

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE
PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS**

**CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL
CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH CARBAPENEMASE
PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE ADMITTED IN THE PEDIATRIC AND
ADULT INTENSIVE CARE UNIT**

Olga M. Cerón⁴, Erika M. Aguilar⁴, Dr. Roberto C. Pineda³, Dr. Carlos Arriola², Dr. Edwin D. Mazariegos^{*1y2}

Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo zona 5
Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027.

Resumen

Introducción: La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas. La producción de carbapenemasas constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes. **Materiales y métodos:** Estudio transversal. Se realizó GeneXpert a 4 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos a quienes se les aisló 5 enterobacterias productoras de carbapenemasas en el período de marzo a junio de 2018. No se encontraron casos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. **Resultados y discusión:** De los 4 pacientes estudiados 75% pertenecían al sexo masculino, siendo la mayor frecuencia de 6-12 meses y originarios de comunidades de Zacapa. El 100% de los pacientes estuvieron bajo ventilación mecánica, las cepas a estudio fueron aisladas en un 50% en aspirado de tubo orotraqueal en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. El microorganismo que se aisló fue *Klebsiella pneumoniae* en un 80% siendo productora de Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM) en el 100% de los casos. El tratamiento administrado luego de realizar GeneXpert fue triple terapia antibiótica con tigeciclina, en combinación con otros antibióticos de amplio espectro como polimixina B y un carbapenémico. El paciente 4 no recibió tratamiento antibiótico ya que se consideró colonización. Los pacientes

estudiados en un 100% egresaron vivos, por lo que se obtuvo una tasa de letalidad del 0%. A nivel mundial según diversos estudios, la letalidad por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 al 68%.

Palabras Clave: Enterobacterias, carbapenemasas, GeneXpert, intensivo, tratamiento.

^{1 y 2} Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI y revisor de Tesis, Dr. Edwin Mazariegos;
dr_mazariegos@yahoo.es ² Revisor de Tesis ³ Asesor de tesis ⁴ Investigadoras

Abstract

Introduction: The Enterobacteriaceae family constitutes a large group of gram-negative bacteria. The production of carbapenemases is one of the most important resistance mechanisms. **Materials and methods:** Transversal study. GeneXpert was realized on 4 patients admitted in the Pediatric Intensive Care Unit isolated to them 5 carbapenemase producing Enterobacteriaceae from March to June 2018. No cases were found in the Adult Intensive Care Unit. **Results and discussion:** Of the 4 patients studied, 75% belonged to the male sex, being the highest frequency 6-12 months and originating from Zacapa communities. 100% of the patients were under mechanical ventilation, the strains under study were isolated by 50% in the orotracheal tube aspirate in the Pediatric Intensive Care Unit. The microorganism that was isolated was *Klebsiella pneumoniae* in 80% being a producer of New Delhi Metallobetalactamase (NDM) in 100% of the cases. The treatment administered after realized GeneXpert was triple antibiotic therapy with tigecycline, in combination with other broad-spectrum antibiotics such as polymyxin B and a carbapenem. Patient 4 did not receive antibiotic treatment because it was considered colonization. The 100% studied patients were discharged alive, so a 0% lethality rate was obtained. Worldwide, according to several studies, carbapenemase producing *Klebsiella Pneumoniae* lethality ranges from 47 to 68%.

Keyword: Enterobacteriaceae, carbapenemase, GeneXpert, intensive, treatment.

Introducción:

La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas formando parte de la flora intestinal normal de los seres humanos. En las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mayor importancia como agentes causantes de infecciones intrahospitalarias debido a que han creado tipos de resistencia bastante altos frente a los antimicrobianos. La producción de carbapenemasas constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes, estableciendo un reto para los distintos niveles de atención en salud de todo el país.

La aparición de infecciones intrahospitalarias y adquiridas en comunidad provocadas por bacterias multirresistentes es cada día más frecuente, aumentando la posibilidad de diseminarse a áreas de mayor resistencia bacteriana hacia otras de menor resistencia, debido a fallas en las medidas de salud pública para su control. Para el control necesario se requiere de aportar información al sistema de vigilancia y control, presentando la descripción de los microorganismos aislados, susceptibilidad, resistencia y respuesta intermedia a diferentes antibióticos.

Las implicaciones clínicas son relevantes, porque en los pacientes infectados por estas cepas productoras de carbapenemasas, se observan fallos clínicos y microbiológicos frecuentes.

