



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales
del Perú en los períodos 2008-2010 y 2017-2019**

**Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in
Peru in the periods 2008-2010 and 2017-2019**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

CRISTHIAM CAMILO BERNAOLA PORLLES

WALTER ANDREE LUJAN LOPEZ

ASESORA:

DRA. CORALITH MARLINDA GARCIA APAC

LIMA – PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dra Elsa Violeta Gonzalez Lagos

Vocal: Dra. Fiorella Del Carmen Krapp Lopez

Secretaria: Dra. Diana Elvia Fernandez Merjildo

Fecha de Sustentación: 24/01/2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESORA

Doctora Coralith Marlinda Garcia Apac

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0002-7933-1843

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a nuestras familias que a lo largo de nuestra carrera nos brindaron apoyo incondicional en todo momento. Sin ellos nuestro logro no se hubiera concretado.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Coralith Marlinda Garcia Apac por la oportunidad de participar en este proyecto, por brindarnos su tiempo y ser nuestra guía en este largo proceso. Asimismo, agradecemos al equipo del Laboratorio de Enfermedades Entéricas, Nutrición y Resistencia Antimicrobiana del Instituto de Medicina Tropical - Alexander von Humboldt, especialmente a la Lic. Lizeth Astocondor y a nuestra compañera Fernanda Valdivia quienes nos brindaron su colaboración en el desarrollo del proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto es uno colaborativo entre el Instituto de Medicina Tropical Amberes e IMTAvH financiado por la Cooperación Belga: Framework Agreement 3 and 4 que financiaron los proyectos madre y Framework Agreement 5 que financió los exámenes experimentales de este trabajo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés. La presente tesis no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, a menos que se cite explícitamente.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales del Perú en los períodos 2008-2010 y 2017-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

7 %	7 %	1 %	1 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.scielo.cl Fuente de Internet	1 %
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1 %
3	www.researchgate.net Fuente de Internet	1 %
4	revistabiomedica.org Fuente de Internet	<1 %
5	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
6	hispana.mcu.es Fuente de Internet	<1 %
7	archive.org Fuente de Internet	<1 %
8	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
9	doku.pub Fuente de Internet	

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción	1
Objetivos	6
Materiales y métodos	7
Resultados	12
Discusión	16
Conclusión	27
Referencias Bibliográficas	29
Tablas y gráficos	36
Anexos	

Resumen

Antecedentes. *P. aeruginosa*, uno de los principales patógenos oportunistas nosocomiales, genera infecciones con altos índices de morbi-mortalidad.

Objetivos. Determinar la frecuencia de resistencia antibiótica en aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia en los periodos 2008-2010 y 2017-2019. Determinar la frecuencia de producción de carbapenemasas en los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico en ambos periodos. **Materiales y métodos.** Estudio de tipo descriptivo que combina análisis de datos secundarios y trabajo experimental. Para describir los porcentajes de resistencia antibiótica de *P. aeruginosa* en los períodos indicados, se utilizaron datos de estudios que recolectaron aislamientos de pacientes con bacteriemia de distintos hospitales del Perú. En los aislamientos almacenados de *P. aeruginosa* resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico, desarrollamos procedimientos fenotípicos (mCIM y eCIM) para la detección de producción de carbapenemasas. **Resultados.** Los porcentajes observados de resistencia antibiótica en los aislamientos de *P. aeruginosa* del primer período excedieron de manera global a los del segundo. En 2008-2010 se identificaron 18 aislamientos productores de carbapenemasas (14.9%) y 5 productores de metalo- β -lactamasas (MBL) (4.1%). En 2017-2019 se identificaron 5 aislamientos productores de carbapenemasas (20%) y ninguna MBL. Los aislamientos estudiados se obtuvieron principalmente de pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y los servicios

de Medicina. **Conclusiones.** La frecuencia de resistencia antibiótica del primer período fue mayor al del segundo. El porcentaje de detección de carbapenemasas entre los aislamientos *P. aeruginosa* no susceptibles al menos a un carbapenem aumentó de un período a otro.

Palabras Clave: *Pseudomonas aeruginosa*, epidemiología, resistencia, Perú.

Abstract

Background. *P. aeruginosa*, one of the main opportunistic nosocomial pathogens, causes infections with high rates of morbidity and mortality.

Objectives. To determine the frequency of antibiotic resistance in isolates of *P. aeruginosa* causing bacteremia during the periods 2008-2010 and 2017-2019. To determine the frequency of carbapenemase production in isolates of *P. aeruginosa* resistant or with intermediate susceptibility to any carbapenem

in both periods. **Materials and methods.** Descriptive study combining secondary data analysis and experimental work. To describe the percentages of antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in the indicated periods, data from studies that collected isolates from bacteremia patients in different hospitals in Peru were used. In stored isolates of *P. aeruginosa* resistant or with intermediate susceptibility to any carbapenem, phenotypic procedures (mCIM and eCIM) were developed for the detection of carbapenemase production.

Results. The observed percentages of antibiotic resistance in *P. aeruginosa* isolates from the first period exceeded those of the second period overall. In 2008-2010, 18 isolates producing carbapenemases (14.9%) and 5 producers of metallo- β -lactamases (MBL) (4.1%) were identified. In 2017-2019, 5 isolates producing carbapenemases (20%) and no MBL were identified. The studied isolates were mainly obtained from patients hospitalized in Intensive Care Units (ICU) and Medicine services.

Conclusions. The frequency of antibiotic resistance in the first period was higher than that in the second. The percentage of detection of carbapenemases among *P. aeruginosa* isolates not susceptible to at least one carbapenem

increased from one period to another. **Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*,
epidemiology, resistance, Perú

I. Introducción

Pseudomonas aeruginosa pertenece al grupo de bacilos gram - negativos no fermentadores y ha sido asociada generalmente a las infecciones intrahospitalarias (1,2). Además, es común encontrarla en el ambiente hospitalario como son respiradores, humidificadores, duchas, vertederos y manos de los trabajadores de salud (2). Es uno de los principales patógenos oportunistas nosocomiales que generan infecciones con altos índices de morbi-mortalidad, especialmente en los pacientes con factores de riesgo como quemaduras, neutropenia o enfermedades pulmonares crónicas (3). En dichas circunstancias *P. aeruginosa* provoca infecciones graves como: bacteriemia, neumonía, infecciones del sistema nervioso central, infecciones urinarias, infecciones cutáneas (4,1). Los principales factores asociados a mortalidad son: sepsis grave, neumonía y retardo en el inicio de tratamiento antibiótico (1,5,6).

La resistencia antibiótica de *P. aeruginosa* ha sido tema de preocupación durante muchos años. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY evaluó la actividad de diferentes antibióticos de amplio espectro frente a 6969 aislamientos colectados entre los años 1997 y 2000 de más de 100 hospitales en 4 regiones del mundo. Los resultados muestran a Latinoamérica (LATAM) como la región con mayor resistencia frente a todos los antibióticos evaluados. Los resultados evidenciaron que los carbapenems fueron los

antibióticos más activos contra *P. aeruginosa* con una susceptibilidad de 79.5% en LATAM en este período (7).

Sin embargo, la resistencia antibiótica de *P. aeruginosa* ha variado en el tiempo, prueba de ello es el estudio de Tapia *et al.* donde se reportó en el 2023 al Perú como el país con más de 65% de resistencia a carbapenémicos en aislamiento de *Pseudomonas* (8); en contraste con datos de Europa en el 2020 donde la tasa de resistencia a carbapenems fue sólo del 17.8% (9,1).

