas máximas de resistencia se informaron para ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoxazol (97,2% y 92,4%, respectivamente).

Aguilar *et al.*, (2016), en un hospital de Lambayeque, Perú, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de portadores de bacterias multirresistentes (BMR) y

su perfil de resistencia en áreas críticas. Se consideraron cuatro regiones anatómicas para el muestreo y emplearon medios suplementados con antibióticos para el aislamiento primario. El fenotipo de resistencia fue confirmado por los test de Jarlier, Hodge modificado y susceptibilidad a cefoxitin. En los hallazgos, se obtuvo que la frecuencia de portadores de BMR en pacientes fue de 79,1% y en personal asistencial fue del 3,1%, siendo la región ano-rectal, con un 75%, la principal fuente de aislamientos. Además, se determinó que la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue el principal fenotipo de resistencia con 77,7%, seguido de carbapenemasas (14,2%) y meticilino-resistencia (8,2%).

Gastelo-Acosta *et al.*, (2016), en un hospital de Lambayeque, llevaron a cabo una investigación donde el objetivo fue determinar la presencia de bacterias Gram negativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas de los servicios de cuidados críticos y emergencias. En el procedimiento, la detección de carbapenemasas se realizó en dos pasos, primero se seleccionó a los sospechosos usando el método Kirby-Bauer, con ello se aplicaron tres métodos, los cuales fueron la aproximación de discos, Hodge modificado y Blue Carba. En los resultados, de los 50 aislamientos bacterianos de muestras de secreciones y líquidos provenientes de pacientes, el 48% presentó carbapenemasas. Sumado a ello, todas las cepas de *A. baumannii* presentaron carbapenemasas tipo oxacilinasas y el 10,3% de las cepas de *P. aeruginosa* presentaron carbapenemasas tipo metalobetalactamasas (MBL).

Raro *et al.*, (2017), en un nosocomio de Brasil, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la presencia de *A. baumannii* en un entorno de UCI y guantes de trabajadores de dicha área y caracterizar la resistencia antimicrobiana de los aislamientos en comparación con los aislados de pacientes. Los aislamientos caracterizados bioquímicamente como *A. baumannii* se evaluaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), además, la susceptibilidad a los antimicrobianos se determinó mediante el método de difusión en disco. Se detectó *A. baumannii* en el 9,5% de las muestras recolectadas en UCI; asimismo, se

encontró cepas de *A. baumannii* multidrogoresistente (MDR) en el 98,8% de los aislados no clínicos y en el 97,8% de los clínicos. Además, se detectó una susceptibilidad reducida a los carbapenémicos en el 83,3% de los aislados no clínicos y en el 80,4% de los aislados clínicos.

Subramaniyan & Sundaram, (2018), en un hospital de India, ejecutaron una investigación cuyo objetivo fue identificar bacilos Gram negativos no fermentadores productores de MBL entre cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en muestras provenientes de UCI. Los aislados de *P. aeruginosa* y especies de *A. baumannii* se confirmaron mediante un analizador API y se procesaron de acuerdo con los procedimientos estándar. La detección de los productores de MBL se realizó mediante el método de tira E y se sometió a la detección del gen bla mediante PCR. En los resultados, se obtuvo un total de 195 aislamientos de UCI, donde, de los productores de MBL, el 26% correspondieron a *P. aeruginosa* y el 25% a cepas de *A. baumannii*. Además, los subtipos de blaVIM de *P. aeruginosa* se encontraron en un 26%, mientras que, el gen predominante en *A. baumannii* fue blaOXA con un 11,9%.

Aruhomukama *et al.*, (2019), en un centro hospitalario de Uganda, llevaron a cabo un estudio donde el objetivo fue investigar la frecuencia de *A. baumannii* resistente a carbapenem y *P. aeruginosa* resistente a carbapenem en UCI, procesando muestras clínicas de más de 9200 pacientes para los correspondientes aislamientos. Las pruebas de susceptibilidad se realizaron con el método de difusión en disco. El transporte de genes de carbapenemasas e integrones de clase 1 se determinó mediante PCR. Se confirmó que el 2,7% de *A. baumannii* y el 7,4% de *P. aeruginosa* eran resistentes a carbapenémicos. Sumado a ello, la mayoría de las muestras que mostraban dicho factor procedían de la UCI (78%). Además, el 72% y el 48% de los aislamientos de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos, respectivamente, fueron productores de MBL.

Alcántar-Curiel *et al.*, (2019), en tres hospitales de México, realizaron una investigación cuyo objetivo fue investigar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *A. baumannii* aisladas de infecciones nosocomiales. Se utilizó el método de dilución en agar Müller-Hinton para determinar la CMI de distintos antibióticos, la producción de BLEE se confirmó con discos de ceftazidima y cefotaxima, la prueba de Hodge modificada se utilizó para detectar carbapenemasas y las MBL fueron determinadas mediante discos de carbapenem en presencia o ausencia de EDTA. Los resultados mostraron que, el 90,2% de los aislamientos fue resistente a imipenem y el 93,4% fue resistente a meropenem. Asimismo, se encontró resistencia a colistina en el 7,6% de las cepas aisladas y la actividad de carbapenemasas se identificó en el 85,9% de las cepas resistentes a carbapenem y el 78,5% de éstas eran productores de MBL.

Feretzakis *et al.*, (2019), en un nosocomio de Grecia, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar los niveles de resistencia por antibiótico de las cepas clínicas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en UCI y otras instalaciones. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron con el sistema MicroScan, de acuerdo con las pautas CLSI. La detección fenotípica de la producción de BLEE se realizó mediante la prueba de sinergia de doble disco (DDST). Las MBL y las carbapenemasas se detectaron fenotípicamente mediante la prueba de Hodge modificada. Las cepas de UCI de *P. aeruginosa* presentaron las mayores tasas de resistencia a gentamicina (58%) y cefepima (56,7%), seguidas de fluoroquinolonas (55,1%) y carbapenémicos (55%). Por otro lado, se identificó una alta tasa de resistencia de más del 80% de los aislamientos de *A. baumannii* a la mayoría de las clases de antibióticos tanto en UCI como en las salas regulares.

Sandoval, (2019), en un hospital de Piura, llevaron a cabo una investigación cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos aisladas de pacientes. El estudio incluyó 60 cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados

y ambulatorios; se determinó la identificación y sensibilidad por el equipo automatizado MicroScan, además se realizó la técnica de disco difusión, de acuerdo a las normas de CLSI. La frecuencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos fue de 53,3%, de los cuales eran además sospechosas a carbapenemasas. De los 32 aislamientos de *P. aeruginosa* sospechosas a carbapenemasas, el 53,1% fueron productores de MBL por el método de DDST y EDTA a diferencia del método de discos combinados con EDTA (DC) donde la frecuencia de cepas productoras de carbapenemasas de tipo MBL fue de 68,8%.

1.2. Bases teóricas:

- **Colonización bacteriana:**

Se define como la invasión de un microorganismo a un huésped, en el mayormente no se presentan daños en dicho huésped, sin embargo, el hospedero para sobrevivir afecta a su sitio de alojamiento, lo que conlleva a producir enfermedad infecciosa (Hurtado *et al.*, 2015). Este hecho se considera como un antecedente importante y de consideración para la prevención de infecciones, más aún con personas con comorbilidades o hospitalizadas. Esto tiene un efecto más importante cuando se habla del ambiente intrahospitalario dentro del cual *A. baumannii* y *P. aeruginosa* son las que más problemas causan, como consecuencia de una colonización previa.

Sumado a ello, la asociación de la colonización bacteriana con el desarrollo de infecciones nosocomiales ha sido bien establecida para pacientes de áreas críticas (Greene, 1996). La colonización de pacientes en estado crítico con organismos nosocomiales generalmente ocurre después de 48 a 72 horas de la admisión. El espectro de microorganismos intrahospitalarios es diferente al de la comunidad, con tasas más elevadas de organismos resistentes. Los tipos más comunes de colonización bacteriana ocurren por asociación a ventilador mecánico, por asociación al torrente sanguíneo, por relación con el catéter urinario y por el sitio quirúrgico.

También son importantes otros tipos como las de los huéspedes inmunocomprometidos y los recién nacidos (Trubiano & Padiglione, 2015).

- ***Acinetobacter baumannii***

El género *Acinetobacter* que, actualmente comprende bacterias Gram negativas, aerobias estrictas, no fermentadoras, no exigentes, inmóviles, catalasa positivas y oxidasa negativas, ha sufrido una importante modificación taxonómica en las últimas tres décadas, siendo *A. baumannii* su representante más importante ya que, se ha convertido en uno de los patógenos más problemáticos para las instituciones de salud por evidenciar su alta capacidad de propagación nosocomial durante períodos prolongados (Peleg *et al.*, 2008). Esta bacteria puede causar una variedad de infecciones, que incluyen neumonía, bacteriemia, infecciones de la piel y los tejidos blandos, osteomielitis (Wong *et al.*, 2017) y de manera muy ocasional, infecciones urinarias, meningitis postquirúrgica y endocarditis (Peleg *et al.*, 2008).

Teniendo en cuenta lo anterior, se han descrito tres factores principales que posiblemente contribuyan a la persistencia de *A. baumannii* en el ambiente hospitalario, los cuales son la resistencia a fármacos antimicrobianos, a la desecación y a los desinfectantes. La resistencia a los antibióticos puede proporcionar a ciertas cepas de *A. baumannii* cierta ventaja en un entorno como la UCI, donde los microorganismos se enfrentan a una exposición extensa a los antimicrobianos (Peleg *et al.*, 2008). Sumado a ello, se ha observado que, ciertas cepas de esta bacteria poseen una cápsula más gruesa que otras lo cual le confiere mayor resistencia a la desecación y los desinfectantes. También, se ha reportado la existencia de genes que también podrían influir en la resistencia a dichos factores (Geisinger & Isberg, 2015).

- ***Pseudomonas aeruginosa***

P. aeruginosa es un bacilo Gram negativo aeróbico obligado que se encuentra en pares o formando cadenas cortas, mide aproximadamente 0,5 a 1 µm de ancho por 3 a 4 µm de largo. (Murray *et al.*, 2014; Palleroni, 2010). Posee un solo flagelo, no obstante, algunas especies pueden tener hasta dos a tres; es considerado un patógeno oportunista, puede sobrevivir con bajos niveles de nutrientes y crecer en rangos de temperatura de 4 a 42°C. Estas características le permiten adherirse, sobrevivir en equipos médicos y en otras superficies hospitalarias que favorece el inicio de infecciones. Asimismo, puede causar neumonías, infecciones del tracto urinario y bacteriemias (Ochoa *et al.*, 2013).

Por otro lado, la duración de la estancia, la gravedad de la enfermedad subyacente, la exposición a procedimientos invasivos, la adherencia bacteriana, los factores de virulencia y la resistencia antimicrobiana son algunos de los factores que se han asociado a la adquisición de *P. aeruginosa* en las UCI (Aloush *et al.*, 2006; Boyer *et al.*, 2011). Además, el origen endógeno se ha considerado como la ruta más importante de colonización e infección por *P. aeruginosa*, pero, recientemente, se ha demostrado que una proporción significativa de los aislamientos de dicha bacteria provienen de reservorios húmedos en las UCI y de la transmisión cruzada (Lashéras *et al.*, 2006; Rogues *et al.*, 2007).

Sumado a ello, se ha indicado que, la colonización orofaríngea es el primer paso en las infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes de las UCI y que, en la mayoría de los casos, dicha colonización no resulta de una infección endógena. También se ha descrito, colonización rectal previa por dicha bacteria relacionada clonalmente con aislado respiratorio asociado a enfermedad. Del mismo modo, se ha observado

colonización periférica de los grifos de agua durante un brote de infecciones en UCI quirúrgica y médica mixta (Trautmann *et al.*, 2005).