En el año 2017, en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos se aislaron 20 cultivos de enterobacterias con sospecha de ser productoras de carbapenemasas, las cuales fueron enviadas al Laboratorio Nacional de Salud para su confirmación, debido a que en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa no se cuenta con los reactivos necesarios para realizar dicha prueba se decidió realizar GeneXpert a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos a quienes se aisló enterobacterias productoras de carbapenemasas en el periodo de marzo a junio de 2018

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio transversal sobre la caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos en el periodo de marzo a junio de 2018. Se incluyeron 4 pacientes a quienes se les aisló 5 cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Fueron excluidos pacientes con cultivos positivos para bacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas que pertenezcan a otra familia de bacterias y que no presenten antibiograma que incluya carbapenémicos para el germen aislado. Las variables estudiadas fueron perfil microbiológico, epidemiológico y clínico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas. Los cultivos fueron obtenidos a través de aspirado orotraqueal, hemocultivo y punta de catéter, luego fue empleado el método Kirby Bauer para determinar la sensibilidad de las enterobacterias a carbapenémicos, las cepas resistentes a éstos fueron seleccionadas para realizar GeneXpert siendo estas *Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia Coli* y en su totalidad se identificaron con Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM).

Luego de administrado tratamiento antibiótico se realizó cultivo control a cada paciente a las 72 horas para determinar esterilidad o no del cultivo. Se solicitó expedientes de los pacientes con cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasas, se realizó un seguimiento del caso cada 48 horas con lo cual se completó boleta de recolección de datos, hasta egreso del paciente. La información recolectada se tabuló por medio de formulario de Google Drive y se graficó utilizando Microsoft Excel.

Resultados:

Los pacientes estudiados 75% pertenecían al sexo masculino, estaban comprendidos en la edad de 6 a 12 meses y originarios de comunidades del departamento de Zacapa. El 100% de los pacientes estuvieron bajo ventilación

mecánica, las cepas a estudio fueron aisladas en un 50% en aspirado de tubo orotraqueal en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Identificación de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Los pacientes estudiados fueron 4, de estos a un paciente se le aislaron dos enterobacterias productoras de carbapenemasas. Por lo tanto, de los cultivos obtenidos se aislaron 5 enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas las cuales corresponden a *Klebsiella pneumoniae* en un 80%.

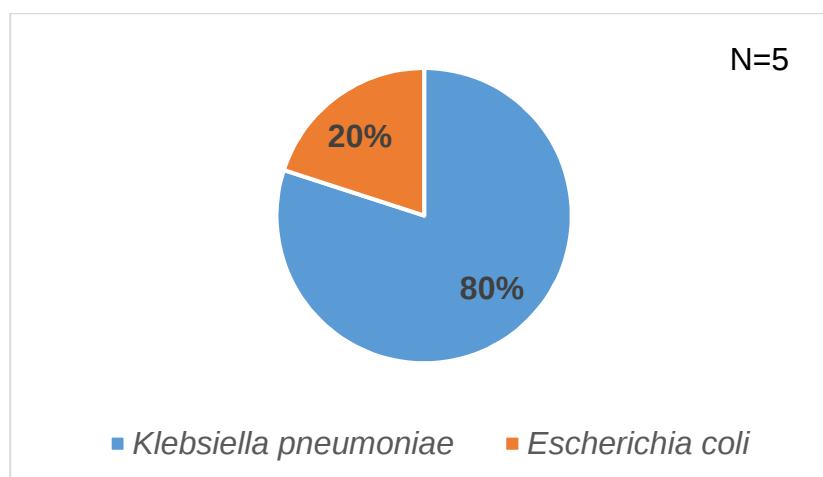


Figura 1. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa de marzo a junio de 2018.

Carbapenemasa detectada

Del total de enterobacterias a las cuales se les realizó GeneXpert se identificó que un 100% eran productoras de Nueva Delhi Metalobetalactamasa.