Esta bacteria cuenta con mecanismos de resistencia intrínsecos y extrínsecos a los beta-lactámicos. Dentro de los mecanismos intrínsecos cuenta con una membrana externa muy poco permeable, expresión de bombas de expulsión, mutaciones que modifican el sitio de acción de los antibióticos y la inactivación enzimática a través de una cefalosporinasa cromosomal tipo AmpC inducible (6,10,11). En los mecanismos extrínsecos, cuenta con mutaciones de genes propios o adquiridos de manera horizontal por elementos genéticos móviles (plásmidos o transposones), que transportan β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas de las clases A, B y D. Además, puede adquirir genes que codifican enzimas modificadoras de los aminoglucósidos (2,11).

Con relación a la resistencia a carbapenémicos, los mecanismos descritos son la sobreproducción de bombas de eflujo, disminución de permeabilidad de membrana por mutaciones en porinas (OprD), hiperproducción de las β -lactamasas cromosómica AmpC y/o producción de carbapenemasas

(2,8,9,12). Las carbapenemasas son β -lactamasas que hidrolizan carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas y algunas al aztreonam. Estas enzimas se transfieren generalmente por plásmidos (2).

Las carbapenemasas identificadas en *P. aeruginosa* se clasifican en clases A, B y D según la clasificación de Ambler. En la clase A las enzimas que se han identificado son KPC-2, KPC-5 y GES-2. Las bacterias portadoras de KPC se diseminan por elementos móviles genéticos a otras bacterias intrahospitalarias, por lo que su vigilancia es importante en la salud pública. Las carbapenemasas de la clase B son conocidas como metalo- β -lactamasas (MBL) y son mediadas por plásmidos. Estas se caracterizan porque requieren 1 ó 2 iones de zinc en su sitio activo e hidrolizan a la mayoría de β -lactámicos, pero no hidrolizan el aztreonam. Las enzimas identificadas en esta clase son IMP, VIM, SPM, GIM y NDM (2,3,8,13). Finalmente, existen las carbapenemasas de la clase D, las cuales son conocidas también como oxacilinasas cuyos genes se localizan en plásmidos o integrones. Dentro de las enzimas identificadas en *P. aeruginosa* tenemos a OXA-40 en cepas resistentes a imipenem (8).

Para la detección de estas enzimas se han desarrollado pruebas fenotípicas y genotípicas; siendo estas últimas las más caras, las fenotípicas son las pruebas de elección para los laboratorios de nuestro sistema de salud. Entre las principales pruebas fenotípicas tenemos al método modificado de inactivación de carbapenems (mCIM) y al método de inactivación con EDTA

(eCIM). Existen también las pruebas Carba NP y Blue Carba. Ambos son métodos colorimétricos rápidos donde se obtienen resultados en menos de 2 horas que utilizan la variación de pH como indicador de carbapenemasas, lo cual se expresa como variación de color. Además, tenemos la prueba de Hodge modificada, en la cual se siembra la cepa problema en forma lineal hacia el centro de la placa, que contiene un disco de meropenem; se considera positiva a la prueba si se evidencia la formación de una punta de flecha en la intersección del halo de inhibición del antibiótico con la cepa problema. Adicionalmente, existe la prueba de Hodge modificada con Tritón, esta prueba sigue la misma metodología anterior e incorpora el detergente Tritón a la placa (14).

Por último, tenemos los métodos genotípicos, los cuales son mucho más caros, por lo que no todos los laboratorios cuentan con estos métodos. En este grupo tenemos las técnicas basadas en PCR, secuenciación de ADN (NAAT), detección de actividad enzimática mediante MALDI-TOF, y la electroforesis en gel de campo pulsado (14).

A partir de los perfiles de resistencia adquiridos por una cepa, podemos definir cepas multidrogo resistentes (MDR) o extremadamente drogo resistentes (XDR). La primera se define como cepa resistente a al menos 1 antibiótico de 3 clases distintas las cuales son usualmente susceptibles. La segunda se define como resistente a al menos 1 antibiótico en todas las clases excepto en 2 (1,15). Es importante reconocer estos términos a fin de dar un

tratamiento empírico más dirigido de acuerdo con las prevalencias de cada región. Actualmente, la denominación de resistencia de difícil tratamiento (DTR) se refiere a la resistencia a todos los betalactámicos y a las fluoroquinolonas (1).

Con relación al manejo antibiótico empírico, en los pacientes hospitalizados en áreas con una prevalencia de MDR inferior al 25% y que no tienen factores de riesgo para MDR se utiliza un solo antibiótico según el estudio de Karruli *et al.* (1). El tratamiento de primera elección es meropenem/imipenem, seguido de piperacilina-tazobactam, cefepime y ceftazidima en casos de bacteriemia, neumonía asociada a ventilador o infección de sitio quirúrgico; finalmente, se usa aminoglucósidos o colistina en casos de infección urinaria complicada (1,16). En pacientes hospitalizados en lugares con prevalencia de MDR superior al 25% o con presencia de factores de riesgo debemos incluir nuevos β lactámicos como ceftolozane-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, o la combinación de antipseudomónicos clásicos más un aminoglucósido, colistina o fosfomicina (1).

En caso de infecciones complicadas, como último recurso se usa colistina; sin embargo, se ha observado un aumento de aislamientos resistentes debido a la propagación del gen *mcr1*, el cual se transmite por plásmidos (17,18). El primer reporte de este gen fue en China en el año 2015; desde entonces, se ha diseminado hasta reportarse casos en LATAM. Inicialmente, se hallaba solo en cepas de *Escherichia coli*, pero actualmente se encuentra en cepas de *P.*

aeruginosa. Para el 2019, ya existían diversas variantes del *mcr1*, pero las identificadas en LATAM han sido *mcr1* (Ecuador, Colombia, Argentina, Brasil) y *mcr5* (Brasil) (17).

Según datos recientes, *P. aeruginosa* representa aproximadamente el 7.1-7.3% de todas las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, por ello es importante mantener una constante vigilancia epidemiológica sobre cómo han variado los perfiles de resistencia con el tiempo, ya que esto permite identificar tratamientos empíricos más efectivos (6).

II. Objetivos:

Objetivo principal

1. Determinar la frecuencia de resistencia a los antibióticos en aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia en los periodos 2008-2010 y 2017-2019.

Objetivos secundarios

1. Describir los perfiles de resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia en los dos períodos, 2008-2010 y 2017-2019.
2. Determinar la frecuencia de producción de carbapenemasas en los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes o con susceptibilidad

intermedia a algún carbapenémico en ambos periodos.

III. Materiales y métodos

Diseño de estudio:

Estudio de tipo descriptivo que combina análisis de datos secundarios y trabajo experimental.

El presente trabajo empleó datos de los siguientes estudios primarios: “Vigilancia de la resistencia bacteriana” código SIDISI: 53224 y “Vigilancia de la Resistencia bacteriana en el Perú - VIRAPERU” código SIDISI: 100495. El primer estudio se llevó a cabo en 8 hospitales de nivel de atención III-1 distribuidos en Lima durante el período 2008-2010 (Anexo 1); el segundo estudio se llevó a cabo en 15 hospitales de nivel de atención III-1 y II-2, distribuidos a nivel nacional, durante el período 2017-2019 (Anexo 2).

