

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DETECCIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMASAS EN
AISLAMIENTOS BACTERIOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO MILITAR
ENERO-JUNIO 2023**



MAILY JEANNETTE RODRIGUEZ MAGAÑA

GUATEMALA, ABRIL DEL 2024

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA BIOLÓGICA

**DETECCIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMASAS EN
AISLAMIENTOS BACTERIOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO MILITAR
ENERO-JUNIO 2023**



TESIS

PRESENTADO A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POR

MAILY JEANNETTE RODRIGUEZ MAGAÑA

PREVIO A CONFERIRSE EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

GUATEMALA, ABRIL 2024

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO DE UNIVERSIDAD GALILEO

Dr. José Eduardo Suger Cofiño. Ph.D.

Rector

Dra. Mayra Roldán de Ramírez

Vicerrectora

Lic. Jean Paul Suger

Vicerrector Administrativo

Lic. Jorge Francisco Retolaza, M. Sc.

Secretario General

MIEMBROS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD FACISA GUATEMALA

Dra. Vilma Judith Chávez de Pop

Decana

MSc. Glenda Escalante de Ramírez

Coordinador Académico

Licenciatura en Química Biológica

MSc. María Teresa Meneses

Coordinador Académico

Licenciatura en Química Biológica



Guatemala, 23 de junio del 2022.

Doctora
Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud
Presente

Señora Decana, Dra. Vilma Chávez de Pop:

Por este medio yo Maily Jeannette Rodríguez Magaña con carné 16009348 me dirijo a usted como estudiante de la carrera de Química Biológica, para solicitar su aprobación del punto de tesis:

"DETECCIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMASAS EN AISLAMIENTOS BACTERIOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO MILITAR ENERO-JUNIO 2023"

Agradeciendo su atención a la presente y en espera de una respuesta afirmativa, me despido de usted.

Atentamente,


Maily Jeannette Rodríguez Magaña
Carné 16009348

química biológica
autorizado

7a. Avenida, calle Dr. Eduardo Suger Cofiño, Zona 10. Torre I, 1er Nivel
PBX: 2423-8000 Ext. 2330 y 2389. Email: salud@galileo.edu

Guatemala, 18 de octubre de 2023

Dra. Vilma Chávez de Pop
Facultad de Ciencias de la Salud
Presente

Estimada Doctora:

Por este medio yo, Luis Demetrio González Patzán, Médico Infectólogo, colegiado activo número 7731, me dirijo a usted como asesor de tesis de la estudiante **Maily Jeannette Rodríguez Magaña**, carné 16009348, de la carrera de Química Biológica, los co-asesores Licda. Walda Yomara Pernillo Hidalgo, Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital Centro Médico Militar y Lic. Carlos Crecencio Pérez de León, Subjefe del Laboratorio Clínico del mismo hospital, certificamos la revisión, corrección y aprobación del trabajo de tesis:

**"DETECCIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMASAS EN
AISLAMIENTOS BACTERIOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO MILITAR
ENERO – JUNIO 2023"**

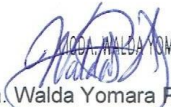
Agradeciendo su atención a la presente y en espera de una respuesta afirmativa, me despido de usted.



Dr. Luis Demetrio González Patzán
Médico Infectólogo
Colegiado 7731

Luis D. González Patzán
INFECTOLOGO
COL. No. 7731

Teniente Coronel As. Químico Biólogo
Jefe del Departamento de Laboratorio Clínico



Licda. Walda Yomara Pernillo Hidalgo
Química Bióloga
Colegiado No. 5044

Lic. Carlos C. Pérez de León
Químico Biólogo
Colegiado No. 2.853



Lic. Carlos Crecencio Pérez de León
Químico Biólogo
Colegiado No. 2855

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

La vida por el aliento que me brinda de permitirme maravillarme de sus procesos en donde encuentro a Dios en todo lo que me rodea.

Agradezco de corazón a mi abuela que con ella comenzó todo.

A mi madre por su amor incondicional, por su ejemplo de fortaleza y dedicación que han sido una fuente inagotable de inspiración.

A mi padre por sembrar la semilla del esfuerzo y perseverancia, y recordarme siempre la importancia de trabajar duro y nunca rendirme frente a los desafíos.

A mis hermanas, por ser ese vínculo indestructible de amor, comprensión y apoyo mutuo.
A la Fresita por ser mi mayor inspiración, estrellita polar que ilumina todos mis días.

A mi compañero de vida, por la complicidad y conexión que hemos compartido en este viaje lleno de alegrías que han enriquecido nuestras vidas. Eterna gratitud a mis estimados suegros cuyo amor, respaldo y generosidad han sido un pilar fundamental en mi vida.

A la Facultad de Ciencias de la Salud y mis catedráticos en la carrera de Química Biológica por sus conocimientos en mi formación como profesional y ahora como estilo de vida.

Al Centro Médico Militar por abrirme las puertas, al Laboratorio y su personal por facilitar los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

A mi asesor y co-asesores, por su tiempo, sus correcciones, paciencia, guía, orientación, consejos y sincera amistad los cuales fueron fundamentales para el éxito de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.	JUSTIFICACIÓN.....	3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
2.1	Definición del problema.....	5
2.2	Especificación del problema.....	5
IV.	HIPOTESIS	7
V.	OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	8
5.1	Objetivo General	8
5.2	Objetivos específicos.....	8
1.	MARCO TEÓRICO	9
1.1	Definición	9
1.2	Antecedentes epidemiológicos.....	10
1.3	Terapia antibiótica.....	11
1.4	Antibióticos betalactámicos.....	12
1.4.1	Carbapenémicos	13
1.5	Bases Genéticas de los mecanismos de resistencia bacteriana.....	14
1.5.1	Resistencia mutacional	15
1.5.2	Transferencia genética horizontal (TGH).....	16
1.6	Bases bioquímicas y metabólicas de resistencia bacteriana.....	17
1.6.1	Cambios en proteínas de la membrana externa	18
1.6.2	Expresión de bombas de eflujo	18
1.6.3	Modificaciones del sitio blanco	19
1.6.4	Producción de enzimas tipo betalactamasa	20
1.7	Clasificación de betalactamasas	20
1.8	β -lactamasas involucradas en la resistencia a carbapenémicos.....	21
1.9	Carbapenemasas.....	22
1.10	Importancia nosocomial de las enterobacterias	23
2.	METODOLOGÍA.....	25
2.1	Universo	25
2.2	Muestra	25
2.3	Tamaño de la muestra.....	25
2.4	Diseño del estudio.....	25
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
3.1	Recursos	26

3.1.1 Recursos Institucionales.....	26
3.1.2 Recursos materiales	26
3.2 Método	27
3.2.1 Obtención de muestras	27
3.2.2 Análisis de la muestra	27
3.2.3 Identificación de la bacteria y determinación de sensibilidad antibiótica.....	28
3.2.4 Determinación de Carbapenemasas	28
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
6. CONCLUSIONES	49
7. RECOMENDACIONES.....	50

INDICE DE FIGURAS

Figure 1. Total de bacterias Gram negativo aisladas	30
Figure 2. Total de bacterias resistentes a carbapenémicos.....	32
Figure 3. Total de bacterias resistentes a cada tipo de carbapenémicos	36
Figure 4. Porcentaje de cultivos con resistencia a carbapenémicos.....	39
Figure 5. Porcentaje de resistencia a cada carbapenémico según el cultivo bacteriológico.....	40
Figure 6. Resultado de mecanismos carbapenémicos KPC y MBL Gram negativo no fermentadores.....	42
Figure 7. Resultado de mecanismos carbapenémicos KPC y MBL en Gram negativo	43

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Total de bacterias Gram negativo aisladas.....	31
Tabla 2. Bacterias y la resistencia a cada carbapenémico de acuerdo con el tipo de muestra y servicio de procedencia.	33
Tabla 3. Porcentaje de bacterias resistentes a carbapenémicos en los servicios hospitalarios.	37
Tabla 4. Cultivos bacteriológicos y porcentaje de resistencia a cada carbapenémico.	38
Tabla 5. Antibiograma del área de intensivo de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	41

I. INTRODUCCIÓN

La aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos en bacterias patógenas ha sido un problema creciente para la salud pública mundial en las últimas décadas. Aunque la resistencia bacteriana es un fenómeno evolutivo natural, la presión selectiva ejercida por el uso indiscriminado de antibióticos ha acelerado su ritmo, lo que ha provocado que se expresen, en las bacterias, múltiples mecanismos de resistencia, entre ellos: cambios en las proteínas que conforman la membrana externa de las bacterias, modificaciones del sitio blanco donde actúan los antibióticos, expulsión del antibiótico en forma de bombas de eflujo y la producción de betalactamasas tipo carbapenemasas por patógenos multirresistentes como lo son las enterobacterias y bacterias Gram negativo no fermentadores (Baran *et al.*, 2023).

Los carbapenémicos son una clase de antibióticos β -lactámicos con efectos antibacterianos de amplio espectro que actúan inhibiendo la proteína fijadora de penicilina (PBP) para impedir la síntesis de la pared celular bacteriana (Papp-Wallace *et al.*, 2011). Casi el 99,9% de las cepas clínicas de enterobacterias en todo el mundo eran susceptibles a los carbapenémicos antes de 2001 (Zong *et al.*, 2021); sin embargo, el descontrolado uso de este tipo de antibióticos contribuyó a la aparición de las carbapenemasas como un mecanismo de resistencia bacteriana ante estos compuestos. Estas enzimas pertenecen a la categoría de las β -lactamasas tienen la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

Las bacterias que producen β -lactamasas pueden causar infecciones graves, y la actividad de las carbapenemasas hace que muchos β -lactámicos sean ineficaces en el tratamiento. La aparición y desarrollo de las carbapenemasas es una amenaza para la salud mundial, ya que inactiva prácticamente al último escalón terapéutico frente a infecciones intrahospitalarias (Queenan y Bush, 2007).

En Latinoamérica se estima que el 25% de pacientes ingresados en un hospital, adquieren una infección nosocomial, que puede llegar a ser mortal. Además, el 20% del presupuesto anual se gasta en tratamiento de infecciones nosocomiales (Salvatierra-González, 2003).

La actividad científica propuesta en este informe de tesis se centra en identificar cultivos de patógenos resistentes a carbapenémicos y el fenotipo de resistencia correspondiente que presentan los pacientes de los diferentes servicios que presta el Centro Médico Militar durante el año 2023. Se define la incidencia y la frecuencia con que estos cultivos salen positivos en relación con los datos clínicos del paciente y a la emergencia del Covid-19 atendiendo a las medidas de vigilancia e investigación epidemiológicas recomendadas por la Organización Panamericana de Salud (OPS) para fortalecer la capacidad de detección y diagnóstico de la salud de las personas.

I. JUSTIFICACIÓN

En el ámbito hospitalario las infecciones son ocasionadas, muchas veces, por bacterias Gram negativo, en su mayoría, Enterobacterias y en particular, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Se ha reportado que aquellas bacterias que presentan producción de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son resistentes a los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas, incluyendo los de tercera y cuarta generación) con excepción de los carbapenémicos, los cuales son el tratamiento de elección para estas infecciones. Pero últimamente, se ha cuestionado la efectividad dada la emergencia de salud pública de resistir su efecto, hecho extremadamente preocupante principalmente por la escasez de otras opciones terapéuticas (Cantón, 2004).

Ante el cambio de la distribución geográfica de las carbapenemasas, emergencia y la diseminación de bacterias productoras de más de una de estas enzimas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) enfatizan la importancia del diagnóstico microbiológico apropiado y la implementación efectiva y articulada de programas de prevención y control de infecciones, así como de regulaciones para la optimización del uso de antibióticos (Salud, 2021).

Con la llegada de la pandemia Covid-19 esta situación se ha incrementado y ha ganado terreno debido a que, como parte del tratamiento para este virus, se empleó antibióticos de amplio espectro a razón de la preocupación de desarrollar una coinfección bacteriana secundaria al diagnóstico inicial.

El presente estudio se realiza por la importancia de monitorear el impacto generado por la pandemia de Covid-19 sobre los antibióticos empleados para tratar infecciones bacterianas y así poder establecer una vigilancia de análisis estadístico de enfermedades bacterianas resistentes a antibióticos en las cuales se necesita emplear carbapenémicos.

Conocer la frecuencia con que se aíslan bacterias que presentan resistencia a mecanismos carbapenémicos después de la pandemia, permite emplear un protocolo de detección y tratamiento precoz en los pacientes con enfermedades infecciosas intrahospitalarias.

El método de rutina eficaz y práctico empleado para el estudio y detección de los diferentes mecanismos de resistencia es el antibiograma, ya que permite observar el crecimiento bacteriano frente a los antibióticos y determinar la sensibilidad o resistencia a éste, sin embargo es imprescindible mencionar que el estándar de oro que garantiza la identificación de la bacteria e identificación de los diferentes genotipos de resistencia y virulencia es la técnica molecular Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), la cual garantiza resultados precisos y específicos que contribuyen con gran valor diagnóstico e invaluable al avance de la mejora de la salud de los pacientes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Definición del problema

Las enfermedades bacterianas se han caracterizado por adquirir resistencia a los antibióticos, fenómeno creciente con impacto económico y social que trae consigo un incremento en los reportes estadísticos de morbilidad y mortalidad de enfermedades infecciosas intrahospitalarias.

Ante la presencia, en el ámbito intrahospitalario, de una bacteria con resistencia antibiótica, si no se dispone de antibióticos efectivos, los riesgos en los procedimientos tales como las intervenciones quirúrgicas, la instalación de catéteres sanguíneos o sondas urinarias son más peligrosos y causantes de muertes por infección en los pacientes más vulnerables.

2.2 Especificación del problema

Existen diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos que las bacterias han desarrollado de manera espontánea y aleatoria, es la producción de enzimas betalactamasas las que son capaces de hidrolizar los antibióticos de tal forma que inactivan su funcionalidad y dificultan las opciones de tratamiento frente a microorganismos gram negativo multirresistentes.

Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que pierda su funcionalidad por lo que es importante conocer la perspectiva actual que las bacterias utilizan para defenderse de los antibióticos posterior a la pandemia Covid-19.