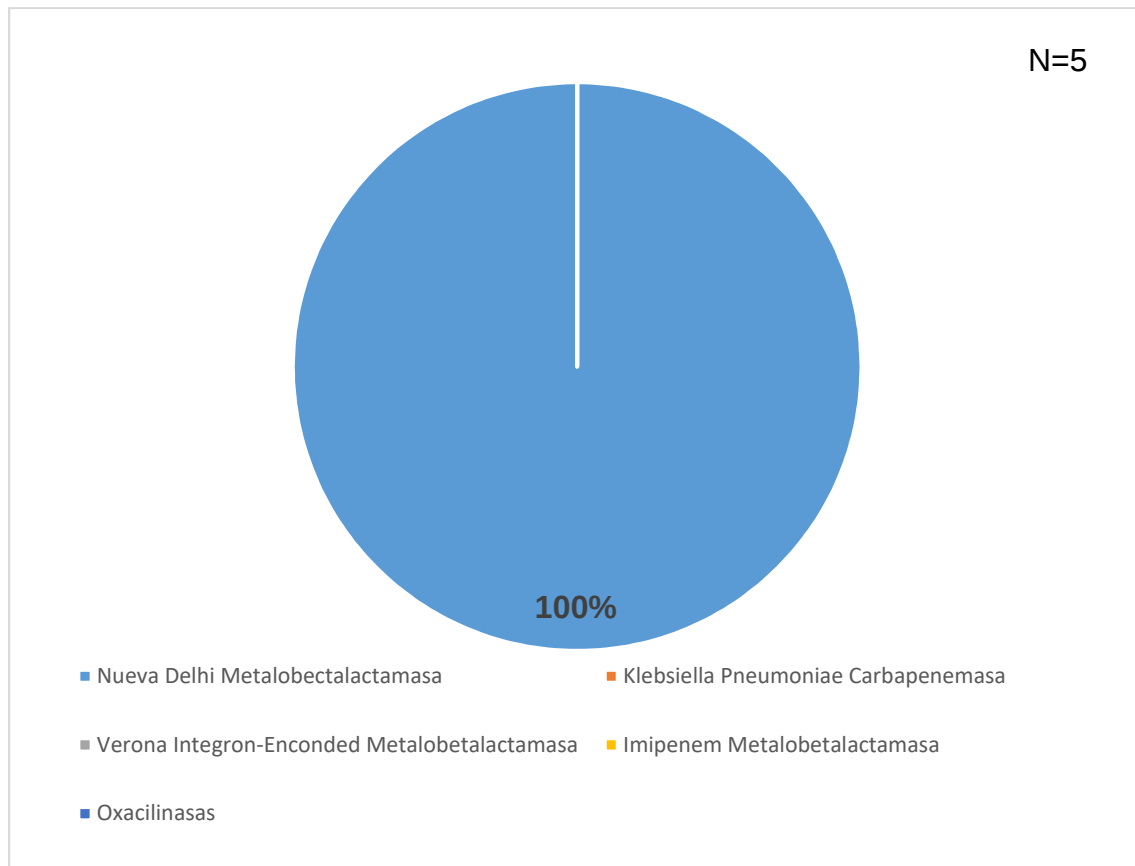


Figura 2. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según carbapenemasa detectada, de marzo a junio de 2018.

Tratamiento antibiótico luego de identificación por GeneXpert

Se observa que del total de pacientes 75% (3) se le inició triple terapia antibiótica con tigeciclina, en combinación con otros antibióticos de amplio espectro como polimixina B y un carbapenémico. El paciente 4 no recibió tratamiento antibiótico ya que se consideró colonización.

