



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
CÁTEDRA DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA**



**SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Pseudomonas aeruginosa*
AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DEL ESTADO MÉRIDA**

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al Título de
Licenciado en Bioanálisis.

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Miguel Alejandro Camacho Rojas

C.I: V-25.152.815

Tutora:

Prof^a. Ysheth Millán.

Cotutora:

Prof^a. Evelyn Alviárez

Mérida, Marzo de 2023

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado principalmente a Dios, por darme la fuerza y paciencia necesaria para culminar esta etapa tan importante de mi vida.

A mis padres Neyda y Julio quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de lucha y valentía, y demostrar que con determinación cualquier meta se puede cumplir.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Al ver el resultado logrado con este proyecto, solamente se me ocurre una palabra: ¡Gracias!

En primer lugar, a mi madre Neyda. Por ser mi apoyo e inculcarme siempre el amor por los estudios.

A mi hermano, Julio que en los últimos años fue de gran ayuda para formar un negocio que me permitiera costearme mis estudios.

A mi mejor amiga Leybeth, por siempre brindarme ayuda cuando más lo necesitaba, por ser mi apoyo moral en los momentos más difíciles.

A mi tutora Ysheth, por su paciencia y dedicación, por ser una guía en la realización de este trabajo y por ser una profesora ejemplar, mi más especial agradecimiento.

A mis amigos y compañeros de carrera, que estuvieron en esos días de estudio, que me aconsejaron y me ayudaron cuando más lo necesitaba.

A mi grupo de amigos, María, Geoveslit, Gabriel, Orliana, Paola y Andrés, que me demostraron lo divertida y especial que puede ser la carrera universitaria, con cada uno de ustedes guardo muy bonitos recuerdos.

A todos ustedes, y a los que me faltó nombrar, les digo ¡gracias!”

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
RESUMEN.....	VIII
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.....	3
Planteamiento del Problema.....	3
Justificación de la Investigación.....	6
Objetivos de la Investigación.....	7
<i>Objetivo General</i>	7
<i>Objetivos Específicos</i>	7
Alcances y Limitaciones de la Investigación.....	8
<i>Alcances de la Investigación</i>	8
<i>Limitaciones de la Investigación</i>	8
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	9
Trabajos Previos.....	9
Antecedentes Históricos.....	11
Bases Teóricas.....	12
Características de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
<i>Clasificación taxonómica</i>	13
<i>Factores de virulencia</i>	13
Epidemiología de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15
Tratamiento para <i>P. aeruginosa</i> a nivel ambulatorio y hospitalario.....	16
Mecanismos de resistencia que presenta <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
Susceptibilidad antimicrobiana.....	20

ÍNDICE DE CONTENIDO (CONTINUACIÓN)

Definición operacional de términos.....	21
Antibiograma.....	21
Epidemiología.....	21
Antibiótico.....	21
Infección Nosocomial.....	22
Mutación.....	22
Operacionalización del evento de estudio.....	23
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	24
Tipo de Investigación.....	24
Diseño de Investigación.....	24
Población y Muestra.....	25
Unidad de Investigación.....	25
Selección y tamaño de la muestra.....	25
Criterios de inclusión y Exclusión.....	26
Sistema de Variables.....	27
Procedimiento de la investigación.....	27
Diseño de Análisis.....	29
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	30
Resultados.....	30
Discusiones.....	38
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES....	41
Conclusiones.....	41
Recomendaciones.....	43
BIBLIOHEMEROGRAFÍA.....	45
ANEXOS.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

N°		Pág.
1	Clasificación taxonómica de <i>P. aeruginosa</i>	13
2	Factores de Virulencia de <i>P. aeruginosa</i>	14
3	Operacionalización del evento de estudio.....	23
4	Clasificación de las variables.....	27
5	Distribución de <i>P. aeruginosa</i> de acuerdo al sexo, tipo de muestras y procedencia, aisladas en el Laboratorio Centro Clínico, Mérida-Venezuela. Durante el período 2019-2021.....	30
6	Patrones de resistencia más frecuentes de <i>P. aeruginosa</i> según la procedencia clínica de las cepas.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

N°		Pág.
1	Perfil de susceptibilidad de <i>P. aeruginosa</i> aisladas de pacientes de origen ambulatorios, Laboratorio Centro Clínico. Mérida-Venezuela 2019-2021.....	32
2	Perfil de susceptibilidad de <i>P. aeruginosa</i> aisladas de pacientes de origen hospitalario, Laboratorio Centro Clínico. Mérida-Venezuela 2019-2021.....	33
3	Comparación de los porcentajes de resistencia de <i>P. aeruginosa</i> según la procedencia de las muestras analizadas.....	34
4	Comparación de los porcentajes de resistencia de <i>P. aeruginosa</i> según el año de aislamiento.....	35



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DTO. DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
CÁTEDRA DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA



**SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Pseudomonas aeruginosa*
AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DEL ESTADO MÉRIDA**

Autor: Miguel Camacho

Tutor (a): Prof^a. Ysheth Millán.

RESUMEN

Pseudomonas aeruginosa se caracteriza por ser un bacilo Gram negativo, no fermentador de la glucosa, productor de citocromo oxidasa, móvil y aerobio estricto, se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Esta especie es considerada uno de los patógenos oportunistas implicado en infecciones nosocomiales aunque también se ha aislado en 2 al 10% en personas sanas. Las pruebas de susceptibilidad determinan la respuesta de un microorganismo frente a una concentración estandarizada de un antimicrobiano, además permitir la detección fenotípica de los mecanismos de resistencia. Esta investigación tiene como objetivo analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, en el periodo 2019-2021. El diseño es documental, retrospectivo, transversal, descriptivo y univariable. El procedimiento está dividido en una serie de pasos: inicialmente la recolección de la información a través de una ficha diseñada en Excel, en segunda instancia se aplicó análisis estadístico descriptivo de los antibiogramas evaluados. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos, donde en el análisis comparativo de los porcentajes de resistencia según la procedencia de las cepas se observó que, frente a antibióticos como ceftazidima (89,5% vs 81%), cefepime (89,5% vs 76,2%), aztreonam (84,2% vs 66,7%) y piperacilina/tazobactam (73,7% vs 61,9%) fueron mayores a nivel ambulatorio que a nivel hospitalario respectivamente, Mientras que, para antimicrobianos como Imipenem (42,9% vs 26,3%), gentamicina (46,2% vs 43,8%), amikacina (47,6% vs 21,1%) y ciprofloxacina (57,1% vs 44,4%) fueron mayores a nivel hospitalario que ambulatorio respectivamente. Un hallazgo importante es que 66,7% (6/9) de las carbapenemasas detectadas presentaron resistencia simultánea frente a ciprofloxacina y 1 o 2 aminoglucósidos encontrándose con mayor frecuencia en las cepas de origen hospitalario que en las de origen ambulatorio (44,3% vs 22,2% respectivamente).

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibilidad, antibiótico, infección ambulatoria, resistencia.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de los primeros antibióticos en el siglo pasado hasta nuestros días, las bacterias causantes de enfermedad han desarrollado mecanismos de resistencia que les permiten sobrevivir. Debido a esto, el personal de salud se enfrenta en la práctica clínica con infecciones que plantean grandes dificultades para su control terapéutico y la presencia de determinados microorganismos sin opciones de tratamiento efectivo. (Torres 2012).

La prueba de susceptibilidad antimicrobiana tiene como objetivo evaluar la respuesta de un microorganismo a concentraciones conocida de un panel de antibióticos, así como determinar los mecanismos de resistencia que pudiese presentar. (Rosales 2018).

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria de forma bacilar móvil, Gram negativa, no fermentadora de la glucosa, siendo el patógeno responsable de infecciones comunitarias y sobre todo nosocomiales; sin embargo, elegir antibióticos correctamente se convierte en un problema, ya que posee una elevada resistencia natural, además de una extraordinaria habilidad de adquirir y sintetizar nuevos mecanismos de resistencia. (Callicó, Cedre, Sifontes y Torres. 2004)

Un estudio realizado en Ecuador por Barbecho D. (2021), en donde comparan los porcentajes de resistencia entre las cepas aisladas en diferentes muestras de origen tanto comunitario como hospitalario, reporta mayores porcentajes de sensibilidad en cepas de origen comunitario y alta resistencia a antibióticos en cepas de origen hospitalario. Cabe destacar, que los datos de laboratorio del perfil de resistencia bacteriana y la vigilancia continua del uso de antibióticos a nivel comunitario y hospitalario son

componentes esenciales de los procesos de toma de decisión en relación con las políticas clínicas y de salud pública.

El procedimiento se dividió en una serie de pasos: en principio la recolección de la información a través de una ficha diseñada en Excel, en segunda instancia, se aplicó análisis estadístico descriptivo para determinar frecuencias, proporciones y porcentajes de las distintas categorías de interpretación para todos los antibióticos evaluados, los mecanismos de resistencia detectados, así como su distribución de acuerdo al sexo, origen de la muestra y año de aislamiento de las cepas analizadas. Finalmente, los datos se presentan en tablas y gráficos estadísticos.

Esta investigación está estructurada por 5 capítulos, el primero titulado: El Problema, subtítulo de la siguiente manera: Planteamiento del problema, Justificación de la investigación, Objetivos, Alcances y limitaciones. El segundo capítulo titulado: Marco teórico, con varios subtítulos: Trabajos previos, Antecedentes históricos, Bases teóricas, definición de términos y operacionalización de variables. El tercer capítulo titulado: Marco metodológico, ordenado con los siguientes subtítulos: Tipo de investigación, Diseño de investigación, Población y muestra, Sistema de variables, Instrumento de recolección de datos, Metodología de la investigación, Diseño de análisis. El cuarto capítulo titulado, Resultados y Discusiones. Y el último capítulo titulado, Conclusiones y Recomendaciones.

El objetivo de esta investigación es analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, en el periodo 2019-2021.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La resistencia antimicrobiana es considerada por la Organización Mundial de la Salud un problema de salud pública a nivel mundial. El incremento acelerado de la resistencia a los antibióticos pone en peligro la capacidad de tratar enfermedades infecciosas comunes a nivel comunitario como hospitalario. (Granizo 2022).

Una de las herramientas importantes para evaluar la respuesta de un microorganismo frente a concentraciones conocidas de un antibiótico son las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (PSA), siendo el método de difusión del disco en agar Kirby-Bauer el más utilizado, otro aspecto importante de las PSA es que aportan datos para monitorear el perfil de susceptibilidad local de un microorganismo en particular. (Rosales, 2018).

Pseudomonas aeruginosa se caracteriza por ser un bacilo Gram negativo, no fermentador de la glucosa, productor de citocromo oxidasa, móvil y aerobio estricto. Debido a los simples requerimientos nutricionales que posee, a sus capacidades de tolerar temperaturas de entre los 4 y 50 °C y PH entre 4-8 se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza.(Paz, Mangwani, Álvarez, Solano y Vázquez, 2019). Siendo esta especie uno de los patógenos oportunistas más importantes implicado en las infecciones del ambiente hospitalario, aunque también se ha aislado en 2 al 10% en personas sanas colonizando faringe, mucosa nasal, axilas y perineo. (Diggle y Whiteley. 2020).