En ambos estudios se colectaron los aislamientos de pacientes hospitalizados a los cuales se les realizaron hemocultivos como parte del manejo rutinario y quienes tuvieron al menos 1 hemocultivo positivo para los patógenos vigilados, entre ellos *P. aeruginosa*. Estos aislamientos fueron almacenados en el laboratorio del hospital participante y periódicamente fueron enviados al laboratorio del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMT AvH) para posterior análisis.

Colección de los aislamientos y susceptibilidad antimicrobiana en los estudios primarios:

Los aislamientos fueron re-identificados por métodos bioquímicos estándar o por métodos automatizados. En relación con la resistencia antimicrobiana, esta se realizó a través del método de disco de difusión (Kirby Bauer) o métodos automatizados, utilizando como referencia de puntos de corte al Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) del año 2023 para todos los antibióticos, excepto para gentamicina donde se usó el CLSI del año 2022 (19).

Los aislamientos de ambos estudios se mantuvieron debidamente almacenados. En el caso de los aislamientos de los períodos 2017 – 2019 se encontraban preservadas a – 70°C y en el caso de los aislamientos entre 2008-2010, en una congeladora a -20°C.

Población:

Aislamientos de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Criterios de inclusión:

- Primer aislamiento de *P. aeruginosa* obtenido de pacientes bacterémicos durante el período de 2008-2010 y del 2017-2019.

Criterios de exclusión:

- Aislamientos duplicados

Muestra:

No aplica pues se consideró a toda la población disponible. Considerando el primer objetivo secundario, el poder para identificar una diferencia mínima de 20% en la frecuencia de resistencia en ambos periodos, con un valor alfa de 5% fue 0.9 (cálculo realizado con el programa estadístico G*power).

Definición operacional de variables:

Las variables que se recolectaron en ambos periodos fueron edad, sexo, servicio de hospitalización y resistencia a antimicrobianos (Anexo 3).

Procedimientos y técnicas del estudio**Detección de la producción de carbapenemasas en selección de aislamientos criopreservados**

Como parte de este estudio, Se seleccionaron los aislamientos criopreservados de *P. aeruginosa* que fueron resistentes o con susceptibilidad intermedia a uno o más carbapenémicos, imipenem y meropenem, usando los puntos de corte del CLSI 2023: para los aislamientos resistentes, un MIC de más de 8 ug/ml y para los aislamientos con susceptibilidad intermedia de 4 ug/ml. Posteriormente se retiraron del congelador los aislamientos seleccionados y se reactivaron en caldo tripticasa de soya (TSB). Se dejó incubar a temperatura de 37°C por 18-24 horas, de tal forma que al haber crecimiento bacteriano se evidenció la turbidez en el medio. Un inóculo del

caldo TSB se sembró en agar cetrimida, medio específico para *P. aeruginosa*, y se dejó incubar a 37°C por 18- 24 horas, luego de las cuales, si la cepa se tornó de una coloración verdosa-azulada se identificó como cepa positiva de *P. aeruginosa* (18).

Posteriormente, se evaluó la presencia de carbapenemasas mediante los métodos mCIM y eCIM. Ambas pruebas se realizaron al mismo tiempo, en caso del mCIM, se puso la cepa de *P. aeruginosa* en 2 ml de TSB, junto con el disco de 10 ug de meropenem; en caso del eCIM, se colocó la cepa de *P. aeruginosa* en 2 ml de TSB, además del disco de 10 ug de meropenem y 20 ul de 0.5 M EDTA, la cual es una sustancia quelante de zinc, hasta obtener una concentración de 5mM EDTA. Luego se incubaron ambas muestras a una temperatura de 37°C por 4 horas. Quince minutos antes que acabe el procedimiento de incubación se procedió a preparar una suspensión de 0.5 Mc Farland de *Escherichia coli* ATCC 25922, cepa indicadora sensible a meropenem, en solución salina, luego se sembró en el agar Mueller-Hinton (estas fueron preparadas con anticipación debido a que debían secar de 3 a 10 minutos antes de colocar los discos de meropenem). Luego se retiraron los discos de meropenem de ambas suspensiones de TSB y se los colocaron en dos placas que contenían a la cepa de *Escherichia coli* CC 25922 y se dejaron incubando ambas placas a una temperatura de 37°C durante 18 a 24 horas. Después se midieron los halos de los discos de meropenem en ambas placas. En el caso del mCIM, se consideró carbapenemasa positivo cuando el diámetro dio un valor de 6-15mm; negativo si el diámetro dio un valor mayor

a 19 mm e indeterminado si el diámetro dio un valor de 16-18 mm. De acuerdo con el CLSI del 2023, este método tiene sensibilidad y especificidad superior al 99% para detección de carbapenemasas KPC, IMI de la clase A; VIM, SPM, NDM de la clase B; y OXA de la clase D (19) (Anexo 4). En caso del eCIM, se consideró como prueba positiva si la diferencia entre el diámetro de la cepa problema del eCIM y mCIM fue mayor a 5 mm y negativo si la diferencia entre el diámetro de la cepa problema del eCIM y mCIM fue menor a 4 mm (20). Esta prueba tiene una sensibilidad superior al 95% y especificidad superior al 92% para identificar MBL (NDM, VIM e IMP) (19).

Manejo de datos y plan de análisis

Instrumento o formato de recojo de datos

Se obtuvieron los datos a partir de la revisión de las bases de los dos estudios y fueron recopilados en un formato de Excel. Las variables epidemiológicas obtenidas fueron edad, sexo y servicio de hospitalización.

Para la información de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de se revisaron las bases de datos y/o los cuadernos de laboratorio de los estudios primarios.

Análisis de datos e interpretación

Se examinó la frecuencia de resistencia de *P. aeruginosa* a varios antibióticos a lo largo de dos periodos (2008-2010, 2017-2019) en hospitales de Lima, regiones y en el Hospital Cayetano Heredia (dado que fue el único hospital

que fue incluido en ambos periodos). Se utilizaron los puntos de corte del CLSI 2023, con la excepción de la gentamicina, para la cual se empleó el CLSI 2022. Estos valores se expresaron en porcentajes; en forma exploratoria, la comparación entre ambos periodos se realizó mediante la prueba estadística de chi cuadrado. Dadas las múltiples comparaciones, el valor de p calculado consideró la corrección de Bonferroni.

Por otro lado, en el análisis de la producción de carbapenemasas en *P. aeruginosa*, se consideraron los aislamientos resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico en ambos periodos.

Además, se analizaron en forma descriptiva las variables epidemiológicas (edad, sexo y servicio de hospitalización). Para la edad se consideró la media y la desviación estándar; para las variables categóricas, las frecuencias y porcentajes.

Consideraciones éticas

El proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. A su vez este proyecto no requirió el uso de asentimiento ni consentimiento informados.

IV. Resultados

Resistencia a antibióticos

En el período 2008 - 2010 se analizaron 246 aislamientos de *P. aeruginosa* procedente de 8 hospitales de Lima. La mayoría se obtuvieron de los hospitales Guillermo Almenara Irigoyen con 116 aislamientos (47.2%) y Edgardo Rebagliati Martins con 39 aislamientos (15.9%) (Gráfico 1).

En el período 2017-2019 se obtuvieron 82 aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de 15 hospitales del Perú (Gráfico 2). Las muestras en su mayoría se obtuvieron del Hospital Cayetano Heredia y del Hospital Belén de Trujillo aportando 43.9% (n=36) y 11% (n=9), respectivamente.

En el período 2008-2010, el nivel de resistencia en orden decreciente fue ciprofloxacino 59.8% (140/234), amikacina 54.1% (66/122), gentamicina 52.9% (128/242), ceftazidima 52.7% (129/245), imipenem 52.5% (124/236), aztreonam 51.3% (120/236), meropenem 47% (111/236), cefepime 46.7% (114/244) y piperacilina - tazobactam 44% (107/243) (Tabla 1).