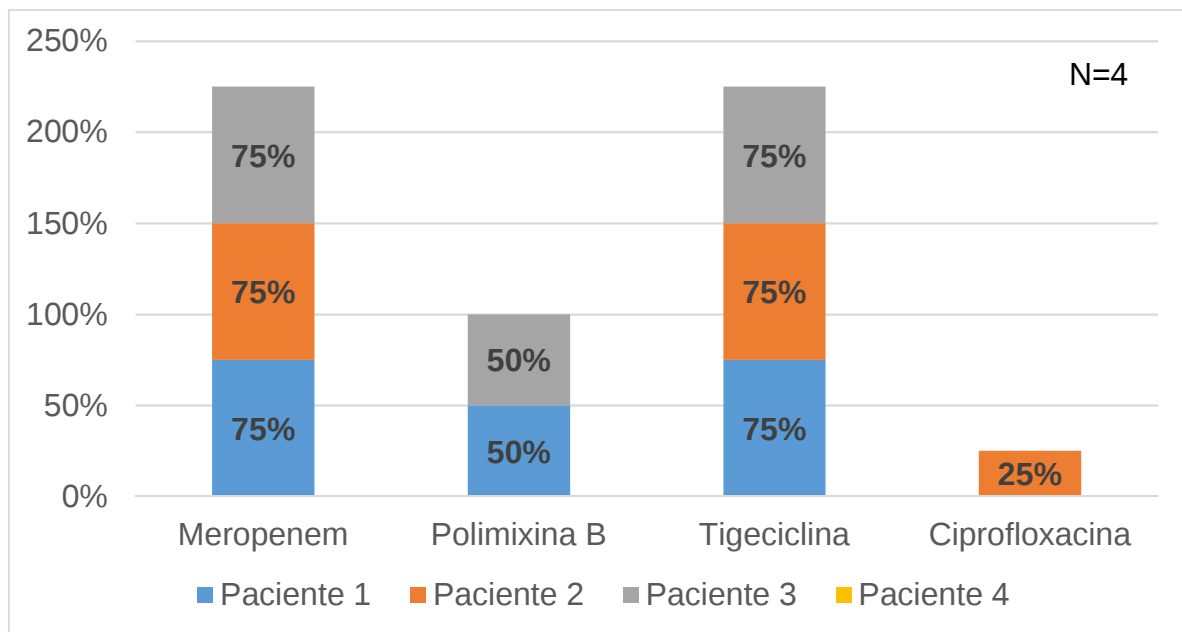


Figura 3. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según tratamiento antibiótico luego de identificación por GeneXpert Carba R, marzo a junio de 2018.

Letalidad

Se puede observar que de la totalidad de pacientes el 100% (4) egresaron vivos, siendo la tasa de letalidad de 0%.

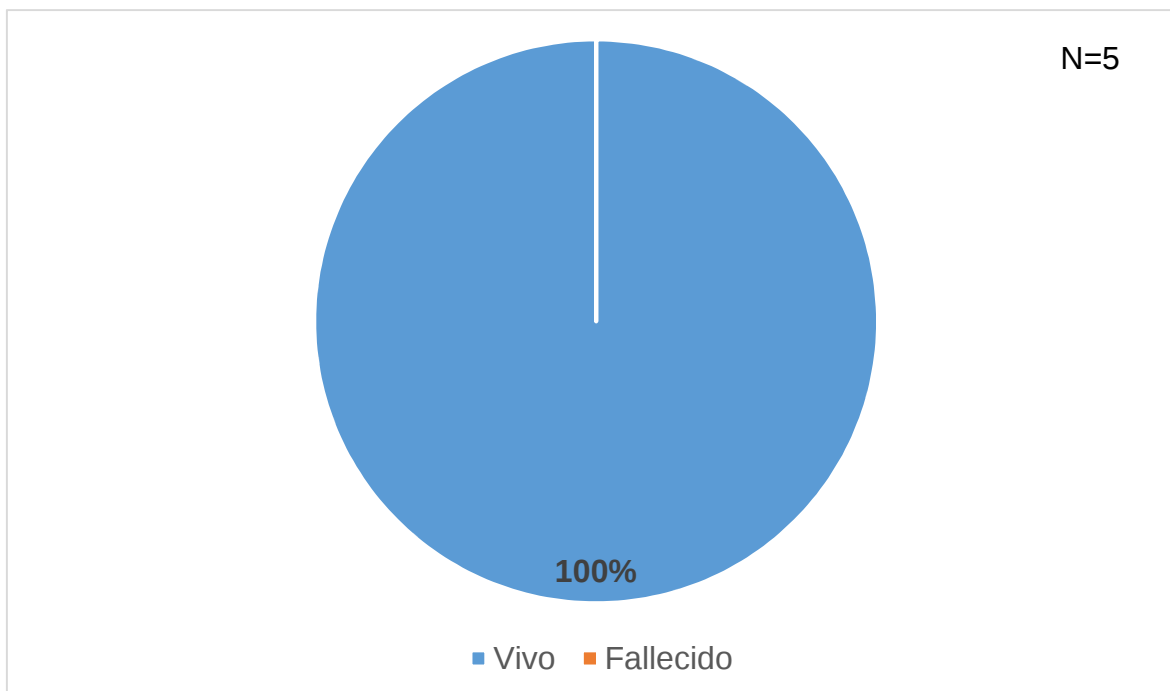


Figura 4. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según letalidad, marzo a junio de 2018.

Discusión

La importancia de la detección de carbapenemasas reside en el riesgo que existe de transmisión de este mecanismo de resistencia que produce falla terapéutica con la mayoría de los antimicrobianos disponibles actualmente.