Los antibióticos carbapenémicos son el último recurso para el tratamiento de bacterias multirresistentes, especialmente las que producen mecanismos de resistencia tipo AmpC y betalactamasas de espectro extendido (BLEE), estos mecanismos destruyen la mayoría de los betalactámicos, excepto los carbapenémicos. Muchas de las bacterias multirresistentes que se transmiten en el ámbito hospitalario son sensibles solo a los carbapenémicos. Es imprescindible contar con estudios que permitan visualizar las

condiciones epidemiológicas; así mismo, resulta más urgente, priorizar las iniciativas en favor a la detección, identificación, caracterización y respuesta rápida a la crisis de resistencia a los antimicrobianos.

Toda esta problemática es alarmante sobre todo debido a que en los hospitales de Guatemala no existe un plan para monitorear la frecuencia con que las infecciones multirresistentes se presentan en los pacientes en forma de estudios de vigilancia epidemiológica.

Ante los planteamientos expuestos, surgen las siguientes interrogantes:

¿Ha habido un incremento de resistencia antibiótica a carbapenémicos después de la de pandemia Covid-19, en el Centro Médico Militar de Guatemala?

¿Qué relación hay entre las muestras que presentan resistencia a carbapenémicos y que a su vez exhiben fenotipos de resistencia BLEE o AmpC?

IV. HIPOTESIS

El uso desmedido de antibióticos durante la pandemia, junto con el incremento exponencial en los últimos años de bacterias patógenas resistentes, sugiere un aumento en la tasa de incidencia de resistencia a antibióticos carbapenémicos con prevalencia local en Guatemala.

V. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 Objetivo General

Detectar el patrón de resistencia a antibióticos carbapenémicos en muestras de pacientes a los que se realizó cultivo bacteriológico en el área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar del año 2023.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de los cultivos con microorganismos resistentes a los antibióticos carbapenémicos.
- Calcular la prevalencia de los pacientes con bacterias resistentes a carbapenémicos que asistieron al hospital.
- Determinar la incidencia de resistencia de los antibióticos carbapenémicos, identificando la bacteria y el servicio de procedencia.
- Identificar los cultivos con bacterias que fueron resistentes a los tres tipos de carbapenémicos.
- Identificar las bacterias con producción de carbapenemasas tipo KPC o MBL de acuerdo con el servicio de procedencia.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Definición

La Microbiología es la rama de la Biología que estudia a los microorganismos y sus actividades; esto concierne a su forma, estructura, fisiología, reproducción, metabolismo e identificación. Comprende cuatro áreas: la Bacteriología, estudia las bacterias; la Micología, estudia los hongos; la Virología, estudia los virus y la Parasitología los parásitos. Las bacterias son microorganismos procariotas que tienen un impacto sustancial en la salud humana ya que pueden ser beneficiosas para el organismo o causar un gran número de enfermedades (Etecé, 2021; Vázquez, 2012; Centrón; OMS, 2022).

Para combatir las enfermedades infecciosas provocadas por bacterias patógenas se emplean antibióticos, medicamentos que poseen la capacidad de destruir, impedir o retrasar la multiplicación de estos microorganismos, facilitando su eliminación por parte de las defensas naturales del cuerpo. Su utilización a lo largo de los años ha reducido la mortalidad por enfermedades bacterianas; sin embargo, su uso inadecuado ha contribuido al desarrollo de mecanismos de resistencia en las bacterias a estos fármacos.

Los antibióticos pueden ser naturales, sintéticos o semisintéticos. Son naturales cuando provienen de diferentes especies de microorganismos (bacterias u hongos) o sintéticos cuando provienen de la síntesis química (sulfamidas, quinolonas); los antibióticos semisintéticos provienen de compuestos naturales a los cuales se les hacen modificaciones químicas (Salud, 2022; Torreánaz, 2019)

La forma de actuar de los antibióticos es operar en alguno de los siguientes puntos de la estructura molecular de la bacteria: pueden impedir la síntesis de ácidos nucleicos, de proteínas o de la pared celular; o bien alterar la membrana celular de la bacteria sobre la que actúan y de esta forma impedir su reproducción y consecuentemente eliminar la infección (Cué Brugueras y Morejón García, 1998; Lirola-Andreu, Ávila-Jiménez *et al.*, 2022).

1.2 Antecedentes epidemiológicos

Durante la pandemia de Covid-19, se prescribieron antibióticos empíricos a más del 70% de los pacientes hospitalizados con esta enfermedad. La tasa de infecciones secundarias fue del 3,7% en general, pero llegó al 41,9% en las unidades de cuidados intensivos. La prescripción excesiva de antibióticos para tratar a estos pacientes alimentó la actual resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial, en especial a los carbapenémicos posiblemente relacionados con el incremento de su uso (Wu *et al.*, 2022).

Un estudio realizado en pacientes de UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) en 88 países mostró que más de la mitad de los pacientes que recibieron al menos un antibiótico durante la hospitalización aguda, desarrollaron una infección bacteriana secundaria, requiriendo terapia con antibióticos (Wang *et al.*, 2021).

Por otro lado, a nivel mundial, las características clínicas de los organismos portadores resistentes a carbapenémicos varían según las condiciones locales y entre regiones geográficas (Hansen, 2021). La evaluación del problema de la resistencia a los carbapenémicos requiere la consideración tanto de las bacterias productoras de carbapenemasas como de las bacterias con otros mecanismos de resistencia a los carbapenémicos. Actualmente, enzimas de las familias *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), Oxacillinase (OXA), New Delhi Metallo-beta-lactamases (NDM), Verona Integron Encoded Metallo-beta-lactamase (VIM) e Imipenemase (IMP) son las que se detectan con mayor frecuencia. Algunas de estas carbapenemasas emergieron en especies bacterianas que facilitaron su rápida diseminación, su incremento en incidencia y provocaron brotes hospitalarios de gran magnitud. Sin embargo, la distribución geográfica es heterogénea, ciertos países y regiones se vieron más afectados por algunas de ellas sin la detección de otras (Nordmann y Poirel, 2019).

Carbapenemasas que anteriormente no habían sido detectadas a nivel nacional en algunos países de Latinoamérica, fueron identificadas de aislamientos de Enterobacterias productoras de NDM en Belice, y de carbapenemasas del tipo OXA-48 en Chile y Guatemala (Salud, 2021). Para el año 2018, en un informe presentado por el doctor Palacios, se evidenció la presencia de carbapenemasas, mayormente en la

Unidad de terapia intensiva del Centro Médico Militar de Guatemala, donde los pacientes que están severamente comprometidos son los que están sometidos a intervenciones quirúrgicas y estancia hospitalaria prolongada con relación a otras áreas.

1.3 Terapia antibiótica

Las enfermedades infecciosas muchas veces deben tratarse de forma empírica por dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o por la lentitud de los mismos; en estos casos, el tratamiento se apoya en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los resultados previsibles según los patrones de sensibilidad del entorno. La terapia con antibióticos está destinada al tratamiento de pacientes con síntomas y signos clínicos de infección (R.M, 1998; Salud, 2022)

El estudio de selección de antibióticos a utilizar para las diferentes bacterias que provocan infección se realiza a partir de muestras biológicas del paciente, éstas se siembran en cultivos de agares específicos para conseguir aislar, almacenar y preservar la bacteria que provoca la enfermedad y una vez identificada, por medio de pruebas bioquímicas, se plantea la necesidad de llevar a cabo la prueba microbiológica llamada antibiograma, fundamental para determinar la eficacia del antibiótico capaz de contrarrestar el crecimiento bacteriano que ocasiona la infección y que también determina si el microorganismo ha desarrollado resistencia a ciertos antibióticos. Los resultados de esta prueba son útiles para seleccionar el fármaco o la combinación de fármacos que serán más efectivos para tratar la infección (Laboratorio, 2022)

Con el antibiograma se pueden obtener resultados cualitativos que indican si la bacteria es sensible, intermedio o resistente a un antibiótico; o resultados cuantitativos que determinan la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico capaz de eliminar o reducir el crecimiento bacteriano (en $\mu\text{g}/\text{ml}$ o en mg/l). La interpretación de los resultados del antibiograma ayuda describir algunos aspectos fenotípicos de resistencia, característicos de algunas especies (Cercenado y Saavedra-Lozano, 2009).

Para cepas expuestas al antibiótico y que han sido reportadas como sensibles, indica que son más susceptibles a la acción del antibiótico, lo que aumenta la probabilidad de una respuesta positiva al tratamiento. Para los resultados que indican intermedio, el efecto antimicrobiano es incierto y para las cepas reportadas como resistentes, la probabilidad de fracaso terapéutico es muy alto. Si algunos rasgos de resistencia no son detectados en forma confiable por los métodos estándares, se requieren pruebas moleculares adicionales para la oportuna identificación de la sensibilidad del microorganismo; pero la ejecución de estas pruebas puede generar retraso, además de un mayor costo del estudio (Bisso-Andrade, 2018).

1.4 Antibióticos betalactámicos

Los antibióticos, específicamente los de la clase β -lactámicos, son esenciales para la práctica de la medicina en el siglo XXI, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Los antibióticos betalactámicos, actúan bloqueando la síntesis de peptidoglucanos en la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. La estructura básica de los mismos consiste en un anillo tiazolidínico, el anillo betalactámico (esencial para la actividad antibacteriana) y una cadena lateral la cual es determinante del espectro bactericida y de la farmacocinética (Suárez y Gudíol, 2009; Gómez, García-Vázquez, Hernández-Torres, 2015; Bush y Bradford, 2020).

El descubrimiento de los antibióticos betalactámicos se remonta al hallazgo de la penicilina que se le atribuye a Alexander Fleming quien, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* era inhibido ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo produce una sustancia (la penicilina), capaz de impedir el crecimiento no solo de diferentes tipos de estafilococos, sino también de muchos estreptococos. La difusión masiva de la penicilina se produjo a partir de la Segunda Guerra Mundial y hasta la actualidad, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales (Suárez y Gudíol, 2009).

Los grupos más importantes y numerosos de antibióticos betalactámicos son las penicilinas y las cefalosporinas. Más recientemente se ha ampliado el grupo con los monobactames, carbapenemes y los inhibidores de las betalactamasas (Bush y Bradford, 2020). Los antibióticos betalactámicos son de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo; en general, tienen buena distribución y escasa toxicidad. Algunas modificaciones de la molécula original han dado lugar a compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la progresiva aparición de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina continúa siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones; las cefalosporinas tienen un gran abanico de indicaciones; los carbapenémicos se usan en infecciones nosocomiales y en infecciones causadas por bacterias multirresistentes, y los inhibidores de las betalactamasas permiten recuperar el espectro de actividad de las penicilinas a las que acompañan cuando la resistencia está causada por la producción de betalactamasas (Suárez y Gudiol, 2009).

1.4.1 Carbapenémicos

Los carbapenémicos son una subclase de antibióticos betalactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas, son altamente potentes contra bacterias Gram negativo y Gram positivo, son utilizados para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativo, particularmente en pacientes resistentes y multirresistentes donde la penicilina y las cefalosporinas ya no son efectivas. A diferencia de otros antibióticos, estos fármacos carbapenémicos deben administrarse mediante inyección. Todos los carbapenémicos disponibles son similares en cuanto a espectro se refiere, aunque con diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que, en último término, determinan las indicaciones clínicas de cada uno (Monge, 2013; Hansen, 2021).

Los carbapenémicos fueron descubiertos en 1976 por Albers-Schönberg y colaboradores en el microorganismo *Streptomyces catleya* quien produce el compuesto tienamicina con propiedades antibacterianas. Debido a que esta sustancia presenta el inconveniente de ser inestable, cambios en su estructura química condujeron al desarrollo de un derivado

denominado: N-forminidoil tienamicina o imipenem primer miembro de la familia de los antibióticos carbapenémicos. El uso del imipenem en humanos data 1985, con la desventaja de que este fármaco es susceptible a la actividad hidrolítica de la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1), por lo que se utiliza combinado con el compuesto cilastatina el cual es un inhibidor de la DHP-1 y de esta manera, se prolonga el efecto del imipenem al protegerlo de la descomposición (Monge, 2013; Tacconelli et al., 2018).

Más adelante se desarrollaron nuevos compuestos, dentro de ellos, el meropenem el cual es un antibiótico carbapenémico semisintético que al contrario del imipenem no necesita ser administrado con un inhibidor de la DHP-1, ya que es altamente estable a la acción de la DHP-1, por lo que no es necesario administrarlo con cilastatina. En 1996, la FDA (Food Drugs administration) autoriza el uso inyectable del Meropenem (Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, 2014; Tacconelli et al., 2018).

Otro carbapenémico comercializado es el Ertapenem. Su uso clínico inicia en 2001 y se caracteriza por ser altamente efectivo contra bacterias Gram negativo productoras de betalactamasas de espectro extendido y de altos niveles de la enzima AmpC. El Doripenem representa el carbapenémico más reciente, su uso se autoriza en el año 2009 y al igual que el Meropenem es estable ante la acción de las DHP (Monge, 2013; Tacconelli et al., 2018).

Sin embargo, han surgido enterobacterias resistentes a carbapenémicos e infecciones causadas por estas bacterias se han diseminado a nivel mundial tanto en la atención sanitaria como en la comunidad (Hansen, 2019).

1.5 Bases Genéticas de los mecanismos de resistencia bacteriana

Las bacterias tienen una notable plasticidad genética que les permite responder a una amplia gama de amenazas ambientales, dentro de las que se encuentra la presencia de moléculas antibióticas que pueden poner en peligro su existencia. Las bacterias que comparten el mismo nicho ecológico con los organismos productores de antimicrobianos

han desarrollado mecanismos para resistir el efecto dañino de la molécula antibiótica y, en consecuencia, su resistencia intrínseca les permite prosperar en su presencia. Desde una perspectiva evolutiva, las bacterias utilizan dos estrategias genéticas principales para adaptarse al “ataque” de los antibióticos:

- i) Mutaciones en genes a menudo asociados con el mecanismo de acción del compuesto, también llamada resistencia adquirida, la cual se hereda en las células hijas.
- ii) Adquisición de ADN extraño que codifica determinantes de resistencia, mediante transferencia horizontal de genes, conocida como resistencia transmisible (Munita et al., 2016).