Por otro lado, *P. aeruginosa* rara vez afecta tejidos sanos por lo que se le considera un patógeno oportunista, afectando principalmente a pacientes con alguna enfermedad crónica o alteraciones en los mecanismos de defensa, siendo responsable del 10 al 15% de las infecciones asociadas a los centros de salud de todo el mundo. (Linzitto y Cols., 2020), además, *P. aeruginosa* constituye, según el informe EPINE 2017 (Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España), el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones comunitarias, estas habitualmente se producen en pacientes con un estrecho contacto con la asistencia sanitaria.

Si bien es cierto, que el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* debe indicarse sobre la base de los resultados del antibiograma, también es verdadero que el uso de tratamientos empíricos favorece el pronóstico del paciente ya que se evitan complicaciones por falta de una antibioticoterapia oportuna (Mensa, Barberan, Soriano 2018). Siendo el tratamiento convencional de infecciones por *P. aeruginosa* una combinación de antibióticos, que incluyen con frecuencia un betalactámico como piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina). (Carrasco, Garcia y Esteban. 2018).

Ahora bien, para seleccionar el tratamiento empírico adecuado frente a infecciones por *P. aeruginosa* hay que tomar en cuenta la localización de la infección, las características del paciente y las resistencias locales, ya que esta bacteria es capaz de adquirir nuevos genes que le permiten expresar perfiles de multirresistencia que pueden variar en el tiempo y según el área geográfica. (Bravo y Burguillos 2018).

En este sentido, un estudio realizado en Ecuador por Barbecho D. (2021), donde comparan los porcentajes de resistencia entre las cepas

aisladas en diferentes muestras de origen tanto comunitario como hospitalario, reportan la mayor frecuencia de cepas resistentes frente a aztreonam y ciprofloxacina (13,5% c/u) en cepas de origen comunitario, seguido por amikacina (6,2%) ceftazidima y gentamicina (9,6% y 7,8% c/u). Mientras que a nivel hospitalario los porcentajes fueron mayores frente a imipenem (42,8%) seguido por aztreonam (56,8%), ciprofloxacina (38,2%) y Gentamicina (40,9%), en general se reportan mayores porcentajes de resistencia en cepas de origen hospitalario.

En Venezuela, son pocos los estudios publicados donde se compare la susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* tanto de origen comunitario como hospitalario, aun así, la situación actual del evento de estudio se evidencia mediante investigaciones realizadas a nivel hospitalario donde reportan, en el 2013 en Barquisimeto a piperacilina/tazobactam como el antibiótico con mayor porcentaje de sensibilidad (70,3%) (Martinez, Liendo, Veliz. 2013), mientras que en Ciudad Bolívar para el 2015 este mismo antibiótico tuvo un porcentaje de 40%, por otro lado la resistencia frente a ceftazidima fue mayor (83,6%) en el estudio del 2013, por el contrario en el del 2015 reportan a imipenem, meropenem y amikacina con un mayor porcentaje de resistencia (100%) (Guevara, Sahaia y Tedesco, 2015).

De igual manera en el Estado Mérida Quijada, Flores y Millan (2017) reportan en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, la circulación de *P. aeruginosa* productoras de Metalobetalactamasas.

Todo lo anterior refleja que la resistencia antimicrobiana es un proceso cambiante, por lo tanto existe la necesidad de realizar estudios sobre las tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* aisladas a nivel local, con el fin de aportar información útil para la vigilancia

epidemiológica y para actualizar los tratamientos empíricos establecidos para las infecciones causadas por este microorganismo.

Una vez descrita la situación del problema en estudio, se estableció la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, durante el periodo 2019-2021?

Justificación del Problema

Según la OMS (2018) la resistencia a los antimicrobianos de *P. aeruginosa* es un problema de salud pública que va en aumento ya que no solo se observa en infecciones de origen hospitalario, sino que, en las últimas décadas han comenzado a aislarse cepas multirresistentes en infecciones de origen comunitario (Valdés 2017). Por tal motivo, es conveniente evaluar continuamente este tipo de microorganismos.

Los autores de esta investigación ven la potencialidad que presentan los datos aportados por los laboratorios clínicos sobre los resultados de las pruebas de susceptibilidad en grandes volúmenes de cepas, además, es de gran motivación el hecho de que *P. aeruginosa* tiene una extraordinaria habilidad de adquirir y sintetizar nuevos mecanismos de resistencia que reducen las opciones terapéuticas (Martínez, López y Cruz. 2013).

Por lo tanto, esta investigación se enfoca en analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, con el fin de aportar información útil para la vigilancia epidemiológica de las cepas que circulan en nuestro entorno y para

actualizar los tratamientos empíricos establecidos para las infecciones causadas por este microorganismo.

Objetivos de la investigación

Objetivo General

Analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, en el periodo 2019-2021.

Objetivo específico

- Describir el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* de origen comunitario y hospitalario, a partir de los resultados proporcionados por la base de datos de un laboratorio privado de la ciudad de Mérida durante el periodo 2019-2021.
- Comparar los porcentajes de resistencia antimicrobiana detectados, según la procedencia de las muestras analizadas.
- Comparar los porcentajes de resistencia antimicrobianas detectados tomando en cuenta el año de aislamiento de las cepas de *P. aeruginosa* analizadas.
- Describir los patrones de resistencia más frecuentes de *P. aeruginosa* a partir de los resultados obtenidos de la base de datos de un laboratorio privado de la ciudad de Mérida durante el periodo 2019-2021.

Alcances y limitaciones de la investigación

Esta investigación permitirá mediante el análisis de la base de datos de un laboratorio de la ciudad de Mérida, dar a conocer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana más frecuentes de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a nivel local, así como su distribución según la procedencia de las muestras analizadas, es decir, si son aislamientos hospitalarios o comunitarios, lo cual será de utilidad para el manejo adecuado de los tratamientos empíricos locales. Logrando así un alcance de tipo descriptivo.

El desarrollo de esta investigación tiene varias limitantes, una de tipo teórica debido a que son pocos los estudios publicados sobre susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en la ciudad de Mérida. Otra limitante es la disponibilidad a los diferentes taxos de antibióticos por parte de los laboratorios. Lo cual conlleva a que no exista una equidad en los antibiogramas realizados en cada año.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

Trabajos Previos

Barbecho D. (2021). Publicó una investigación titulada: “Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomonas* spp., en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador”. El objetivo de este estudio fue conocer los diferentes perfiles de resistencia que presentan los aislados objetos de estudio según su procedencia, ya sea a nivel intrahospitalario o de origen comunitario. Analizaron la base de datos desde enero de 2015 hasta diciembre de 2019. Reportaron que en este hospital existe una mayor prevalencia de resistencia a aminoglucósidos (20-25%), fluoroquinolonas (22-25%) y carbapenémicos (19-21%); siendo *P. aeruginosa* la especie más prevalente, de igual manera al comparar los porcentajes de resistencia entre las cepas aisladas en muestras de orinas, tanto de origen comunitario como hospitalario, reportaron los siguientes porcentajes de resistencia para aztreonam fueron de 13,2% vs 56,8%, cefepima 16,7% vs 47,8%, ceftazidima 9,6% vs 32,2%, ciprofloxacina 13,7% vs 38,2%, gentamicina 7,8% vs 40,9%, amikacina 6,2% vs 37,5%, imipenem 12,2% vs 42,8%, meropenem 6,7% vs 37,8% y piperacilina tazobactam 10% vs 27,8% respectivamente.

Elmounden, Laglaoui, Ennaneï, Bakkali y Abid (2019) publicaron una investigación titulada: Genes de virulencia y resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de pacientes en el Noroeste de Marruecos. Su objetivo fue evaluar los patrones de susceptibilidad a los antibióticos y la prevalencia de los genes de virulencia en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de infecciones nosocomiales y adquiridas en la

comunidad desde enero 2015 a diciembre 2016, al analizar las 87 cepas de origen nosocomial y las 68 comunitarias concluyeron la existencia de un alto nivel de resistencia antimicrobiana hacia aztreonam (27,1 %), seguido de meropenem (14,2 %). La resistencia a imipenem fue significativamente mayor en las cepas aisladas de infecciones nosocomiales (12,7 %) que en las cepas aisladas de infecciones adquiridas en la comunidad (1,5 %). De igual manera reportan que los antibióticos con mayor porcentaje de sensibilidad a nivel nosocomial fueron amikacina (100%), ceftazidima (95%) y ciprofloxacina (93.1%) mientras que a nivel de la comunidad fueron imipenem (98.5%), amikacina (98.5%) y ceftazidima (92.6%).

Gómez, Perozo, Gonzalez, Villavicencio, Villasmil, Ginestre y Velasquez (2021). Publicaron un estudio titulado: Detección de bacterias productoras de carbapenemasas en un centro de salud público de Venezuela. El objetivo fue detectar bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas en pacientes de un Hospital de Maracaibo Venezuela, por métodos fenotípicos y genotípicos. El estudio se realizó con 351 cepas resistente a carbapenemos las cuales fueron recolectadas durante 2016 y 2017, estando *Pseudomonas aeruginosa* representada por 51 cepas. Estos autores encontraron un alto porcentaje (86,27%) de *P. aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas.

Cabrera, Díaz, Fernández y Carrasco (2018) Publicaron un artículo titulado: Susceptibilidad antimicrobiana de aislados bacterianos en pacientes hospitalizados y comunitarios. El objetivo fue describir la susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp en hospitalizados, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en pacientes de la comunidad. El estudio fue descriptivo de corte transversal en el laboratorio territorial de Microbiología Clínica en el municipio Güines, provincia Mayabeque, Cuba, desde enero a diciembre 2016. Se incluyeron 33 aislados de *P. aeruginosa*. Los resultados obtenidos fueron: *P. aeruginosa* presentando 100 % de resistencia a la ceftazidima y niveles superiores al

60% a la piperacilina-tazobactam, colistina, cefepima, meropenem y aminoglucósidos. La resistencia a la ciprofloxacina fue de 24,2%.

Antecedentes Históricos

El género *Pseudomonas* fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX por el profesor Walter Migula del Instituto Karlsruhe en Alemania, donde describe a este microorganismo como: “Células con órganos polares. La formación de esporas ocurre en algunas especies, pero es raro”. Posteriormente se descubriría que lo que el profesor nombró como “esporas” serían en realidad gránulos refráctiles de materiales de reserva. Este fue el inicio del término “*Pseudomonas*”, presumiblemente haciendo referencia etimológicamente a unas “falsas unidades o monadas”. (Palleroni., 2010).

Más adelante, el término “*aeruginosa*” surgió del investigador Schroeter en el año de 1872, haciendo alusión a los colores que la bacteria mostraba en ciertas condiciones de cultivo, un color similar como el cobre oxidado o un verde-azulado, de esta manera propuso el nombre para la bacteria recién cultivada como *Bacterium aeruginosum*. (Hugh y Leifson., 1964). La especie *per se Pseudomonas aeruginosa*, fue aislada por primera vez por Carle Gessard en 1882 al encontrar gran interés en el estudio de este microorganismo por la producción de piocianina. (Pollack., 1984).