Del total de pacientes un 75% (3) pertenecían al sexo masculino, comprendidos en la edad de 6 a 12 meses, originarios de comunidades del departamento de Zacapa: Cabañas, Huité y Teculután. Como antecedente presentaban ingresos hospitalarios y tratamientos antibióticos previos en un 75%, lo que indica que en estos pacientes sus patologías podrían estar asociadas a microorganismos nosocomiales y a crear mecanismos de resistencia antibiótica.

A los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se les administró tratamiento antibiótico con ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam y amikacina en un 50% de forma empírica hasta obtener resultados con las pruebas de GeneXpert realizadas, por lo tanto la importancia de la detección de carbapenemasas reside en el riesgo que existe de transmisión de este mecanismo de resistencia que produce falla terapéutica con la mayoría de los antimicrobianos disponibles actualmente. El tratamiento empírico se justifica cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso lo requiera. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento se debe obtener la muestra para realizar el examen microscópico y facilitar la definición del tratamiento (Chinchilla Puente et al. 2013).

De acuerdo con los cultivos obtenidos se aislaron 5 enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas las cuales corresponden a *Klebsiella pneumoniae* en un 80% y *Escherichia coli* 20%, estos hallazgos se asocian a uso de dispositivos invasivos en un 100% y se identificaron con carbapenemasas Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM), en un 100%. La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas, en las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mayor importancia como agentes causantes de infecciones intrahospitalarias debido a que han creado tipos de resistencia bastante altos frente a los antimicrobianos (Rivera et al. 2011). La prevalencia creciente de enterobacterias productoras de carbapenemasas genera un desafío para el tratamiento de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud (Levy et al. 2012).

Se pudo comprobar que la región oriente del país de Guatemala no está exento a este tipo de enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas por lo que se debe tomar las precauciones necesarias para evitar este mecanismo de resistencia, ya que el amplio perfil de resistencia que el gen NDM (Nueva Delhi Metalobetalactamasa) le confiere a la bacteria y limita las opciones terapéuticas contra estos patógenos (Salgado et al. 2015).

Por lo tanto, al obtener los resultados antes mencionados se les administró triple terapia antibiótica a tres pacientes con tigeciclina 75%, polimixina B 75%,

meropenem 75% y Ciprofloxacino 25%. El tratamiento simultáneo con más de un antibiótico se justifica en aquellos casos de infecciones graves o cuando se aísla el agente causal y se trata de prevenir que surja resistencia a infecciones mixtas o cuando el paciente tiene dos patologías por agentes causales diferentes. (Chinchilla Puente et al. 2013). Se ha observado según investigaciones como la terapia combinada con tres antibióticos, en concreto la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem reducían las tasas de mortalidad en comparación con otras opciones (Salgado et al. 2015).

Los pacientes estudiados en un 100% egresaron vivos, de los cuales dos pacientes se trasladaron hacia otros hospitales y dos pacientes egresaron a casa, por lo que se obtuvo una tasa de letalidad del 0%. A nivel mundial según diversos estudios, la letalidad por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 al 68% (Morejón 2012).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias al apoyo y asesoría de las autoridades de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, el Dr. Roberto Pineda y el Hospital Regional de Zacapa.

Bibliografía:

1. Chinchilla Puente, AM; Tomas Barrios, BE; Morales Santizo, RD. 2013. Detección de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC-2 en enterobacterias BLEE+: evaluación fenotípica con confirmación genotípica: estudio descriptivo transversal realizado con enterobacterias aisladas en cultivos obtenidos en el laboratorio nacional de salud durante el año 2012 y de pacientes consultantes de un grupo hospitalario privado de la ciudad capital de Guatemala mayo-agosto 2013 (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC.

p.7-52. Consultado 20 feb. 2018. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9215.pdf