1.5.1 Resistencia mutacional

En este escenario, un subconjunto de células bacterianas derivadas de una población susceptible desarrolla mutaciones en genes que afectan la actividad del fármaco, lo que da como resultado una supervivencia celular preservada en presencia de la molécula antimicrobiana. Una vez que emerge un mutante resistente, el antibiótico elimina la población susceptible y predominan las bacterias resistentes. En general, las mutaciones que resultan en resistencia a los antimicrobianos alteran la acción del antibiótico a través de uno de los siguientes mecanismos:

- i) Modificaciones del objetivo antimicrobiano (disminución de la afinidad por el fármaco).
- ii) Una disminución en la absorción del fármaco.
- iii) Activación de mecanismos de eflujo para extruir la molécula dañina.
- iv) Cambios globales en rutas metabólicas importantes a través de la modulación de redes reguladoras.

Por tanto, la resistencia que surge debido a cambios mutacionales adquiridos es diversa y varía en complejidad (Munita et al., 2016).

1.5.2 Transferencia genética horizontal (TGH):

La adquisición de material de ADN extraño a través de TGH es uno de los impulsores más importantes de la evolución bacteriana y frecuentemente es responsable del desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. La mayoría de los agentes antimicrobianos utilizados en la práctica clínica son (o derivan de) productos que se encuentran en el medio ambiente. Las bacterias que comparten el ambiente con estas moléculas albergan determinantes genéticos intrínsecos de resistencia y existe evidencia sólida que sugiere que dicho "resistoma ambiental" es una fuente prolífica para la adquisición de genes de resistencia a los antibióticos en bacterias clínicamente relevantes. Además, este intercambio genético ha estado implicado en la diseminación de la resistencia a muchos antibióticos de uso frecuente en hospitales (Munita et al., 2016).

Las bacterias adquieren material genético externo a través de tres estrategias principales:

- i) Transformación (incorporación de ADN desnudo).
- ii) Transducción (mediada por fagos).
- iii) Conjugación (contacto físico entre dos bacterias).

La transformación no presenta relevancia clínica como mecanismo de desarrollo de resistencia. Al contrario, la conjugación tiene alta relevancia en la aparición de resistencia en el entorno hospitalario; este mecanismo probablemente se produzca en altas tasas en el tracto gastrointestinal de los seres humanos sometidos a tratamiento con antibióticos. La conjugación utiliza elementos genéticos móviles como vehículos para compartir información genética valiosa, de los cuales los más importantes son los plásmidos y los transposones, los cuales desempeñan un papel crucial en el desarrollo

y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos entre organismos clínicamente relevantes (Thomas et al, 2005)

Un ejemplo clásico de este fenómeno es el evento clínico que se registró en Guatemala en 1968, donde *Shigella dysenteriae*, bacteria que produce cuadros diarreicos, causó la muerte a 12,500 personas porque se volvió portadora de un plásmido adquirido por conjugación, que contenía resistencia antibiótica a cuatro medicamentos (Vázquez, 2012). En el año 2003, se llevó a cabo a nivel nacional estudios sobre bacteriófagos y se obtuvieron tres bacteriófagos específicos para cepas de *Escherichia coli* diarreogénicas implicadas en casos infantiles del área rural de Guatemala (Scotch, 2009; CC, 2022).

Por último, uno de los mecanismos más eficientes para acumular genes de resistencia a los antimicrobianos está representado por los integrones, que son sistemas de recombinación específicos de sitio capaces de reclutar marcos de lectura abiertos en forma de casetes de genes móviles. Los integrones proporcionan un mecanismo eficiente y bastante simple para la adición de nuevos genes a los cromosomas bacterianos, junto con la maquinaria necesaria para asegurar su expresión (Thomas et al., 2005).

Los mecanismos anteriormente descritos, permiten a las bacterias adquirir información genética que en definitiva modifican su estructura y, por lo tanto, le permiten modular su respuesta frente a los antibióticos.

1.6 Bases bioquímicas y metabólicas de resistencia bacteriana

Los eventos genéticos descritos anteriormente dan lugar a diversas alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano, principalmente son cuatro métodos de supervivencia eficaces de las bacterias, frente a distintos tipos de moléculas antimicrobianas, entre estos están:

- Cambios en proteínas de la membrana externa
- Bombas de eflujo inespecíficas
- Modificaciones del sitio blanco.
- Producción de enzimas tipo betalactamasa

Los tres primeros mecanismos han sido bien descritos en bacterias Gram negativo mientras que el último en bacterias Gram positivo y casos puntuales en bacterias Gram negativo. La combinación de estos mecanismos puede causar altos niveles de resistencia en bacterias Gram negativo tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y en el caso de cocos Gram positivo la resistencia se da principalmente por la adquisición o producción de nuevas PBPs (Penicillin-Binding Proteins) resistentes a los carbapenémicos. (Monge, 2013; Monterroso, 2005).

1.6.1 Cambios en proteínas de la membrana externa

Las bacterias Gram negativo poseen porinas en su membrana celular. Las porinas son canales proteicos embebidos en la membrana celular que permiten la captación pasiva de aminoácidos básicos a través de la membrana externa, pero que también permite la entrada de antibióticos al interior de la bacteria. Los antibióticos betalactámicos penetran a través de estos canales, sin embargo, cuando se modifica una porina por mutaciones, aumenta la concentración mínima inhibitoria para el antibiótico y por lo tanto se inhibe su entrada a la bacteria. Algunos carbapenémicos tienen diferente afinidad por estos canales, por ejemplo, el imipenem tiene una afinidad casi 70 veces mayor que la del meropenem por las porinas (Mora Cifuentes et al., 2017; Vázquez, 2012).

1.6.2 Expresión de bombas de eflujo

Las bacterias han desarrollado mecanismos para evitar que el antibiótico alcance su objetivo intracelular o periplásmico al disminuir la absorción de la molécula antimicrobiana. Este mecanismo es particularmente importante en bacterias Gram negativo, limitando la entrada de sustancias del medio externo y consiste en la expresión de proteínas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria tales como metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos, de esta manera disminuyendo su concentración en el

citoplasma. Estas proteínas actúan como bombas expulsoras del compuesto, ya sea porque reducen su ingreso o porque aumentan la salida o eflujo. Debido a que las moléculas β -lactámicos, las tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas son moléculas hidrófilas, ellas utilizan estos canales o porinas para penetrar en la bacteria (Pagès et al., 2008). La baja susceptibilidad innata de *Pseudomonas* y *Acinetobacter baumannii* a los β -lactámicos (en comparación con Enterobacteriaceae) puede explicarse, al menos en parte, a un número reducido y/o expresión diferencial de porinas (Hancock y Brinkman, 2002).

1.6.3 Modificaciones del sitio blanco

Las modificaciones en el sitio blanco es uno de los mecanismos más comunes de resistencia a los antibióticos en patógenos bacterianos que afectan a casi todas las familias de compuestos antimicrobianos. Estos cambios pueden consistir en:

- i) Mutaciones puntuales en los genes que codifican el sitio blanco.
- ii) Alteraciones enzimáticas del sitio de unión (por ejemplo, adición de grupos metilo).
- iii) Reemplazo o derivación del sitio blanco original (Munita y Arias, 2016).

El sitio blanco de los antibióticos carbapenémicos son proteínas de la pared celular denominadas PBPs (proteínas de unión a penicilina por sus siglas en inglés penicillin-binding proteins). Los cambios en la estructura de las PBPs, resultan en una sensibilidad disminuida a los antibióticos betalactámicos. (Monge, 2013; Mora Cifuentes et al., 2017; N, 2002; R.M, 1998). Este mecanismo es principalmente utilizado en bacterias grampositivo, sin embargo, el número de reportes de Gram negativo resistentes a carbapenémicos mediado por este mecanismo ha ido en aumento (Monge, 2013)

Al igual que otros antibióticos betalactámicos, los carbapenémicos impiden que las bacterias formen su pared celular, actúan interfiriendo a nivel de la síntesis de

peptidoglicanos, bloqueando los elementos esenciales de la constitución de la pared bacteriana de tal manera que los defectos en su composición provocan su muerte. Actúan solamente frente a microorganismos que están en crecimiento activo (Werth, 2022).

1.6.4 Producción de enzimas tipo betalactamasa

En las bacterias Gram negativo el principal mecanismo de resistencia a los β -lactámicos se basa en la destrucción de estos compuestos por la acción de las β -lactamasas. Estas enzimas destruyen el enlace amida del anillo β -lactámico, lo que hace que el antimicrobiano sea ineficaz. Las β -lactamasas se describieron por primera vez a principios de la década de 1940, un año antes de que la penicilina fuera introducida en el mercado; sin embargo, hay evidencia de su existencia desde hace millones de años (D'Costa et al., 2011). Algunas betalactamasas están codificadas en elementos genéticos móviles como lo son los plásmidos y otras están codificadas en el material genético propio de la bacteria como lo son los cromosomas. El conocimiento de los tipos más comunes de betalactamasas producidas por diferentes patógenos puede ayudar a interpretar la susceptibilidad, la toma de decisiones terapéuticas y las prácticas de control de infecciones. (Monge, 2013; Cavalieri et al., 2005; Werth, 2022;).

1.7 Clasificación de betalactamasas

Se han descrito 1.000 β -lactamasas diferentes. En un intento de agrupar este gran número de enzimas, se han propuesto dos esquemas de clasificación principales: El primer esquema denominado, la clasificación de Ambler, se basa en la identidad de la secuencia de aminoácidos y separa las β -lactamasas en 4 grupos (A, B, C y D). Por otro lado, la clasificación de Bush-Jacoby divide las β -lactamasas en 4 categorías (cada una con varios subgrupos) según su función bioquímica, basándose principalmente en la especificidad del sustrato (Paciel et al., 2011; Bush y Jacoby, 2010).

Tanto la clasificación de Bush y Jacoby como la de Ambler están correlacionadas. De entre todas las β -lactamasas descritas hasta el momento, caben destacar por su interés e implicaciones clínicas las siguientes:

- β -lactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA).
- β -lactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br: enzimas tipo TEM y SHV).
- β -lactamasas tipo AmpC (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX).
- Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM y OXA) (Calvo et al., 2011)

1.8 β -lactamasas involucradas en la resistencia a carbapenémicos

Las carbapenemasas son un grupo diverso de β -lactamasas con capacidad de hidrolizar carbapenémicos los cuales son los antibióticos β -lactámicos más potentes disponibles en la práctica clínica. Estas enzimas se pueden dividir en serina carbapenemasas (enzimas Ambler clase A o D) y metalcarbapenemasas (enzimas Ambler clase B) (Munita y Arias, 2016).

Las dos β -lactamasas que, con mayor frecuencia producen resistencia a los carbapenémicos son las enzimas de espectro extendido (BLEE) las enzimas tipo AmpC que, a diferencia de las BLEE, se presentan de forma natural en diversas enterobacterias y en bacilos Gram negativo no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Rojas, 2009). Una de las combinaciones más frecuente involucradas en la resistencia a carbapenémicos en enterobacterias es la de hiperproducción de betalactamasas AmpC y producción de BLEE (Paciel et al., 2011)

Las enzimas β -lactamasas tipo AmpC están codificadas en los genes blaAmpC, que se encuentran en el cromosoma de algunos bacilos Gram negativo, y se han logrado integrar en elementos genéticos transferibles, lo que ha permitido su difusión a microorganismos que carecen de forma natural de AmpC cromosómico o lo expresan a bajo nivel (Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas, 2021)

Las β -lactamasas tipo AmpC presentan baja afinidad a los carbapenémicos, esto significa que tienen una menor capacidad para inactivar o degradar los antibióticos carbapenémicos en comparación con otras β -lactamasas, su eficacia en este aspecto puede ser menor en comparación con otras enzimas. Sin embargo, estas enzimas aún pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a los carbapenémicos en bacterias que pueden llegar a sobre producirlos en exceso y a cerrar porinas, la baja cantidad del antibiótico presente en el espacio periplasmático permite que la enzima hidrolice al antibiótico y se registre resistencia a los carbapenémicos. Las bacterias que poseen el gen AmpC en los cromosomas presentan un sofisticado sistema molecular que regula la expresión del gen, de tal modo que sólo se sintetiza la β -lactamasas cuando es necesario (Calderón, 2015-2016)

Usualmente, las bacterias que portan genes AmpC en plásmidos producen la enzima de forma constitutiva (permanentemente) y en gran cantidad. En estas bacterias, la alta concentración de la enzima, asociada con la pérdida de porinas o la expresión exagerada de bombas de eflujo, es suficiente para desarrollar resistencia a los carbapenémicos. (Calderón, 2015-2016).

1.9 Carbapenemasas

Actualmente el principal problema a nivel mundial es precisamente la diseminación incontrolada de genes que codifican la resistencia a carbapenémicos, hasta ahora la última línea en el arsenal terapéutico frente a bacilos Gram negativos multirresistentes (Paciel, et al., 2011).

Las carbapenemasas se clasifican en dos grupos; serino- β -lactamasas y meta-lo β -lactamasas:

- Serino β -lactamasas: KpC, OXA, NMC, IMI, GES, SME
- Metallo- β -lactamasas: IMP, VIM, SPM, SPM, GIM, AIM, DIM, NDM-1(García, 2012)

Las clases A, C y D tienen un residuo de serina en el sitio activo, mientras que las enzimas de clase B tienen zinc en el sitio activo, es decir, metalo- β -lactamasas (MBL). La clase A incluye betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), la clase B incluye las MBL (NDM, IMP y VIM), la clase C incluye AmpC, y la clase D incluye las oxacilinasas (OXA) (Werth, 2022)

El grupo más importante de carbapenemasas, lo constituyen las metalo- β -lactamasas pertenecientes a la clase B de Amber y grupo 3 de Bush y Jacoby. Las enzimas principales son las IMP y VIM que tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos β -lactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Sin embargo, se inhiben por agentes quelantes como el EDTA. Con características similares se ha descrito la enzima del grupo NDM-1 que ha creado una importante alarma mediática debido al perfil multirresistente o panresistente de los aislados que la producen (Moreno et al., 2015)

Las carbapenemasas de clase A (grupo 2f) que tienen mayor importancia epidemiológica son las denominas KPC. Son de naturaleza plasmídica asociadas al transposón Tn4401. Asimismo, y aunque no de manera exclusiva, se han encontrado mayoritariamente ligadas a *K. pneumoniae*. Las enzimas KPC se han descrito no solo en Enterobacteriaceae sino también en *P. aeruginosa* y en *A. baumannii* (Moreno et al., 2015).