Por otra parte, en el año 1928, Alexander Fleming, descubrió de manera fortuita la penicilina, observando cómo un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* le denominó penicilina. Sin embargo, no fue hasta 1939 cuando los investigadores Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para el

análisis y ensayo de la penicilina logrando su producción a gran escala. (Torres, 2012).

Bases Teóricas

Características de *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa pertenece a la familia *Pseudomonaceae*. Se trata de un bacilo recto o ligeramente curvado Gram negativo, con un tamaño de 2–4 x 0,5-1 micras, y móvil gracias a la presencia de un flagelo polar. En relación con su metabolismo, es aerobio (aunque puede desarrollarse en condiciones anaerobias utilizando nitrato), catalasa y oxidasa positivo. Se caracteriza por ser parte del grupo de no fermentadores que tienen en común la incapacidad de fermentar lactosa, con la capacidad de utilizar fuentes de carbono y nitrógeno como acetato y amoníaco, obteniendo energía de la oxidación de azúcares. Crece a 37-50 °C en todos los medios de aislamientos comunes, presentando colonias con un borde fino a menudo con un brillo metálico y emitiendo un olor intenso a frutas. (Paz, Mangwani, Martínez., Álvarez, Solano y Vázquez 2019). (Ausina y Moreno 2007).

De hecho, en medios de cultivo como el agar sangre por lo general produce hemólisis; la morfología de las colonias puede ser variada llegando incluso a presentar algunas mucoides. Además, *P. aeruginosa* tiene la capacidad de producir una variedad de pigmentos hidrosolubles, como la piocianina (color azul verdoso), la pioverdina (pigmento fluorescente de color verde amarillento) y la piorrubina (color rojo). (Callicó, Cedré, Sifontes, Torres, Pino, Callís y Esnard. 2004).

P. aeruginosa se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, en el agua (ríos, lagos, depósitos, duchas, bañeras, piscinas y piscinas de hidromasaje, etc.), en los suelos húmedos, en los vegetales y en los materiales húmedos (alimentos, fómites); también puede formar parte de la microbiota de las zonas húmedas de la piel (axilas, conducto auditivo, región perineal y mucosas). Su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C, pero puede tolerar temperaturas de hasta 45°C-50°C. Puede sobrevivir durante al menos 70 días en agua destilada, lo cual convierte a *P. aeruginosa* responsable aproximadamente de 10 a 15% de las infecciones nosocomiales mundiales. (Instituto Nacional de Higiene, 2016). (Montero, 2012). (Luján, 2014.)

Clasificación Taxonómica

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Pseudomonas aeruginosa*

Reino	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	Gamma proteobacteria
Orden	Pseudomonadales
Familia	Pseudomonadaceae
Genero	<i>Pseudomonas</i>
Especie	<i>P. aeruginosa</i>

(Tomado y modificado de Lujan, 2014).

Factores de virulencia

La gran versatilidad y capacidad de adaptación de *P. aeruginosa* se debe a la amplia variedad de factores de virulencia que están codificados en su

genoma (Tabla 2). Estos factores son los que le permiten colonizar, invadir y hacer daños a distintos tejidos.

Tabla 2. Factores de virulencia de *P. aeruginosa*

Factores de Virulencia	Actividad Biológica
Adhesinas Fimbrias o pilli Flagelos Exopolisacáridos	Determinan la adhesión e invasión de la bacteria a diferentes superficies.
Exotoxinas Exotoxina A Leucocidina Exotoxina S, T, U, Y	Produce destrucción tisular, inhibición de la síntesis proteica. Inhibe la función de los neutrófilos y linfocitos. Están implicadas en la inhibición de la fagocitosis y la promoción de la destrucción tisular.
Proteasas Elastasa A (LasA) Elastasa B (LasB) Proteasa Alcalina Proteasa IV	Destrucción de tejidos que contienen elastina y colágeno. Degradación de moléculas esenciales del complemento (C1q y C3) Destrucción tisular, inactivación del interferon y del factor de necrosis tumoral α . Degrada el surfactante pulmonar.
Fosfolipasas Fosfolipasa C (PlcH)	Hemolisina termolábil, que induce toxicidad en hígado y riñones, destruye la membrana citoplasmática, el surfactante pulmonar e inactiva las opsoninas.
Sideróforos Pioverdina Pioquelina	Actúan en la captación de hierro. Secuestran hierro para permitir el crecimiento bacteriano en un ambiente limitado de hierro.
Otros Quórum sensing	Regula la formación de biopelícula y la expresión de factores de virulencia como lectinas, pioacina y proteasas.

Tomado y modificado de (Castillo y Cols. 2006.), (Bravo-Burguillos 2018). (Paz y Cols 2019). (Farfán 2018).

Epidemiología de *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa es el responsable del 10 al 15% de las infecciones asociadas a los cuidados de salud en todo el mundo y el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones comunitarias. (Pereira, Rosa y Cardoso. 2015), este microorganismo afecta principalmente a pacientes con enfermedades crónicas y alteraciones de los mecanismos de defensa como, inmunodeficiencia, cáncer, fibrosis quística o quemaduras, abarcando un amplio espectro de infecciones que incluye las vías urinarias, respiratorias y gastrointestinales, así como infecciones de heridas y sepsis (Diez, 2016).

Las patologías producidas por *P. aeruginosa* en el ámbito intrahospitalario están asociadas a una estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI), al aumento en la duración de ventilación mecánica, a la contaminación extrínseca de soluciones tales como jabones, ungüentos, líquidos de diálisis, aguas almacenadas y desinfectantes, así como a la transmisión mediante fómites: duchas, baños, equipos de terapia respiratoria, entre otros. (Guano. 2017).

Excepcionalmente es causante de infecciones en la comunidad en pacientes sanos, describiéndose infecciones cutáneas como foliculitis asociadas al uso de piscinas de hidromasaje y la depilación, infecciones oculares relacionadas al uso de lentes de contacto contaminados por las soluciones o estuches utilizados para su limpieza y almacenamiento, endocarditis en usuarios de drogas por vía intravenosa y otitis externa conocida como “otitis del nadador” por el uso de piscinas con una alta carga de bañistas, cloración inadecuada y elevada temperatura. (Farfán, 2018).

Tratamiento para *Pseudomonas aeruginosa* a nivel ambulatorio y hospitalario

La elección del tratamiento frente a infecciones por *P. aeruginosa* depende de varios factores, como las resistencias conocidas a antibióticos de la cepa, la localización de la infección, las características del paciente, etc. (Bravo-Burguillos, 2018). El tratamiento convencional de infecciones por *P. aeruginosa* tradicionalmente suele incluir una combinación de antibióticos, incluyendo con frecuencia un betalactámico (como piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina). (Carrasco-Antón, 2018).

Una estrategia para el tratamiento de *P. aeruginosa* multirresistente ha sido la reactivación de la colistina y la polimixina B, fármacos antiguos que se habían abandonado durante muchos años debido a su toxicidad y efectos secundarios significativos (Tümmler 2019). Otras de las opciones terapéuticas es la Fosfomicina, un antibiótico de amplio espectro cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición de la síntesis de la pared celular por inactivación de la enzima fosfoenolpiruvato transferasa, Se ha demostrado que presenta una buena efectividad frente a cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*. (Taneja y Kaur, 2016).

Cuando el uso de β -lactámicos convencionales para el tratamiento empírico de infecciones por *P. aeruginosa* puede no ser confiable debido a la sospecha de multirresistencia, se recomienda la monoterapia con nuevos β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas, como la combinación ceftolozano-tazobactam, que consiste en una cefalosporina de quinta generación con una inhibición más potente de la proteína de unión a penicilina PBP3 y una mayor afinidad por PBP1b. (Losito, Raffaelli, Del Giacomo y Tumbarello. 2022)

También existe la terapia con ceftazidima-avibactam (CZA), donde el avibactam sirve de inhibidor para enzimas que incluyen BLEE, AmpC y carbapenemasas tipo KPC. Ceftazidima-avibactam no es activo frente a cepas productoras de Metalobetalactamasas y puede verse afectado por la sobreexpresión de la bombas de flujo. Por otra parte Imipenem-cilastatina-relebactam es una nueva combinación de un carbapenemo (imipenem), cilastatina, que es un inhibidor de la deshidropeptidasa 1 renal, y relebactam el cual es un inhibidor de serina- β -lactamasas de clase A y clase C. (Kunz, El Ghali, Holger, Rebold y Rybak 2022).

Finalmente, el Cefiderocol que es una nueva cefalosporina siderófora, con amplia actividad ante patógenos aerobios gramnegativos, incluyendo las cepas multirresistentes. Este antibiótico aprovecha un mecanismo de transporte iónico, y, tras unirse a hierro libre, penetra en el interior de la bacteria. Es activo frente a aislados no sensibles a los carbapenemos, incluidas las cepas productoras de serina carbapenemasas y metalo- β -lactamasas. (Díaz, Mora, Río-Carbajo y Vidal-Cortés., 2022)

Mecanismo de resistencia que presenta *Pseudomonas aeruginosa*.

P. aeruginosa es un microorganismo que cuenta con diversos mecanismos de resistencia natural o intrínseca, dentro de los más comunes se encuentran: una membrana externa poco permeable, expresión de bombas de flujo, mutaciones que modifican el sitio de acción de algunos antimicrobianos y la inactivación enzimática a través de una cefalosporinasa cromosomal tipo AmpC inducible (Espinoza y Esparza. 2021). Todo ello confiriéndole resistencia natural a todas las penicilinas, combinación de β -lactámicos (ampicilina/sulbactam, Amoxicilina/ácido clavulánico), Cefalosporinas de 1^{era}, 2^{da} y 3^{ra} generación, por otra parte, presenta

resistencia a tetraciclinas, quinolonas (Ácido Nalidíxico), anfenicoles, nitrofuranos y sulfonamidas. Por tal motivo se debe colocar una nota en el antibiograma de este microorganismo donde se mencione que: “*P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia intratratamiento en terapias prolongadas con cefalosporinas de 3ra generación y 4ta generación, así como al Aztreonam y Piperacilina-Tazobactam. (CLSI. 2020).

Por otro lado, *P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia a los antibióticos a través de mutaciones en los genes propios o de adquisición horizontal por elementos genéticos móviles que transportan enzimas como β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que hidrolizan la mayoría de β -lactámicos, excepto los carbapenemos y son inhibidas eficientemente por inhibidores de β -lactamasas. (Sanchez. 2022). La detección de BLEE en *P. aeruginosa* representa un riesgo diagnóstico ante la ausencia de pruebas fenotípicas estandarizadas internacionalmente, esto debido a que el tazobactam no inhibe la AmpC inducible. (Gonzales., Ribas, Coria, Donis y Aparicio. 2012).

De igual manera *P. aeruginosa* sintetiza otro tipo de β -lactamasas llamadas carbapenemasas, entre ellas tenemos las metalo- β -lactamasas codificadas por elementos genéticos móviles, estas enzimas hidrolizan a todos los β -lactámicos y carbapenémicos disponibles exceptuando al aztreonam. Otro caso a resaltar son las serino β -lactamasas las cuales son codificadas por plásmidos, donde estas enzimas utilizan un residuo de serina en su sitio activo y tienen la capacidad de hidrolizar variablemente a diversos β -lactámicos y al aztreonam, presentando una elevada inhibición por ácido fenilborónico y avibactam. Los tipos encontrados son KPC, GES y OXA. (Bravo, Burguillo 2018).