- **Carbapenémicos**

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos de mayor espectro, actividad y resistencia; eficaces en infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), incluyendo a *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (Codjoe & Donkor, 2017; Fresnadillo Martínez *et al.*, 2010; Hawkey & Livermore, 2012). Su mecanismo de acción consiste en inhibir las transpeptidasas bacterianas involucradas en la síntesis de peptidoglicanos de la pared celular (Knapp & English, 2001). Entre los carbapenémicos más importantes se incluyen al imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, entre otros que se usan en todo el mundo como resultado de la creciente resistencia a los antimicrobianos (Patel & Bonomo, 2013).

Por otra parte, aproximadamente los pacientes de UCI utilizan carbapenémicos una octava parte de los días que pasan en dicha área. Existe una amplia variabilidad en el uso de carbapenémicos en diferentes UCI que justifican informes específicos de la UCI y señalan áreas que necesitan más atención de gestión, por ello, resulta necesario identificar las características del paciente y del médico asociadas con este alto consumo de carbapenémicos, lo que conllevaría a un futuro brote de colonización por microorganismos resistentes (Balkhy *et al.*, 2015).

- **Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los carbapenémicos**

La resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenémicos ha sido responsable de varios brotes nosocomiales en centros médicos de todo el mundo, y se ha asociado con el fracaso de la terapia con dichos antibióticos, siendo los principales mecanismos:

mutaciones o pérdida de porina OprD, sobreexpresión de bombas de eflujo, la hiperproducción de betalactamasas cromosómica AmpC y la producción de enzimas carbapenemasas (Salvador-Luján *et al.*, 2018; Shehabi & Kamal, 2019).

La represión o inactivación de la porina OprD, por la que se introducen los carbapenémicos en la célula bacteriana, confiere resistencia al imipenem y sensibilidad reducida al meropenem (Mushtaq *et al.*, 2010). Asimismo, la sobreexpresión de la bomba de eflujo ocurre más regularmente cuando se usa meropenem en comparación con imipenem (Codjoe & Donkor, 2017). Del mismo modo, se han descrito cinco familias de sistemas de eflujo que exportan y proporcionan resistencia a los antimicrobianos. Cabe destacar que, existen 12 sistemas de bomba de eflujo de tipo RND presentes en *P. aeruginosa*, de los cuales se ha demostrado que tres, MexAB-OprM, MexCD-OprJ y MexXY-OprM se adaptan y brindan resistencia a los betalactámicos (Poole, 2004).

Además, se sabe que la producción de enzimas degradadoras de antimicrobianos el mecanismo más común, una mayor capacidad de resistencia es dada debido a la sinergia de este mecanismo con los demás que va desde bombas de eflujo, modificación del objetivo y deficiencia de porina. principal mecanismo de eflujo es la bomba de eflujo tripartita codificada cromosómicamente, AdeABC, presente en aproximadamente el 80% de los aislamientos clínicos. Confiere resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, trimetoprima, netilmicina y meropenem. Sumado a ello, los genes *adeRS* codifican un sistema regulador de dos componentes, el cual esta regula la sobre expresión de esta bomba (Abbott *et al.*, 2013).

- **Resistencia de *Acinetobacter baumannii* a los carbapenémicos**

Esta especie bacteriana recientemente se ha demostrado que *A. baumannii* posee proteínas de membrana externa (OMP) que desempeñan un papel relevante en la resistencia a los carbapenémicos (Poirel & Nordmann, 2006). Los aislados clínicos de dicha bacteria se han asociado con la pérdida de una OMP de 29 kDa modificable por calor, denominada CarO. La falta de CarO en diferentes cepas resistentes a carbapenem ha resultado de la interrupción de CarO por distintos elementos de inserción, lo que respalda la hipótesis de que CarO participa en la afluencia de antibióticos carbapenem en *A. baumannii* (Limansky *et al.*, 2002).

Otro hallazgo, que estudió un aislado de *A. baumannii* que no producía ninguna carbapenemasa, presentaba un alto nivel de resistencia a los carbapenémicos, debido a que, en el perfil de la membrana externa, se reveló la pérdida de una OMP de 31 a 36 kDa (más adelante definida como OMP de 33 a 36 kDa), en la cual se demostró que la producción restaurada de dicha OMP comprometía la resistencia a los carbapenémicos (Tomás *et al.*, 2005).

También se ha revelado que *A. baumannii* posee un homólogo de OprD (una porina también llamada D2, conocida por estar involucrada en la resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa*). Partiendo de ello, se ha demostrado que la susceptibilidad al imipenem de las cepas de *A. baumannii* que producen la proteína similar a OprD podría modularse mediante la adición de aminoácidos básicos. Por lo tanto, como se observó en *P. aeruginosa*, en la que la porina OprD tiene un papel importante en la resistencia al imipenem y también está involucrada en la absorción de aminoácidos básicos, los aislados de *A. baumannii* susceptibles a carbapenem expresan naturalmente una proteína similar a OprD de 43 kDa (Dupont *et al.*, 2005).

Asimismo, se ha identificado un sistema de eflujo AdeABC en *A. baumannii*, en el cual se ha demostrado claramente su papel en la resistencia a los aminoglucósidos y en la disminución de la susceptibilidad al cloranfenicol, las fluoroquinolonas y la trimetoprima, así como a la cefotaxima, no obstante, su actividad no se ha evidenciado en carbapenémicos (Magnet *et al.*, 2001). Teniendo ello en cuenta, otros estudios identificaron el sistema de salida de AdeABC, el cual también demostró que puede contribuir a la resistencia a los carbapenémicos en cepas de *A. baumannii* si actúa de manera sinérgica con la producción de betalactamasas de clase D hidrolizantes de carbapenem (Héritier *et al.*, 2005).

- **Carbapenemasas**

Son enzimas que reconocen a casi todos los betalactámicos hidrolizables, y son resistentes a los inhibidores de betalactamasas actualmente disponibles (Livermore & Woodford, 2006; Nordmann & Poirel, 2002; Walther-Rasmussen & Hoiby, 2006). Las primeras carbapenemasas se describieron de bacilos Gram positivos, y fueron inhibidas por EDTA, estableciéndose como metaloenzimas. Otro conjunto de carbapenemasas surgió entre las enterobacterias, donde estas utilizaban serina en sus sitios activos y eran inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam, pero no por EDTA (Rasmussen *et al.*, 1996; Yang *et al.*, 1990).

Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serincarbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalobetalactamasas (MBL) que corresponden a la clase B de Ambler denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento, siendo estas últimas codificadas por elementos genéticos móviles, convirtiéndose en un gran problema en el ambiente hospitalario. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores (Moreno-Monge, 2013).

En *P. aeruginosa* se han identificado muchas variedades de carbapenemasas, incluidos los tipos importantes detectados más recientemente; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), MBL y oxacilinasas (OXA). Sin embargo, es importante señalar que todas las enzimas carbapenemasas de las clases A, B y D pueden hidrolizar la mayoría de los betalactámicos, incluidos los carbapenemes, pero no el aztreonam (Shehabi & Kamal, 2019).

Las carbapenemasas tipo KPC son plasmídicas en todos los casos estudiados, aunque sus genes no están en forma de casetes en integrones, pero sí están asociados a elementos móviles como secuencias de inserción o transposasas. Por otro lado, las carbapenemasas tipo MBL son enzimas codificadas en el cromosoma o en elementos móviles. Ellas se encargan de hidrolizar diferentes antibióticos betalactámicos, dejando inactivos a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Además, las carbapenemasas tipo OXA se han hallado, más raramente, en cepas de *P. aeruginosa* siendo la principal preocupación debido a su capacidad para mutar rápidamente y expandir su espectro de actividad, lo que hace de esto una amenaza y un importante problema de salud pública en todo el mundo (Nicolau & Oliver, 2010).

En el caso de *A. baumannii*, la degradación enzimática por carbapenemasas es el mecanismo más frecuente de resistencia a carbapenem, siendo las de tipo OXA y MBL las que se presentan con mayor frecuencia. Existen asociaciones geográficas ligadas a los distintos tipos de carbapenemasas. Son comunes dentro de *A. Baumannii* las carbapenemasas del tipo OXA de las subfamilias OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51, OXA-143 y OXA-235. Asimismo, se ha informado ampliamente la diseminación endémica de MBL, principalmente los tipos IMP, VIM, SIM y NDM (Abbott *et al.*, 2013).

CAPITULO II. MÉTODOS Y MATERIALES

2.1. Material

2.1.1. Material microbiológico

Cepas de *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes con colonización bacteriana de los servicios UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque (HRL).

2.1.2. Población y muestra

2.1.2.1. Población

La población estuvo conformada por todas las cepas bacterianas aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque (HRL) durante el año 2019.

2.1.2.2. Muestra

La muestra de estudio estuvo constituida por 210 cepas de *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con colonización bacteriana de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque (HRL) durante el año 2019.

2.2. Métodos

2.2.1. Tipo de investigación y diseño de contrastación de hipótesis

La presente investigación es de tipo no experimental, debido a que no se manipularon las variables de estudio, asimismo, es de carácter descriptivo. Además, el estudio es transversal ya que los datos se recolectaron en un punto temporal específico y retrospectivo porque recopiló información del pasado (Sánchez *et al.*, 2018). La hipótesis fue contrastada con el diseño de una sola casilla, hallando las variables planteadas en el problema de investigación y registrando la información (Alvitres, 2000).

2.2.2. Recolección de muestras

Previamente a la recolección de las muestras, los pacientes fueron captados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIN) del Hospital Regional Lambayeque (HRL) por parte del personal investigador tan pronto ingresaron a los mencionados servicios; asimismo, dicho personal se encargó de brindar información acerca del estudio a los familiares de cada paciente, explicando de manera clara el propósito y procedimiento del estudio y, de ser asertiva su participación, cada familiar cuidador firmó un consentimiento informado (ANEXO 1) y un asentimiento informado (ANEXO 2). Una vez terminada dicha actividad, se registró como participante de la investigación en un cuaderno exclusivo.

Luego, según la metodología descrita por Aguilar *et al.*, 2016, se llevó a cabo tres tomas de muestra; la primera dentro de las 24 horas de admisión, la segunda a las 72 horas y la tercera a los siete días, siendo esta actividad realizada por un personal biólogo del equipo de investigación en conjunto con un personal que se encontraba de turno en áreas críticas. Además, se consideraron las regiones nasal y rectal para el muestreo. En el caso del hisopado nasal, se insertó el hisopo estéril en la cavidad nasal hasta llegar a la nasofaringe donde se realizó la rotación del hisopo, mientras que, para el hisopado rectal se introdujo el hisopo de 2 a 3 cm en el recto el cual se rotó por las paredes en sentido horario. En ambos casos, las muestras fueron colocadas en tubos que contenían solución salina fisiológica estéril (SSFE) teniendo en cuenta todos los protocolos y normas de bioseguridad estandarizados, para luego ser trasladadas al Laboratorio de Investigación y ser procesadas.

2.2.3. Identificación fenotípica de *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes

Siguiendo la técnica descrita por Aguilar *et al.*, 2016, las muestras obtenidas se sembraron en Agar MacConkey suplementado con 2mg/ml de imipenem (ANEXO 3) con la

finalidad de identificar las cepas bacterianas resistentes a carbapenemes. Luego las placas se incubaron a 37°C por 24 horas.

Luego según lo establecido por Ministerio de Salud (MINSA), (2013) las colonias obtenidas fueron identificadas por pruebas bioquímicas, para lo cual se utilizaron los medios Agar citrato, LIA, TSI, y MIO (ANEXO 4). Además, se utilizaron tiras de oxidasa y prueba de catalasa (ANEXO 5).

2.2.4. Confirmación de la resistencia a los carbapenemes

Una vez identificadas las cepas potencialmente resistentes a los carbapenemes, se siguió el método propuesto por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2017, donde estas cepas se sembraron en placas de Agar Sangre con el fin de obtener cepas de 24 horas (ANEXO 6) y luego se procedió a confirmar la susceptibilidad por el método de difusión en disco en el Agar Müller – Hinton, con discos de IMP de 10 ug y de MEM de 10 ug de potencia (ANEXO 7), se tomaron en cuenta los puntos de corte recomendados por el CLSI para el IMP como para el MEM, que son sensibles cuando los halos de inhibición fueron igual o mayor a 22 mm en el caso del IMP e igual o mayor a 18 en el caso del MEM, intermedio de a 19 a 21 mm para el IMI y de 15 a 17 mm para el MEM y resistente cuando los halos inhibición eran igual o menor a 18 mm para el IMP e igual o menor a 14 mm para el MEM.