1.10 Importancia nosocomial de las enterobacterias

Las infecciones nosocomiales se definen como aquellas adquiridas durante la estancia en un hospital y que no estaban presentes ni en el período de incubación ni en el momento del ingreso del paciente. Las infecciones que ocurren después de 48 horas del ingreso suelen considerarse nosocomiales; comprenden las infecciones contraídas en el hospital y las que se manifiestan después de 48 a 72 horas del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento. Representan un

importante problema de salud que se ve agravado por la resistencia bacteriana a los antibióticos, especialmente las causadas por bacilos Gram negativo (Moreno et al., 2015)

Para que una infección ocurra se requiere de varios factores: un número suficientes de bacterias patógenas, huésped susceptible ya sea porque presenta desnutrición, inmunodepresión o en general alguna vulnerabilidad y un ambiente que permita entrar en contacto con el huésped, esto último es el resultado de la atención médica que se le brinde al paciente durante la estancia en el hospital por lo que al mismo tiempo la infección nosocomial representa uno de los mejores indicadores de calidad de atención en base a la frecuencia con que se presentan y a la gravedad que conllevan (Moreno et al., 2015)

Entre las consecuencias de las infecciones nosocomiales están: aumento en la morbilidad y mortalidad lo cual tiene repercusión económico y social ya que prolonga la estancia hospitalaria, lo que ocasiona un mayor gasto tanto para la institución como para el paciente, uso de nuevas estrategias terapéuticas con antimicrobianos de mayor espectro, más sofisticados, y generalmente más caros, gastos adicionales para los métodos diagnóstico y en la actualidad, el incremento de las demandas de tipo judicial, además el pronóstico se complica poniendo en peligro la vida del paciente, por lo cual, resulta vital la implementación de medidas dirigidas a fomentar la prevención de la emergencia de resistencia y el uso racional de antibióticos por el personal médico mediante estándares de salud (Moreno et al., 2015)

Es vital el conocimiento de los gérmenes aislados con mayor frecuencia en cada servicio de hospitalización y sus patrones de sensibilidad y resistencia. Realizar reportes periódicos, a fin de poder establecer datos desde el punto de vista epidemiológico, los cuales son pieza clave en la vigilancia y prevención de la resistencia bacteriana (León, 2014; Moreno et al., 2015).

2. METODOLOGÍA

2.1 Universo

Pacientes a los que se realizó cultivo de orina, heces, sangre, garganta y secreciones varias que incluyen, herida operatoria, esputo, punta de catéter, líquido cefalorraquídeo entre otras; y que los resultados revelaron la presencia de bacterias patógenas gram negativo atendidos en los diferentes servicios del Centro Médico Militar durante enero a junio del año 2023.

2.2 Muestra

Cepas de bacterias gram negativo aisladas de cultivos bacteriológicos de los distintos servicios hospitalarios en el Laboratorio de Microbiología del Centro Médico Militar de la Ciudad de Guatemala durante enero a junio del año 2023 y que en los resultados del antibiograma presentaron resistencia a carbapenémicos incluyendo perfil de resistencia a β -lactámicos.

2.3 Tamaño de la muestra

Se emplearon 411 cepas de bacilos gram negativo aisladas en el área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar de la Ciudad de Guatemala durante enero a junio del año 2023.

2.4 Diseño del estudio

Transversal-analítico, prospectivo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Recursos

3.1.1 Recursos Institucionales

Área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar, Ciudad de Guatemala.

3.1.2 Recursos materiales

- a) Asas microbiológicas
- b) Incubadora a 37° C
- c) Campana de seguridad biológica
- d) Mechero
- e) Tubos de ensayo
- f) Guantes de látex
- g) Hisopos de algodón
- h) Etanol al 70 %
- i) Solución salina estéril
- j) Cajas Petri con Agar Mueller-Hinton
- k) Cajas Petri con Agar Sangre de carnero
- l) Estándar de McFarland a 0.5
- m) Discos para antibiograma de Imipenem de 10 µg
- n) Discos para antibiograma de Meropenem de 10 µg
- o) Discos de ácido Borónico
- p) Discos de EDTA

3.2 Método

3.2.1 Obtención de muestras

Las muestras fueron obtenidas de los pacientes que acudieron por asistencia médica al hospital. Inicialmente se llevó a cabo la recolección de la muestra directamente en el sitio de infección, la cual puede incluir muestras de orina, hisopados de amígdalas o garganta, extracción de sangre y secreciones diversas, como lo es el líquido cefalorraquídeo, herida operatoria, punta de catéter, entre otras. Posteriormente se procede a realizar el cultivo de acuerdo con el tipo de muestra recolectada, esto implica técnicas específicas como el urocultivo para muestras de orina, el orocultivo para muestras de garganta, el hemocultivo para muestras de sangre, y cultivos específicos para muestras de secreciones varias, con el fin de identificar y caracterizar los organismos presentes en las muestras.

3.2.2 Análisis de la muestra

Para el análisis de la muestra recolectada del sitio de infección del paciente, se lleva a cabo un cultivo el cual consiste en inocular muestra en una caja Petri con agar sangre para luego incubar por 24 horas a 37°C, pasado el tiempo y temperatura expuesta, se observa si presenta o no crecimiento bacteriano, de ser positivo, se procede a la identificación de la bacteria e identificación de antibióticos sensibles o resistentes a esta por medio del equipo automatizado Vitek®2 Compact.

3.2.3 Identificación de la bacteria y determinación de sensibilidad antibiótica

Es un cultivo automatizado aquel que se realiza por medio de un equipo que cuenta con un sistema de aplicaciones y software permitiendo, en comparación con los métodos manuales bioquímicos tradicionales, reducir tiempo de análisis y optimizar flujos de trabajo en el laboratorio.

A partir del crecimiento y aislamiento de la bacteria en la cápsula de Petri, se procede al empleo del equipo automatizado Vitek®2 Compact el cual lleva a cabo la identificación de la bacteria y sensibilidad antibiótica introduciendo 0.5 estándar de McFarland del inóculo de la bacteria a identificar en solución salina estéril, se introduce el rack de muestras inoculadas al equipo, y se emplea un casete de VITEK2 el cual contiene los antibióticos por cada muestra, Todas las etapas de identificación, desde la lectura hasta el registro de resultados, son automatizadas, el sistema funciona con tarjetas de códigos de barras, y no es necesaria la intervención del personal de salud. Los resultados son generados y visualizados en el programa.

3.2.4 Determinación de Carbapenemasas

A partir de los resultados generados por el equipo automatizado, se seleccionaron únicamente aquellas bacterias gram negativo y resistentes a carbapenémicos (imipenem, ertapenem y meropenem) para la posterior identificación de carbapenemasas tipo KPC y MBL.

Para la determinación de carbapenemasas se utilizó el algoritmo de trabajo establecido por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos Malbrán, en el que considera cepas sospechosas de carbapenemasas a todas las cepas con halos menores o iguales a 22mm. Posteriormente, se confirmó, fenotípicamente, por medio de la prueba de sinergia entre los discos de imipenem, ácido borónico y

meropenem que corresponden al mecanismos KPC, mientras que la presencia de sinergia entre imipenem y EDTA al mecanismo MBL.

Las muestras fueron obtenidas de los aislamientos realizados en el área de Microbiología por medio de la utilización del equipo Vitek®II Compact y que presentan resistencia a Imipenem, Meropenem y Ertapenem provenientes de las distintas áreas del hospital Centro Médico Militar durante el año 2023.

4. RESULTADOS

Cuatrocientas once (411) cepas de bacterias gram negativo fueron aisladas e identificadas durante el periodo 1 de enero de 2023 al 20 de junio de 2023; de las cuales ciento veinticinco (125) cepas fueron resistentes a antibióticos carbapenémicos, estas muestras provenían de pacientes de diferentes servicios del Centro Médico Militar de la Ciudad de Guatemala.

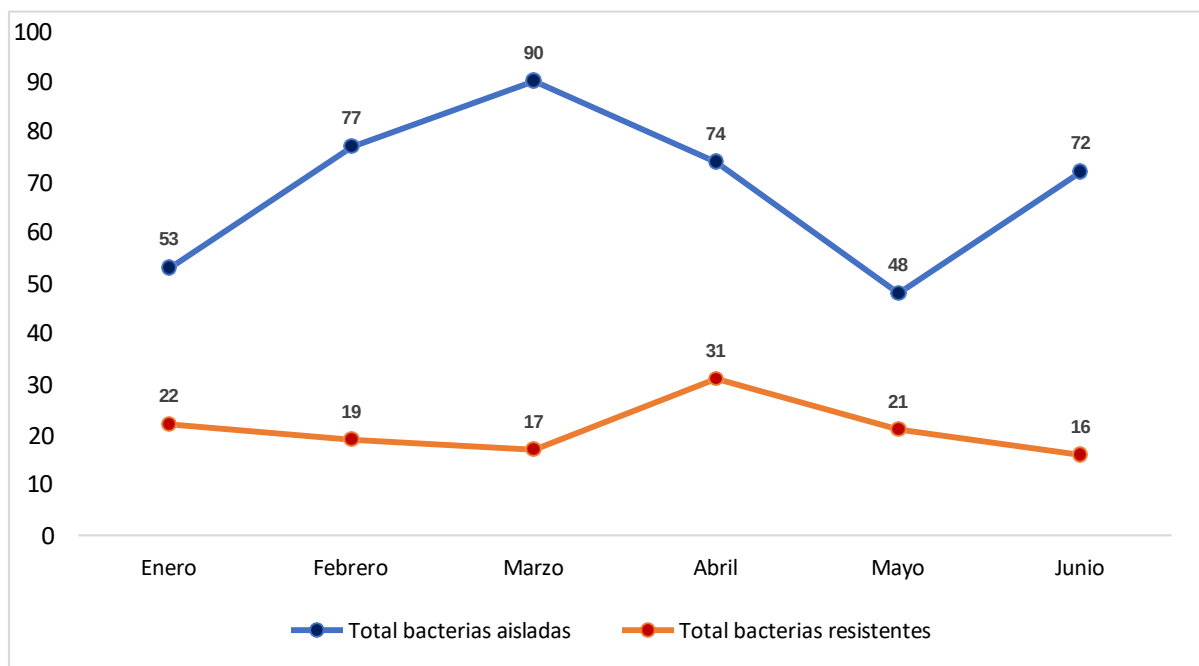


Figure 1. Total de bacterias gram negativo aisladas entre enero-junio 2023.

La **Figura 1** muestra que en el mes de marzo se aisló la mayor cantidad de bacterias gram negativo con 90 cepas de las cuales 17 fueron resistentes a al menos un antibiótico carbapenémico, mientras que en el mes de abril se aislaron 74 bacterias, este es el mes que mayor cantidad de bacterias resistentes a carbapenémicos fueron aisladas con un total de 31 cepas.

Tabla 1. Total de bacterias gram negativo aisladas en el área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar, Guatemala, enero-junio 2023.

Microorganismo	No. de aislamientos	Porcentaje de Aislamientos (%)	No. de aislamientos resistentes a carbapenémico	Porcentaje de bacterias resistentes a carbapenémicos (%)	No. de pacientes
<i>Escherichia coli</i>	150	36	7	6	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	105	26	50	40	62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62	15	46	37	35
<i>Proteus mirabilis</i>	26	6	3	2	24
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	3	9	7	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	2	3	2	10
<i>Enterobacter aerogenes</i>	7	2	0	0	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	2	0	0	6
<i>Citrobacter koseri</i> (diversus)	5	1	1	1	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	1	0	0	5
<i>Serratia fonticola</i>	4	1	1	1	4
<i>Serratia marcescens</i>	3	1	1	1	3
<i>Proteus penneri</i>	3	1	1	1	3
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0	0	0	1
<i>Morganella morganii</i>	2	0	0	0	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0	0	0	2
<i>Proteus hauseri</i>	1	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. <i>ozaenae</i>	1	0	0	0	1
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1	0	0	0	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0	1	1	1
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0	1	1	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0	1	1	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0	0	0	1
Total	411	100	125	100	314

En la **Tabla 1** se presentan las diferentes bacterias aisladas, el número total de estos aislamientos es de 411 cepas y la cantidad de estas bacterias que presentan resistencia a al menos un carbapenémico es de 125 cepas resistentes.

Las primeras seis bacterias son las más representativas puesto que son las que mayormente se encuentran en los cultivos bacteriológicos y presentan resistencia a los antibióticos carbapenémicos.

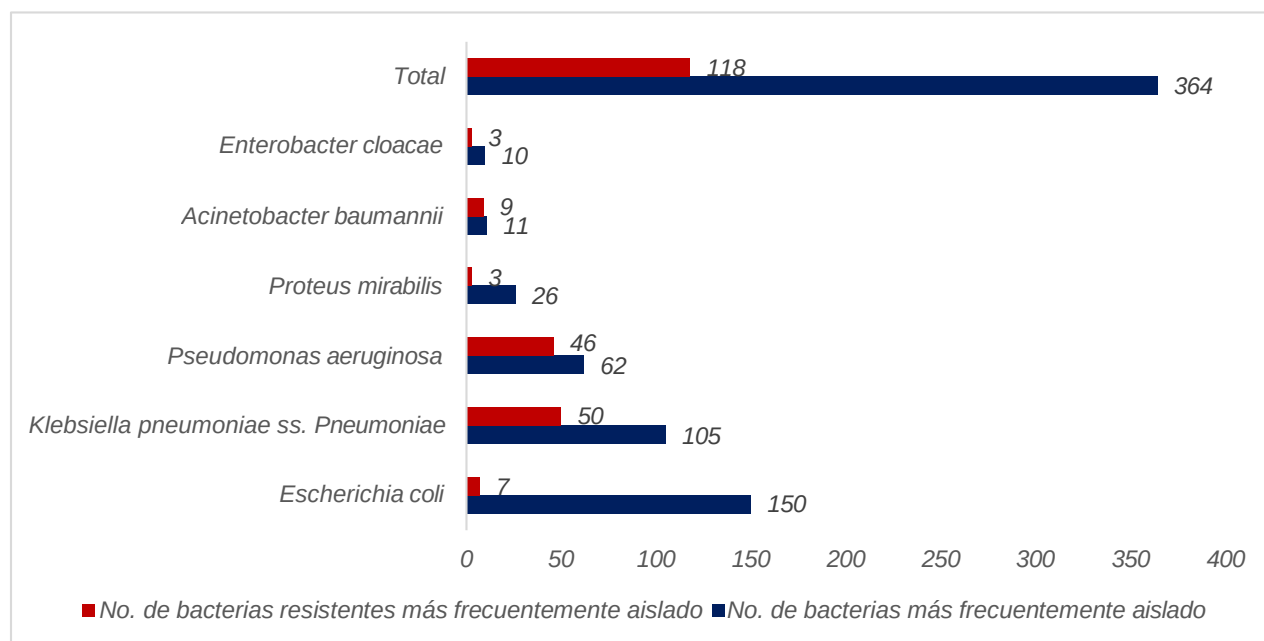


Figure 2. Total de bacterias resistentes a carbapenémicos identificadas en el área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar, Guatemala, enero-junio 2023.