Para la detección fenotípica de las carbapenemasas se debe tener en cuenta el perfil hidrolítico general que confiere cada una de sus clases, la posible inhibición por los diferentes inhibidores de β -lactamasas, la

epidemiología local y la identidad del microorganismo en el que se pretende detectar o inferir la producción de estas enzimas. Por lo tanto, entre los ensayos fenotípicos más utilizados se encuentran, prueba de sinergia con discos combinados con inhibidores como EDTA (ácido etilendiamino tetraacético) o BOR (ácido borónico), prueba directa Carba NP, método Carba-azul, Método de inactivación de carbapenem modificado (mMIC) y Método de inactivación de carbapenem modificado + EDTA (eMIC), prueba de Carbapenemasa en disco y prueba de Hodge. Por consiguiente la elección de los métodos dependerá de los intereses y recursos de cada laboratorio. (Angelini., Pegels y Quiroga. 2021)

Por último, es importante resaltar que algunas cepas de *P. aeruginosa* presentan un tipo de resistencia adaptativo, los cuales se presentan debido a la inducción, después de la exposición de factores desencadenantes como concentraciones sub-inhedorias de agentes antimicrobianos, cambios de las condiciones ambientales como pH, atmósfera, niveles de cationes y formación de biopelículas, resaltando el hecho de que es no mutacional, no heredable y de naturaleza transitoria.(Bravo, Burguillo 2018).

Susceptibilidad antimicrobiana

En la actualidad se dispone de varios métodos para determinar el patrón de susceptibilidad de una bacteria a los antibióticos. Entre los más utilizados se pueden mencionar: método de difusión del disco en agar (Prueba de Kirby Bauer), método de difusión en caldo o en agar, método de la cinta o epsilómetro Etest^R (AB BIODISK). El más utilizado para evaluar la sensibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos es la prueba de Kirby Bauer (Araque, 2008).

De esta manera, la prueba de Kirby Bauer brinda información cualitativa sobre la sensibilidad de un microorganismo a un antibiótico determinado. Consiste en depositar en la superficie de agar de una placa de Petri previamente inoculada con el microorganismo, discos de papel secante impregnados con los diferentes antibióticos. Luego se incuba a 36°C en atmósfera aeróbica durante toda la noche. De este modo, el antimicrobiano se disemina radialmente a través del espesor del agar transformándose en un gradiente de concentración. Transcurridas 18-24 horas de incubación se procede a la lectura interpretada del antibiograma, con una regla milimétrica se mide la zona clara alrededor del disco de antibiótico, la cual corresponde con la inhibición del crecimiento bacteriano. La interpretación de los halos de inhibición permitirá expresar los resultados como Sensible, sensibilidad intermedia y resistente (Rosales, 2018).

Definición Operacional de Términos

Antibiograma

Se usa para medir la sensibilidad a uno o varios antibióticos de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de una infección. También, el antibiograma sirve para orientar las decisiones terapéuticas individuales y del mismo modo para seguir la evolución de la resistencia bacteriana. El método más utilizado es el de Kirby-Bauer, donde se mide el halo de inhibición del disco de antibiótico para determinar sensibilidad o resistencia al mismo. (Varela, 2008).

Epidemiología

La epidemiología es el estudio de la distribución y determinantes relacionados con la salud en poblaciones específicas, y la aplicación de los resultados obtenidos para el control de los problemas de salud. La epidemiología descriptiva proporciona información sobre la historia natural de las enfermedades, su curso clínico y patogénesis. La epidemiología clínica puede formular predicciones sobre un paciente individual o hacer el recuento de acontecimientos clínicos en sujetos similares; utilizando métodos científicos sólidos a fin de garantizar la precisión de las predicciones mediante la estadística. (Aguilar, 2002).

Antibiótico

Sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicas), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos. El uso común ha extendido el término de antibiótico a agentes antibacterianos sintéticos como

sulfonamidas y quinolonas. El objetivo del tratamiento con antibióticos es conseguir la erradicación del microorganismo patógeno. Para ello, es necesario seguir una posología que consiga que en el foco de la infección se alcance una concentración del medicamento superior a la mínima concentración capaz de inhibir al microorganismo durante el tiempo suficiente. (Celis, Rubio y Camacho, 2017).

Infección Nosocomial

Actualmente conocidas como infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), las cuales se definen como aquellas infecciones que afectan a un paciente durante el proceso de asistencia en un hospital u otro centro sanitario, que no estaba presente ni incubándose en el momento del ingreso. Por tanto, las que aparecen en las primeras 48 h del ingreso (incubadas fuera del hospital), no se consideran nosocomiales, y las padecidas fuera del hospital, hasta 15 días después del alta, si se consideran infecciones nosocomiales. Estas son ocasionadas por la microbiota intrahospitalaria y en ocasiones, condicionadas por la microbiota del personal de salud y del mismo paciente. (Pérez, Fernández, Olivera, Miranda y Méndez. 2019)

Mutación

Una mutación es un cambio heredable en la secuencia de bases de los ácidos nucleicos que constituyen el genoma de un organismo; ésta se produce en condiciones naturales con baja frecuencia y se deben fundamentalmente a errores en los procesos de replicación del ADN. Además de las mutaciones espontáneas, pueden ocurrir mutaciones inducidas, provocadas por agentes mutagénicos (químicos, físicos o biológicos) Las mutaciones en las bacterias, frecuentemente afectan propiedades fácilmente reconocibles como requerimientos nutricionales, morfología o resistencia antibiótica. (Betancor, Gadea y Flores, 2006).

Operacionalización del evento de estudio

Tabla 3. Operacionalización del evento de estudio.

Evento de estudio	Definición conceptual	Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
Susceptibilidad antimicrobiana	Respuesta del microorganismo frente a concentraciones preestablecidas de un antibiótico	Sensible	El crecimiento del microorganismo es inhibido a la concentración sérica del fármaco que se alcanza utilizando las dosis habituales.	Diámetro en mm del halo de inhibición según establecidos en *CLSI
		Susceptibilidad Intermedia	El crecimiento del microorganismo es inhibido solamente utilizando el fármaco a la dosis máxima recomendada.	
		Susceptible Dosis Dependiente (SDD)	El crecimiento del microorganismo es inhibido dependiendo del régimen de dosificación utilizado. Se utilizan dosis más altas o más frecuentes para lograr un nivel de concentración efectivo.	
		Resistente	El crecimiento del microorganismo no es inhibido aun utilizando el fármaco en las dosis máximas recomendadas.	
Procedencia de la cepa	Ubicación del paciente a partir del cual se aisló la cepa en estudio.	Ambulatorio	Paciente que no está hospitalizado.	Base de datos del laboratorio clínico
		Hospitalizado	Paciente internado en algún centro de salud.	

*CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

Elaborado por Camacho y Millán, 2022

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Según Hurtado (2015), el tipo de investigación está relacionado con lo que se quiere saber y tiene correspondencia con el objetivo de la investigación lo cual implica un logro. En tal sentido, esta investigación es de tipo descriptiva ya que se observaron y cuantificaron varias características del sujeto en estudio quien sería *Pseudomonas aeruginosa*, con el fin de conocer su estructura y comportamiento, en una unidad de estudio y contexto determinado.

www.bdigitalula.ve Diseño de Investigación

Las estrategias que se utilizan para recolectar los datos han sido denominadas diseño de la investigación, Hurtado (2015), refirió que estos corresponden al dónde, cuándo y a la amplitud de la información que se quiere recolectar.

Al respecto se realizó una investigación no experimental (documental electrónico) mediante la revisión de la base de datos del Laboratorio Centro Clínico de Mérida, durante el período 2019-2021, donde es importante resaltar que no se realizaron mediciones sucesivas en las unidades de análisis por lo que el estudio fue de tipo transversal, además tomando en cuenta la amplitud de la información recolectada esta revisión fue multivariable ya que se recolectaron datos como el tipo de muestra y origen

del paciente, así como la categorización de los antibióticos piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem, aztreonam, amikacina, gentamicina, ciprofloxacina.

Población y Muestra

La población está representada por los cultivos procesados en el Laboratorio Centro Clínico de Mérida, durante el periodo 2019-2021.

Por otro lado, la muestra está conformada por los cultivos que resulten positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

Unidad de investigación

Hurtado (2015) definió a la población como el conjunto de seres que poseen la característica o evento a estudiar y que se enmarcan dentro de los criterios de inclusión. Además, Hernández Sampieri (2006) agregan que está conformado por un conjunto finito o infinito, de elementos con características comunes. Para nuestro caso la unidad de investigación es del tipo finito, ya que está representado por patrones de susceptibilidad antimicrobiana, presentes en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Los cuales cumplen con los criterios de selección establecidos para la investigación.

Selección y tamaño muestral

Cuando la población que se quiere estudiar representa un número de casos grande o inaccesible, el investigador podrá seleccionar una parte de esta población o una muestra de la población (Hurtado, 2015). La “n” muestral está representada por patrones de susceptibilidad antimicrobiana o antibiogramas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes del

Laboratorio Centro Clínico del estado Mérida. Por lo tanto nuestra muestra no es inaccesible.

Criterios de inclusión

1. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de cultivos realizados a pacientes adultos y pediátricos hospitalizados o no.
2. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de cultivos cuyos datos epidemiológicos en la base de datos incluyan: edad, sexo del paciente, el tipo de muestra y los resultados de las pruebas de susceptibilidad.
3. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de cultivos en cuyo antibiograma se evaluaron piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem, aztreonam, amikacina, gentamicina, ciprofloxacina.

Criterios de exclusión

1. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de cultivos cuyos datos estén incompletos.
2. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de pacientes con cultivos consecutivos.

Sistema de Variables

Tabla 4. Clasificación de las variables.

Tipo de variable	Tipo según su naturaleza	Escala de medición
Susceptibilidad antimicrobiana	Cualitativa politémica	Nominal
Procedencia de la cepa	Cualitativa politémica	Nominal

Elaborado por Camacho y Millán, 2022)

Clasificación de las variables: Estas variables no serán sistematizadas en dependiente e independiente, ya que esta investigación es de tipo descriptiva.

Procedimiento de la investigación

Etapa uno: *Recolección de información.*

1. Se realizó la revisión de la base de datos del Laboratorio Centro Clínico de Mérida desde enero del 2019 hasta diciembre del 2021 con previa autorización, se seleccionó este período ya que al ser esta una investigación de tipo retrospectiva, estos son los tres años más próximos al momento de la obtención de los datos, lo cual permitió evaluar la tendencia de la resistencia a los antibióticos en esos tres años.
2. Se registraron los datos de interés en una ficha de recolección diseñada mediante el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US). (Ver anexo 1, 2 y 3)

Etapa dos: *Análisis estadístico.*

1. Los datos se procesaron mediante el software estadístico SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, New York, US).
2. Se aplicó análisis estadístico descriptivo para determinar frecuencias, proporciones y porcentajes de las distintas categorías de interpretación para todos los antibióticos evaluados y su distribución de acuerdo con el año de aislamiento de la cepa y su procedencia, es decir, si el paciente está hospitalizado o no.
3. Se determinó asociaciones estadísticamente significativas de las variables categóricas consideradas en los tres periodos de recolección de los datos, para lo cual se aplicó, el método estadístico Chi cuadrado de Pearson, la diferencia estadística de datos cuantitativos se evaluó a través de la prueba de ANOVA. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.
4. Los resultados se presentaron mediante tablas y gráficos estadísticos, realizados a través del programa GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, USA).