2.2.5. Método de inactivación de carbapenem modificado

Según CLSI, (2017), para cada cepa a analizar, se sembró en placa de agar sangre y se incubó a 37°C durante la noche, de estas cepas se emulsionó un asa llena de bacterias de 1uL en un tubo con 2mL de TSB (caldo nutriente). Posteriormente el tubo fue sometido a movimiento en vórtex por 10 a 15 segundos para luego agregar un disco meropenem de 10 µg a cada tubo con pinzas estériles o con un dispensador de disco único, asegurando de que

todo el disco esté sumergido en la suspensión. Después, el disco se incubó a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante cuatro horas ± 15 minutos.

Justo antes o inmediatamente después de la finalización de la incubación, en otro tubo se preparó una suspensión de 0,5 McFarland (utilizando el método de suspensión de colonias directa) de *E. coli* ATCC 25922 en caldo nutriente o solución salina.

Luego se inoculó una placa de Agar Müller – Hinton (MHA) con *E. coli* ATCC 25922 anteriormente preparada, para el procedimiento de difusión de disco, asegurándose de que la preparación de la suspensión de inóculo y los pasos de inoculación de la placa de MHA se completen en 15 minutos. Se dejó que las placas se sequen durante 3 a 10 minutos antes de agregar los discos de meropenem.

De los tubos de TSB se procedió a retirar el disco de meropenem con un ansa de 10 ul colocando el lado plano del ansa contra el borde plano del disco y utilizando la tensión superficial para extraer el disco del líquido. Con cuidado, se arrastró y presionó el disco a lo largo del borde interior del tubo para expulsar el exceso de líquido del disco. Luego se continuó usando el asa para extraer el disco del tubo y luego se colocó en la placa MHA previamente inoculada con la cepa indicadora de *E. coli* ATCC 25922 susceptible a meropenem. La capacidad de los discos por placa fue de cuatro discos en una placa MHA de 100 mm.

Se invirtió e incubó las placas MHA a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ o en el aire ambiente durante 18 a 24 horas. Después de la incubación, se midieron las zonas de inhibición como en el método de difusión de disco de rutina (ANEXO 8). Para el control de calidad se siguió el mismo procedimiento, pero utilizando cepas control como *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705™ para el control positivo y *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1706™ para el control negativo.

2.2.6. Determinación del tipo de carbapenemasas (KPC y MBL)

2.2.6.1. Prueba de sinergismo con doble disco de difusión y EDTA para la detección de carbapenemasas del tipo MBL (DDST)

Cada aislado se analizó, comenzando con la inoculación en un tubo con caldo nutritivo con la finalidad de preparar la cepa para la posterior inoculación en MHA suplementado con zinc heptahidratado. Luego se incubó por 24 horas a 37°C, las cepas preparadas, se inocularon en la placa de MHA. Una vez preparada la placa se continuó colocando los discos de imipenem, meropenem y de EDTA, con una separación de 15 mm de centro a centro. Se invirtió la placa y se incubó por 24 horas a 37°C y se observaron los resultados (Sandoval, 2019) (ANEXO 9 y ANEXO 10).

2.2.6.2. Prueba de sinergismo con doble disco de difusión y Ácido Borónico para la detección de carbapenemasas del tipo KPC (DDST)

Cada aislado se analizó, comenzando con la inoculación en un tubo con Caldo nutritivo con la finalidad de preparar la cepa para la posterior inoculación en MHA. Luego se incubó por 24 horas a 37°C, las cepas preparadas, se inocularon en la placa de MHA. Una vez preparada la placa se continuó colocando los discos de imipenem, meropenem y ácido borónico, con una separación de 15 mm de centro a centro. Se invirtió la placa y se incubó por 24 horas a 37°C y se observaron los resultados (Van Dijk *et al.*, 2014) (ANEXO 9 y ANEXO 10).

2.2.7. Recolección de datos acerca de las características clínico-epidemiológicas

Se tomaron en cuenta las características con mayor relevancia clínico – epidemiológica y que usualmente son las que se relacionan con la colonización, estos datos fueron recolectados a partir de una ficha de recolección de datos (ANEXO 11) con la ayuda de las historias clínicas del paciente las cuales estuvieron a disposición de los investigadores.

2.2.8. Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de los datos se utilizó el software Microsoft Excel v. 2019 y el software estadístico SPSS v. 26. Asimismo, se elaboraron tablas de doble entrada para determinar la frecuencia de aislamiento, identificación de las especies, fenotipo de resistencia, producción y tipos de carbapenemasas. Además, se utilizó la prueba de Chi cuadrado, si existe algún grado de relación entre las características clínico – epidemiológicas y la colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a Carbapenemes de los pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque.

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Resultados

3.1.1. Frecuencia de la colonización por *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

De los 210 pacientes ingresados a las áreas de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, se aislaron 60 cepas resistentes a carbapenemes (28,57%), donde 36 cepas son de *A. baumannii complex* (17,14%) (Figura 1) y 24 cepas son de *P. aeruginosa* (11,43%) (Figura 2) (Tabla 1).

Tabla 1

Frecuencia de la colonización por Acinetobacter baumannii complex y Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

Bacteria	n	%
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	36	17,14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	11,43
Sin crecimiento	150	71,43
Total	210	100,0

Figura 1

Colonias aisladas de Acinetobacter baumannii complex provenientes de pacientes colonizados de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

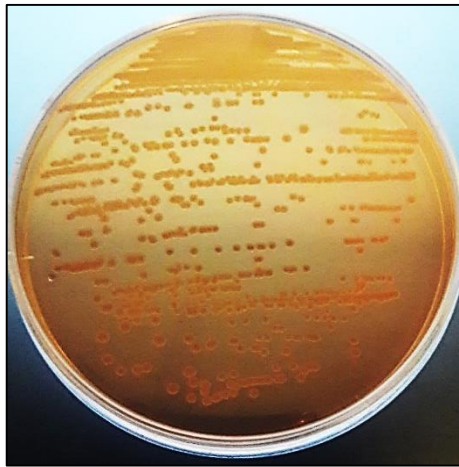


Figura 2

Colonias aisladas de Pseudomonas aeruginosa provenientes de pacientes colonizados de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019



3.1.2. Frecuencia de cepas de *A. baumannii* complex y *P. aeruginosa* en muestras de hisopado nasal e hisopado rectal de pacientes en UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

Las mayores frecuencias de aislamiento de cepas de *A. baumannii* complex se encontró en las muestras de hisopado nasal siendo las muestras tomadas a los siete días las que mostraron mayor frecuencia (10,48%), mientras que en hisopado rectal, la frecuencia se mantuvo en 0,48% en las tres tomas de muestra; además, dicha

bacteria fue aislada en ambos tipos de muestra, siendo aquellas tomadas a los siete días, las que mostraron mayor frecuencia (4,76%) (Tabla 2).

Para el caso de las cepas de *P. aeruginosa*, las mayores frecuencias también se encontraron en las muestras de hisopado nasal siendo las muestras tomadas a los siete días donde se encontró mayor frecuencia (10,95%); además, se destaca que no se aisló cepas de la mencionada especie de hisopado rectal, mientras que, dicho microorganismo fue aislado en ambos tipos de muestra en un 0,48% en los tres momentos de toma de muestra (Tabla 3).

Tabla 2

Frecuencia de cepas de A. baumannii complex resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019, según tipo y tiempo de toma de muestra

Tipo de muestra	Tiempo de toma de muestra					
	24 horas		72 horas		7 días	
	n	%	n	%	n	%
Hisopado nasal	9	4,29	19	9,05	22	10,48
Hisopado rectal	1	0,48	1	0,48	1	0,48
Ambos	6	2,86	8	3,81	10	4,76
Sin crecimiento	20	9,52	8	3,81	3	1,43
Total	210	100,0	210	100,0	210	100,0

Tabla 3

Frecuencia de cepas de P. aeruginosa resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019, según tipo y tiempo de toma de muestra

Tipo de muestra	Tiempo de toma de muestra					
	24 horas		72 horas		7 días	
	n	%	n	%	n	%
Hisopado nasal	12	5,71	21	10,0	23	10,95
Hisopado rectal	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ambos	1	0,48	1	0,48	1	0,48
Sin crecimiento	11	5,24	2	0,95	0	0,0
Total	210	100,0	210	100,0	210	100,0

3.1.3. Producción de carbapenemasas por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

De las 210 cepas en estudio, solamente las de la especie *P. aeruginosa* fueron capaces de producir carbapenemasas, en este caso, produjo metalobetalactamasas (MBL) en un 9,05% (Tabla 4).

Tabla 4

Frecuencia de carbapenemasas producidas por las cepas de P. aeruginosa aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

Tipo de carbapenemasa	n	%
Metalobetalactamasas (MBL)	19	9,05
Sin producción	5	2,38
Total	210	100,0

3.1.4. Características clínico – epidemiológicas de los pacientes con colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenemes, provenientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

De los 36 pacientes con colonización por *A. baumannii complex*, el 50% fueron mayores de 60 años, el 52,8% fueron mujeres, el 47,2% fueron jubilados, el 100% carecían de inmunosupresión, el 61,1% tenía hospitalización previa, el 55,6% tuvo solo una hospitalización, el 30,6% fue hospitalizado después de 1 a 5 días y después de 6 a 10 días, el 61,1% tuvo sepsis como diagnóstico médico, el 38,9% no tuvo ninguna comorbilidad, el 75% fue sometido a soporte ventilatorio invasivo, el 100% tuvo que utilizar catéter vesical, el 66,7% no tenía antecedentes de cirugía, el 88,9% no padecía de enfermedades gastrointestinales, el 100% no tuvo parásitos, el 27,8% tuvo un tiempo de estadía en UCI de 11 a 15 días, el 44,4% fue dado de alta al salir de UCI, el 38,9% mostró una puntuación APACHE II moderada, el 33,3% mostró una puntuación SOFA de 15 a más, el 97,2% recibió tratamiento con antibióticos, el 52,8% fue tratado con vancomicina, el 58,3% tuvo de 1 a 5 días de pasado su

tratamiento con antibióticos, el 63,9% se automedicó y el 47,2% lo hizo con antibióticos.

Por otro lado, de los 24 pacientes con colonización por *P. aeruginosa*, el 37,5% fueron mayores de 60 años, hubo igual cantidad de mujeres y varones, el 37,5% era jubilado, el 100% no tenía inmunosupresión, el 66,7% fue hospitalizado previamente, el 62,5% fue hospitalizado en una sola ocasión, el 50% fue diagnosticado con sepsis, el 29,2% no tuvo comorbilidades, el 58,3% fue sometido a soporte ventilatorio invasivo, el 100% usó catéter vesical, el 62,5% tenía antecedente de cirugía, el 91,7% no padecía de enfermedades gastrointestinales, el 100% no tenía parásitos, el 33,3% como tiempo de estancia en UCI de 6 a 10 días, el 62,5% fue dado de alta al salir de UCI, el 54,2% tuvo una puntuación APACHE II moderada, el 29,2% tuvo una puntuación SOFA de entre 6 y 9, el 79,2% recibió tratamiento con antibióticos, el 50% fue tratado con meropenem, el 58,3% tuvo de 1 a 5 días de pasado su tratamiento con antibióticos, el 75% se automedicó y el 50% lo hizo con antibióticos. Además, el uso de antibióticos se asoció con la colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* en los pacientes descritos ($p = 0,02$) (Tabla 5).