En el período 2017-2019, el nivel de resistencia en orden descendente fue imipenem 35% (29/82), meropenem 26% (21/82), ciprofloxacino 24% (20/82), gentamicina y cefepime con 21% (17/82) respectivamente, amikacina, ceftazidima y aztreonam con 20% (16/82) respectivamente, piperacilina - tazobactam 12 % (10/82) (Tabla 1).

En la población de estudio, la frecuencia observada de resistencia a todos los antibióticos analizados en el período 2008-2010 fue mayor a la frecuencia

observada en el período 2017-2019. Con la corrección de Bonferroni, la diferencia entre los porcentajes de resistencia entre ambos grupos mostró significancia estadística para todos los antibióticos, con la excepción del imipenem (Tabla 1).

Para el período 2017-2019, los niveles de resistencia obtenidos en Lima en general fueron menores a los obtenidos en las regiones en todos los antibióticos, con excepción de ceftazidima y cefepime. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 2).

Por último, con el propósito de comparar los perfiles de resistencia antibiótica en un hospital que haya sido parte de ambos períodos se analizaron los casos en el Hospital Cayetano Heredia, encontrándose que los porcentajes de resistencia en el primer período fueron mayores en todos los antibióticos, con excepción de amikacina. No obstante, solo los valores de resistencia a ceftazidima, aztreonam y piperacilina-tazobactam mostraron una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

Producción de carbapenemasas

En cuanto a la producción de carbapenemasas, de los 246 aislamientos de *P. aeruginosa* del período 2008-2010 se obtuvieron 138 aislamientos (53.9%) que fueron resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico. De éstas, pudimos procesar para el test de carbapenemasa 121 cepas (en las 17 restantes no se realizó el test porque no se encontró vial

(3), no tenían susceptibilidad a carbapenémicos (8) o tuvieron un test de oxidasa negativo (6). De las 121 cepas procesadas, 18 (14.9%) fueron mCIM positivas y 5 cepas (4.1%) fueron eCIM positivas. En cuanto a los 82 aislamientos del período 2017-2019 se analizaron 31 aislamientos (38%) que fueron resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico, de las cuales se procesaron para el test de carbapenemasa 25 cepas. A las 6 cepas restantes no se les realizó el test porque no se encontró vial. De las 25 cepas procesadas, 5 (20%) fueron mCIM positivas y las restantes fueron cepas eCIM negativas. En total, se procesaron 146 cepas (en ambos períodos 2008- 2010 y 2017-2019), de las cuales 23 (15.8%) fueron mCIM positivas y 5 (3.4%) fueron eCIM positivas (Tabla 4).

Características epidemiológicas

Durante el período 2008-2010, el rango de edad por bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 0 a 88 años con una desviación estándar de 25.27 años y una media de 49.79 años. Por otro lado, en el período 2017-2019, el rango de edad fue de 0 a 85 años con una desviación estándar de 24.96 años y una media de 48.2 años. Se identificó que el sexo masculino fue el más frecuente con 53.5% (n=108) para el período 2008-2010 y con 51% (n=35) para el período 2017-2019 (Tabla 5).

Los servicios de donde procedían las muestras recolectadas de pacientes hospitalizados con bacteriemia por *P. aeruginosa* fueron principalmente las UCI y los servicios de Medicina. En el período 2008-2010 con 35% (n=80) y

25% (n=60) respectivamente; en el segundo período esta situación se invirtió, siendo más frecuente en los servicios de hospitalización y UCI con 44% (n=22) y 27% (n=5) respectivamente (Tabla 5).

V. Discusión

En este estudio, la frecuencia de resistencia a los antibióticos en aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia fue alta, con valores superiores al 20% en los dos periodos considerados (2008-2010 y 2017-2019) (21). En la comparación exploratoria de los porcentajes de resistencia, planteada para ahondar en la descripción de la dinámica de resistencia a los antibióticos, encontramos que en el segundo período los niveles de resistencia a los antibióticos fueron menores, de manera global, a los del período inicial. No obstante, dados que los resultados del segundo periodo siguen siendo elevados, se refuerza la necesidad de mantener una vigilancia cercana de los patrones locales de resistencia de *P. aeruginosa*. Este hallazgo llama la atención porque en general los niveles de resistencia de diferentes bacterias a los diferentes grupos de antimicrobianos tienden a crecer a medida que pasan los años. Sin embargo, esta tendencia de disminución de la resistencia antibiótica concuerda con lo descrito en países vecinos con condiciones sanitarias similares a las de nuestro medio, tal como el estudio de M. Villa *et al.* donde se aislaron 9905 cepas de *P. aeruginosa* en los servicios de hospitalización y UCI de un hospital en Colombia en los períodos 2005 -

2009. En este trabajo se observó que tanto en las muestras de hospitalización como en las de UCI hubo disminución significativa en la resistencia de ciprofloxacino, gentamicina y amikacina (22). Otro estudio, que muestra la misma tendencia, es el realizado en el Hospital General Docente en Cuenca, Ecuador durante los períodos 2015-2019, en el cual se aislaron 615 cepas de *P. aeruginosa*, dando como resultado también una disminución en la tendencia de la resistencia a ciertos antibióticos como cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem y piperacilina/tazobactam (23).

En nuestro estudio se observó que en el primer período el antibiótico que tuvo mayor resistencia fue ciprofloxacina con 59.8% y que en el segundo período el nivel de resistencia disminuyó a 24%. Estos resultados coinciden con estudios como el de Álvarez *et al.* que recolectaron aislamientos de UCI de 14 instituciones de tercer nivel en Bogotá entre 2001-2003 que evidenciaron que ciprofloxacina tuvo una reducción significativa de 40.4% en el 2003 (24) a valores entre 15 - 20% en el 2009 (22). De igual forma, el estudio de Barbecho *et al.* reporta a ciprofloxacina como el antibiótico que tuvo mayor resistencia con un porcentaje de 33.3% para el 2015, para después disminuir a 16.1% para el 2019 en Hospital General Docente en Cuenca, Ecuador (23).

Los siguientes antibióticos con mayor porcentaje de resistencia identificados en nuestro estudio durante el primer período fueron amikacina con 54.1% y gentamicina con 52.9%. Los porcentajes para el segundo período

disminuyeron a 20% para amikacina y 21% para gentamicina. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Seculini *et al.* que reportaron tasas de 19.2% para amikacina y de 26.1% para gentamicina cuyas muestras fueron obtenidas de un estudio retrospectivo de 549 aislamientos de secreciones respiratorias de pacientes entre 3 meses a 17 años con fibrosis quística en un hospital de Argentina entre 2011 y 2015 (25). Por otro lado, en Cuenca, Ecuador se reportó una resistencia de 25.9% para gentamicina en el 2015, que luego disminuyó a 20.3% en el 2019 (23), reafirmando así la disminución de la resistencia de estos antibióticos.