2. Levy, G; Gould, I; Endimiani, A; Ramón, P; Daikos, G; Po-Ren, H; Mehatar, S; Petrikos, G; Casellas, JM; Daciuk, L; Paciel, D; Noveli, A; Saginur, R; Pryluka, D; Medina, J; Savio, E. 2012. Manejo y prevención de las enterobacterias productoras de carbapenemasas. (en línea). Uruguay, SADI; ISC; API; PAHO/WHO; ICAN; MSC; FESCI. p. 1-12. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en <https://www.cocemi.com.uy/docs/KPCmultisociedades2012.pdf>.
3. Morejón García, M. 2012. Carbapenemasas, una amenaza actual (en línea). Revista Cubana de Medicina Interna 11(4):2613-2618. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol11_4_12/05412.pdf.
4. Rivera-Jacinto, M; Rodriguez-Ulloa, C; Huayán-Dávila, G; Mercado-Martínez, P. 2011. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú (en línea). Revista Médica Herediana 22(2):69-75. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/1111>.
5. Salgado, P; Gilsanz, F; Maseda, E. 2015. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (en línea). Revista Española de Quimioterapia 28(Suppl.1):12-15. Consultado 27 mar. 2018. Disponible en <http://seq.es/seq/0214-3429/28/sup1/salgado.pdf>.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA
DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS

ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE

OLGA MARÍA CERÓN MORALES

CHIQUIMULA, GUATEMALA, AGOSTO DE 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA
DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS

Estudio descriptivo transversal sobre la caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos del Hospital Regional de Zacapa, durante los meses de marzo a junio de 2018.

ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE

OLGA MARÍA CERÓN MORALES

CHIQUIMULA, GUATEMALA, AGOSTO DE 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y MICROBIOLÓGICA
DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE

OLGA MARÍA CERÓN MORALES

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUMULA, GUATEMALA, AGOSTO DE 2018

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



RECTOR
M.Sc. Ing. MURPHY OLYMPO PAIZ RECINOS

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	M.Sc. Nery Waldemar Galdámez Cabrera
Representante de Profesores:	M.Sc. José Leonidas Ortega Alvarado
Representante de Profesores:	Lic. Zoot. Mario Roberto Suchini Ramírez
Representante de Graduados:	M.Sc Oscar Augusto Guevara Paz
Representante de Estudiantes:	P.C. Diana Laura Guzmán Moscoso
Representante de Estudiantes:	M.E.P. José Roberto Martínez Lemus
Secretaria:	Licda. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Córdón
Coordinador de Carrera:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente y Revisor:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés
Secretario y Revisor:	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal y Revisor:	M.A. Rory René Vides Alonzo
Vocal y Revisor:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

Chiquimula, 6 de agosto de 2018.

Señores:
Miembros Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala
Chiquimula, Ciudad.

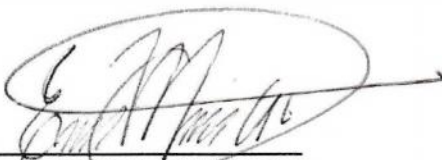
Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **"CARACTERIZACION CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS"**

Como requisito previo a optar el título profesional de Médico y Cirujano, en el Grado Académico de Licenciado.

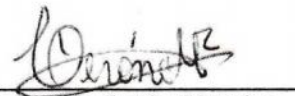
Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

(F) 

Erika Maricela Aguilar Aguirre

200840193

(F) 

Olga María Cerón Morales.

200941175

Chiquimula, 6 de agosto de 2018.

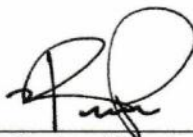
M. Sc. Nery Waldemar Galdámez Cabrera.
Director
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

Respetable director:

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a las estudiantes Erika Maricela Aguilar Aguirre y Olga María Cerón Morales, Carné 200840193 y 200941175 respectivamente, en el trabajo de graduación titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS”**, me dirijo a usted, para informarle que se ha procedido a revisar y orientar las mencionadas sustentantes, sobre el contenido de dicho trabajo.

En este sentido, en el tema desarrollado se realizaron pruebas de GeneXpert a enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, las cuales se realizaron en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa durante los meses de marzo a junio de 2018, dando seguimiento a los casos de los pacientes estudiados ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos; caracterizando aspectos clínicos y epidemiológicos de ellos, por lo tanto, reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para su discusión en el Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, en el grado académico de Licenciado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Roberto C. Pineda G.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL. 15005

Dr. Roberto Carlos Pineda García
Maestría en Pediatría
Colegiado 15,005



Chiquimula, 06 de Agosto del 2018.
Ref. MYCTG-49-2018.