En la **Figura 2**, se presenta el total de bacterias más frecuentemente aisladas (364 cepas) y el total de estas bacterias que presentan resistencia a carbapenémicos (118 cepas). La bacteria más aislada es *E. coli* con 150 cepas, de las cuales 7 cepas son resistentes a al menos un carbapenémico, mientras que *Klebsiella pneumoniae* es la segunda más aislada con 105 cepas, esta presenta 50 cepas resistentes a carbapenémicos, siendo entre todas la que presenta la mayor cantidad.

Tabla 2. Bacterias y la resistencia a cada carbapenémico de acuerdo con el tipo de muestra y servicio de procedencia del Centro Médico Militar, enero-junio 2023.

Microorganismo	Servicio	No. aislamientos resistentes	Tipo de muestra	No. cultivos	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Klebsiella pneumoniae (50 cepas)	Medicina general	10	Urocultivo	3	x		x
				5	x	x	x
			Secreciones varias	1	x		x
			Hemocultivo	1	x		x
	Intensivo	28	Urocultivo	6	x	x	x
				12	x		x
			Secreciones varias	4	x	x	x
				6	x		x
	Consulta externa	2	Urocultivo	1	x		x
			Secreciones varias	1	x		x
	Ginecología	2	Urocultivo	2	x		x
	Cirugía	3	Urocultivo	1		x	x
			Secreciones varias	1	x	x	x
			Hemocultivo	1	x		x
	Emergencia	5	Urocultivo	2	x		x
				2	x	x	x
			Secreciones varias	1	x	x	x

(Continúa)

Microorganismo	Servicio	No. aislamientos resistentes	Tipo de muestra	No. cultivos	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Pseudomona aeruginosa (46 cepas)	Intensivo	23	Urocultivo	5			x
				8		x	x
			Secreciones varias	8		x	x
				1			x
				1		x	
	Medicina general	9	Urocultivo	3		x	x
				1			x
			Secreciones varias	3		x	x
				2			x
	Cirugía	9	Urocultivo	5			x
				3		x	x
			Secreciones varias	1		x	x
	Emergencia	3	Urocultivo	2		x	x
			Hemocultivo	1		x	x
	Consulta externa	2	Secreciones varias	1		x	x
				1			x
E. coli (7 cepas)	Intensivo	2	Urocultivo	1	x		
			Secreciones varias	1	x		x
	Medicina general	3	Urocultivo	2	x		x
			Secreciones varias	1	x		x
	Cirugía	1	Secreciones varias	1			x
	Emergencia	1	Urocultivo	1	x		x

(Continúa)

Microorganismo	Servicio	No. aislamientos resistentes	Tipo de muestra	No. cultivos	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
Acinetobacter baumannii (9 cepas)			Aspirado orotraqueal	3		x	x
	Intensivo	6	Hemocultivo	3		x	x
	Cirugía	2	Secreciones	2		x	x
	Medicina general	1	Urocultivo	1			x
Proteus mirabilis (3 cepas)	Intensivo	2	Urocultivo	2	x	x	x
	Medicina general	1	Urocultivo	1	x		
Enterobacter cloacae (3 cepas)	Cirugía	1	Secreciones varias	1	x		x
	Medicina general	2	Hemocultivo	2	x		x
Total	6 servicios	118	4 tipos de cultivos	118	62	59	115

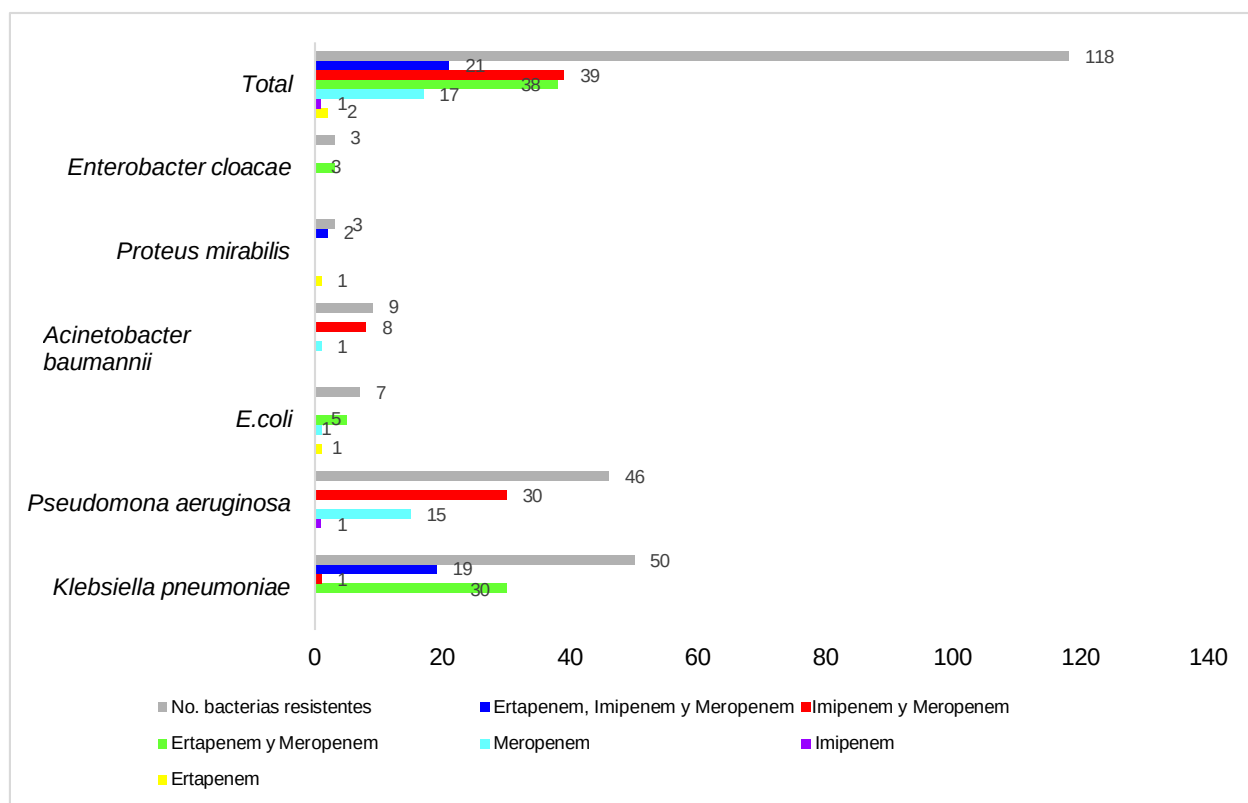


Figure 3. Total de bacterias resistentes a cada tipo de carbapenémicos, Centro Médico Militar, Guatemala enero-junio 2023.

En la **Figura 3** se muestra el total de las principales bacterias que presentan resistencia a, al menos, un carbapenémico. Es *Klebsiella pneumoniae* la bacteria con más aislamientos resistentes a carbapenémicos con un total de 50 cepas, de las cuales 19 cepas son resistentes a los tres tipos de carbapenémicos, 30 cepas a ertapenem y meropenem y 1 cepa a imipenem y meropenem. En segundo lugar, se encuentra *Pseudomona aeruginosa* con un total de 46 cepas resistentes a carbapenémicos, de las cuales 30 cepas son resistentes a imipenem y meropenem, 15 cepas a meropenem y 1 cepa a imipenem.

Tabla 3. Porcentaje de bacterias resistentes a carbapenémicos en los servicios hospitalarios del Centro Médico Militar, Guatemala, enero-junio 2023.

Bacteria	Intensivo (%)	Medicina general (%)	Cirugía (%)	Consulta externa (%)	Ginecología (%)	Emergencia (%)	Presencia de cada bacteria frente a todos los servicios (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24	8	3	2	2	4	42
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	19	8	8	2	-	3	39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	1	2	-	-	-	8
<i>E. coli</i>	2	3	1	-	-	1	6
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	-	-	-	-	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	2	1	-	-	-	3
Presencia de las bacterias resistentes en cada servicio (%)	52	22	14	3	2	8	100

En la **Tabla 3** se muestra que el servicio de intensivo posee el mayor porcentaje de bacterias resistentes con un 52%, la bacteria más encontrada es *Klebsiella pneumoniae* con 24% y en segundo lugar, *Pseudomona aeruginosa* con 19%.

Por otro lado, *Klebsiella pneumoniae* es la bacteria más encontrada en todos los servicios mencionados ya que tiene presencia en un 42%, la segunda es *Pseudomona aeruginosa* con un 39% presente en intensivo, medicina general, cirugía, consulta externa y emergencia, pero no en ginecología.

Tabla 4. Cultivos bacteriológicos y porcentaje de resistencia a cada carbapenémico Ertapenem (ETP), Imipenem (IMI) y Meropenem (MEM) realizados en el área de Microbiología del Laboratorio del Centro Médico Militar enero-junio 2023.

Tipo de cultivo	ETP	ETP (%)	IMI	IMI (%)	MEM	MEM (%)	ETP y MEM	ETP Y MEM (%)	IMI y MEM	IMI y MEM (%)	ETP, IMI y MEM	ETP, IMI y MEM (%)	No. de cultivos	(%)
Urocultivo	2	2	-	-	12	10	23	19	19	16	13	11	69	58
Secreciones varias	-	-	1	1	5	4	11	9	15	13	6	5	38	32
Hemocultivo	-	-	-	-	-	-	4	3	4	3	-	-	8	7
Aspirado orotraqueal	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-	-	3	3
Total de cultivos	2	2	1	1	17	14	38	31	41	35	19	16	118	100

En la **Tabla 4** el cultivo con mayor porcentaje es el urocultivo con un 58% de resistencia de los cuales el 2% fueron resistentes a ertapenem, 10% a meropenem, 19% a ertapenem y meropenem, 16% a imipenem y meropenem y 11% a los tres carbapenémico.

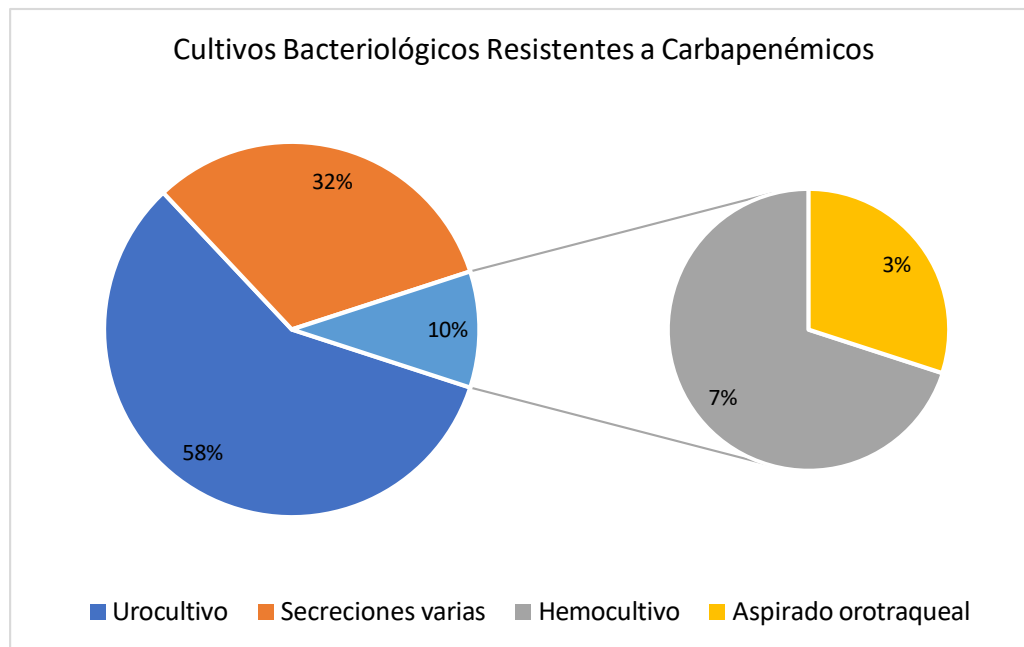


Figure 4. Porcentaje de cultivos con resistencia a carbapenémicos del Centro Médico Militar, enero-junio 2023.

En la Tabla 4 y Figura 4 se muestra que, de los 118 cultivos resistentes, el 58% son urocultivos, en segundo lugar, se encuentran las secreciones varias con 32% y en tercer lugar los hemocultivos con 7%.

Figure 5. Porcentaje de resistencia a cada carbapenémico según el cultivo bacteriológico en el Centro Médico Militar durante enero-junio 2023.