Además de lo mencionado del hallazgo de una disminución en los niveles de resistencia a los antibióticos en los aislamientos de *P. aeruginosa* en los países vecinos, nosotros también planteamos una explicación sobre esta tendencia relacionada a una limitación del estudio. Las muestras del primer período fueron recolectadas únicamente de hospitales de Lima, incluyéndose entre ellos hospitales de alta complejidad como son el hospital Guillermo Almenara Irigoyen y el hospital Edgardo Rebagliati Martins, siendo que más del 60% de los aislamientos analizados provenían de estos dos hospitales. Contando estos hospitales con mayor número de camas de hospitalización (y de camas de UCI), unidades de trasplantes, servicios de oncología, etc, es esperable que los niveles de resistencia obtenidos de manera global en este periodo hayan sido influenciados por lo que ocurría en estos 2 hospitales de alta complejidad. Precisamente para tratar de analizar la tendencia considerando solo los hospitales que participaron en ambos periodos,

consideramos el análisis en el hospital Cayetano Heredia que fue el único nosocomio que participó en los dos periodos de vigilancia encontrando que los porcentajes de resistencia en el primer período fueron mayores en todos los antibióticos, con excepción de amikacina, sugiriendo este hallazgo la tendencia a la reducción de la resistencia antibiótica de los aislamientos de *Pseudomonas* entre ambos períodos. Proponemos que esto puede deberse a mejoras en los protocolos de uso de antibióticos dentro de la misma institución.

Por otro lado, no todos los antibióticos siguen la tendencia de reducción de la resistencia antimicrobiana en los aislamientos de *P. aeruginosa*. En otras locaciones los porcentajes de resistencia de carbapenems en estudios actuales como el de Tapia *et al.* realizado con datos de LATAM entre el año 2016 al 2021 muestra un aumento significativo de sus valores. En este estudio Perú evidencia un aumento en la resistencia a carbapenémicos de 66% en el año 2016 a 77.3% en el año 2021 aunque no se determina en este estudio en qué hospitales del Perú se recolectaron las cepas ni tampoco de qué fuente se obtuvieron, por lo que no podemos compararlos con nuestros hallazgos. No obstante, el aumento no fue constante todos los años, ya que en el 2017 la resistencia fue de 54 - 65%, lo cual coincide con la tendencia de menor resistencia mencionada previamente. Los autores proponen que la pandemia fue la causa del aumento observado en el 2021 debido a que hubo un aumento de infecciones por *P. aeruginosa* como consecuencia del uso inadecuado de antibióticos y del aumento en hospitalizaciones en cuidados intensivos (8).

Cabe señalar, que los aislamientos que analizamos en el segundo periodo en este estudio fueron antes de la llegada del COVID.

En cuanto a la comparación de resistencia entre Lima y las regiones, se observó una tendencia a tener más resistencia en los hospitales de las regiones que los hospitales de Lima. Esta tendencia se relaciona con diversos estudios realizados en los hospitales de las regiones del Perú, como es el caso del Hospital Regional de Lambayeque, donde en el año 2014 se realizó un estudio que analizó la frecuencia de *P. aeruginosa* en 92 aislamientos, encontrando que 10 (10.9%) de estos aislamientos fueron resistentes y portadores de MBL en comparación con hospitales de Lima, como el Hospital Guillermo Almenara, que tuvo 13 (6.9%) aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y portadora de MBL en el año 2008 (26). Además, en el caso del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco de la región de Cusco, se analizó la resistencia antibiótica en pacientes hospitalizados en el período de enero a junio de 2021, dando como resultado 62 aislamientos de *P. aeruginosa* de un total de 2354 pacientes, las cuales tenían una resistencia a carbapenémicos entre el 69% y el 83% (27). Un estudio adicional realizado en una clínica de la región de Arequipa buscó determinar el perfil de resistencia antibiótica en muestras procedentes de pacientes de la UCI en 2015. Los resultados mostraron que de 141 pacientes, 16 eran aislamientos compatibles con *P. aeruginosa*, cuyo porcentaje de resistencia a carbapenémicos fue del 81.3% (28). A pesar de que en nuestro estudio el resultado no fue estadísticamente significativo, es esencial considerar que el

número de aislamientos por hospital en las regiones era menor que en los hospitales de Lima. Este factor puede influir en los resultados, ya que una muestra más pequeña puede llevar a variaciones en las estadísticas. A pesar de este desequilibrio, la persistencia de la tendencia a una mayor resistencia antibiótica en los hospitales de las regiones sugiere problemas subyacentes. Esta disparidad podría estar vinculada a la falta de implementación de medidas para optimizar el uso de antibióticos en las regiones, así como a limitaciones en el acceso a fármacos apropiados y exámenes de ayuda diagnóstica (29).

El aumento en los porcentajes de aislamientos de *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas se evidencia en el estudio de Bolaños *et al.* donde se realizó una revisión sobre patrones fenotípicos de resistencia en esta bacteria a partir de muestras clínicas de 10 países de Sudamérica durante los años 2003 hasta 2014. En este estudio se evidenció una tendencia al aumento de los porcentajes de enzimas como KPC (carbapenemasa de la clase A) que en el período 2007-2010 tuvo un 12.6% y en el período 2011-2014 tuvo un 15.8%. Además, se muestra que las MBL (carbapenemasas de la clase B) tuvieron tasas de 22.3% en el período 2003-2006 y 21.3% en el período 2011-2014 (30).

Por esta razón, nuestro trabajo evaluó la frecuencia de producción de carbapenemasas. Para esto, se emplearon las pruebas de mCIM y eCIM, pruebas fenotípicas que son también utilizadas en países vecinos como

Ecuador, donde en el estudio de Monserrate *et al.* evaluó 92 aislamientos de *P. aeruginosa* y enterobacterias mediante las pruebas de mCIM y eCIM para la detección de carbapenemasas. Los resultados mostraron que el 36.9% de los aislamientos tuvieron resultado positivo para mCIM pero negativo para eCIM, mientras que el 9.8% fue positivo para ambas pruebas. Además, estos valores se compararon con perfiles de resistencia obtenidos mediante la técnica de PCR, que identificó que, de los 92 aislamientos, el 9.8% poseen carbapenemasas tipo MBL, lo cual concuerda con lo hallado por las pruebas fenotípicas, indicando que hay una alta especificidad por parte de la prueba eCIM (31).

En nuestro estudio se observó que en el período 2008-2010 el 14.9% de los aislamientos fueron mCIM positivos, lo que indica que son productoras de carbapenemasas de cualquiera de las 3 clases (A, B o D), y en el período 2017-2019 fueron el 20% evidenciándose un leve aumento, no obstante, no fue estadísticamente significativo.

En aquellos aislamientos que tienen resultados de mCIM negativos, pero son resistentes a carbapenems se debe sospechar de otros mecanismos de resistencia como son los mecanismos intrínsecos que incluyen la alteración de la permeabilidad de membrana por medio de mutación de porinas (OprD) (2).

En cuanto a la prueba eCIM en el período 2008-2010 se identificaron 5 aislamientos (4.1%) con prueba positiva, que indica que la bacteria es productora de carbapenemasa tipo metalo- β -lactamasa (clase B). Por otro

lado, en el período 2017-2019 no se identificó ningún aislamiento positivo para la prueba eCIM. Se postula la hipótesis de que posibles cambios en las medidas de control o de prácticas clínicas podrían estar influyendo en la disminución de carbapenemasas de clase B. Además, se considera la posibilidad de que las muestras recolectadas en este período, provenientes de hospitales de provincia y almacenadas durante un tiempo prolongado, puedan experimentar pérdida de sus mecanismos de resistencia.

Estos resultados positivos para mCIM, pero negativos de eCIM se interpretan de la siguiente manera: que el aislamiento es productor de una carbapenemasa, pero solo de clase A o D, pero no de la clase B (14), ya que eCIM es específica para detectar las carbapenemasas de la clase B.