Tabla 5

Características clínico – epidemiológicas de los pacientes con colonización por A. baumannii complex y P. aeruginosa resistentes a los carbapenemes, provenientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019

Bacteria		<i>A. baumannii complex</i>		<i>P. aeruginosa</i>		p-valor
Característica		n	%	n	%	
Edad	18 – 25	3	8,3	5	20,8	0,23
	26 – 40	9	25,0	3	12,5	
	41 – 59	6	16,7	7	29,2	
	60 a más	18	50,0	9	37,5	
Sexo	Masculino	17	47,2	12	50,0	0,83
	Femenino	19	52,8	12	50,0	
Ocupación	Ama de Casa	5	13,9	4	16,7	0,86
	Estudiante	3	8,3	4	16,7	
	Jubilado	17	47,2	9	37,5	
	Obrero	2	5,6	1	4,2	
	Profesional	9	25,0	6	25,0	
Inmunosupresión	Sí	0	0,0	0	0,0	0,12
	No	36	100,0	24	100,0	
Hospitalización previa	Sí	22	61,1	16	66,7	0,66
	No	14	38,9	8	33,3	
N° de hospitalizaciones	0	14	38,9	8	33,3	0,86
	1	20	55,6	15	62,5	
	2	2	5,6	1	4,2	
N° de días desde la última hospitalización	1 – 5	11	30,6	8	33,3	>0,99
	6 – 10	11	30,6	8	33,3	
Diagnóstico médico	ACV	2	5,6	1	4,2	0,53
	IAM	0	0,0	1	4,2	
	Cirrosis hepática	1	2,8	0	0,0	
	ERC	2	5,6	0	0,0	
	IRA	8	22,2	6	25,0	
	Sepsis	22	61,1	12	50,0	
	TEC	1	2,8	1	4,2	
	Politraumatismo	0	0,0	1	4,2	
	Tumor cerebral	0	0,0	1	4,2	
	TVM	0	0,0	1	4,2	
Comorbilidades	DM	3	8,3	2	8,3	0,43
	Asma	0	0,0	2	8,3	
	EPOC	5	13,9	3	12,5	
	Hepatopatía	1	2,8	2	8,3	
	HTA	4	11,1	2	8,3	
	ITU	8	22,2	6	25,0	
	Obesidad	1	2,8	0	0,0	
	Ninguna	14	38,9	7	29,2	

Soporte ventilatorio	Invasivo	27	75,0	14	58,3	0,17
	No invasivo	9	25,0	10	41,7	
Uso de catéter vesical	Sí	36	100,0	24	100,0	0,12
	No	0	0,0	0	0,0	
Antecedente de cirugía	Sí	12	33,3	9	37,5	0,74
	No	24	66,7	15	62,5	
Enfermedades gastrointestinales	Sí	4	11,1	2	8,3	0,72
	No	32	88,9	22	91,7	
Presencia de parásitos	Sí	0	0,0	0	0,0	0,12
	No	36	100,0	24	100,0	
Días de estancia en UCI	1 – 5	8	22,2	7	29,2	0,84
	6 – 10	9	25,0	8	33,3	
	11 – 15	10	27,8	5	20,8	
	16 – 20	7	19,4	3	12,5	
	21 a más	2	5,6	1	4,2	
Situación clínica al salir de UCI	Alta	16	44,4	15	62,5	0,33
	Hospitalizado	11	30,6	6	25,0	
	Fallecido	9	25,0	3	12,5	
Puntuación APACHE II	0 – 4	3	8,3	4	16,7	0,18
	5 – 9	10	27,8	4	16,7	
	10 – 14	8	22,2	11	45,8	
	15 – 19	6	16,7	1	4,2	
	20 – 24	5	13,9	4	16,7	
	25 – 29	2	5,6	0	0,0	
	30 – 34	2	5,6	0	0,0	
	>34	0	0,0	0	0,0	
Puntuación SOFA (0 a 24 puntos)	0 – 5	6	16,7	6	25,0	0,81
	6 – 9	9	25,0	7	29,2	
	10 – 12	5	13,9	4	16,7	
	13 – 14	4	11,1	2	8,3	
	15 o más	12	33,3	5	20,8	
Tratamiento antibiótico	Sí	35	97,2	19	79,2	0,02
	No	1	2,8	5	20,8	
Días que han pasado del tratamiento antibiótico	1 – 5	21	58,3	14	58,3	0,79
	6 – 10	12	33,3	9	37,5	
	11 – 16	3	8,3	1	4,2	
Antibióticos utilizados*	Quinolonas	3	8,3	1	4,2	0,20
	Betalactámicos	31	86,1	21	58,3	
	Medicamento combinado	7	19,4	2	8,3	
	Lincosamidas	2	8,3	0	0,0	
	Polimixina	2	8,3	2	8,3	
	Tetraciclina	1	4,2	0	0,0	
	Triazol	1	4,2	1	4,2	
	Nitroimidazoles	5	13,9	0	0,0	
	Glucopéptido	19	79,2	7	19,4	
	Ansaminas	0	0,0	1	4,2	
	Aminoglucósido	0	0,0	1	4,2	

	Sin tratamiento	2	8,3	5	13,9	
Automedicación	Sí	23	63,9	18	75,0	0,36
	No	13	36,1	6	25,0	
Tipo de medicamento	Antibiótico	17	47,2	12	50,0	0,26
	Antihistamínico	1	2,8	2	8,3	
	Antiparasitario	3	8,3	0	0,0	
	Antipiréticos	2	5,6	4	16,7	
	Ninguno	13	36,1	6	25,0	
TOTAL		36	100,0	24	100,0	

(*) Hubo pacientes que fueron tratados con más de un antibiótico. ACV: Accidente cerebro-vascular, IAM: Infarto agudo al miocardio, ERC: Enfermedad renal crónica, IRA: Infección respiratoria aguda, TEC: Traumatismo encefalocraneano, TVM: Trombosis venosa mesentérica, DM: Diabetes mellitus, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: Hipertensión arterial, ITU: Infección del tracto urinario.

3.2 Discusión

En la presente investigación se encontró una frecuencia de colonización en pacientes de UCI de 17,14% para el caso de *A. baumannii complex* y de 11,43% para el caso de *P. aeruginosa* de un total de 210 muestras. Estos hallazgos son relativamente similares a lo mencionado por Gastelo-Acosta *et al.*, (2016), quienes en su estudio hecho en Perú, reportaron una frecuencia de 39,6% y 5,7% en el aislamiento de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos respectivamente. Sin embargo, los resultados difieren con lo reportado por Aruhomukama *et al.*, (2019) debido a que, en un nosocomio de Uganda, dio a conocer frecuencias de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos de 0,3% y 0,4% de manera respectiva.

Lo anteriormente expuesto, sugiere que, a nivel nacional existe un problema con la frecuencia de aislamientos bacterianos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos, en comparación con otros países (Labarca *et al.*, 2016). Esto se explica en la existencia de factores asociados que pueden influir en el aumento de la resistencia a carbapenémicos en unidades críticas, de los cuales el más relevante es el uso irracional de antibióticos en las mencionadas áreas. También la previa exposición a la atención médica, enfermedades hepáticas y en menor proporción, la transmisión en la comunidad (Salomão *et al.*, 2017); asimismo, se ha informado a la

ventilación mecánica, diálisis, uso de catéter, comorbilidades, tiempo prolongado de hospitalización e intubación (Palacios-Baena *et al.*, 2021).

También se analizó la frecuencia de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* en muestras de hisopado nasal e hisopado rectal, tomando en cuenta solo la toma de muestra a los siete días de ingresado el paciente, siendo para la primera especie en mención, 10,48% para hisopado nasal y 0,48% para hisopado rectal; mientras que, para el caso de *P. aeruginosa*, se mostró una frecuencia 10,95% en hisopado nasal y 0% en hisopado rectal. Además, se pudo evidenciar que a medida que el tiempo de estancia de los pacientes en UCI se prolongaba, la frecuencia de dichas bacterias resistentes aumentaba en el caso de las muestras nasales.

Estos resultados difieren a lo encontrado por Aruhomukama *et al.*, (2019), Alcántar-Curiel *et al.*, (2019) ya que, en sus estudios, las cepas de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* fueron aisladas de distintas muestras, como sangre, esputo, aspirado traqueal, orina, entre otros, sin tener en cuenta muestras rectales, lo que es muy contrario a la presente investigación. Además, se debe tener en cuenta que, el hisopado nasal es una muestra del tracto respiratorio, al igual que la mayoría de muestras reportadas en los estudios mencionados. Sin embargo, es ciertamente similar al estudio de Aguilar *et al.*, (2016), quienes trabajaron con hisopados nasales y rectales, encontrando frecuencias de bacterias resistentes de 45,8% y 75% respectivamente.

Todo lo anterior sugiere, en primer lugar, que, existe presencia de las bacterias en estudio en distintos tipos de muestra, por lo que se debe fortalecer ese aspecto; y, en segundo lugar, considerando las muestras nasales y rectales, aún existe una elevada frecuencia de bacterias resistentes, sobretodo, si el tiempo de estancia en UCI se prolonga. Esto se sustenta, en los factores asociados que ya se han descrito, como el

uso irracional de antibióticos, periodo de hospitalización extenso, entre otros (Palacios-Baena *et al.*, 2021; Salomão *et al.*, 2017).

En el caso de la producción de tipos de carbapenemasas, en el presente estudio, de las dos especies bacterianas en la investigación, solamente *P. aeruginosa* produjo metalobetalactamasas (MBL) con una frecuencia de 9,05%. En este punto, se debe considerar que, para la identificación del tipo de carbapenemasas se utilizó un método fenotípico. Por lo que, difiere con lo reportado por Sandoval, (2019), donde se encontró MBL en cepas de *P. aeruginosa* con una frecuencia de 0,12% y 0,15% aplicando métodos de sinergia de doble disco y el de discos combinados con EDTA, respectivamente. Asimismo, no coincide con lo realizado por Gastelo-Acosta *et al.*, (2016) quienes también utilizaron métodos fenotípicos, encontrando MBL en *P. aeruginosa* y carbapenemasas del tipo OXA en *A. baumannii*.

En lo estudiado por el último autor en mención, según Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), (2019), se destaca que dichos métodos, recientemente, no han sido aprobados para la detección de distintos tipos de carbapenemasas, por lo que, en la presente investigación no se tuvo en cuenta, y, por este motivo se explica la ausencia de detección de algún tipo de carbapenemasas en las cepas de *A. baumannii complex*. Por ello, se sugiere que, se deben considerar los propósitos con los cuales se utilizan los métodos de detección como la toma de decisiones terapéuticas, decisiones de control de infecciones de instalaciones individuales e investigación epidemiológica los cuales van a requerir de distinto nivel de información necesaria en la identificación de carbapenemasas presentes en cepas de bacterias Gram negativas (Lutgring & Limbago, 2016).

Además, difiere con otros estudios como los de Aruhomukama *et al.*, (2019) y Subramaniyan & Sundaram, (2018) quienes utilizaron Reacción en Cadena de la

Polimerasa (PCR), en la cual, no solo se logró identificar MBL como IMP, VIM y NDM-1, sino también, carbapenemasas de tipo OXA. Sumado a ello, en dichas investigaciones, se evidenció que los genes de resistencia tipo blaVIM fueron los más prevalentes en las dos especies estudiadas, mientras que, los genes blaOXA y blaIMP fueron identificados solamente en las cepas de *A. baumannii*, y de estos dos últimos en mención, el gen blaOXA fue el más prevalente. Por ello, se debe considerar realizar análisis moleculares mediante PCR para obtener mejores resultados en cuanto a la prevalencia de distintos tipos de genes de resistencia a los carbapenémicos (Nijhuis *et al.*, 2013).

En cuanto a los datos clínico – epidemiológicos de los pacientes de UCI con colonización por *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, fueron en su mayoría, mayores de 60 años, dato que coincide con lo reportado por Sandoval, (2019) pero a la vez difiere porque la mayoría de los aislamientos positivos se encontró en pacientes del sexo masculino. En el caso de las comorbilidades y diagnóstico médico, se encuentran discordancias con otros autores como Chang *et al.*, (2021) y Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, (2017) ya que mencionan solamente cinco condiciones de salud que son enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad.