Diseño de análisis

Existen dos tipos de enfoques para el diseño de análisis, el enfoque cuantitativo y el enfoque cualitativo. Según Hernández (2006), el enfoque cuantitativo hace referencia a la recolección de datos como método para probar hipótesis, con bases en mediciones numéricas, para de esta manera poder crear modelos de comportamiento y comprobar teorías. De la misma manera define al enfoque cualitativo como método para la recolección de datos que no utiliza medición numérica para descubrir y afinar preguntas en el proceso de interpretación.

Para fines de nuestro proyecto de investigación, seleccionamos un enfoque cualitativo nominal, Se tomaron los datos relacionados con el problema de investigación, susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *P. aeruginosa* provenientes del Laboratorio Centro Clínico del estado Mérida, Por tanto, los datos fueron interpretados mediante técnicas estadísticas descriptivas, con el fin de buscar confirmar el problema planteado.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Resultados

Durante el periodo 2019-2021 en el Laboratorio Centro Clínico de Mérida se procesaron 2444 cultivos, aislándose *Pseudomonas aeruginosa* con una frecuencia de 2,12 % (52/2444), de las cuales 40 cepas cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

Tabla 5. Distribución de *Pseudomonas aeruginosa* de acuerdo al sexo, tipo de muestra y procedencia, aisladas en el Laboratorio Centro Clínico, Mérida-Venezuela. Durante el periodo 2019-2021.

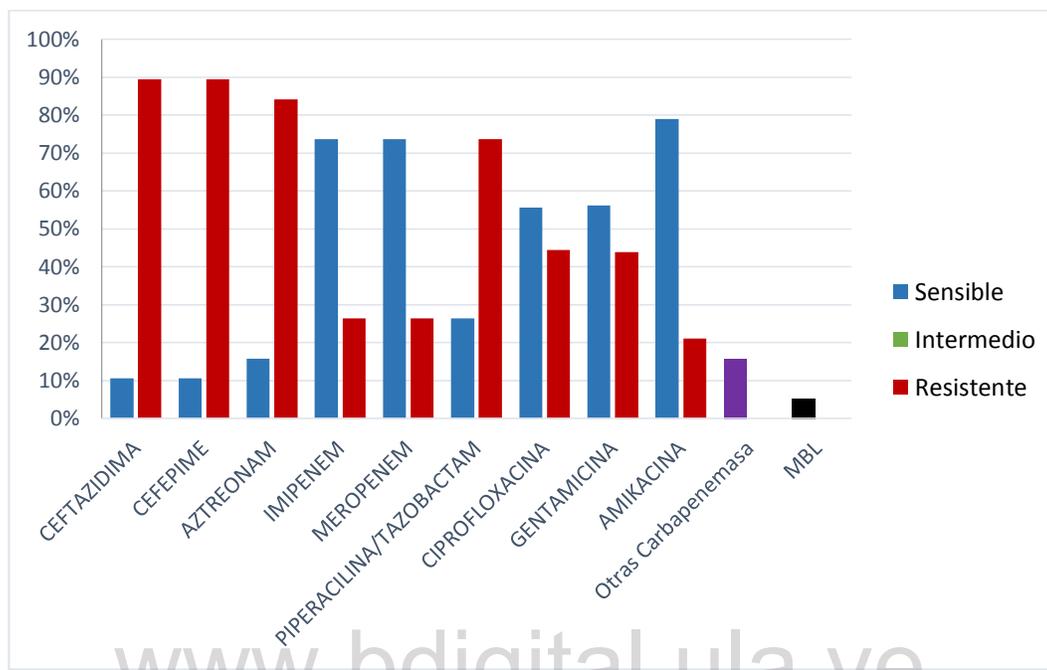
	Año			Total
	2019	2020	2021	
Sexo	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
Femenino	3 (30)	7 (43,8)	8 (57,1)	18 (45)
Masculino	7 (70)	9 (56,3)	6 (42,9)	22 (55)
Total	10 (100)	16 (100)	14 (100)	40 (100)
Tipo de muestra				
Aspirado traqueal	-	1 (6,3)	-	1 (2,5)
Hemocultivo	-	1 (6,3)	1 (7,1)	2 (5)
LCR	-	1 (6,3)	-	1 (2,5)
Líquido pleural	1 (10)	1 (6,3)	-	2 (5)
Punta de catéter	-	1 (6,3)	-	1 (2,5)
Secreción bronquial	1 (10)	1 (6,3)	2 (14,3)	4 (10)
Secreción de absceso	-	-	1 (7,1)	1 (2,5)
Secreción de herida	5 (50)	3 (18,8)	3 (21,4)	11 (27,5)
Secreción de ulcera	1 (10)	1 (6,3)	2 (14,3)	4 (10)
Secreción otica	-	1 (6,3)	2 (14,3)	3 (7,5)
Urocultivo	2 (20)	5 (31,3)	3 (21,4)	10 (25)
Total	10 (100)	16 (100)	14 (100)	40 (100)
Procedencia				
Ambulatoria	3 (30)	9 (56,3)	7 (50)	19 (47,5)
Hospitalaria	7 (70)	7 (43,8)	7 (50)	21 (52,5)
Total	10 (100)	16 (100)	14 (100)	40 (100)

Elaborado por Camacho y Millán, 2022.

Del total de cepas analizadas, un 55 % (22/40) provenían de pacientes masculinos y el 45 % (18/40) del sexo femenino, siendo las muestras analizadas con mayor frecuencia de 27,5 % (11/40) las de secreciones de heridas y 25 % (10/40) los urocultivos, en relación a la procedencia se observó que 52,5 % (21/40) fueron de origen hospitalario y 47,5 % (19/40) de origen ambulatorio (Tabla 5).

Al analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana según la procedencia de las cepas, se determinó que a nivel ambulatorio se presentaron altos niveles de sensibilidad frente a amikacina (78,9%, 15/19), seguido por Imipenem (73,7%, 14/19), meropenem de (73,7%, 14/19), gentamicina (56,2%, 9/16) y ciprofloxacina (55,6%, 10/18), mientras que las frecuencias más altas de resistencia fueron para ceftazidima (89,5%, 17/19) y cefepima (89,5%, 17/19), seguido por aztreonam (84,2%, 16/19) y piperacilina/tazobactam (73,7%, 14/19), además las carbapenemasas se presentaron en 21,1 % (4/19) de las cuales un 5,3 % (1/19) se identificaron como Metalobetalactamasas (Figura 1).

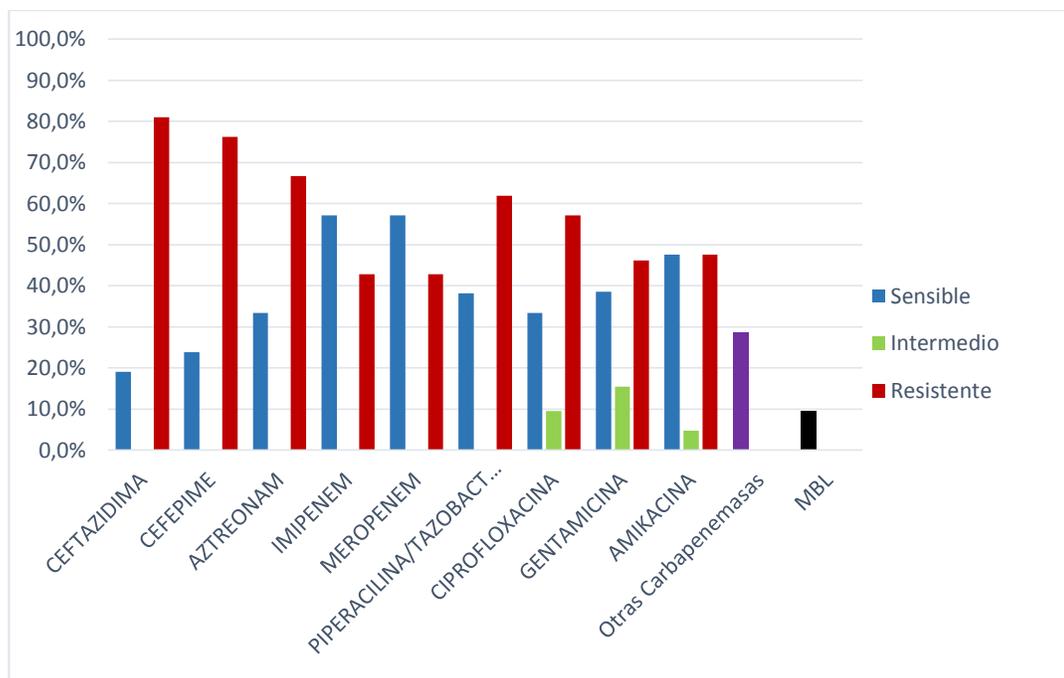
Figura 1. Perfil de susceptibilidad de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de origen ambulatorios, Laboratorio Centro Clínico. Mérida-Venezuela 2019-2021.



Elaborado por Camacho y Millán, 2022.

En cuanto a las cepas de origen hospitalario también se evidenciaron altos niveles de sensibilidad frente a imipenem (57,1%, 12/21), meropenem (57,1%, 12/21) y amikacina (47,6%, 10/21), además una elevada resistencia frente a ceftazidima (81%, 17/21), cefepime (76,2%, 16/21), aztreonam (66,7%, 14/21), piperacilina/tazobactam (61,9%, 13/21) y ciprofloxacina (57,1%, 12/21). En este caso, las carbapenemasas se presentaron en 38,1 % (8/21) de las cuales 9,5 % (2/21) se identificaron como Metalobetalactamasas (Figura 2).