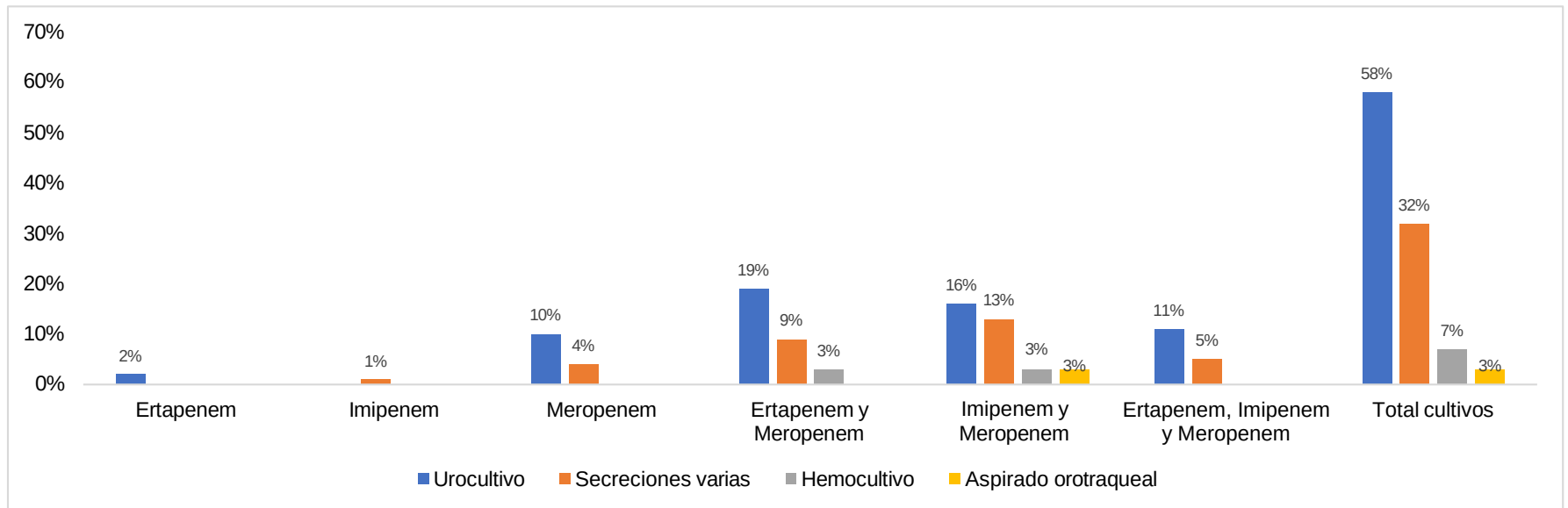
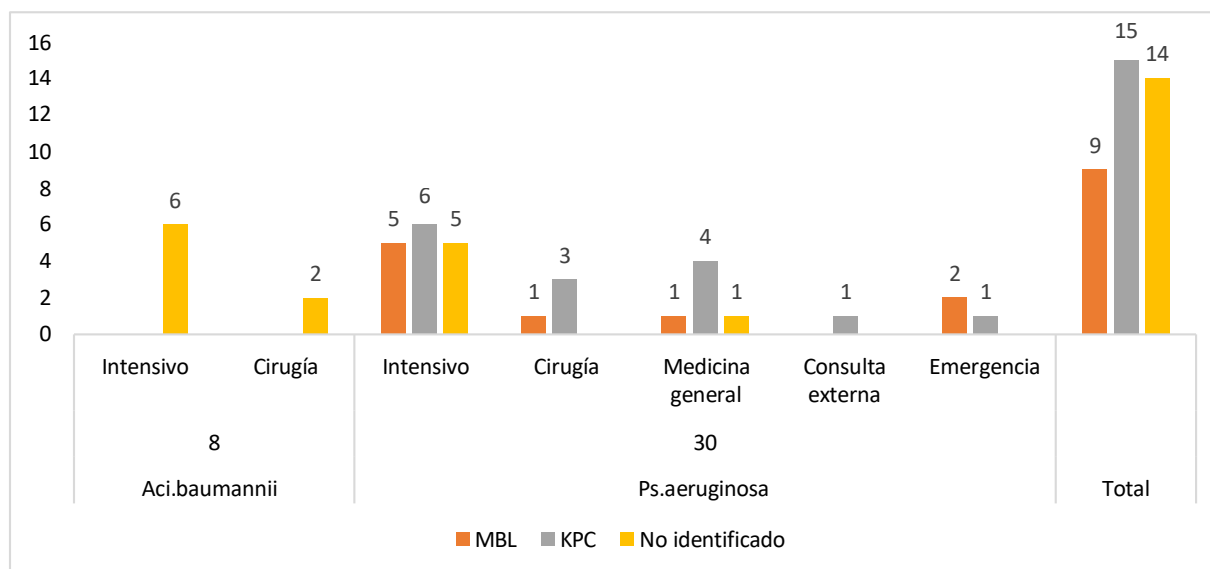


Tabla 5. Antibiograma del área de intensivo de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* aislada durante enero-junio 2023 en el Centro Médico Militar.

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	No. total	No. resistentes	%R	No. sensibles	%S
Ampicilina/Sulbactam	S<=16 R>=32	36	36	100	0	0
Piperacilina/Tazobactam	S<=8 R>=32	20	15	75	5	25
Ceftazidima	S<=4 R>=16	36	34	94	2	6
Ceftriaxona	S<=1 R>=4	36	34	94	2	6
Cefepima	S<=2 R>=16	36	34	94	2	6
Ertapenem	S<=.5 R>=2	36	28	78	8	22
Imipenem	S<=1 R>=4	20	10	50	10	50
Meropenem	S<=1 R>=4	36	29	81	7	19
Amikacina	S<=16 R>=64	36	36	100	0	0
Gentamicina	S<=4 R>=16	36	36	100	0	0
Ciprofloxacina	S<=.25 R>=1	36	32	89	4	11
Norfloxacina	S<=4 R>=16	16	16	100	0	0
Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	16	16	100	0	0

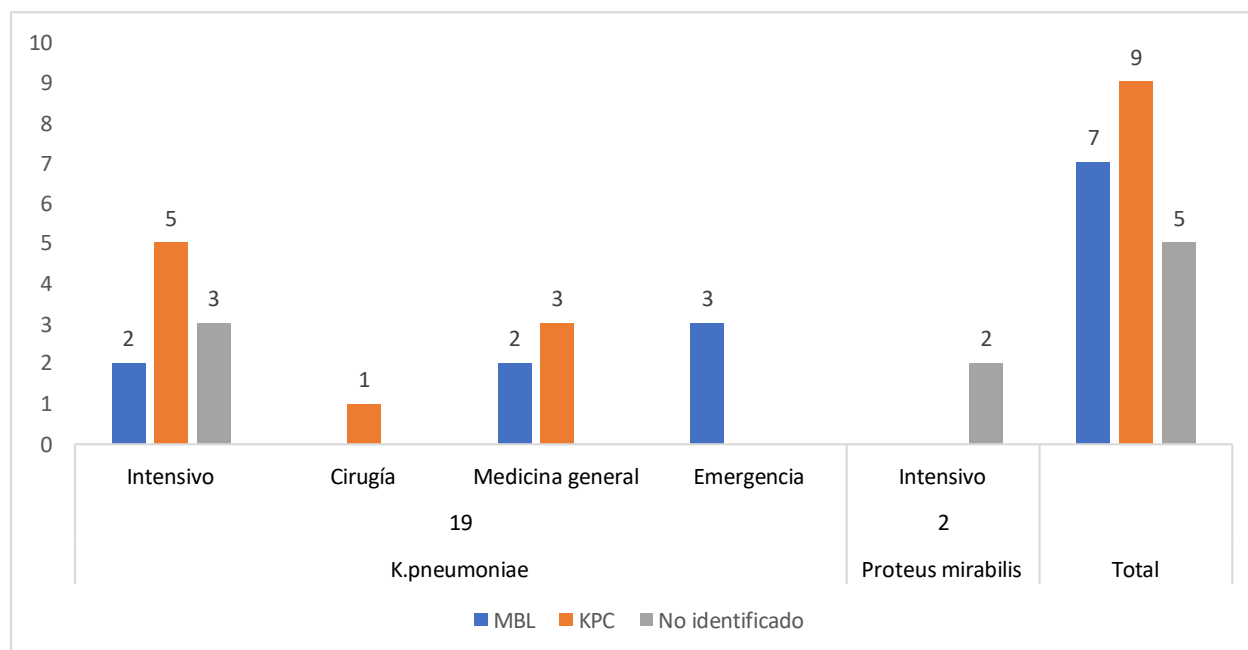
En la **Tabla 5** se muestra la resistencia de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* durante los seis meses de estudio. Los resultados del antibiograma indican que mostró una alta resistencia a una amplia gama de antibióticos, con el 100% de resistencia a cuatro antibióticos y 94% a tres antibióticos.

Figure 6. Resultado de mecanismos carbapenémicos KPC y MBL en bacterias gram negativo no fermentadores



En **Figura 6** muestra que de la bacteria *Acinetobacter baumannii* 8 cepas fueron identificadas resistentes a ertapenem y meropenem las cuales fueron expuestas a la prueba de sinergia y como resultado no se logró identificar si la resistencia corresponde a mecanismo KPC o MBL de los servicios de intensivo y cirugía. Por otro lado, de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* se identificaron un total de 30 cepas resistentes a ertapenem y meropenem, de las cuales 15 fueron identificadas con el mecanismo de resistencia KPC, 6 en intensivo, 3 en cirugía, 4 en medicina general, 1 en consulta externa, y 1 en emergencia. Con respecto al mecanismo de resistencia MBL se identificaron un total de 9 cepas, 5 en intensivo, 1 en cirugía, 1 en medicina general y 2 en emergencia.

Figure 7. Resultado de mecanismos carbapenémicos KPC y MBL en bacterias gram negativo



En **Figura 7** muestra que de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* fueron aisladas 19 cepas resistentes a ertapenem, imipenem y meropenem las cuales fueron expuestas a la prueba de sinergia y como resultado se obtuvieron 9 cepas con mecanismo de resistencia KPC, 5 en intensivo, 1 en cirugía y 3 en medicina general, en segundo lugar, encontramos el mecanismo de resistencia MBL con 7 cepas, 2 en intensivo, 2 en medicina general y 3 en emergencia. Los mecanismos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* que no se lograron identificar fueron 3 y corresponden al área de intensivo. De la bacteria *Proteus mirabilis* se aislaron 2 cepas las cuales no se logró identificar presencia de mecanismo de resistencia tipo MBL o KPC y ambas corresponden al área de intensivo.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en este estudio revelan una tendencia preocupante en cuanto a resistencia a antibióticos carbapenémicos en varias bacterias que se identificaron en los distintos cultivos bacteriológicos de los servicios que ofrece el Centro Médico Militar. El hecho de que de las 411 cepas de bacterias gram negativo aisladas, 125 fueran resistentes a, al menos un antibiótico carbapenémico, sugieren una rápida propagación y evolución de mecanismos de resistencia en estas bacteria, como los son las enzimas carbapenemasas de tipo KPC y las metalo-beta-lactamasas (MBL), que confieren resistencia clínicamente significativa a los antibióticos carbapenémicos complicando aún más el panorama terapéutico, limitando las opciones de tratamiento disponibles y aumentando la morbilidad asociada con infecciones bacterianas (Jean et al., 2022), *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria que presentó la tasa más alta de resistencia a los carbapenémicos evaluados (42%); este hallazgo es preocupante, ya que esta bacteria es conocida por su capacidad de desarrollar resistencia a múltiples clases de antibióticos y puede causar infecciones nosocomiales graves (Lan et al., 2021).

La unidad de cuidados intensivos fue el servicio del hospital que presentó la mayor prevalencia de bacterias resistentes a los carbapenémicos (52%), lo cual podría atribuirse a varios factores, como la alta carga de pacientes críticamente enfermos, la exposición prolongada a antimicrobianos y la presencia de dispositivos invasivos, que facilitan la transmisión de bacterias resistentes. La concentración elevada de bacterias resistentes en las otras áreas evaluadas (medicina general, cirugía, consulta externa, ginecología y emergencia) resalta la urgencia de aplicar medidas más estrictas para prevenir y controlar la propagación y transmisión a otros pacientes, tanto dentro como fuera del hospital y de esta manera evitar tener amplias repercusiones a nivel de salud pública. Es crucial la vigilancia activa de la resistencia antimicrobiana, la promoción de la higiene de manos, la optimización del uso de antibióticos, el aislamiento de pacientes colonizados o infectados con bacterias resistentes y sobre todo fomentar la colaboración interdisciplinaria entre los diferentes profesionales de la salud para diseñar e implementar estrategias efectivas de prevención y control en este entorno crítico para así mantener la

eficacia de los tratamientos antimicrobianos y salvaguardar la salud de los pacientes en situaciones críticas.

La alta incidencia de bacterias resistentes a carbapenémicos en los urocultivos analizados (58%), sugiere que las infecciones del tracto urinario son un desafío significativo en el tratamiento de estas patologías. Los porcentajes de resistencia en los tres carbapenémicos (11%) indican una amplia diseminación de estas bacterias resistentes, que puede deberse a diversas razones, como podría ser el uso excesivo de antibióticos que provoca presión selectiva sobre las bacterias, favoreciendo el desarrollo de cepas resistentes y nosocomiales que, en entornos hospitalarios, se transmite entre pacientes a través de diversas vías, incluidos los catéteres urinarios, dispositivos médicos invasivos o bien una combinación de los factores mencionados (Huemer et al., 2020).

Las secreciones representaron el segundo lugar de cultivos resistentes a carbapenémicos (32%), estos cultivos incluyen secreciones de herida operatoria, arma de fuego, fractura, líquidos cefalorraquídeos, entre otros, y reflejan una diversidad de condiciones clínicas que requieren atención. En conjunto, estos hallazgos resaltan la importancia de un manejo clínico cuidadoso y una vigilancia continua en diferentes tipos de infecciones y servicios hospitalarios ya que la resistencia a múltiples carbapenémicos aumenta la complejidad del tratamiento y puede requerir el uso de agentes terapéuticos alternativos o terapias combinadas que pueden ser menos efectivos o asociados con mayores efectos secundarios (Cárdenas et al., 2018).

Es de gran relevancia comprender la causa de la resistencia bacteriana a los antibióticos ertapenem, imipenem y meropenem en las bacterias más frecuentemente aisladas del hospital como destacan *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.

Acinetobacter baumannii, es una bacteria oportunista que infecta a pacientes gravemente enfermos, principalmente con neumonía asociada al uso del respirador y bacteriemia. Su presencia en las unidades de cuidados intensivos y cirugía reviste especial gravedad, pues afecta pacientes con varias enfermedades concomitantes, inmunocomprometidos

o sometidos a procedimientos invasivos, lo que origina altos porcentajes de mortalidad. Luego de llevar a cabo la prueba de sinergia de discos para determinar el mecanismo de resistencia carbapenémico tipo KPC o MBL el resultado no permitió evidenciar ninguna reacción de sinergia por lo que no se pudo identificar presencia de estas dos y el resultado puede atribuirse a varios factores, *A. baumannii* puede emplear diferentes mecanismos para lograr crear resistencia a carbapenémicos, que pueden ser independientes de los genes de resistencia KPC o MBL. Es conocido que uno de los más comunes es la producción de carbapenemasas intrínsecas de clase D u oxacilinasas, como OXA-23, OXA-24, OXA-51 y OXA-58 que hidrolizan los carbapenémicos y disminuyen su eficacia (Vanegas et al., 2015).