Asimismo, ninguno de los datos descritos en el párrafo anterior mostró alguna asociación con la colonización por ambas especies bacterianas. Esto concuerda con Chang *et al.*, (2021) pero no con Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, (2017), quien en su estudio, el factor que se relacionaba a una colonización por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* fue la EPOC, lo que sugiere que este factor puede influir en los pacientes que se encuentran en dichos servicios debido a que, en la mayoría de casos, presentan

un estado de nutrición muy reducido, se encuentran con un estado de salud muy grave y sobre todo, que presentan las puntuaciones más altas de fisiología aguda y evaluación de la salud crónica II (Li *et al.*, 2017), no obstante, en este estudio no se reportó si habían pacientes con enfermedades terminales como cáncer o SIDA, en contraparte con el autor mencionado.

De los datos de hospitalización, la escala APACHE II mostró en su mayoría valores de leve a moderado riesgo, lo cual coincide con Chang *et al.*, (2021) y Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, (2017) quienes identificaron un bajo riesgo en los pacientes colonizados por las bacterias en estudio. De igual manera, concuerda con el segundo autor en mención con el puntaje de la escala SOFA de 8,8. Además, se ha utilizado en la mayoría de pacientes antibióticos carbapenémicos, entre otros antibacterianos que, en cuanto a frecuencia, las cifras son muy similares a lo que reporta Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, (2017). De esto, en el presente estudio no se observó asociación entre los índices APACHE II y SOFA con la colonización de los microorganismos descritos, siendo esto concordante con Chang *et al.*, (2021) pero no con Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, (2017).

Sumado a ello, se determinó que el uso de antibióticos fue un factor relacionado a la colonización por ambas bacterias en los pacientes de UCI – UCIN, siendo este dato similar a los estudios previamente citados, esto se debe a que ya se encuentra demostrada en diversas investigaciones que la exposición a los antibióticos predispone al paciente a la colonización con estos patógenos y puede seleccionar la resistencia cruzada de la bomba de expulsión, por ejemplo, con el uso de fluoroquinolonas y aminoglucósidos (Aires *et al.*, 1999). Otros mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* y *A. baumannii* incluyen la producción de betalactamasas y

carbapenemasas de espectro extendido, y la presencia de porinas (Livermore, 2001; Quale *et al.*, 2003).

CAPITULO IV. CONCLUSIONES

- La frecuencia de colonización por *Acinetobacter baumannii complex* resistente a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque es de 17,14%.
- La frecuencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes en pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque es de 11,43%.
- La frecuencia de cepas de *A. baumannii complex* en muestras de hisopado nasal e hisopado rectal de pacientes en UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque fue de 10,48% y 0,48% respectivamente.
- La frecuencia de cepas de *P. aeruginosa* en muestras de hisopado nasal e hisopado rectal de pacientes en UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque fue de 10,95% y 0% respectivamente.
- La frecuencia de carbapenemasas producidas por las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019 es de 9,05%.
- Las características clínico – epidemiológicas más frecuentes en los pacientes de UCI – UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019 con colonización por *A. baumannii complex* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos son edad mayor a 60 años, la ocupación de jubilado, la ausencia de inmunosupresión, la sepsis como diagnóstico médico, la ITU como comorbilidad, el soporte ventilatorio invasivo, uso de catéter vesical, puntuación APACHE II de 10 – 14, puntuación SOFA de 15 o más y tratamiento antibiótico.

CAPITULO V. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de identificación de carbapenemasas en *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* empleando métodos moleculares.
- Ejecutar investigaciones acerca de la identificación de factores asociados a la colonización de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* en las áreas de UCI – UCIN de hospitales a nivel nacional.
- Realizar estudios identificando los factores predictores de mortalidad por colonización de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* en las áreas de UCI – UCIN de hospitales a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbott, I., Cerqueira, G. M., Bhuiyan, S., & Peleg, A. Y. (2013). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(4), 395–409.
<https://doi.org/10.1586/eri.13.21>
- Aguilar, F., Aguilar, S., Cubas, D., Coaguila, L., Fernández, D., Moreno, M., Román, N., Guevara, G., & Díaz, R. (2016). Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horizonte Médico*, 16(3), 50–57.
http://usmp.edu.pe/medicina/medicina/horizonte/2016_3/Art7_Vol16_N3.pdf
- Aguilar Gamboa, F. R., Labrín Yampufe, H. W., & Moreno Mantilla, M. C. (2016). Frecuencia y comparación de tres métodos de detección fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* Productora de Metalobetalactamasas Aisladas en el Hospital Regional Lambayeque. Durante el 2014. *Revista Experiencia En Medicina Del Hospital Regional Lambayeque*, 2(1), 06–12.
- Aires, J. R., Köhler, T., Nikaido, H., & Plésiat, P. (1999). Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(11), 2624–2628.
<https://doi.org/10.1128/aac.43.11.2624>
- Alcántar-Curiel, M. D., Rosales-Reyes, R., Jarillo-Quijada, M. D., Gayosso-Vázquez, C., Fernández-Vázquez, J. L., Toledano-Tableros, J. E., Giono-Cerezo, S., Garza-Villafuerte, P., López-Huerta, A., Vences-Vences, D., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., López-Álvarez, M. del R., Espinosa-Sotero, M. del C., & Santos-Preciado,

- J. I. (2019). Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Three Tertiary Care Hospitals in Mexico: Virulence Profiles, Innate Immune Response and Clonal Dissemination. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02116>
- Aloush, V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra, Y., Cabili, S., & Carmeli, Y. (2006). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(1), 43–48. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>
- Alvitres, V. (2000). *Metodo científico, Planificacion de la investigacion* (2° Edición). Editorial Ciencia.
- Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R., & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*, 44. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
- Aruhomukama, D., Najjuka, C. F., Kajumbula, H., Okee, M., Mboowa, G., Sserwadda, I., Mayanja, R., Joloba, M. L., & Kateete, D. P. (2019). bla VIM - and bla OXA -mediated carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Mulago hospital intensive care unit in Kampala, Uganda. *BMC Infectious Diseases*, 19(853), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4510-5>
- Balkhy, H., Al Othman, A., Bonnie, I. B., Arabi, Y., & El-Saed, A. (2015). Consumption of carbapenems in different intensive care units in a Saudi tertiary care hospital. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 181. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-4-s1-p181>

- Boyer, A., Doussau, A., Thiébault, R., Venier, A. G., Tran, V., Boulestreau, H., Bébéar, C., Vargas, F., Hilbert, G., Gruson, D., & Rogues, A. M. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: Relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Critical Care*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/cc10026>
- Chang, K. Y., Wu, P. C., Lee, C. H., Lee, Y. C., Chen, H. C., Huang, W. C., & Wu, M. F. (2021). Clinical features and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* complex isolates in intensive care patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 16, 1801–1811. <https://doi.org/10.2147/COPD.S311714>
- Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI]. (2017). *M100 Performance Standards for Antimicrobial* (27th ed.).
- Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). (2019). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* (29th Ed.). CLSI. [https://doi.org/10.1016/s0196-4399\(01\)88009-0](https://doi.org/10.1016/s0196-4399(01)88009-0)
- Codjoe, F., & Donkor, E. (2017). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
- dos Santos, S. O., Brezolin, D., & Hörner, R. (2014). *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos no Hospital Universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Scientia Medica*, 24(2), 150–155. <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2014.2.15809>
- Dupont, M., Pagès, J. M., Lafitte, D., Siroy, A., & Bollet, C. (2005). Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Proteome Research*, 4(6),

2386–2390. <https://doi.org/10.1021/pr050143q>

- Feretzakis, G., Loupelis, E., Sakagianni, A., Skarmoutsou, N., Michelidou, S., Velentza, A., Martsoukou, M., Valakis, K., Petropoulou, S., & Koutalas, E. (2019). A 2-year single-centre audit on antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* strains from an intensive care unit and other wards in a general public hospital in greece. *Antibiotics*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020062>
- Fresnadillo Martínez, M. J., García García, M. I., García Sánchez, E., & García Sánchez, J. E. (2010). Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(SUPPL. 2), 53–64. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70031-8)
- Gastelo-Acosta, R. M., Díaz-Sipi3n, R. S., & Maguiña Vargas, C. (2016). Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios cr3ticos del Hospital Regional Lambayeque, diciembre 2014 - julio 2015. *Acta M3dica Peruana*, 33(3), 183–188. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n3/a03v33n3.pdf>
- Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*, 11(2), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>
- Gladstone, P., Rajendran, P., & Brahmadaathan, K. N. (2005). Incidence of carbapenem resistant nonfermenting Gram-negative bacilli from patients with respiratory infections in the intensive care units. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 23(3), 189–191. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.16593>

- Greene, J. (1996). The microbiology of colonization, including techniques for assessing and measuring colonization. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 17(2), 114–118. <https://doi.org/10.1017/S0195941700006287>
- Hawkey, P. M., & Livermore, D. M. (2012). Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ (Online)*, 344(7863), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3236>
- Héritier, C., Poirel, L., Lambert, T., & Nordmann, P. (2005). Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(8), 3198–3202. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005>
- Hurtado, Y., Rincon, A. M., & Padilla, J. (2015). *Factores asociados a colonización e infección por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos* [Trabajo de Grado, Especialización en Epidemiología, Universidad del Rosario]. <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10544/HurtadoAmezquita-YesidCamilo-2015.pdf;jsessionid=65CBD6964D673F805B0CD4A31DB8190D?sequence=2>
- Izadpour, F., Ranjbari, N., Aramesh, M. R., Moosavian, M., ShahAli, S., Larki, F., Tabesh, H., & Morvaridi, A. (2016). An investigation of antibacterial resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected from intensive care units of a university-affiliated hospital in Ahvaz, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 9(8), 4–9. <https://doi.org/10.5812/jjm.35624>
- Jones, R. N., Stilwell, M. G., Rhomberg, P. R., & Sader, H. S. (2009). Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 65(3), 331–334.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.022>

- Kelly, A. M., Mathema, B., & Larson, E. L. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*, 50(2), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012>
- Knapp, K. M., & English, B. K. (2001). Carbapenems. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 12(3), 175–185. <https://doi.org/10.1053/spid.2001.24093>
- Labarca, J. A., Salles, M. J. C., Seas, C., & Guzmán-Blanco, M. (2014). Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(4). <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.940494>
- Lashéras, A., Guisset, O., Boulestreau, H., Rogues, A. M., Fiore, M., Szajner, S., Bezian, M. C., Gabinski, C., & Gachie, J. P. (2006). Reservoirs and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 36(2), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2005.11.014>
- Li, Y. jun, Pan, C. zhi, Fang, C. quan, Zhao, Z. xiang, Chen, H. ling, Guo, P. hao, & Zhao, Z. wen. (2017). Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: Genetic relationships, risk factors and mortality. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2471-0>
- Limansky, A. S., Mussi, M. A., & Viale, A. M. (2002). Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(12), 4776–4778. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.12.4776-4778.2002>

- Livermore, D. M. (2001). Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(3), 247–250. <https://doi.org/10.1093/jac/47.3.247>
- Livermore, D. M., & Woodford, N. (2006). The betalactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends in Microbiology*, 14(9), 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.07.008>
- Lutgring, J. D., & Limbago, B. M. (2016). The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant- Enterobacteriaceae Detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(3), 529–534. <https://doi.org/10.1128/JCM.02771-15>
- Magnet, S., Courvalin, P., & Lambert, T. (2001). Resistance-Nodulation-Cell Division-Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM4454. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(12), 3375–3380. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3375-3380.2001>
- Ministerio de Salud (MINSA). (2013). *Directiva Sanitaria Que Establece Los Procedimientos de Microbiología Para Cultivos de Orina en el Equipo de Laboratorio del Instituto Nacional de Rehabilitación “Dra. Adriana Rebaza Flores” Amistad Perú-Japón*. http://www.inr.gob.pe/transparencia/transparencia_inr/resoluciones/2013/RD284-2013-SA-DG-INR.pdf
- Moreno-Monge, K. M. (2013). Terapéutica Médica Carbapenémicos : Tipos Y Mecanismos De Resistencia. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXX(608), 599–605.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2014). Microbiologia medica. In *Elsevier España: Vol. Sexta Edic*. <https://doi.org/9788480864657>