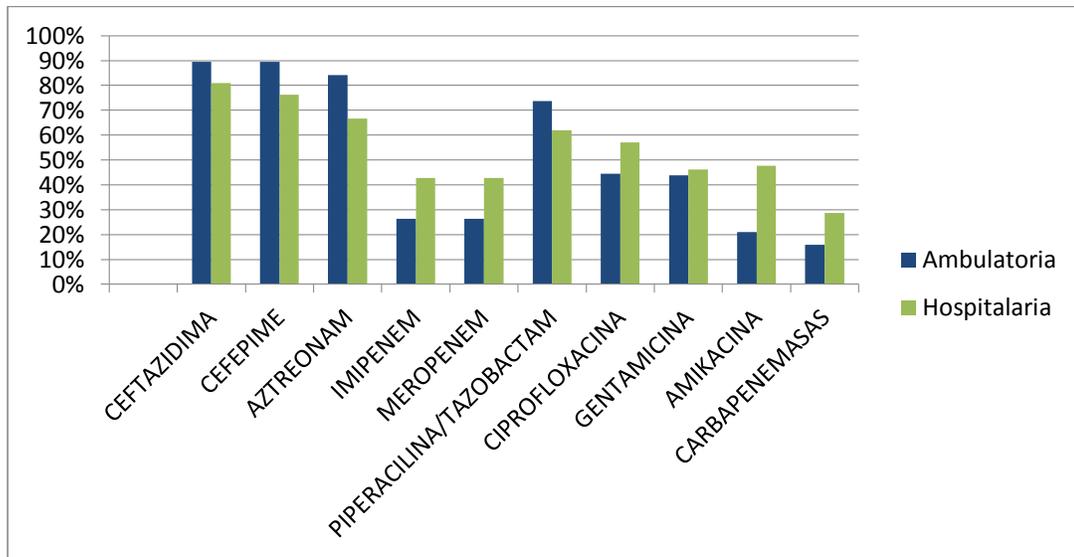
Figura 2. Perfil de susceptibilidad de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de origen hospitalario, Laboratorio Centro Clínico. Mérida-Venezuela 2019-2021.



Elaborado por Camacho y Millán, 2022.

En el análisis comparativo de los porcentajes de resistencia según la procedencia de las cepas se observó que, frente antibióticos como ceftazidima (89,5% vs 81%), cefepime (89,5% vs 76,2%), aztreonam (84,2% vs 66,7%) y piperacilina/tazobactam (73,7% vs 61,9%) los porcentajes fueron mayores a nivel ambulatorio que a nivel hospitalario respectivamente, mientras que, para antimicrobianos como Imipenem (42,9% vs 26,3%), meropenem (42,9% vs 26,3%), gentamicina (46,2% vs 43,8%), amikacina (47,6% vs 21,1%) y ciprofloxacina (57,1% vs 44,4%) fueron mayores a nivel hospitalario que ambulatorio respectivamente. (Figura 3)

Figura 3. Comparación de los porcentajes de resistencia de *P. aeruginosa* según la procedencia de las muestras analizadas.

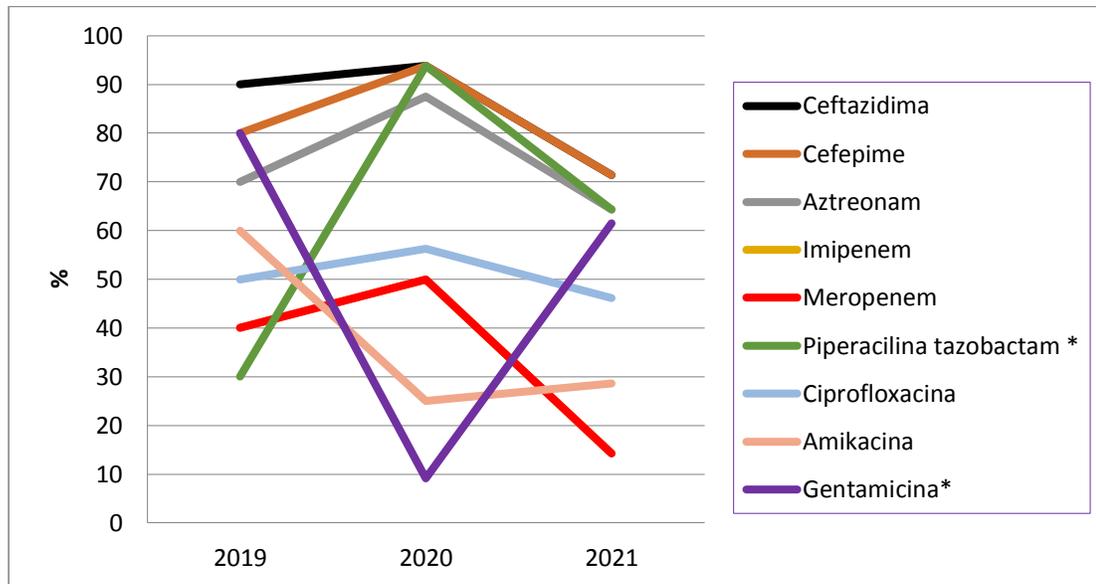


Elaborado por Camacho y Millán, 2022.

La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (*p < 0,05) se consideraron estadísticamente significativos.

En la figura 4 se muestra el análisis comparativo de los porcentajes de resistencia de *P. aeruginosa* de acuerdo al año de aislamiento, observándose que, antibióticos como ceftazidima, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacina, presentaron un alza en los porcentajes de resistencia durante el año 2020 para luego disminuir en el 2021, mientras que antibióticos como: gentamicina y amikacina presentaron una disminución para el 2020 y un aumento en el 2021.

Figura 4. Comparación de los porcentajes de resistencia de *P. aeruginosa* según el año de aislamiento.



Elaborado por Camacho y Millán, 2022.

La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (*p < 0,05) se consideraron estadísticamente significativos

Tabla 6. Patrones de resistencia más frecuentes de *P. aeruginosa* según la procedencia clínica de las cepas.

N°	Patrón de resistencia	Procedencia				
		Ambulatoria		Hospitalaria		
		N°	(%)	N°	(%)	
1	CAZ(S), CEF(S), AZT(S), IMI(S), MER(S), PTZ(S), CIP(S), G(S), AK(S)	0/28	0	2/28	7,1	
8	CAZ(R), CEF(R), AZT(R), IMI(S), MER(S), PTZ(R), CIP(S), G(S), AK(S)	3/28	10,7	0/28	0	
11	CAZ(R), CEF(R), AZT(R), IMI(S), MER(S), PTZ(R), CIP(R), G(S), AK(S)	2/28	7,1	1/28	3,6	
12	CAZ(R), CEF(R), AZT(R), IMI(S), MER(S), PTZ(R), CIP(R), G(R), AK(S)	2/28	7,1	0/28	0	
13	CAZ(R), CEF(R), AZT(R), IMI(S), MER(S), PTZ(R), CIP(R), G(R), AK(R)	2/28	7,1	0/28	0	
20	CAZ(R), CEF(R), AZT(R), IMI(R), MER(R), PTZ(R), CIP(R), G(R), AK(R)	0/28	0	2/28	7,1	
	Tipos de Betalactamasas	Ambulatoria		Hospitalaria		Total
		N°	(%)	N°	(%)	
	Carbapenemasas sin resistencia simultánea a otros antibióticos	2/9	22,2	0/7	0	2/9 (22,2%)
	Carbapenemasas con resistencia simultánea a Ciprofloxacina	0/9	0	1/9	11,1	1/9 (11,1%)
	Carbapenemasa con resistencia simultánea a Ciprofloxacina y 1 o 2 aminoglucósidos	2/9	22,2	4/9	44,3	6/9 (66,7%)

Elaborado por Camacho y Millán. 2022

CAZ: Ceftazidima, CEF: Cefepime, AZT: Aztreonam, IMI: Imipenem, MER: Meropenem, PTZ: Piperacilina/tazobactam, CIP: Ciprofloxacina, G: Gentamicina, AK: Amikacina.

La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (*p < 0,05) se consideraron estadísticamente significativos

Para el análisis de los patrones de resistencia sólo se incluyeron 28 cepas, observándose perfiles muy variados (20 patrones), sin embargo, el de mayor frecuencia de 10.7% (3/28) fue la resistencia simultánea frente a ceftazidima, cefepima, aztreonam y piperacilina/tazobactam, las cuales estuvieron presente sólo en las cepas de origen ambulatorio, otros patrones con menor frecuencia se muestran en la tabla 8.

De igual manera es importante hacer notar que las cepas productoras de carbapenemasas incluidas en el análisis de los patrones de resistencia fueron 9 (tabla 8). De ellas el 22 % (2/9) no estaban combinadas con resistencia a otros grupos de antibióticos y estas cepas eran de origen ambulatorio, mientras que el 66,7% (6/9) de las carbapenemasas detectadas presentaron resistencia simultánea frente a ciprofloxacina y uno o dos aminoglucósidos encontrándose con mayor frecuencia en las cepas de origen hospitalario que en las de origen ambulatorio (44,3% vs 22,2% respectivamente).

En relación a las Metalobetalactamasas detectadas, se presentaron sin resistencia simultánea a otros grupos de antibióticos en 11,1 % (1/9) a nivel ambulatorio, contrario a lo observado a nivel hospitalario donde sí presentaron resistencia simultánea con ciprofloxacina, gentamicina y amikacina (11,1%, 1/9) (Datos no mostrados en tabla).

Discusiones

El tratamiento de las infecciones causadas por *P. aeruginosa* tanto a nivel hospitalario como a nivel de la comunidad se han convertido en una seria preocupación debido a su resistencia intrínseca y a su capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia a muchos grupos de antibióticos (Elmouden et al. 2019; Callicó et al. 2004), es por ello, que la vigilancia epidemiológica a nivel local es de suma importancia para actualizar los tratamientos empíricos establecidos para las infecciones causadas por *P. aeruginosa*.

En este sentido al analizar 19 cepas de *P. aeruginosa* de origen ambulatorio y 21 cepas de origen hospitalario se pudo determinar que los porcentajes de resistencia frente a todos los antibióticos ensayados tanto a nivel ambulatorio como hospitalario son mayores a lo reportado en estudios internacionales (Elmouden et al. 2019; Barbecho, 2021; Cabrera et al. 2018), sin embargo a nivel hospitalario en antibióticos como imipenem (42,9%) meropenem (42,9%), amikacina (47,6%) y gentamicina (46,2%) los porcentajes de resistencia fueron menores a lo reportado por estudios a nivel nacional, cuyos porcentajes oscilaron entre 48%-100% para imipenem 64%-100%, para meropenem, 54,7%-100% para amikacina y 53,3%-80% para gentamicina (Martínez et al. 2013; Guevara, Sahai y Tedesco, 2015). Todo esto refleja la importancia de evaluar localmente los perfiles de susceptibilidad de este microorganismo ya que varían según la localización geográfica y el año de estudio.

Es importante resaltar que aunque la sensibilidad encontrada a nivel hospitalario frente a antibióticos como ciprofloxacina (33,3%), amikacina (47,6%) y gentamicina (38,5%) son mayores a los descritos en 2015 por

Guevara y colaboradores en Ciudad Bolívar (20%, 0% y 10% respectivamente), también es necesario indicar que se encontró que la sensibilidad frente a los mencionados antibióticos fue menor a nivel hospitalario que ambulatorio, lo que puede estar relacionado con la presión selectiva ejercida o no en los diferentes centros asistenciales de salud de nuestro país (Tümmler, 2019; Carrasco, García y Esteban, 2019).

Un hallazgo relevante de esta investigación es la detección de 21,1 % (4/19) de carbapenemasas a nivel ambulatorio, aspecto importante en la epidemiología local ya que la mayoría de los trabajos publicados en Mérida y en otras localidades del país sólo reportan carbapenemasas a nivel hospitalario (Guevara et al. 2015; Quijada et al. 2017; Gómez et al. 2021), esto refleja la necesidad de aplicar medidas de control para evitar la proliferación de estos mecanismos de resistencia a nivel ambulatorio.