Además, se reportan en esta bacteria, otros mecanismos de resistencias no enzimáticos como lo son: alteración de las proteínas de membrana externa, la expresión de bombas de eflujo y mutaciones en las dianas de los antibióticos. Por lo tanto, la ausencia de los genes KPC o MBL en *A. baumannii* no descarta su capacidad para desarrollar resistencia a los carbapenémicos, ya que puede utilizar otros mecanismos para este fin. Es crucial realizar un análisis exhaustivo de los mecanismos de resistencia para comprender completamente su perfil de resistencia antimicrobiana y orientar el tratamiento adecuado de las infecciones asociadas a esta bacteria.

En *Pseudomona aeruginosa*, se observa la predominancia de mecanismos de resistencia tipo KPC (13 cepas) sobre MBL (9 cepas) que puede deberse a varias razones una de ellas y la más común, es la presión selectiva ejercida por el uso excesivo de antibióticos que promueven la selección de cepas que expresan mecanismos de resistencia KPC sobre MBL y que a menudo son codificadas por genes plasmídicos que pueden propagarse entre diferentes cepas de bacterias (Hammoudi Halat & Ayoub Moubareck, (2022).

Algunas de las cepas *P. aeruginosa* no pudieron ser identificadas dentro de la categoría de KPC o MBL esto puede atribuirse a la existencia de otros mecanismos de resistencia a los carbapenémicos incluyendo la reducción de la permeabilidad de la membrana externa, la sobreexpresión de bombas de eflujo y la heterogeneidad genética, esta última

capacidad se refiere a la variabilidad genética que existe dentro de una población de esta bacteria (Hammoudi Halat & Ayoub Moubareck, (2022)). Esto significa que dentro de una muestra de *Pseudomonas aeruginosa*, pueden existir diferentes cepas o variantes genéticas con distintos perfiles de resistencia antimicrobiana y otros rasgos fenotípicos la cual puede surgir debido a su alta tasa de mutación y plasticidad genética que contribuye a su capacidad de adaptación a diferentes entornos y condiciones, incluyendo la resistencia a los antibióticos. Debido a esta variabilidad genética, algunas cepas pueden exhibir mecanismos de resistencia que otras no tienen en una misma caja de Petri correctamente aislada y que al momento de realizar el antibiograma unas colonias muestren resistencia mientras que otras no, y por ende dificultar su detección y tratamiento efectivo (Estepa A et al., 2015; Hammoudi Halat & Ayoub Moubareck, 2022)

Los resultados de la prueba de sinergia en las cepas de *K. pneumoniae* evidencian la predominancia de mecanismos de resistencia tipo KPC sobre MBL y puede ser debido a la prevalencia de genes de resistencia KPC lo cual es común encontrar en esta bacteria en coexistencia con genes de producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) los cuales pueden estar presentes en el mismo plásmido o cromosoma bacteriano, lo que facilita su transmisión. Además, la predominancia de mecanismos de resistencia tipo KPC sobre MBL puede reflejar la presión selectiva ejercida por el uso excesivo de antibióticos en entornos hospitalario (Echeverri & Cataño, 2010; Lan et al., 2021).

Por otro lado, las cepas de *Klebsiella pneumoniae* que no pudieron ser clasificadas dentro de estas dos categorías puede deberse a la producción de otras carbapenemasas como lo son OXA, GES, y NDM; sin embargo, existen otros mecanismos de resistencia entre ellos; las alteraciones en las porinas (canales proteicos que regulan la entrada de antibióticos en la célula bacteriana) por medio de la reducción de la permeabilidad de la membrana externa mediante la mutación de las porinas se impiden el ingreso del antibiótico evitando su destrucción y creando resistencia antibiótica. Expresión de bombas de eflujo, al aumentar la expulsión de los antibióticos de la célula bacteriana a través de bombas de eflujo, reduce su concentración intracelular evadiendo el efecto de los antibióticos (Echeverri & Cataño, 2010; Lan et al., 2021).

En cuanto a las cepas de *Proteus mirabilis*, la ausencia de identificación de mecanismos de resistencia tipo MBL o KPC sugiere que esta mediada por otros mecanismos distintos a la producción de estas carbapenemasas, entre ellos podrían ser cambios en la estructura de las proteínas de la membrana celular que disminuyen la permeabilidad a los antibióticos, o la alteración de las dianas de los antibióticos en el interior de la célula bacteriana y expresión de bombas de eflujo (Girlich et al., 2020). La falta de detección de mecanismos KPC o MBL sugiere que es importante investigar otros posibles mecanismos de resistencia en *Proteus mirabilis*, para comprender mejor cómo se está dando la resistencia a los carbapenémicos en esta bacteria y cómo puede abordarse desde una perspectiva terapéutica.

Los resultados de este estudio revisten importancia significativa ya que permiten comprender la epidemiología y la naturaleza de la resistencia bacteriana en los aislados identificados del Centro Médico Militar de Guatemala y podría ayudar a guiar las decisiones clínicas en el tratamiento de infecciones causadas por estas bacterias.

6. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de cultivos bacteriológicos ingresados al área de Microbiología de enero a junio del 2023 fue de un promedio mensual de 21 muestras resistentes a, al menos un antibiótico carbapenémico. La prevalencia de pacientes que asistieron al hospital desde enero a junio 2023 y presentaron cultivos bacteriológicos resistentes a antibióticos carbapenémicos fue de 39%.
2. Las bacterias que mostraron una mayor resistencia al antibiótico meropenem seguido de ertapenem y, finalmente, imipenem. Específicamente *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* fueron las más resistentes a los carbapenémicos. Se observó, el servicio de cuidados intensivos presentó la mayor cantidad de bacterias con resistencia a los antibióticos, seguido por los servicios de cirugía y medicina general.
3. *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria que presentó la mayor resistencia al antibiótico carbapenémico meropenem en los servicios de intensivo (24%) y cirugía (8%) y *Pseudomona aeruginosa* fue la segunda bacteria que presentó mayor resistencia al meropenem en los servicios de intensivo (19%) y medicina general y cirugía (8%).
4. Los cultivos que fueron identificados con bacterias resistentes a carbapenémicos fueron urocultivos (58%), secreciones varias (32%), hemocultivo (7%), aspirado orotraqueal (3%). Los cultivos que fueron resistentes a los tres tipos de carbapenémicos fueron urocultivos (11%) y las secreciones varias (5%).
5. *Pseudomonas aeruginosa* fue la bacteria que se identificó con más mecanismos de resistencia a antibióticos carbapenémicos, con un total de 21 cepas de las cuales 15 fueron atribuidas al mecanismo de resistencia KPC y 9 a MBL, siendo ambas prevalentes en el servicio de intensivo. Seguido de *Klebsiella pneumoniae* en donde se identificaron 16 cepas resistentes en total de las cuales 9 fueron identificadas con mecanismo KPC, con una distribución significativa en intensivo y medicina general y 7 cepas identificadas con resistencia MBL, siendo más común en intensivo y emergencia.

6. RECOMENDACIONES

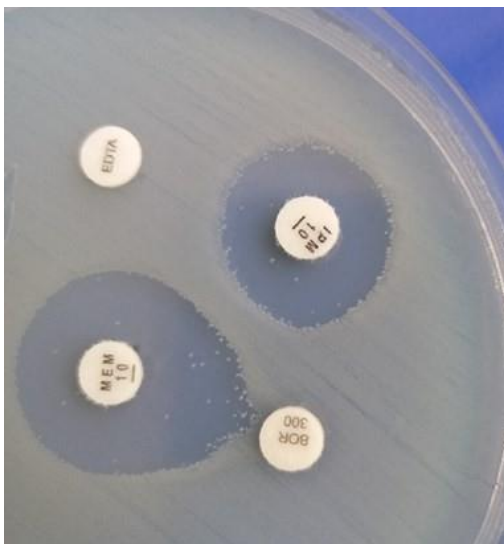
Se recomienda al personal de salud del hospital detectar las enzimas carbapenemasas en las cepas bacterianas resistentes que han sido aisladas en el área de Microbiología con el fin de mantener un registro actualizado de microorganismos que representen una alerta y referirlas a la Dirección del Laboratorio Nacional de Salud para confirmar la presencia de carbapenemasas.

Es aconsejable emplear los antibióticos carbapenémicos de manera prudente, asegurándose de administrar las dosis correctas y reservándolos únicamente para aquellos pacientes que realmente los necesiten. Se sugiere que se lleve a cabo un cultivo previo a la utilización de antibióticos de cualquier tipo y que la elección del tratamiento antibiótico se base en los resultados del antibiograma, en lugar de optar por tratamientos empíricos

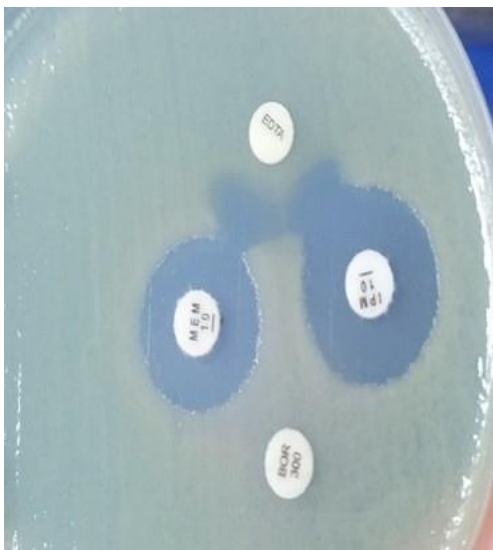
Continuar con investigaciones que ayuden a detectar los mecanismos de resistencia a carbapenémicos y realizar estudios periódicos que permitan monitorear estos casos clínicos para tener un mejor control epidemiológico de este problema de salud pública.

Se recomienda implementar las pruebas fenotípicas rápidas NG-Test Carba 5, para la detección temprana de hasta cinco carbapenemasas KPC, OXA-48, VIM, IMP y NDM de forma rápida y precisa lo que facilita una intervención oportuna y el inicio de un tratamiento adecuado a su vez contribuye significativamente a la gestión eficaz de las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos, reduciendo así el riesgo de propagación de estas cepas y mejorando los resultados clínicos de los pacientes.

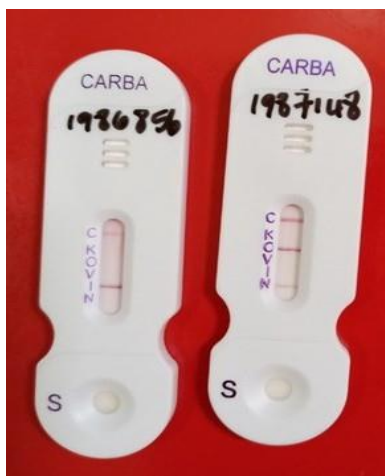
ANEXOS



Prueba de sinergia entre discos, se visualiza reacción hacia ácido borónico correspondiente a producción de carbapenemasas tipo KPC



Prueba de sinergia entre discos se visualiza reacción hacia anticoagulante EDTA correspondiente a producción de carbapenemasas tipo MBL



Prueba rápida NG-Test Carba 5 para detección de carbapenemasas

BIBLIOGRAFÍA

- (OCR), S. d. (s.f.). Recuperado el 18 de 10 de 2022, de Naciones Unidas Guatemala: <https://onu.org.gt/acerca-de-guatemala/>
- (SEIMC), S. E. (2022). Recuperado el 20 de 09 de 2022, de antibioticos.sanidad.gob.es: <https://antibioticos.sanidad.gob.es/general-bacterias.htm>
- Alegsa, L. (2016). Recuperado el 15 de 10 de 2022, de definiciones-de.com: https://www.definiciones-de.com/Definicion/de/bomba_de_eflujo.php
- Andrés Fernando Mora Cifuentes, José Rodrigo Overall Sotomora, Luisa Fernanda Lizama García, Gabriela Alejandra Orellana León, Astrid Ileana Callejas Cordón. (2017). *PREVALENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMICOS*. Tesis, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, Guatemala.
- Baran A., Kwiatkowska, A., & Potocki, L. (2023). Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *International Journal Molecular Science*, 24(6):5777. doi: 10.3390/ijms24065777.
- Barletta, R. C., Pérez, L., Castro, G., Pujol, M. P. Barletta del Castillo, J.E., Aldereguía, G. & Dueñas Y (2018). *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *MediSur*; 16, (2), 322-334.
- Beltrán, D. C. (2018). *Estudio de los mecanismos de resistencia a antibióticos*. Memoria del Trabajo de Fin de Grado, Universidad de DA Coruña, Departamento de Biología, Área de Microbiología.
- Bisso-Andrade, A. (2018). Resistencia a los antimicrobianos. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, Volumen 31 (2)* (50-59).
- Br. Jessica M. Avellaneda, Br. Eunice Pecho. (2000). *Estudio de la resistencia a los antibióticos en el Centro Médico Naval de enero a diciembre del 2,000*. Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, San Marcos, Lima.
- Brian J. Werth PharmD, U. o. (2022). Recuperado el 13 de 09 de 2022, de Manual MSD: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/introducci%C3%B3n-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Bush, K., & Bradford, P.A. (2020). Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clinical Microbiology Review*. 26; 33(2):e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19.

Bush K, Jacoby GA. (2010). Updated functional classification of β -Lactamases. *Anti-microbiology Agents Chemotherapy*. 54:969–976.

Calderón, O. E. (2015-2016). *Determinación del perfil fenotípico de resistencia a carbapenémicos en aislamientos microbiológicos nosocomiales del Laboratorio de Microbiología del Hospital Centro Médico Militar, Guatemala, junio 2015 – junio 2016*. Informe final de tesis, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, Guatemala.

Calderón, G, & Aguilar, L. (2016). Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* xxiii.

Cárdenas, J., Castillo, O., De Cámara, C. & González, V. (2018). Combatiendo la resistencia bacteriana: una revisión sobre las terapias alternas a los antibióticos convencionales. *Boletín Venezolano de Infectología*, 29 (1) ,11-19. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904945/02-cardenas-j-11-19.pdf>

Calvo, J., Cantón, R., Fernández, F., Mirelis, B, & Navarro, F., (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia mecanismos de resistencia (ISBN-978-84-615- 1530-1 ed.). (E. C. Cantón, Ed.) España: SEIMC.

Cavalieri, Stephen J., J. Cavalieri, Yvette S. McCarter.et al. Y. S., Ortez, J.H., Rankin, I.D., Sautter, R. L., Sharp S.E., & Spiegel C. A (2005). *Manual de Pruebas de Susceptibilidad* (4ta edición ed.). (M. B. Coyle, Ed.) Atlanta: Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. ISBN 1-55581-347-X.