- Mushtaq, S., Ge, Y., & Livermore, D. M. (2010). Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*: Activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential (Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2004) 48, 8 (3086-3092)). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(7), 3078. <https://doi.org/10.1128/AAC.00722-10>
- Nicolau, C. J., & Oliver, A. (2010). Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(SUPPL. 1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70004-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70004-5)
- Nijhuis, R., Samuelsen, Ø., Savelkoul, P., & van Zwet, A. (2013). Evaluation of a new real-time PCR assay (Check-Direct CPE) for rapid detection of KPC, OXA-48, VIM, and NDM carbapenemases using spiked rectal swabs. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 77(4), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.007>
- Nordmann, P., & Poirel, L. (2002). Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(6), 321–331. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x>
- Ochoa, S. A., López-Montiel, F., Escalona, G., Cruz-Córdova, A., Dávila, L. B., López-Martínez, B., Jiménez-Tapia, Y., Giono, S., Eslava, C., HernándezCastro, R., & Xicohtencatl-Cortes, J. (2013). Pathogenic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* strains resistant to carbapenems associated with biofilm formation. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 70(2), 133–144. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hii132j.pdf>

- Palacios-Baena, Z. R., Giannella, M., Manissero, D., Rodríguez-Baño, J., Viale, P., Lopes, S., Wilson, K., McCool, R., & Longshaw, C. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- Palleroni, N. J. (2010). The *Pseudomonas* story. *Environmental Microbiology*, 12(6), 1377–1383. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.02041.x>
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Fligou, F., Spiliopoulou, A., Koutsileou, K., Kolonitsiou, F., Spyropoulou, A., Zotou, A., Marangos, M., Anastassiou, E. D., Christofidou, M., & Spiliopoulou, I. (2017). Risk factors and predictors of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* mortality in critically ill bacteraemic patients over a 6-year period (2010–15): Antibiotics do matter. *Journal of Medical Microbiology*, 66(8), 1092–1101. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000538>
- Patel, G., & Bonomo, R. A. (2013). “Stormy waters ahead”: Global emergence of carbapenemases. *Frontiers in Microbiology*, 4(MAR), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00048>
- Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(9), 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
- Poole, K. (2004). Resistance to β -lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(17), 2200–2223. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4060-9>

- Quale, J., Bratu, S., Landman, D., & Heddurshetti, R. (2003). Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York city. *Clinical Infectious Diseases*, 37(2), 214–220. <https://doi.org/10.1086/375821>
- Raro, O. H. F., Gallo, S. W., Ferreira, C. A. S., & de Oliveira, S. D. (2017). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(2), 167–172. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0329-2016>
- Rasmussen, B. A., Bush, K., Keeney, D., Yang, Y., Hare, R., O’Gara, C., & Medeiros, A. A. (1996). Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(9), 2080–2086.
- Rizo, J. N., & Camargo, E. A. (2017). Patógenos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos. In *Boletín CONAMED - OPS*. <http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin11/patogenos.pdf>
- Rogues, A. M., Boulestreau, H., Lashéras, A., Boyer, A., Gruson, D., Merle, C., Castaing, Y., Bébear, C. M., & Gachie, J. P. (2007). Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 67(1), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.06.019>
- Salomão, M. C., Guimarães, T., Duailibi, D. F., Perondi, M. B. M., Letaif, L. S. H., Montal, A. C., Rossi, F., Cury, A. P., Duarte, A. J. S., Levin, A. S., & Boszczowski, I. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *Journal of Hospital Infection*, 97(3), 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.012>

- Salvador-Luján, G., García-de-la-Guarda, R., & Gonzales-Escalante, E. (2018). Caracterización de metalobetalactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(4), 636–641. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.3755>
- Sánchez, H., Reyes, C., & Mejía, K. (2018). *Manual de términos en investigación científica, tecnológica y humanística* (1° Edición). Universidad Ricardo Palma. <http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1480/libro-manual-de-terminos-en-investigacion.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Sandoval, R. (2019). *Frecuencia de Pseudomonas aeruginosa resistentes a los carbapenémicos aisladas de pacientes de Hospital Regional Cayetano Heredia Piura, Perú* [Tesis Para Optar el Título Profesional de Biólogo, Universidad Nacional de Piura]. <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/1958/CIE-SAN-MOR-2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Shehabi, A. A., & Kamal, A. M. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* a common opportunistic pathogen in Jordan: A review article. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents*, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.3823/827>
- Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2018). World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*, 32(1), 76–77. https://doi.org/10.4103/jms.jms_25_17
- Subramaniyan, J. S., & Sundaram, J. M. (2018). Occurrence of bla genes encoding carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Intensive Care Unit in a tertiary care hospital. *Journal of Laboratory Physicians*, 10(2),

208–213. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_108_17

- Tomás, M. D. M., Beceiro, A., Pérez, A., Velasco, D., Moure, R., Villanueva, R., Martínez-Beltrán, J., & Bou, G. (2005). Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(12), 5172–5175. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.5172-5175.2005>
- Trautmann, M., Lepper, P. M., & Haller, M. (2005). Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *American Journal of Infection Control*, 33(5), 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.03.006>
- Trubiano, J. A., & Padiglione, A. A. (2015). Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 16(12), 598–602. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.09.010>
- Van Dijk, K., Voets, G. M., Scharringa, J., Voskuil, S., Fluit, A. C., Rottier, W. C., Leverstein-Van Hall, M. A., & Cohen Stuart, J. W. T. (2014). A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), 345–349. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12322>
- Walther-Rasmussen, J., & Hoiby, N. (2006). OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(3), 373–383. <https://doi.org/10.1093/jac/dki482>
- Wieland, K., Chhatwal, P., & Vonberg, R. P. (2018). Nosocomial outbreaks caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: Results of a systematic review. *American Journal of Infection Control*, 46(6), 643–648.

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.12.014>

Wong, D., Nielsen, T. B., Bonomo, R. A., Pantapalangkoor, P., Luna, B., & Spellberg, B. (2017). Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 409–447. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>

Yang, Y. J., Wu, P. J., & Livermore, D. M. (1990). Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 34(May), 755–758. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.5.755>

ANEXOS

ANEXO 1

Consentimiento informado

Instituciones: Hospital Regional Lambayeque

Investigadores: - Br. Kevin Bryan Díaz Cajusol - Br. Mery Jannett Paico Ypanaqué

Título: Colonización por *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI - UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

Propósito del estudio: Estamos invitando a su representado a participar en un estudio llamado: “Colonización por *Acinetobacter baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI - UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”. Este es un estudio desarrollado por investigadores del Hospital Regional Lambayeque y otras instituciones locales. Estamos realizando este estudio para evaluar el tipo de relación clonal entre las cepas de *A. baumannii complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes que colonizan pacientes y personal de salud de las áreas críticas (UCI -UCIN) del hospital regional Lambayeque, para así poder establecer una relación epidemiológica entre los datos de los distintos participantes. Si bien la resistencia bacteriana tiene diversos mecanismos uno de los más relevantes en el tratamiento de infecciones, es el mediado por carbapenemasas, las cuales limitan el uso de todos los antibióticos llamados betalactámicos y son transmitidas entre bacterias. Las carbapenemasas que expresan resistencia a la mayoría de los betalactámicos, y principalmente generan resistencia a los carbapenemes que son la última línea antibiótica de defensa, este tipo de enzimas, ha sido hallada en las bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii complex*, las cuales son los microorganismos oportunistas de mayor relevancia a nivel nosocomial, sobretodo en unidades críticas.

En el Perú, los primeros registros datan del 2008 y muestran una baja frecuencia, sin embargo la presencia de carbapenemasas en la región Lambayeque ha sido detectada en un estudio realizado en el Hospital Regional Lambayeque, en el cual se revela no solo la presencia de estas enzimas sino su elevada frecuencia en *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes del área de UCI-UCIN del HRL, otro estudio en 2015 detectó que el total de las cepas aisladas de *A. baumannii* presentan carbapenemasas de tipo Oxacilinasas, aunque se desconoce los factores asociados a la presencia de estas enzimas y la frecuencia en infecciones y portadores.

Procedimientos: Si usted acepta que su representado participe de este estudio se le harán los sgtes exámenes: 1. Se le tomarán muestras de la región nasal. 2. Se le tomarán muestras de la región faríngea. 3. Se le tomarán muestras de la región rectal. Con el fin de obtener el crecimiento de las bacterias estudiadas. 4. Una vez aceptado la participación de su representado en el proyecto, se le aplicará una ficha, pidiéndoles datos epidemiológicos y clínicos.

Luego del procesamiento de las muestras, estas serán eliminadas adecuadamente y enviadas al área de tratamiento de residuos del hospital. En todo momento se asegurará el cumplimiento de las normas de bioseguridad y calidad del procedimiento en la obtención, conservación, transporte, uso y disposición de las muestras biológicas. Así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en el estudio, y con respecto a la conservación de las muestras biológicas no se realizará algún biobanco.

Riesgos: La metodología de recolección de datos y de muestras no representa un riesgo mayor para los participantes del estudio debido a que se emplearán protocolos de recolección y se asegurarán

los criterios de bioseguridad en todo momento minimizando los posibles daños acorde al principio de no maleficencia.

Beneficios: Los participantes del estudio recibirán un beneficio directo de los resultados de la presente investigación ya que se confirmará o descartará la presencia de las bacterias estudiadas en su organismo, y en caso se confirme, tendrá de conocimiento en patrón de resistencia de la bacteria aislada, lo cual es de mucha importancia, para la definición de un tratamiento eficaz por parte del médico tratante.

Costos e incentivos: El participante no recibirá algún tipo de compensación económica por participar en el estudio, además de que los gastos del presente estudio serán cubiertos por los investigadores encargados (gastos directos e indirectos el protocolo).

Confidencialidad: Nosotros guardaremos la información de su representado con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Los archivos de su representado no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su consentimiento.

Uso futuro de la información obtenida: las muestras obtenidas en el presente estudio serán procesadas y posteriormente eliminadas de acuerdo a protocolos de bioseguridad.

Además, solo los datos o información de los resultados de su representado serán guardados y usados posteriormente para estudios de investigación beneficiando al mejor conocimiento de la epidemiología de las bacterias estudiadas dentro de las áreas utilizadas, se contará con el permiso del Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Lambayeque, cada vez que se requiera el uso de sus datos.

Derechos del paciente: Si usted decide que su representado participe en el estudio, puede retirar a su representado del estudio en cualquier momento, o no participar en una parte del mismo sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio, o puede contactar al Lic. Franklin Aguilar Gamboa (responsable del estudio) telf.: 962074341.

Si usted tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Lambayeque, teléfono (074) 480433 anexos

CONSENTIMIENTO:

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo que cosas me van a pasar si participo en el proyecto, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Representado:

Nombre: _____

DNI: _____

Fecha: _____

Representante legal:

Nombre: _____

DNI: _____

Fecha: _____

Testigo:

Nombre: _____

DNI: _____

Fecha: _____

ANEXO 2

Asentimiento informado

Instituciones: Hospital Regional Lambayeque

Investigadores: - Br. Kevin Bryan Diaz Cajusol - Br. Mery Jannett Paico Ypanaqué

Título: Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI - UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019.

Propósito del estudio: Lo estamos invitando a participar en un estudio llamado: “Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI - UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”. Este es un estudio desarrollado por investigadores del Hospital Regional Lambayeque y otras instituciones locales. Estamos realizando este estudio para evaluar el tipo de relación clonal entre las cepas de *A. baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemas que colonizan pacientes y personal de salud de las áreas críticas (UCI -UCIN) del hospital regional Lambayeque, para así poder establecer una relación epidemiológica entre los datos de los distintos participantes. Si bien la resistencia bacteriana tiene diversos mecanismos uno de los más relevantes en el tratamiento de infecciones, es el mediado por carbapenemasas, las cuales limitan el uso de todos los antibióticos llamados betalactámicos y son transmitidas entre bacterias. Las carbapenemasas que expresan resistencia a la mayoría de los betalactámicos, y principalmente generan resistencia a los carbapenemes que son la última línea antibiótica de defensa, este tipo de enzimas, ha sido hallada en las bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, las cuales son los microorganismos oportunistas de mayor relevancia a nivel nosocomial, sobretodo en unidades críticas.