En nuestro país las carbapenemasas más prevalentes entre los aislamientos de *P. aeruginosa* son los de tipo MBL: VIM e IMP según el estudio de Miranda *et al.* donde realizó una revisión sistemática desde 2017 a 2022 (32). Esto guarda relación con la situación de los demás países en LATAM, pues en Ecuador según el “reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos entre los años 2014-2018” se evidenció que las carbapenemasas más frecuentes en *P. aeruginosa* son VIM e IMP (22, 33). Además, según el estudio de Bolaños *et al.* quienes realizaron una revisión de 2003 a 2014, en Argentina y Colombia se presentan AMPc, BLEE, KPC y MBL; en Brasil, Chile y Venezuela BLEE y MBL; en Perú el único patrón fenotípico de resistencia encontrado fue MBL (34). La situación en Colombia es más compleja, pues

según el estudio de Guerra-Sarmiento *et al.* la carbapenemasa más predominante es VIM con 32.8%, pero adicionalmente a esto Colombia es considerada actualmente endémica a las enzimas KPC-2 y KPC-3. Lo más alarmante es que se reportó por primera vez la producción simultánea de dos carbapenemasas como KPC junto a GES o VIM junto a GES (35). En el Perú si bien las carbapenemasas más prevalentes son VIM e IMP, en el año 2021 se reportaron por primera vez casos de KPC y GES en aislamientos de *P. aeruginosa* (31,36).

Cabe anotar también que el período 2008-2010 analizamos el test de mCIM en 121 aislamientos de los cuales 5 aislamientos habían tenido estudios moleculares (PCR) y fueron identificados como portadores de la carbapenemasa del tipo GES (datos no publicados). Estos 5 aislamientos debieron haber sido identificados por nosotros como positivos a mCIM; sin embargo, resultaron negativos, por lo que estaríamos frente a falsos negativos. Este hallazgo coincide con el estudio de M. Gill *et al.* donde se evaluaron 103 muestras con los test de mCIM (37). Estos resultados fueron comparados con perfiles de resistencia obtenidos por métodos genotípicos que identificaron 12 cepas GES. En este estudio la prueba mCIM identificó a 6 cepas GES como negativos, lo cual es erróneo, pues GES es una carbapenemasa. No obstante, en el estudio se observó que el porcentaje de detección para GES por medio de la prueba mCIM llega al 100% al aplicar el doble de inóculo de cepa problema (2 asas de 10ul), prolongando el período de incubación de 4 a 8 horas o utilizando ambos métodos a la vez. Estos

resultados coinciden con lo planteado por el CLSI donde se indica que el mCIM tiene sensibilidad y especificidad superior al 99% para detección de carbapenemasas de tipo KPC, NDM, VIM, IMI, SPM y OXA (19), mas no hace mención de las de tipo GES. Por lo tanto, esta prueba no debería usarse en zonas donde la prevalencia para GES sea alta y en caso se tenga que usar esta prueba, realizar las modificaciones planteadas por este estudio.

Finalmente, con respecto a los servicios de procedencia de las muestras, se observó que los servicios de UCI, Medicina y Emergencias fueron los más frecuentes. En el período 2008-2010, UCI tuvo el 35% de pacientes, mientras que en el período 2017-2019 tuvo el 27%; esto se debe a que los pacientes que ingresan a este servicio tienen comorbilidades que los hace más susceptibles frente a este patógeno. Además, el estar en UCI es un factor de riesgo para adquirir infecciones por parte de aislamientos resistentes a carbapenems (38).

Este estudio tiene múltiples limitaciones. En primer lugar, es importante destacar que los hospitales en ambos períodos fueron distintos, lo que podría haber sido la causa de la aparente disminución del porcentaje de resistencia a *P. aeruginosa* en el segundo período. Este efecto podría atribuirse a la recolección de muestras en el primer período, que se realizó en hospitales de mayor complejidad, como lo mencionamos en párrafos anteriores. De manera similar, las muestras del segundo período, al ser recolectadas de provincias, estuvieron almacenadas durante más tiempo antes de ser analizadas, lo que

pudo causar la pérdida de los mecanismos de resistencia en algunas bacterias, reflejándose en un menor porcentaje de resistencia. Otra limitación significativa para considerar es la variabilidad en la práctica de la toma de hemocultivos a lo largo del tiempo. Anteriormente, la toma de hemocultivos se realizaba de manera más selectiva, centrada en casos donde el tratamiento estaba fracasando, lo que podría haber incrementado la proporción de bacterias resistentes en esos períodos. En contraste, en los periodos más recientes, se adoptó una práctica más amplia, tomando hemocultivos de manera más generalizada, lo que podría haber incorporado una proporción mayor de casos más sensibles al tratamiento. Este cambio en la estrategia de toma de hemocultivos podría, por ende, haber contribuido a la aparente disminución en la resistencia de *P. aeruginosa* que se observa en nuestro estudio. Además, se observa que el número de aislamientos a comparar entre el primer y segundo período fue diferente, siendo en el primer período tres veces mayor que en el segundo. Por lo tanto, el número de aislamientos por hospital en el segundo período fue pequeño. Para tratar de paliar esta limitación, realizamos un análisis específico del Hospital Cayetano Heredia, que fue el único hospital que participó en ambos períodos. Otra limitación significativa del estudio reside en que las variables epidemiológicas disponibles estaban incompletas en todos los aislamientos analizados. Por último, es importante señalar que las pruebas de mCIM y eCIM utilizadas para detectar la presencia de carbapenemasas no son 100% sensibles. Esta característica implica la posibilidad de que haya más aislamientos productores de carbapenemasas, pero que estas pruebas los identifiquen como

falsos negativos, introduciendo así un sesgo en la interpretación de los resultados.

VI. Conclusión

Nuestro estudio evidencia un mayor porcentaje de resistencia antibiótica en los aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia en el periodo 2008-2010 en contraste con el período 2017-2019. Este resultado puede ser el producto de una mejora en los protocolos de manejo antibiótico en los nosocomios evaluados, así como políticas de uso de antibióticos más estrictas.

A pesar de disminución de la resistencia en todos los antibióticos analizados, la frecuencia de producción de carbapenemasas en los aislamientos resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico ha aumentado de 14.9% en el periodo 2008-2010 a 20% en el período 2017- 2019. Esto es motivo de preocupación, pues estas carbapenemasas limitan las opciones terapéuticas, lo que ha llevado a la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos que sean efectivos a cada tipo de carbapenemasa. Por consiguiente, se necesita un monitoreo constante de los porcentajes de estas carbapenemasas para adecuar el tratamiento antibiótico.

Recomendamos mantener la vigilancia de la resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *P. aeruginosa* causantes de bacteriemia, incluyendo la evaluación de la producción de carbapenemasas. Este enfoque es crucial para anticipar y abordar posibles complicaciones clínicas asociadas con infecciones de *P. aeruginosa* garantizando así un manejo terapéutico adecuado, especialmente en pacientes con comorbilidades. Además, sugerimos realizar estudios para determinar la frecuencia actual de carbapenemasas tipo GES y analizar si ha aumentado; en caso haya sido así, ajustar la metodología de las pruebas de detección de carbapenemasas como mCIM para evitar falsos negativos. Finalmente, planteamos la realización de estudios adicionales sobre características clínicas y mortalidad en pacientes con infecciones por *P. aeruginosa*.