De igual manera se determinó que el 38% (8/21) de las cepas analizadas de origen hospitalario sintetizaron carbapenemasas, siendo mayor a lo detectado a nivel ambulatorio (21,1%, 4/19), esto se explica por el hecho de que los carbapenemos son ampliamente utilizados a nivel hospitalario, sin embargo, es preocupante la diseminación de estos mecanismos de resistencia en cepas de origen ambulatorio.

Si bien es cierto que los porcentajes de resistencia frente a ciprofloxacina (57,1%), amikacina (47,6%) y gentamicina (46,2%) de las cepas de origen hospitalario analizadas en el Laboratorio Centro Clínico de Mérida, fueron menores a lo reportado en años anteriores en Ciudad Bolívar-Venezuela (Guevara et al. 2015), también es cierto que al compararlos internamente con las cepas de origen ambulatorio se determinó que dichos porcentajes fueron mayores a nivel hospitalario, aspecto que presenta concordancia con lo reportado en 2021 por Barbecho en Ecuador y contrario a lo reportado en

2019 por Elmounden en Marruecos, quienes refieren que ciprofloxacina (6,9 vs 16,2%) y amikacina (0% vs 1,5) presentaron mayores niveles de resistencia a nivel ambulatorio, esto evidencia variaciones importantes desde el punto de vista geográfico, lo cual puede explicar por el tipo de legislación sobre el uso de antimicrobianos en cada región, dando importancia a esta situación como alarmante ya que se reducen las opciones terapéuticas de las infecciones causadas por este tipo de cepas.

Por otro lado, el aumento de la resistencia frente a amikacina y gentamicina para el año 2021 puede estar relacionado con la proliferación del uso excesivo de estos antibióticos ante la falta de disponibilidad en el país de otros grupos de antimicrobianos (Rojas, Vásquez, Rodríguez, García y Rojas-Faraco T. 2021).

Finalmente es necesario indicar que el hallazgo de esta investigación sobre la circulación de cepas productoras de carbapenemasas con resistencia simultánea frente a ciprofloxacina y aminoglucósidos a nivel hospitalario concuerda con lo reportado por varios estudios a nivel nacional (Guevara et al. 2015; Quijada et al. 2017 y Gómez et al. 2012), sin embargo, el hecho de que a nivel ambulatorio también se detectaron el 22,2% (2/9) de cepas con este mismo perfil de resistencia, puede indicar la posible circulación de *P. aeruginosa* con elementos genéticos codificantes de información sobre mecanismos de resistencia frente a varios grupo de antibióticos, haciendo que a nivel ambulatorio también estas cepas seas multirresistentes, todo esto debe ser confirmado con estudios moleculares.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Uno de los problemas más importantes que afecta la salud pública de la mayoría de los países del mundo, es la creciente resistencia bacteriana. El incremento en la utilización de los antibióticos, su mal uso y otros factores relacionados han dado lugar, en los últimos años, a la emergencia de cepas multirresistentes. (Cabrera, Díaz, Nuñez y Carrasco. 2018).

P. aeruginosa sigue siendo una amenaza de salud mundial, esto se debe en gran parte a su capacidad para desarrollar mecanismos de resistencia frente a los diferentes antibióticos utilizados normalmente para el tratamiento de infecciones, además de poseer una resistencia natural a la mayoría de los β -lactámicos.

De manera que este estudio permitió conocer y evaluar los patrones de susceptibilidad presentes en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en el Laboratorio Centro Clínico de la ciudad de Mérida, durante el periodo comprendido entre los años 2019-2021. Demostrando a través de los resultados obtenidos lo siguiente:

- El tipo de muestra que más se analizó fue las secreciones de heridas (27,5%), seguido de los urocultivos (25%), existiendo un mayor número de muestras provenientes del entorno hospitalario (52,5%). (tabla 5)

- Las Cepas aisladas tanto del ámbito ambulatorio como hospitalario presentaron sus mayores porcentajes de sensibilidad frente a amikacina, gentamicina, Imipenem y meropenem, además, a nivel ambulatorio también lo presentaron frente a ciprofloxacina, sin embargo es importante tener en cuenta que la selección del tratamiento debe estar sujeto a los resultados del antibiograma ya que están circulando cepas multirresistentes con producción de carbapenemasas y resistencia simultánea con fluoroquinolonas y aminoglucósidos a nivel ambulatorio y hospitalario.
- Los porcentajes de resistencia frente a ceftazidima (89,5%), cefepima (89,5%), aztreonam (84,2%) y piperacilina/tazobactam (73,7%), fueron mayor en cepas de origen ambulatorio, esto puede indicar que a nivel ambulatorio estén circulando cepas productoras de BLEE pero ante la ausencia de pruebas fenotípicas estandarizadas que demuestren su existencia, solo pueden ser reportadas con la categorización de resistente y quedaría para estudios moleculares su confirmación.
- Los porcentajes de resistencia frente a antibióticos como amikacina (47,6%), gentamicina (46,1%), Imipenem (42,9%), meropenem (42,9%) y ciprofloxacina (57,1%), fueron mayor en el ámbito hospitalario, indicando que es en este medio asistencial donde predominan cepas multirresistentes, es por ello que es importante aplicar medidas de contención y control para evitar una mayor diseminación a nivel ambulatorio.
- El análisis por año de los porcentajes de resistencia permitió determinar que sólo hubo significancia estadística en antibióticos como gentamicina y piperacilina/tazobactam observándose un

aumento y disminución para el año 2021 en los mencionados antibióticos respectivamente, esto puede deberse a la baja frecuencia de cepas aisladas en cada periodo, requiriendo estudios posteriores con mayor número de cepas por año analizado.

- Estos resultados permiten un mejor conocimiento de la realidad microbiológica local, sirviendo de valiosa referencia para ayudar a la toma de decisiones racionales sobre el uso de los antibióticos en la práctica clínica diaria, además de considerar conveniente el uso de antimicrobianos novedosos como ceftazidima-avibactam, con la reducción de costos asociados a la duración de la hospitalización, el beneficio para la salud del paciente y no contribuir con el aumento de la multirresistencia a nivel local.

www.bdigital.ula.ve

Recomendaciones

Una vez concluida esta investigación, se considera realizar las siguientes recomendaciones:

- Seguir realizando investigaciones sobre la susceptibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* tomando en cuenta su procedencia hospitalaria y ambulatoria tanto a nivel regional como nacional; ya que son pocos los trabajos publicados de este tipo
- Resaltar la importancia de evaluar exhaustivamente los patrones de susceptibilidad local y regional, así como la información específica del paciente y el tratamiento empírico que está recibiendo.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

- Aguilar F., Juárez S., Mejías J., y Zanabria M. (2002). Conceptos básicos de epidemiología y estadística. Apreciación de un neurólogo. *Revista Médica IMSS*. 41(5): 419-427. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2003/im035i.pdf>
- Andueza F., Albuja Ana., Arguelles P. (2015). Resistencia antimicrobiana en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de aguas termales de la provincia de Chimborazo, Ecuador. *Anales de la real academia Nacional de Farmacia*. 81(2): 158-163 Recuperado en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/14704>
- Angelini A., Pegels R., Quiroga I. (2021). Evaluación de métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas aplicables a laboratorios de baja complejidad. *Revista de Ciencia y Tecnología*; (36):11-20. Recuperado en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-75872021000200011&lng=es&tlng=en.
- Barbecho D. (2021). Susceptibilidad antimicrobiana en *Pseudomona* spp., en el Hospital General Docente Cuenca-Ecuador. *revista vive*. 4(12): 484-499. Recuperado en: <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/126/341>
- Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. (2018). Como manejar las infección por *Pseudomona aeruginosa*. *Contexto de las Drogas* 29(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5978525/>
- Betancor, L., Gadea, M. y Flores, K. (2006). Genética bacteriana. Temas de Bacteriología y Virología Médica, 1era Edición. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/cefaed2006>
- Bravo L., Burguillos R. (2018). Resistencia antibiótica en *Pseudomonas aeruginosa*: situación epidemiológica en España y alternativas de

tratamiento (Tesis de pregrado). Facultad de Farmacia Universidad Complutense. España. Recuperado en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20BRAVO-BURGUILLOS%20ROS.pdf>.

Cabrera R, Díaz R, Fernández N, et al. (2018). Susceptibilidad antimicrobiana de aislados bacterianos en pacientes hospitalizados y comunitarios. *Revista Cubana Medicina Tropical.*; 70(2):1-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83840>

Calderon G, Ulate L. (2016). Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Revista médica de Costa Rica.* 73(621):757-763.

Callicó A., Cedré B., Sifontes S., Torres V., Pino Y., Callís A. Esnard S. (2004). Caracterización fenotípica y serológica de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. *VacciMonitor.* 13(3). Recuperado de: <http://www.bvv.sld.cu/vaccimonitor/Vm2004/a7.pdf>

Carrasco N., Garcia M., Esteban J. (2019). Protocolo de tratamiento empírico en infecciones por bacilos Gram negativos. *Medicine: Protocolo de Práctica Asistencial.* 12(49): 2910-2914.

Castillo J., Aparicio R., Carranza L., Aparicio G. (2006). Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de origen hospitalario multirresistentes a 21 antibióticos. *Bioquímica.* 31(2): 41-48. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/576/57631202.pdf>

Celis Y., Rubio V., Camacho M. (2017). Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología.* 14(2): 105-117. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v19n2/0123-3475-biote-19-02-00105.pdf>

Cifuentes M, Silva F, Garcia P, Bello H, Briceño I, Calvo M, Labarca J. (2014). Susceptibilidad antimicrobiana en Chile. *Rev. Chil. Infectol.*

- 31(2). Recuperado de:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000200002
- Díaz C., Mora L., Del Río P., Vidal C.(2022). Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. *Revista de Medicina Intensiva* 46(2022): 508-520. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.015> 0210-5691/
- Díaz Medina L., Medina García M., Duque González A. (2017). Susceptibilidad antimicrobiana en muestras clínicas de pacientes con infecciones asociadas a la atención de salud. *Rev haban cienc méd.*16(3). Recuperado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300005
- Diez M. (2016). Nuevas aportaciones de fosfomicina frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Caracterización fenotípica y molecular de la resistencia, asociaciones antibióticas y modelos de biopelículas. Disponible en:
<http://eprints.ucm.es/43708/1/T39015.pdf>
- Diggle SP. Whiteley M.(2020). Perfil microbiano: *Pseudomonas aeruginosa*: patógeno oportunista y rata de laboratorio. *Microbiología medica.* 166(1): 30-33. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597590/>
- Elmouaden C, Laglaoui A, Ennane L, Bakkali M, Abid M. (2019). Genes de virulencia y resistencia a antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de pacientes en el noroeste de Marruecos. *J Infect Dev Ctries.*;13(10):892-898. Recuperado en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084019/>
- Espinoza D., Esparza G. (2021). Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista chilena de infectología,* 38(1): 69-80. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000100069>.