M.Sc. Nery Waldemar Galdámez Cabrera
Director
Centro Universitario de Oriente

Señor Director:

De manera atenta se le informa que las estudiantes ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE carné 200840193 y OLGA MARÍA CERÓN MORALES carné 200941175, han finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación Titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE ADULTOS"**, realizado en el Hospital Regional de Zacapa, el cual fue asesorado por el Dr. Roberto Carlos Pineda, Maestro en Pediatría, colegiado 15,005 quien avala y dictamina favorable en relación al estudio.

Se considera que el Trabajo de Graduación cumple con los requisitos mínimos contemplados en el Normativo de Trabajos de Graduación de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, por tal razón recomiendo su aprobación para autorizar los trámites necesarios para su discusión en el Examen General Público, previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana, en el grado Académico de Licenciada.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente;

Id y Enseñad a Todos"

MSc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Encargado Unidad de Investigación y Trabajos de Graduación
- Carrera de Médico y Cirujano- CUNORI-



"41 AÑOS SIRVIENDO A LA EDUCACIÓN SUPERIOR EN EL NORORIENTE"

Nota: La información y conceptos contenidos en el presente Trabajo es responsabilidad única del autor.

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/-Archivo-
Mdo/

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 06 Agosto del 2018.
Ref. MYCTG-50-2018.

M.Sc. Nery Waldemar Galdámez Cabrera
Director
Centro Universitario de Oriente

Señor Director:

De manera atenta se le informa que las estudiantes ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE carné 200840193 y OLGA MARÍA CERÓN MORALES carné 200941175, han finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación Titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE ADULTOS"**, realizado en el Hospital Regional de Zacapa, el cual fue asesorado por el Dr. Roberto Carlos Pineda, Maestro en Pediatría, colegiado 15,005 quien avala y dictamina favorable en relación al estudio.

Se considera que el Trabajo de Graduación cumple con los requisitos mínimos contemplados en el Normativo de Trabajos de Graduación de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, por tal razón recomiendo su aprobación para autorizar los trámites necesarios para su discusión en el Examen General Público, previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana, en el grado Académico de Licenciada.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente;

"Id y Enseñad a Todos"

Dr. Edwin Danilo Mazariégoz Albanés
-Coordinador - Carrera de Médico y Cirujano-
Centro Universitario de Oriente



"41 AÑOS SIRVIENDO A LA EDUCACIÓN SUPERIOR EN EL NORORIENTE"

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/-Archivo-
Mdo/

D-TG-MyC-095/2018

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuaron las estudiantes **ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE y OLGA MARÍA CERÓN MORALES** titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS”**, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICAS Y CIRUJANAS**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el treinta y uno de julio de dos mil dieciocho.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



M.Sc. Nery Waldemar Galdámez Cabrera
DIRECTOR
CUNORI - USAC



AGRADECIMIENTOS
A DIOS
A NUESTROS PADRES
A NUESTROS HERMANOS

AL COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO Y
DISTINGUIDO CATEDRÁTICO

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

A NUESTROS CATEDRÁTICOS

Por compartir sus conocimientos y ser parte esencial en este triunfo.

A LOS REVISORES DE TESIS

Dr. Carlos Iván Arriola Monasterio

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

Dr. Rory René Vides Alonzo

Ing. Agr. Christian Edwin Sosa Sancé

A NUESTRO ASESOR

Dr. Roberto Carlos Pineda García.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE -CUNORI-

MÉDICOS Y PERSONAL DEL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA Y
HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA

AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ZACAPA

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por ser quien me acompañó en cada una de mis etapas, por haberme dado la sabiduría y la gracia para continuar, por permitirme haber hecho mis mejores amigos en la carrera y por ser mi inspiración a través de su palabra y creación para la realización de este sueño, que hoy se torna realidad.

A MI MADRE: Por ser el mejor regalo que Dios me ha dado, gracias por su amor, comprensión y apoyo incondicional, sin usted yo no hubiera cumplido mi sueño. Gracias por creer en mí en todo tiempo y animarme para continuar cada día.

A MI PAPA: Por haberme enseñado lo valioso de la vida.

A MI HERMANO: Héctor Francisco Aguilar Aguirre por acompañarme en momentos difíciles.

A MIS ABUELOS: por haberme aceptado como su hija, por educarme y enseñarme que lo simple puede ser maravilloso.

A MI COMPAÑERA DE TESIS: Olga María Cerón Morales, gracias por ser parte en este proceso, el cual decidimos llevarlo a cabo juntas, gracias por motivarme hacer grandes cosas cada día, por tu comprensión, por escucharme y por compartir alegrías, tristezas y enojos. Te quiero.