VII. Referencias Bibliográficas

- 1) Karruli A, Catalini C, Amore C. Evidence-Based Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Critical Reappraisal. *Antibiotics*. 2023; 12:399.
- 2) Espinoza D, Esparza G. Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Rev Chilena Infectol*. 2021;38(1)69-80.
- 3) Lujan D. *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2014;48(4):465-74.
- 4) Lujan D, Ibarra J, Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. *Rev Biomed*. 2008; 19:156-160.
- 5) Ibrahim D, Jabbour J. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020 Dec;33(6).
- 6) Jones R, Kirby J, Beach M. Geographic variations in activity of broad-spectrum β -lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 43:239–243.
- 7) Quiroga C, Nastro M, Di Conza J. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. *Rev Argent Microbiol*. 2019;51(1):93-100.

- 8) Tapia E, Jaramillo E. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos antes y durante la pandemia: una revisión en Latinoamérica. *Salud Cienc Tecnol.* 2023; 3:477
- 9) Jauregui P, Vásquez G, Rodríguez R. Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica de la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cuerpo Méd HNAAA.* 2021;14(1).
- 10) Pappenfort K, Bassier B. Quorum-Sensing Signal-Response Systems in Gram-Negative Bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(9):576–588.
- 11) Purizaca R, Tamariz J. Detección de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período junio - julio 2018. Lima-Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/6433>
- 12) Livermore D. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):634-40.
- 13) Vincent J, Sakr Y, Singer M. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1478-1487.
- 14) Prat S. Recomendaciones para detección de carbapenemasas en enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile. 2018.

- 15) Horcajada J, Montero M, Oliver A. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Oct;32(4). doi: 10.1128/cmr.00031-19.
- 16) Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006 Sep-Oct;63(5): Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- 17) Nasser M, Gayen S, Kharat A. Prevalence of β -lactamase and antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Arab region. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22:152–160.
- 18) Zárata M, Barrantes D, Culcapuza D. Frecuencia de resistencia a la colistina en *Pseudomonas aeruginosa*: primer reporte en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(2):308-12.
- 19) Goodwin A, Wikler M, Humphries R. Development of In Vitro susceptibility test methods, breakpoint, and quality control parameter. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests.* 13th ed. CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
- 20) Weinstein M, Lewis J, Bohenchik A. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance and Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 30th ed. January 2020; p 108-114.

- 21) Elias C, Moja L. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016264. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016264.
- 22) Villa L, Cortes J, Leal A. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(6):605-610.
- 23) Barbecho D. Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomonas spp.* en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *Revista de Investigación en Salud*. 2021 Sep-Dec;4(12):484-499. ISSN: 2664-3243.
- 24) Alvarez C, Cortes J, Arango Á. Resistencia Antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001–2003. *Rev Salud Publica*. Suplemento. 2006;8(1):86-101.
- 25) Seculini A, Gonzales L, Sanchez M. Prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en muestras de secreciones respiratorias de pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil Municipal de Córdoba. Laboratorio de Bacteriología, Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba. 2017.
- 26) Gamboa A, Yampufe L. Frecuencia y comparación de tres métodos de detección fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas aisladas en el Hospital Regional Lambayeque durante el 2014. *Rev Exp Med*. 2016;2(1):06–12.

- 27) Bejar S. Evaluación de la resistencia antibiótica en pacientes hospitalizados en áreas críticas del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco, periodo enero-junio 2021 [tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/18652>
- 28) Vicente M. Bacterias aisladas con mayor frecuencia y perfil de resistencia antibiótica en cultivos y antibiogramas de muestras procedentes de la unidad de cuidados intensivos – Clínica Arequipa. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2015. Editor: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/3502>.
- 29) Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Estrategias y metodologías de intervención para mejorar el uso de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario: documento técnico. Lima: Ministerio de Salud; 2006.
- 30) Bolaños C, Iannacone J. Patrones fenotípicos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* de muestras clínicas a nivel de Sudamérica. *Cátedra Villarreal*. 2016;4(1):73-100. ISSN 2310-4767.
- 31) Monserrate P. Determinación de la eficacia de Ceftazidime/Avibactam por el método de microdilución en caldo en cepas de enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* recibidas en el INSPI, año 2017. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018.

- 32) Miranda M. Prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa en pacientes de cuidados intensivos en hospitales de Latinoamérica. *Rev Cient Arbitr Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*. 2023;5(3):343-357. ISSN 2806-5794.
- 33) Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador 2014-2018. 2018.
- 34) Tafur JD, Torres J, Virginia M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio, Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, CIDEIM. 2008;12(3).
- 35) Guerra-Sarmiento M, Ruiz-Martín F, Arzuza I. Caracterización de bacilos gramnegativos multirresistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla. *Rev Chilena de Infectología*. 2020;38(2):189-196.
- 36) Salvador G, Ramirez J, Delgado M. Primer reporte de carbapenemasa tipo KPC en *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(3):474-5.
- 37) Gill CM, Lasko MJ, Asempa TE, Nicolau DP. Evaluation of the EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;58(6): e02015-19.
- 38) Valderrama S, Gonzales P, Caro M. Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a

carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. *Biomédica*.
2016;36(Supl.1):69-77.

VIII. Tablas y gráficos

Tabla 1 - Porcentaje de resistencia en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en los períodos 2008-2010 y 2017-2019.

Antibiótico	2008-2010			2017-2019			P corregido Bonferroni
	n	FA	% Resistencia (FR)	n	FA	% Resistencia (FR)	
Amikacina	122	66	54.1%	82	16	20%	< 0.01
Gentamicina*	242	128	52.9%	82	17	21%	< 0.01
Ceftazidima	243	129	52.7%	82	16	20%	< 0.01
Cefepime	244	114	46.7%	82	17	21%	< 0.01
Aztreonam	234	120	51.3%	82	16	20%	< 0.01
Imipenem	236	124	52.5%	82	29	35%	>0.01
Meropenem	236	111	47.0%	82	21	26%	< 0.01
Ciprofloxacino	207	140	59.8%	82	20	24%	< 0.01
Piperacilina-Tazobactam	243	107	44.0%	82	10	12%	< 0.01

*Se tomaron puntos de corte CLSI 2022

FR: frecuencia relativa

FA: frecuencia absoluta

Tabla 2 - Porcentaje de resistencia en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en el período 2017-2019 en Lima y regiones.

Antibióticos	Lima			Regiones			Valor de P
	n	FA	% Resistencia (FR)	n	FA	% Resistencia (FR)	
Amikacina	47	8	17%	35	8	23%	0.51
Gentamicina*	47	11	23%	35	9	26%	0.81
Ceftazidima	47	10	21%	35	6	17%	0.64
Cefepime	47	11	23%	35	6	17%	0.49
Aztreonam	47	7	15%	35	9	26%	0.22
Imipenem	47	16	34%	35	13	37%	0.77
Meropenem	47	9	19%	35	12	34%	0.12
Ciprofloxacino	47	11	23%	35	10	29%	0.60
Piperacilina-Tazobactam	47	5	11%	35	6	17%	0.39

*Se tomaron puntos de corte CLSI 2022

FR: frecuencia relativa

FA: frecuencia absoluta

Tabla 3 - Porcentaje de resistencia en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en los períodos 2008-2010 y 2017-2019 en el Hospital Cayetano Heredia.