En el Perú, los primeros registros datan del 2008 y muestran una baja frecuencia, sin embargo la presencia de carbapenemasas en la región Lambayeque ha sido detectada en un estudio realizado en el Hospital Regional Lambayeque, en el cual se revela no solo la presencia de estas enzimas sino su elevada frecuencia en *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes del área de UCI-UCIN del HRL, otro estudio en 2015 detectó que el total de las cepas aisladas de *A. baumannii* presentan carbapenemasas de tipo Oxacilinasas, aunque se desconoce los factores asociados a la presencia de estas enzimas y la frecuencia en infecciones y portadores.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio se le harán los siguientes exámenes: 1. Se le tomarán muestras de la región nasal. 2. Se le tomarán muestras de la región faríngea. 3. Se le tomarán muestras de la región rectal. Con el fin de obtener el crecimiento de las bacterias estudiadas. 4. Una vez aceptado su participación en el proyecto, se le aplicará una ficha, pidiéndoles datos epidemiológicos y clínicos.

Luego del procesamiento de las muestras, estas serán eliminadas adecuadamente y enviadas al área de tratamiento de residuos del hospital. En todo momento se asegurará el cumplimiento de las normas de bioseguridad y calidad del procedimiento en la obtención, conservación, transporte, uso y disposición de las muestras biológicas. Así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en el estudio, y con respecto a la conservación de las muestras biológicas no se realizará algún biobanco.

Riesgos: La metodología de recolección de datos y de muestras no representa un riesgo mayor para los participantes del estudio debido a que se emplearán protocolos de recolección y se asegurarán los criterios de bioseguridad en todo momento minimizando los posibles daños acorde al principio de no maleficencia.

Beneficios: Los participantes del estudio recibirán un beneficio directo de los resultados de la presente investigación ya que se confirmará o descartará la presencia de las bacterias estudiadas en su organismo, y en caso se confirme, tendrá de conocimiento en patrón de resistencia de la bacteria

aislada, lo cual es de mucha importancia, para la definición de un tratamiento eficaz por parte del médico tratante.

Costos e incentivos: El participante no recibirá algún tipo de compensación económica por participar en el estudio, además de que los gastos del presente estudio serán cubiertos por los investigadores encargados (gastos directos e indirectos el protocolo).

Confidencialidad: Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio. Sus archivos no serán mostrados a ninguna persona ajena al estudio sin su consentimiento.

Uso futuro de la información obtenida: las muestras obtenidas en el presente estudio serán procesadas y posterior mente eliminadas de acuerdo a protocolos de bioseguridad.

Además, solo los datos o información de sus resultados serán guardados y usados posteriormente para estudios de investigación beneficiando al mejor conocimiento de la epidemiología de las bacterias estudiadas dentro de las áreas utilizadas, se contará con el permiso del Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Lambayeque, cada vez que se requiera el uso de sus datos.

Derechos del paciente: Si usted decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio, o puede contactar al Lic. Franklin Aguilar Gamboa (responsable del estudio) telf.: 962074341.

Si usted tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Lambayeque, teléfono (074) 480433 anexos

CONSENTIMIENTO:

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo que cosas me van a pasar si participo en el proyecto, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Participante:

Nombre: _____

DNI: _____

Fecha: _____

Testigo:

Nombre _____

DNI: _____

Fecha: _____

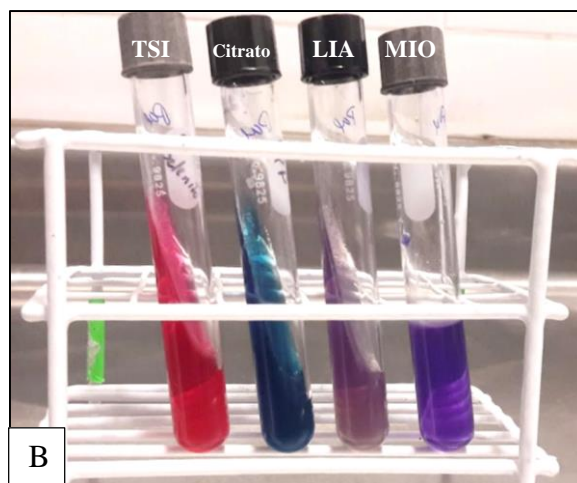
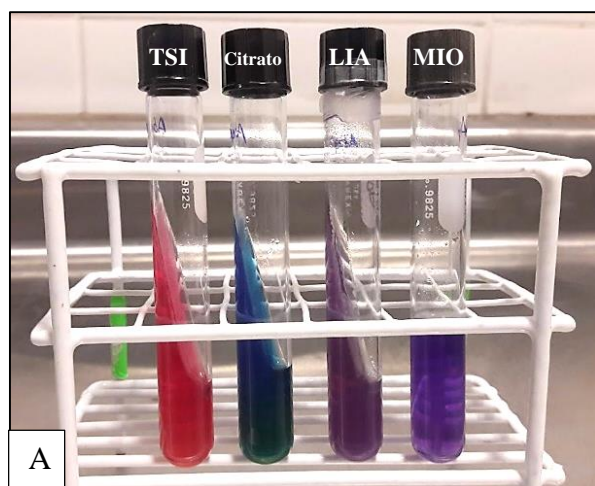
ANEXO 3

Siembra de hisopados tomados de pacientes de UCI-UCIN en Agar MacConkey suplementado con 2mg/ml de imipenem. A) Siembra de hisopado nasal. B) Siembra de hisopado rectal.



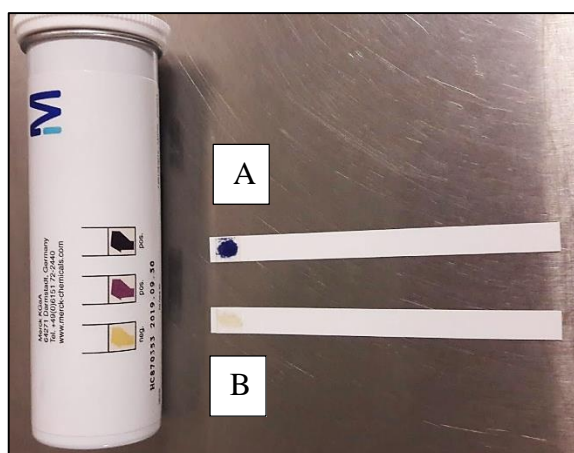
ANEXO 4

Identificación bioquímica de las bacterias. A) A. baumannii complex: TSI: K/K, gas (-), H₂S(-); CITRATO: (+); LIA: K/K, gas (-), H₂S (-); MIO: movilidad (-), indol (-), ornitina (-). B) P. aeruginosa: TSI: K/K, gas (-), H₂S (-); CITRATO: (+); LIA: K/K, gas (-), H₂S (-); MIO: movilidad (+), indol (-), ornitina (-).



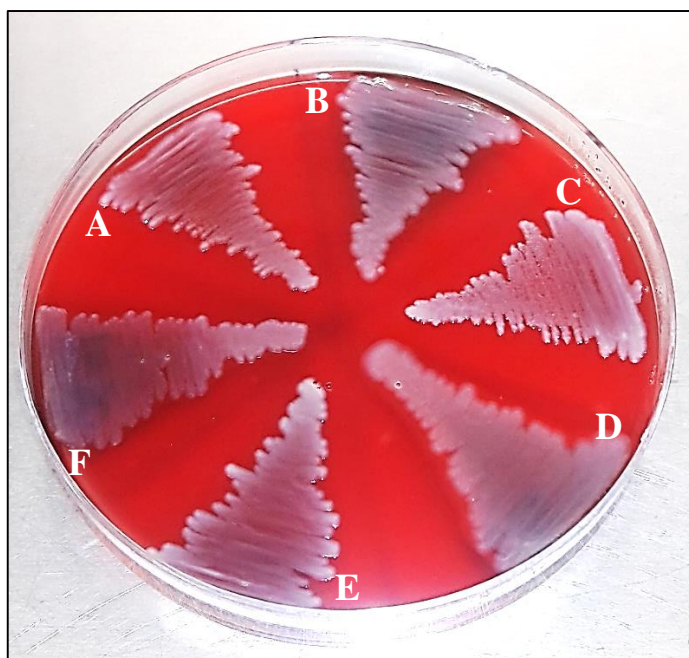
ANEXO 5

Prueba de Oxidasa y Catalasa. Tiras de Oxidasa positiva (azul) para la identificación de P. aeruginosa (A) y tiras de Oxidasa negativa (crema) para A. baumannii complex (B). Prueba de Catalasa explosiva positiva para la identificación de A. baumannii complex (C).



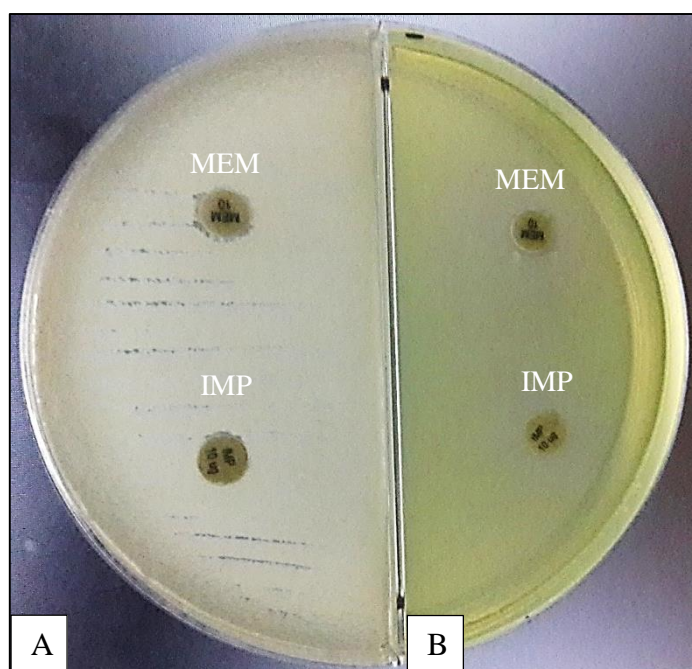
ANEXO 6

Cepas bacterianas sembradas en Agar Sangre a las 24 horas. A. baumannii complex (A, C, E). P. aeruginosa (B, D, F).



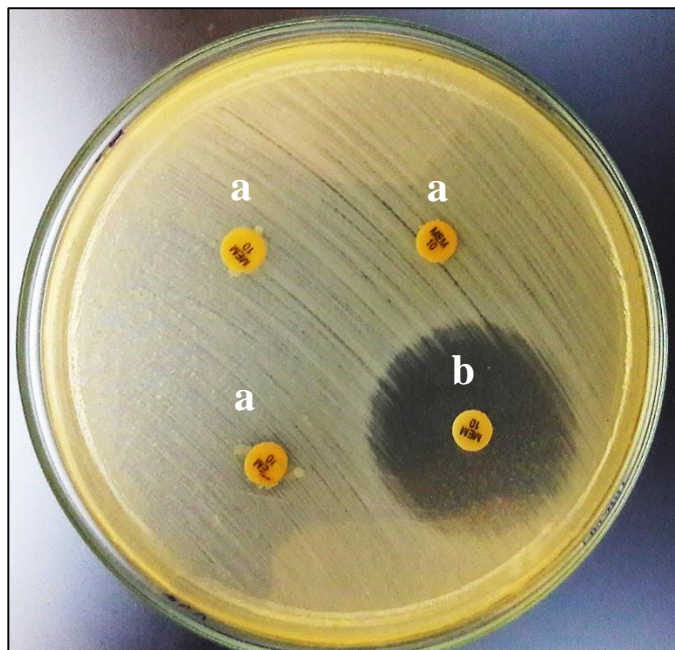
ANEXO 7

Prueba de susceptibilidad por el método de difusión en disco en Müller Hinton con discos de Imipenem (IMI-10ug) y Meropenem (MEM-10ug). Se observa resistencia por parte de las 2 bacterias: A. baumannii complex (A) y P. aeruginosa (B) hacia los 2 antibióticos.