- Farfán R. (2018). Detección de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo junio - julio 2018. (Tesis De Postgrado) Universidad Cayetano Heredia. Lima-Peru. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/6433/Deteccion_PurizacaFarfan_Rosa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Fariñas M. Martínez L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: *enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 31(6). Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v31n06p402a409.pdf
- Gómez C., Leal A., Navarrete L. (2015). Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista Facultad de Medicina*. 53 (1). Recuperado en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000100004
- Gomez-Gamboa L, Perozo A, Gonzalez J, Villavicencio C, Villasmil J, Ginestre M, Velasquez J (2021) Detección de bacterias productoras de carbapenemasas en un centro de salud público de Venezuela. *J Infect Dev Ctries*. 15:163-167. Recuperado de: <https://jcdc.org/index.php/journal/article/view/33571159>
- Gonzales A., Leal A., Cortes J., Sanchez Ricardo y Cols. (2014). Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomédica*. 34(1): 58-66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84330489008.pdf>

- Gonzalez M., Ribas M., Coria R., Donis J., Aparicio G. (2012). Detección de la β -lactamasa de espectro extendido OXA-141 en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes con fibrosis quística. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. 30(9): 535-541. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.008>
- Granizo Vasconez K. (2022). Panorama epidemiológico actual de la resistencia antimicrobiana y perspectivas para el futuro. (Tesis de pregrado). Universidad Pontificia Católica del Ecuador. Disponible en: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/19907/2.%20DocFinal_KGranizo%20%281%29%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Guano A. (2017). Infección nosocomial: Prevalencia de *Pseudomonas aeruginosas* en aislamientos microbiológicos y su resistencia a los Carbapenémicos en pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo Julio - Diciembre 2016. (Tesis de Pregrado). Universidad Central de Ecuador. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/13054/1/T-UCE-0006-021-2017.pdf>
- Guevara A., Sahai J., & Tedesco-Maiullari R. (2015). Persistencia clonal de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo- β -lactamasas en un hospital de Ciudad Bolívar, Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 35(2), 77-82. Recuperado de: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562015000200004&lng=es&tlng=es.
- Hernández R, Fernández C y Bastidas M. (2010). Desarrollo de la perspectiva y construcción del marco teórico En Metodología de la Investigación. Perú: MC-GRAW HILL/ INTERAMERICANA). (pp 81-87).
- Herrera M.L. (2013). Pruebas de sensibilidad antimicrobiana metodología de laboratorio. *Revista médica Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos*

Saenz Herrera. 34(6). Recuperado de:https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100010#4

Hurtado, J. (2015). El proyecto de investigación. Comprensión holística de la metodología y la investigación. Ediciones Quirón Caracas, Venezuela.

Instituto Nacional de Higiene. (2013). Fichas de agentes biológicos: *Pseudomonas aeruginosa*. Databio. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/353495/Pseudomonas+aeruginosa+2017.pdf/7e1ed73b-eca5-4578-a4f7-1c8847e6a799>

Kunz A., El Ghali A., Holger D. (2022). Estrategias terapéuticas para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente emergente. *Infect Dis Ther* 11:661–682. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00591-2>

Linzzito O, Gatti E, Del Curto B, Oliva D, Ibar M, Ávila M, Martínez M, Costa R, Molina M, Conte A, Vázquez A, Taborcia J, Stanchi N. (2020): Resultados preliminares de caracterización y evaluación de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* obtenidas, a partir de infecciones de fuente nosocomial, comunitaria, de animales y del ambiente. *REIE*. 15. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/132690/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Losito A., Raffaelli F., Del Giacomo P., Tumbarello M. (2022). Nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* con opciones de tratamiento limitadas: una revisión narrativa. *Antibióticos*. 11(5):579. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibioticos11050579>

Lujan D. (2014). *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 48(4). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53535594009.pdf>

- Martínez B., López V., Cruz M. (Junio, 2013). Vigilancia institucional de la susceptibilidad antimicrobiana en patógenos de interés clínico. *Boletín médico del hospital infantil de México*. 70(3). Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000300006
- Martínez E. Liendo E., Véliz H., Herrera W. Brett A. (2013). RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *Pseudomonas aeruginosa* en el hospital central universitario, Barquisimeto edo. Lara. *Revista Venezolana de Salud Pública*.; 1(2): 35-42. Recuperado en: <https://revistas.uclave.org/index.php/rvsp/article/view/1522>
- Martinez P., Espinal P. y Mattar S. (2007). Epidemiología molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a β -lactámicos de amplio espectro en el Hospital San Jerónimo de Montería. *Asociación Colombiana de Infectología*. 11(1): 6-15. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a03.pdf>
- Montero M. (2012). *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona. España. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/107902/mmm1de1.pdf?seque>
- Mühlhauser M., Rivas L. (2014). Laboratorio de microbiología: conocimientos básicos para un clínico. *Revista Médica Clínica Las Condes*: 25(3): 569-579. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700720>
- Musher D., Thorner R. (2014). Neumonía extra hospitalaria (adquirida en la comunidad). *Intra Med*. 371:1619-28. Recuperado de: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=85630>
- Núñez M. (2020). Resistencia bacteriana a antibióticos hospitalaria y extrahospitalaria. (Trabajo de grado) Universidad de Oviedo, España. Disponible en:

https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/63187/TFG_MartaNu%C3%B1ezDiaz.pdf?sequence=4

- Organización Mundial de la Salud. (2017). Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos: Manual para la primera fase de implementación. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: https://www.who.int/drugresistance/surveillance_use/es/
- Palleroni N. (2010). La historia de las *Pseudomonas*. *Environ. Microbiol.* 12 (6): 1377-83. Disponible en: doi:10.1111/j.1462-2920.2009.02041.
- Paz V., Mangwani S., Martínez A., Álvarez D., Solano-Gálvez S. y Vázquez R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista Chilena Infectol.* 36 (2). Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v36n2/0716-1018-rci-36-02-0180.pdf>
- Pereira S., Rosa A., Cardoso O. (2015). Factores de virulencia como herramientas predictivas de resistencia a fármacos en *Pseudomonas aeruginosa*. *Virulencia*
- Pérez D. (Diciembre, 2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 69(3) recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009
- Perez L. Fernandez A., Olivera Y., Pueig Y., Rodriguez A. (2019). Infecciones nosocomiales y resistencia antimicrobiana. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.* 18(1):1-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2019/cie191b.pdf>
- Quijada-Martínez P., Flores-Carrero A., Labrador I., Millán Y. & Araque M. (2017). Perfil Microbiológico y Caracterización Molecular de Bacilos Gram Negativos Multidrogorresistentes Productores de Infecciones

del Tracto Urinario Asociadas a Catéter en Servicios de Medicina Interna de un Hospital Universitario de Venezuela. *Austin J Infect Dis.*; 4(1): 1030. Recuperado en: <https://austinpublishinggroup.com/infectious-diseases/fulltext/ajid-v4-id1030.php#References>

Quiñones D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 69(3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009

Rivera C., Imbachi R., Tobar J., Dueñas R. (2022). Aspectos generales sobre la resistencia bacteriana de gérmenes productores de β -lactamasas tipo AMPC: una revisión narrativa. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.*; 24(2): 15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.47373/rfcs.2022.v24.2144>.

Rojas G, Vásquez Y, Rodríguez M, García P, Rojas-Faraco T. (2021) Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en Enterobacteriales aislados en hemocultivos, Maracay, estado Aragua, Venezuela. *Kasmera.*;49(2): doi: 10.5281/zenodo.5377921

Rosales, E. P. (2018). Interpretación de los estudios de susceptibilidad antimicrobiana. *ARS MÉDICA Revista de Ciencias Médicas*, 26(3). Recuperado de: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissionsauthorGuidelines>.

Torres C. (Octubre 2012). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. En Sr. Dr. Manuel José López Pérez (Presidencia),
Recuperado de: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento48.pdf>

Tümmmler B. (2019). Terapias emergentes contra infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* F1000 Faculty Rev. 78:1371. Disponible en: doi: 10.12688/f1000research.19509.1.

Valdés M. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 16(3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

Figura 1. Ficha de recolección de datos de las cepas de *P. aeruginosa* analizadas durante el periodo 2019-2021.

N°	IDENTIFICACIÓN	EDAD	SEXO	TIPO DE MUESTRA	PROCEDENCIA	CEFOTAZIDIMA	CEFEPIME	AZTREONAM	IMIPENEM	MEROPENEM	PIPERACILINA/TAZOBACTAM	CIPROFLOXACINA	GENTAMICINA	AMIKACINA	MEC RESISTENCIA	patron N°
1	AMPARO PEREZ MOTTA	41 años	F	Secreción de ulcera	Ambulatoria	R	R	R	S	S	R	R	S	S		10
2	JAVIER ALEXIS MORALES CANCHICA	36 años	M	Secreción de herida, mano derecha	Ambulatoria	S	S	S	S	S	S	S		S		11
4	BIANY VALENTINA GARCIA	7 años	F	Urocultivo	Ambulatoria	R	R	R	S	S	R	S	S	S		12
5	MILENA CONTRERAS	62 años	F	Urocultivo	Ambulatoria	R	R	R	R	R	R	R	R	S	KPC	13
6	FABIAN ANDREE MARQUINA MEZA	15 años	M	Secreción otica, oído derecho	Ambulatoria	R	R	R	S	S	R	S	S	S		12
7	NECTALIO ORLANDO SANTIAGO RONDON	72 años	M	Urocultivo	Ambulatoria	R	R	R	S	S	R	R	S	S	BLEE, RES. A FLOUROQUINOLONAS	14
9	ANA LUCILA MARQUEZ DURAN	47 años	F	Urocultivo	Ambulatoria	R	R	R	R	R	R	R	S	R	BLEE, RES. A FLUROQUINOLONAS + CARBAPENEMASA DE TIPO KPC	16
18	JOHALIS ROMERO		F	Secreción de herida, mucosa bucofaringeo	Ambulatoria	R	R	R	S	S	R	S	S	S		21
19	ELVIRA ELENA VILLALOBOS CHACIN	81 años	F	Urocultivo	Ambulatoria	R	R	R	R	R	R	S	S	S	KPC	22
8	BRAYAN ALEXANDER MENDOZA PARRA	18 años	M	Líquido Pleural	Hospitalaria	R	R	S	R	R	R	R		R	Metalobetalactamasas	15
10	RAMON BELANDRIA GARCIA	70 años	M	Hemocultivo	Hospitalaria	R	R	R	S	S	R	S		S		12
11	ROBERTO ANTONIO ROJAS ROJAS	31 años	M	Secreción de herida, miembro inferior izquierdo	Hospitalaria	R	R	R	R	R	R	S		R	KPC	17
13	CARLOS ARTURO MINA COLLAZOS	63 años	M	Secreción Bronquial	Hospitalaria	R	R	R	R	R	R	R		R	KPC	18
14	JESUS INA UICKY RONDON RENDON	64 años	M	Aspirado Traqueal	Hospitalaria	R	R	R	R	R	R	R	S	S	KPC	19
15	LUIS ANGEL SANCHEZ VARELA	3 meses	M	LCR	Hospitalaria	R	R	R	R	R	R	R	I	I		20
17	ALBIS JOSEFINA MARQUEZ GUILLEN	67 años	F	Punta de Cateter	Hospitalaria	R	R	R	S	S	R	R	S	S	BLEE, RES. A FLUROQUINOLONAS	14

Elaborado por Camacho y Millán. (2022)