Antibiótico	2008-2010			2017-2019			Valor de p
	n	FA	% Resistencia (FR)	n	FA	% Resistencia (FR)	
Amikacina	15	2	13%	36	5	14%	0.96
Gentamicina*	26	10	39%	36	8	22%	0.17
Ceftazidima	27	12	44%	36	7	19%	0.03
Cefepime	27	9	33%	36	8	22%	0.33
Aztreonam	26	12	46%	36	7	19%	0.02
Imipenem	26	9	35%	36	12	33%	0.92
Meropenem	26	6	23%	36	6	17%	0.53
Ciprofloxacino	25	10	39%	36	8	22%	0.13
Piperacilina-Tazobactam	27	9	33%	36	3	8%	0.01

* Se tomaron puntos de corte CLSI 2022

FR: frecuencia relativa

FA: frecuencia absoluta

Tabla 4 - Producción de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* resistentes o con susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico en los períodos 2008-2010 y 2017-2019.

mCIM	Períodos		Total
	2008-2010 n=121	2017-2019 n=25	
Positivo	14.9%(n=18)	20%(n=5)	15.8%(n=23)
Negativo	85.1%(n=103)	80%(n=20)	84.3%(n=123)

mCIM: Método Modificado de Inactivación de Carbapenems

Tabla 5 - Distribución de la edad, sexo y servicio de hospitalización en los casos de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en los períodos 2008-2010 y 2017-2019.

Características		Períodos	
		2008-2010	2017-2019
Edad		n=104	n=41
	<18	23.1%	17%
	18-64	46.2%	46%
	>65	30.8%	37%
Sexo		n=202	n=69
	Masculino	53.5%	51%
	Femenino	46.5%	45%
Servicio de hospitalización		n=240	n=62
	Medicina	25%	44%
	Cirugía	10.8%	11%
	Emergencia	12.5%	15%
	Ginecología	0.4%	2%
	Pediatría	15.8%	2%
	UCI	35%	27%
Particular	0.4%	-	

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Gráfico 1 -Distribución de aislamientos según hospital de origen en el período 2008-2010

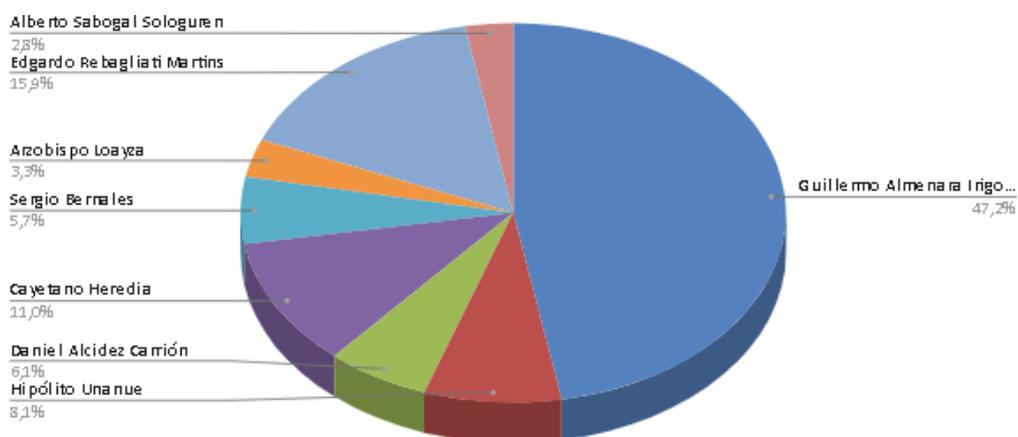
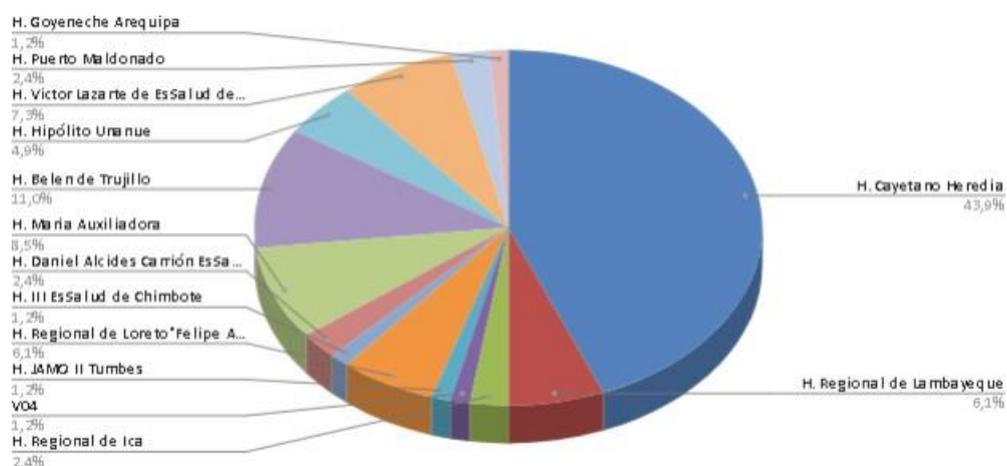


Gráfico 2 -Distribución de aislamientos según hospital de origen en el período 2017-2019



IX. Anexos

Anexo I- Hospitales que participaron en el estudio en el período 2008-2010.

Hospital	Departamento	Ciudad
Hospital Guillermo Almenara Irigoyen	Lima	Lima
Hospital Hipólito Unanue	Lima	Lima
Hospital Daniel Alcides Carrión	Lima	Lima
Hospital Cayetano Heredia	Lima	Lima
Hospital Sergio Bernales	Lima	Lima
Hospital Arzobispo Loayza	Lima	Lima
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	Lima	Lima
Hospital Alberto Sabogal Sologuren	Lima	Lima

Anexo 2- Hospitales que participaron en el estudio en el período 2017-2019.

Hospital	Departamento	Ciudad
Hospital Cayetano Heredia	Lima	Lima
Hospital Maria Auxiliadora	Lima	Lima
Hospital Hipólito Unanue	Lima	Lima
Hospital Belen de trujillo	La Libertad	Trujillo
Hospital Victor Lazarte	La Libertad	Trujillo
Hospital Regional de Lambayeque	Lambayeque	Chiclayo
Hospital Daniel Alcides Carrión	Tacna	Tacna
Hospital Regional de Loreto	Loreto	Iquitos
Hospital Puerto Maldonado	Madre de Dios	Puerto Maldonado
Hospital JAMO II Tumbes	Tumbes	Tumbes
Hospital Regional de Ica	Ica	Ica
Hospital Goyeneche	Arequipa	Arequipa
Hospital Regional de Cusco	Cusco	Cusco
Hospital III de Chimbote	Ancash	Chimbote
Hospital Regional de Ucayali	Ucayali	Pucallpa

Anexo 3 - Definición operacional de variables.

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Forma de registro
Edad	Edad del paciente durante el ingreso hospitalario.	Cuantitativa discreta	De razón	Edad expresada en años.
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Femenino -Masculino
Servicio de hospitalización	Se menciona en qué servicio de hospitalización proviene la muestra	Cualitativa nominal	Nominal	-Nombre del Servicio
Resistencia a antimicrobianos	Susceptibilidad antimicrobiana según la técnica de disco difusión o microscan, usando los siguientes antibióticos: Amikacina, Gentamicina, Cefazidima, Cefepime, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacino y Piperacilina-tazobactam.	Cualitativa nominal	Nominal	-Resistente -Sensible -Susceptibilidad intermedia
Producción de carbapenemasas	Indica la presencia o ausencia de la producción de carbapenemasas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Se evalúa en aislamientos que son resistentes o tienen susceptibilidad intermedia a algún carbapenémico mediante las pruebas de mCIM y eCIM.	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Positivo -Negativo

Anexo 4: Clasificación de carbapenemasas. Citado de Tafur *et al.* (34)