CC, K. A. (2022). Recuperado el 01 de 10 de 2022, de Khan Academy: <https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/bacteriophages>

Centrón, D. (s.f.). Antibióticos. *Antibióticos*, (pág. 24). Buenos Aires. Obtenido de https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/atb_parteras.pdf

Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y.-A.-A. (2014). Recuperado el 20 de Octubre de 2022, desde: VADECUM: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m020.htm>

Cercenado, E., & Saavedra-Lozano J. (2009). El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales. *Anales de pediatría continuada*. 7(4), 214-217. DOI: 10.1016/S1696-2818(09)71927-4

- Cristina Suárez y Francesc Gudiol. (2009;27(2):116–1). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(116–129).
- Cué, M., & Morejón, M. (1998). Antibacterianos de acción sistémica: Parte I. Antibióticos betalactámicos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 14(4), 347-361. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008&lng=es&tlng=es.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 477(7365):457–61.
- Datosmacro. (s.f.). Recuperado el 18 de 10 de 2022, de Datosmacro.com: <https://datosmacro.expansion.com/paises/guatemala>
- Dr. German Calderón Rojas y Licda. Leidy Aguilar Ulate. (Septiembre de 2016). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII*.
- Dr. Guillermo Urquiza Ayala, Dra. Jackeline Arce Chuquimia, Dra. Gladys Alanoca Maman. (Julio - Diciembre de 2018). RESISTENCIA BACTERIANA POR BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: UN PROBLEMA CRECIENTE. *Rev Med La Paz*, 24(2).
- Dres. Daniela Paciel, Verónica Seija, Jimena Prieto, Rafael Vignoli, Julio Medina. (2011). Recuperado el 20 de 09 de 2022, de Infectología: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjVpfC2-qP6AhUPRDABHROPA6AQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.infectologia.edu.uy%2Fimages%2Fstories%2Fpdf%2Fpublicaciones%2Fbiomedicas%2Ftendencias%2FKPC_pacieletal.pdf&
- Dres. Daniela Paciel, Verónica Seija, Jimena Prieto, Rafael Vignoli, Julio Medina y Eduardo Savio. (2011). *Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa)*. *Rev. Tendencias*, 2011, Hospital de Clínicas. Ex-Prof., Depto. de Laboratorio Clínico, Bacteriología y Virología, Uruguay.
- Echeverri Toro, L. M, & Cataño Correa, J. C. (2010). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Latreia*, 23(3), 240-249. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000300006&lng=en&tlng=es
- Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. (2021). *Rev Esp Quimioter* 2012;25(2):89-99, 25(2).

- Emilia cercenado, Jesús Saavedra-Lozano. (2009). Recuperado el 01 de 09 de 2022, de Elsevier: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-antibiograma-interpretacion-del-antibiograma-S1696281809719274>
- Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y.-A.-A. (2012). Recuperado el 20 de 10 de 2022, de VADEMECUM: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c052.htm>
- Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y.-A.-A. (2014). Recuperado el 20 de 20 de 2022, de VADECUM: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m020.htm>
- Estepa V, Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Olarte I, Torres C, & Sáenz Y. (2017) Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. 35(3); 141-147 DOI: 10.1016/j.eimc.2015.12.014
- (2017). *Estudio de utilización prescripción-indicación de carbapenémicos en el Hospital Roosevelt de Guatemala*. Prospectivo y descriptivo, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, Guatemala.
- Etecé, E. (2021). Recuperado el 29 de 12 de 2022, de Concepto de.: <https://concepto.de/microorganismo/>
- fao.org. (s.f.). Recuperado el 19 de 19 de 2022, de fao.org: <https://www.fao.org/3/y5468s/y5468s05.htm>
- Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 10 (4), 369-378.
- García., D. M. (11 de 2012). Carbapenemasas, una amenaza actual. *Revista Cubana de Medicina Interna y Emergencia* 2012;11(4) 2613-2618, 4.
- German Calderón Rojas Médico General, Leidy Aguilar Farmacéutica. (Septiembre de 2016). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII, Tomo LXXIII* (621). Recuperado el 02 de 10 de 2022, de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf>
- GreenFacts. (s.f.). Recuperado el 12 de 10 de 2022, de Scientific Committees: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/triclosan/es/glosario/pgrs/resistencia-bacteriana.htm

- Girlich D, Bonnin RA, Dortet L, Naas T. (2020). Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp. *Frontiers Microbiology*. 21;11:256. doi: 10.3389/fmicb.2020.00256.
- Guatemala, E. C. (2021). Recuperado el 20 de 10 de 2022, de Congreso de la República:
https://www.congreso.gob.gt/noticias_congreso/6187/2021/4#gsc.tab=0
- Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. (2022). The Intriguing Carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Genetic Profile, and Global Epidemiology. *Yale Journal Biological Medicine*; 95(4):507-515.
- Hancock, R.E., & Brinkman, F.S. (2002). Function of pseudomonas porins in uptake and efflux. *Annual Review Microbiology*; 56:17–38.
- Hansen, GT. (2021). Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. *Infection Disease Therapy*. 10(1):75-92. doi: 10.1007/s40121-020-00395-2.
- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. (2020). Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Repository*; 21(12): e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
- Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. (2022). Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Frontiers Cell Infectology and Microbiology*; 12:823684. doi: 10.3389/fcimb.2022.82364.
- Jennifer Moreno, Yelitza Castillo, Antonio Delgado, Fernando Ayala, Andrealicia Pinto, Mildred Lima, Andrea De Freitas, Aracelys Valera, Zenaida Castillo. (Julio-diciembre de 2015). β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en gérmenes gramnegativos aislados de muestras clínicas en los servicios de hospitalización. Unidad de infectología. Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Estado Carabobo, enero – septiembre 2013. *Boletín venezolano de infectología*, 26(2).
- Joaquín Gómez, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(1): 1-9, 28(1-9).

- Jorge Calvo, Rafael Cantón, Felipe Fernández Cuenca, Beatriz Mirelis y Ferrán Navarro. (2011). *Detección fenotípica de mecanismos de resistencia mecanismos de resistencia* (ISBN-978-84-615-1530-1 ed.). (E. C. Cantón, Ed.) España: SEIMC.
- Laboratorio, S. E. (2022). Recuperado el 03 de 11 de 2019, de Lab test online un rincón de confianza: <https://labtestsonline.es/tests/antibiograma>
- Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. (2021). A global perspective on the convergence of hyper virulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal Global Anti-microbiology Resistance*; 25:26-34. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.020.
- León, V. P. (2014). Factores de riesgo y tratamiento de infecciones nosocomiales. Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Lirola-Andreu, L., Ávila-Jiménez, A.F. & Fernández-Mariscal, M. A. (2022). La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa. Revisión no sistemática, Universidad de Granada (UGR), Facultad de Medicina, Madrid, España.
- Maidy Graciela Córdova Audón, Carmen Alejandra López Barrera y Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín. (2017). *Estudio de utilización prescripción-indicación de carbapenémicos en el Hospital Roosevelt de Guatemala*. Seminario de Investigación, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.
- Manuel Cué Brugueras y Moisés Morejón García. (1998). *Revista Cubana de Medicina General Integral*. Recuperado el 13 de 09 de 2022, de Scielo Revista Cubana de Medicina General Integral: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008
- Monge, K. M. (2013). CARBAPENÉMICOS: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS. *REVISTA MÉDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA, LXX* ((608) 599 - 605), pág. 7.
- Mora C. A., Overall S. J., Lizama G. L, Orellana L. G., & Callejas C. A. (2017). Prevalencia de bacterias resistentes a carbapenémicos. Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Monterroso, M. L. (2005). Determinación del Perfil de Resistencia Antibiótica de *Escherichia*. Informe Final de Tesis, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.

- Moreno, J., Castillo, Y., Delgado, A., Ayala, F., Pinto, A., Lima, M., De Freitas, A., Valera, A., & Castillo, Z. (2015). β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en gérmenes gramnegativos aislados de muestras clínicas en los servicios de hospitalización. Unidad de infectología. Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Estado Carabobo, enero – septiembre 2013. Boletín Venezolano de infectología, 26(2), 65-26.
- Munita, J.M., Arias, C.A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 4(2):10.1128. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- N, G. M. (2002). *Resistencia Bacteriana a b-lactámicos. Evolución y Mecanismos*. Recuperado el 19 de 10 de 2022, de Scielo: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642002000100016
- Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. Clinical Infection Disease; 69(7), S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824.
- OMS. (2022). Recuperado el 31 de Julio de 2020, de Organización mundial de la salud : <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Organización Panamericana de Salud, (OPS) (2021). Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe. Recuperado el 19 de Octubre de 2022, desde: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FvVzelt82qQJ:https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/22-noviembre-2011-carbapenemasas-americas1.pdf&cd=22&hl=es-419&ct=clnk&gl=gt&client=firefox-b-d>
- Organización Panamericana de Salud, (OPS) (2022). Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Categoría del Plan Estratégico 2014-2019 de la OPS, World Health Organization and Pan American Health Organization, Institutional Repository for Information Sharing, Washington, DC.
- Organización Mundial de la Salud OMS. (2022). Recuperado el 31 de Julio de 2020, desde <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

- Paciel, D., Seija, V., Prieto, J., Vignoli, R., Medina, J., & Savio, E. (2011). Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *Revista Tendencias*, Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M.A., & Bonomo, R.A. (2011). Carbapenems: past, present, and future *Anti-microbiology Agents Chemotherapy.*, 55 (11), 4943-4960.
- Pagès, J.M., James, C.E., & Winterhalter, M. (2008). The porins and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nature Review Microbiology.* 6(12),893–903.
- Queenan, A.M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical Microbiology Review.* ;20(3),440-58. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
- R.M, D. P. (1998). Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 22(3). Recuperado el 30 de 08 de 2022, de Resistencia bacteriana a
- Rejón, M. R. (2016). Recuperado el 25 de 09 de 2022, de OpenMindBBVA: <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/genes-saltarines-enfermedad-y-salud/>
- Risi, M. (s.f.). Recuperado el 20 de 10 de 2022, de BBCMUNDO.com: <https://www.bbc.co.uk/spanish/seriesigloxx02a.shtml>
- Rojas, D. D. (2009). Recuperado el 23 de 10 de 2022, de Scielo: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003
- Salud, O. P. (2021). Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. Recuperado el 19 de Octubre de 2022, de <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FvVzelt82qQJ:https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/22-noviembre-2011-carbapenemasas-americas1.pdf&cd=22&hl=es-419&ct=clnk&gl=gt&client=firefox-b-d>
- Salud, O. P. (2022). *Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022*. Categoría del Plan Estratégico 2014-2019 de la OPS, World Health Organization and Pan American Health Organization, Institutional Repository for Information Sharing, Washington, DC.
- Salvatierra-González, R. (2003). OPS. Costo de la infección nosocomial en nueve países de América Latina. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnadg079.pdf.

- Seral C. (2012). Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. (2021). Revista Española de Quimioterapia;25(2):89-99, 25(2).
- Scotch, P. E. (2009). Aislamiento de bacteriófagos específicos de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente provenientes de lavados superficiales obtenidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de la ciudad capital. Estudio de tipo exploratorio, con muestreo a conveniencia, no aleatorio., Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias químicas y farmacia, Guatemala.
- Stanley Oiseth, Lindsay Jones, Evelin Maza. (2022). Recuperado el 2022 de 09 de 2022, de Lectorio: <https://www.lecturio.com/es/concepts/carbapenemicos-y-aztreonam/>
- Suárez, C. & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica, 27(116–129).
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E.M., Houchens, C.R., Grayson, M.L., Hansen, P., Singh, N., Thomas, C.M., ...& Nielsen, K.M. (2005). Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. Nature Review Microbiology; 3(9):711–21.
- Torreánaz, C. (2019). Recuperado el 15 de 09 de 2022, de Open Steam group: <https://www.opensteamgroup.unican.es>
- urbanocotidiano.com. (s.f.). Recuperado el 18 de 10 de 2022, de Urbano Cotidiano: <https://www.urbanocotidiano.com/guatemala/>
- Vanegas, J. M., Higuera, L. F., Vargas, C. A., Cienfuegos, A. V., Rodríguez, E. A., Roncancio, G. E., & Jiménez, J. N. (2015). *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos causante de osteomielitis e infecciones de la piel y los tejidos blandos en hospitales de Medellín. Colombia. Biomédica, 35(4), 522–30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2572>
- Vázquez, M. A. (2012). Capítulo 21 Resistencia Antibiótica. En Espinosa, *Farmacología y Terapéutica en Odontología* (pág. 6). Editorial Médica Panamericana.

- Wang, R., Kong, L., Xu, Q., Yang, P., Wang, X., Chen, N., Li L., Jiang, S., & Lu, X. (2021). Onward participation of clinical pharmacists in a Chinese intensive care unit for patients with COVID-19: A retrospective, observational study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 17(1):1853-1858. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.06.005
- Werth, B. J. (2022). Recuperado el 13 de 09 de 2022, de Manual MSD manual para público general: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/introducci%C3%B3n-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Werth, B. J. (2022). Recuperado el 17 de 10 de 2022, de Manual MSD versión para público en general: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/betalact%C3%A1micos>
- Werth, B. J. (2022). Recuperado el 19 de 10 de 2022, de Manual MSD versión para público general: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/antibióticos/fármacos-carbapenémicos>
- Werth, B. J. (2022). *Manual MSD versión para público en general*. Recuperado el 30 de 08 de 2022, de Manual MSD versión para público en general: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/introducci%C3%B3n-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- WHO. (2018). Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infectious Disease*; 18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
- Wu, H.Y., Chang, P.H., Chen, K.Y., Lin, I.F., Hsih, W.H., Tsai, W.L, Chen, J.A., Lee, S.S., & GREAT working group. (2022). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *Journal Microbiology Immunology Infection*. *Journal Microbiology and Immunology Infection*; 55(6 Pt 1):985- 992. doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.006.
- Zong, Z. Feng, Y., & McNally, A. (2021). Carbapenem and colistin resistance in *Enterobacter*: determinants and clones. *Trends Microbiology*; 29(6):473-476. doi: 10.1016/j.tim.2020.12.009.

Zúñiga, A. V. (2008). *DETERMINACION DE LOS PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA DE Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus sp., y Serratia marcescens EN EL HOSPITAL NACIONAL DECHIMALTENANGO EN EL PERIODO 2004-2006*. Informe de Tesis, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA, Guatemala.