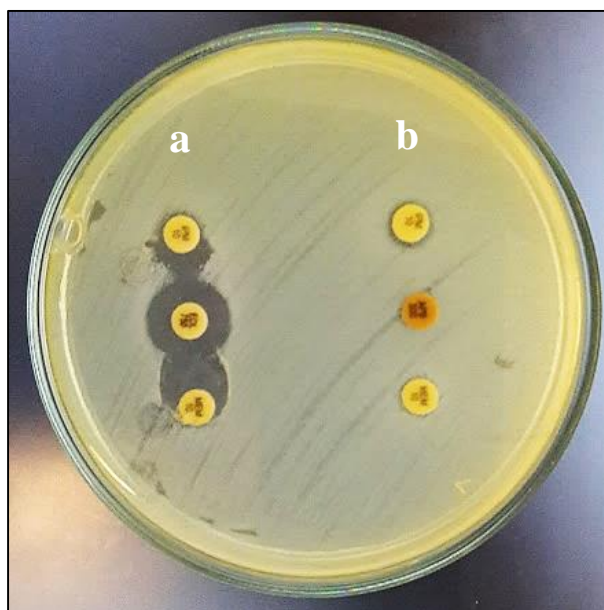
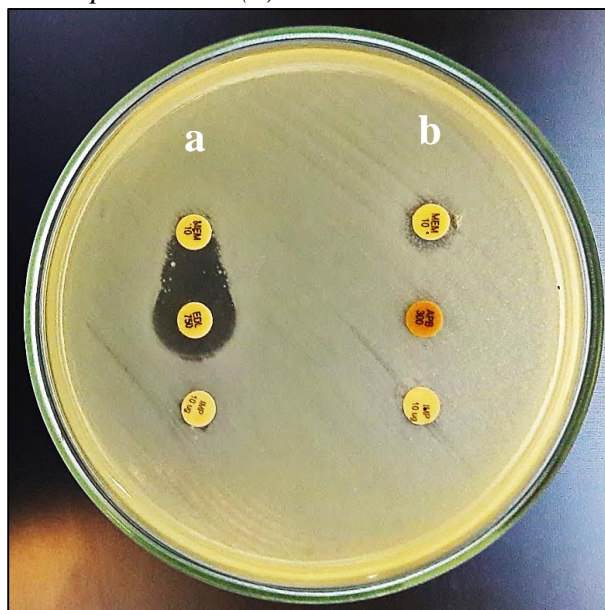
ANEXO 8

Discos de Meropenem (MEM-10ug) después del método de inactivación del carbapenémico. Podemos observar 3 discos de Meropenem inactivados (a) y 1 no inactivado (b) provocando el halo de sensibilidad de la cepa E. coli ATCC 25922 sembrada en agar Müller Hinton.



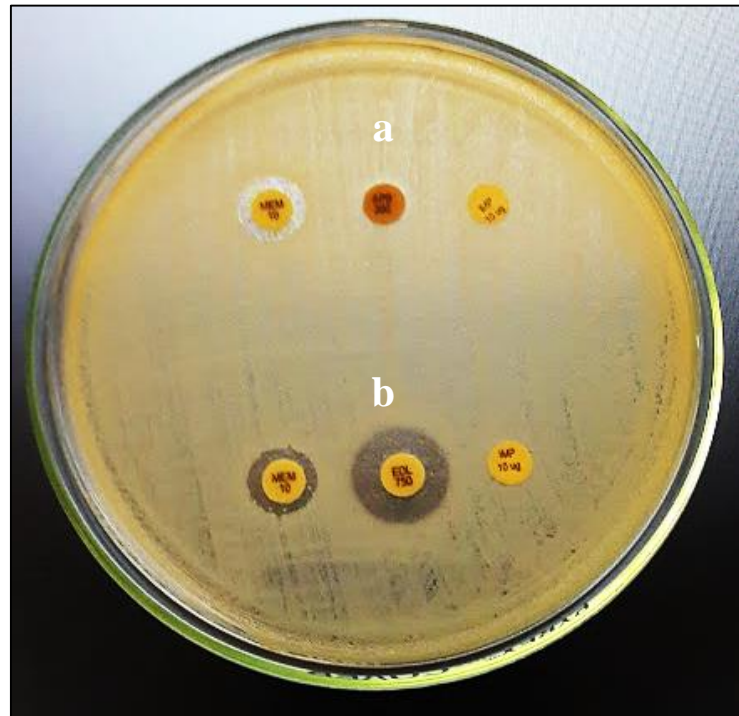
ANEXO 9

Prueba de sinergismo con doble disco de difusión con EDTA (MLB) y Ácido Borónico (KPC) con cepas de P. aeruginosa en agar Müller Hinton. La presencia de sinergismo nos demuestra la presencia de carbapenemasas (a), mientras la falta de sinergismo demuestra la ausencia de carbapenemasas (b).



ANEXO 10

Prueba de sinergismo con doble disco de difusión con EDTA (MBL) y Ácido Borónico (KPC) con cepas de A. baumannii complex en agar Müller Hinton. Se observa la falta de sinergismo (a y b), demostrando la ausencia de carbapenemasas de tipo KPC y MBL, respectivamente.



ANEXO 11

Ficha de recolección de datos

PROYECTO: COLONIZACIÓN POR *Acinetobacter baumannii* complex Y *Pseudomonas aeruginosa* RESISTENTES A CARBAPENEMES EN PACIENTES DE UCI - UCIN DEL HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE, 2019.

DATOS GENERALES

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____ servicio: _____
Ocupación: _____ Fecha: _____

DATOS DEL PACIENTE:

Escriba o marque la respuesta que corresponda:

1. Inmunosupresión: SI () NO ()
2. Hospitalización previa: SI () NO ()
Número de hospitalizaciones: _____
Número de días de la última hospitalización: _____
3. Uso previo de antibióticos: SI () NO ()
Hace cuántos días: _____
Duración del tratamiento: _____
Tipo de antibiótico: _____
4. Automedicación: SI () NO ()
Tipo de medicamento: _____
5. Co. morbilidades:
 - a) Enfermedad de base: _____
 - b) Infección concomitante: _____
6. Ventilación mecánica: SI () NO ()
7. Uso de Catéter Vesical: SI () NO ()
8. Antecedentes de cirugía: _____
9. Enfermedades gastrointestinales: SI () NO ()
10. Presencia de parásitos: SI () NO ()
Cuál/cuáles: _____
11. Fecha de ingreso al Hospital (Servicio por el cual entro)
____/____/____ (_____)
12. Fecha de Ingreso a UCI/UCIN:
13. Fecha de Salida de UCI/UCIN
14. Situación Clínica de Salida del Servicio: _____
15. Puntuación APACHE II:
Leve (<5) (____) Moderado (5 - 12) (____) Grave (>12) (____)
16. Puntuación SOFA de 0 a 24 puntos: Puntaje: _____



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 022-2022- FCCBB-UI



Siendo las 16:00 horas del día 17 de agosto de 2022, se reunieron vía plataforma goolgmeet: meet.google.com/bjd-wmzt-qno los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada **“Colonización por *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes en pacientes de UCI -UCIN del Hospital Regional Lambayeque, 2019”** designados por Resolución N° 145-2018-FCCBB/D de fecha 27 de abril de 2018, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

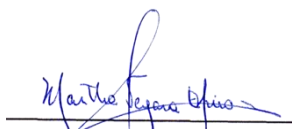
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza	Presidenta
Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo	Secretaria
Mblga. María Teresa Silva García	Vocal
MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla	Asesor

El acto de sustentación fue autorizado por Resolución N°207-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 12 de agosto de 2022.

La Tesis, presentada y sustentada por los **Bachilleres KEVIN BRYAN DIAZ CAJUSOL y MERY JANNETT PAICO YPANAQUÉ**, tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones por los miembros del jurado, se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de (19.67), (EXCELENTE) en la escala vigesimal.

Por lo que el **Bachiller KEVIN BRYAN DIAZ CAJUSOL y la Bachiller MERY JANNETT PAICO YPANAQUÉ** quedan **APTOS** para obtener el título profesional de Licenciado (a) en Biología – Microbiología - Parasitología, de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

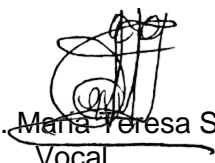
Siendo las 18:25 se dio por concluido el presente acto académico, dando conformidad con la firma de los miembros del jurado.



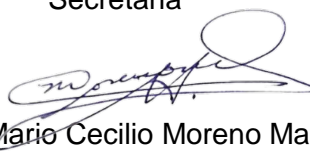
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza,
Presidenta



Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo
Secretaria



Mblga. María Teresa Silva García,
Vocal



MSc. Mario Cecilio Moreno Mantilla
Asesor

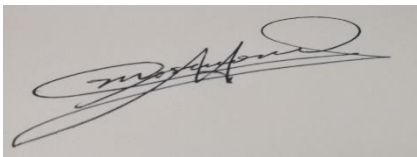
Chiclayo 12 de Agosto del 2022

Dr, Eduardo Tejada Sánchez
Director de la Unidad de Investigación de la FCCBB
S.D

Por la presente me dirijo a usted, para expresarle mi cordial saludo, a la vez manifestarle que el trabajo de Tesis titulado: “Colonización por *Acinetobacter baumannii* *complex* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Carbapenemes en pacientes de UCI-UCIN del Hospital Regional de Lambayeque. 2019., presentado por los Bachilleres Diaz Cajusol Kevin Bryan y Paico Ypanaqué Mery Jannett, el cual ha sido sometido al Turnitin arrojando un **19% de similitud**; como constancia envío el informe respectivo.

Sin otro particular quedo de usted.

Atentamente.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mario C. Moreno Mantilla', is shown on a light gray background.

MSc. Mario C. Moreno Mantilla

Asesor de Tesis

Adjunto: Informe de Tesis (Turnitin)

Informe de Tesis

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

6%

2

repositorio.unp.edu.pe

Fuente de Internet

3%

3

repositorio.unfv.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

repositorio.uap.edu.pe

Fuente de Internet

1%

5

repositorio.unap.edu.pe

Fuente de Internet

1%

6

coek.info

Fuente de Internet

1%

7

repositorio.unan.edu.ni

Fuente de Internet

1%

8

repositorioinstitucional.buap.mx

Fuente de Internet

1%

9

idus.us.es

Fuente de Internet

<1%

10	www.redalyc.org Fuente de Internet	<1 %
11	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	<1 %
12	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
13	ri.ues.edu.sv Fuente de Internet	<1 %
14	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
15	repository.udistrital.edu.co Fuente de Internet	<1 %
16	bibliometria.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
17	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
18	lookformedical.com Fuente de Internet	<1 %
19	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
20	www.veterinaria.org Fuente de Internet	<1 %
21	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	<1 %

22	"Posters", Clinical Microbiology and Infection, 2011 Publicación	<1 %
23	pdfs.semanticscholar.org Fuente de Internet	<1 %
24	tdx.cat Fuente de Internet	<1 %
25	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
26	dokumen.pub Fuente de Internet	<1 %
27	repositorioinstitucional.uabc.mx Fuente de Internet	<1 %
28	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
29	repositorio.unprg.edu.pe:8080 Fuente de Internet	<1 %
30	www.scielo.cl Fuente de Internet	<1 %
31	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	<1 %

Excluir bibliografía

Activo



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Mery Jannet Paico Ypanaque
Título del ejercicio: Informe de Tesis de Mery Paico
Título de la entrega: Informe de Tesis
Nombre del archivo: INFORME_FINAL_DE_TESIS_MERY_Y_KEVIN.pdf
Tamaño del archivo: 1.65M
Total páginas: 71
Total de palabras: 16,714
Total de caracteres: 94,183
Fecha de entrega: 13-jul.-2022 11:46a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1870117050