A MI ASESOR: Dr. Roberto Pineda porque es un ejemplo de profesional. Gracias por su paciencia, comprensión y tiempo. Gracias por formar parte de este triunfo.

A MIS AMIGOS: Ileana Trujillo, gracias por todos los momentos vividos, gracias por ser mi mejor amiga, una hermana para mí, por su amistad incondicional y sincera, por acompañarme en cada momento de angustia, de tristeza, por motivarme hacer feliz cada día, gracias por cada momento compartido, los guardare para toda la vida. Gaby Pérez, eres esa persona que Dios puso en mi camino para siempre, eres una persona indispensable en la vida, gracias por haberme acompañado en esta etapa, gracias por tus consejos, por motivarme cada día y por enseñarme a disfrutar de las pequeñas cosas de la vida.

Gracias a todos los amigos que fueron parte de esta etapa: Robert Morataya gracias por ser un amigo para siempre y coincidir en esta vida conmigo, Fernanda Marroquín, Yamileth Molina, Julio Cárdenas, Verónica Cabrera, Diana Laura Guzmán Moscoso, familia Martínez, Daniel Gámez, Jorge Paz, Jazmín Córdón gracias por ser una familia para mí y Brian Fernando Mayorga gracias por acompañarme en momentos de angustia y siempre darme ánimo.

ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por darme la oportunidad de vivir y estar conmigo en cada paso que doy, fortaleciendo mi corazón e iluminando mi mente. Gracias a su infinita bondad, misericordia y amor.

A MI MADRE: Olga América Morales por su apoyo incondicional en todo momento, sus consejos y por la motivación constante que me ha permitido continuar ante momentos difíciles, pero sobre todo por su amor. Todo esto te lo debo a ud.

A MI PADRE: Alfredo Cerón Paiz (QEPD) por ser ejemplo de perseverancia, honestidad y responsabilidad, valores que me infundió durante su vida. Me siento muy honrada y orgullosa de ser su hija.

A MI HERMANO: Luis Cerón por estar conmigo y apoyarme siempre.

A MIS TÍOS: Délfida Cerón Paiz, Ana Cerón y Tairon Humberto Lone por ser como mis segundos padres y estar conmigo en cada momento de mi vida.

A MIS ABUELOS: Mirtala Colindres, Tolentino Morales, Aminta Paiz, Alfredo Cerón Fajardo que en paz descansen, por quererme y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes.

A MI COMPAÑERA DE TESIS: Erika Aguilar, gracias por acompañarme en esta última etapa de la carrera, y compartir conmigo estos momentos de angustia, tristeza y alegría. Esta etapa no hubiera sido lo mismo sin ti.

A MIS AMIGOS: Erika Aguilar, Julio Reyes, Dora Contreras, Sara Rosales, Ana Gutiérrez, Silvia Avila, Luisana Salguero y Vivián Sandoval por demostrarme su amistad sincera e incondicional. Por los buenos y malos momentos vividos y por los que están por venir.

A MI ASESOR: Dr. Roberto Carlos Pineda, por compartir su conocimiento y su tiempo. Gracias por formar parte de este triunfo.

A MIS CATEDRÁTICOS: Dr. Carlos del Cid por su apoyo, paciencia y cariño, por convertirse en una inspiración para mí. Dra. Karina Linares, Dr. Luis Ernesto Son, Dr. Joshua Romero quienes me guiaron en el hermoso mundo de la Pediatría. Además, a la Dra. María José Quijada, Dr. Dulman Pineda, Dr. Mario Gil, Dra. Judith Paiz, Dr. Ángel Chitay, Dra. Grace Icaza, Dr. Cristian Marín, Dr. Eduardo Marroquín gracias por sus enseñanzas, son un ejemplo a seguir.

OLGA MARÍA CERÓN MORALES.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS

Olga M. Cerón⁴, Erika M. Aguilar ⁴, Dr. Roberto C. Pineda ³, Dr. Carlos Arriola², Dr. Edwin D. Mazariegos^{*1y2}
Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo zona 5
Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027.

Resumen

Introducción: La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas. La producción de carbapenemasas constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se realizó GeneXpert a 4 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos a quienes se les aisló 5 enterobacterias productoras de carbapenemasas en el período de marzo a junio de 2018. No se encontraron casos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. **Resultados y discusión:** De los 4 pacientes estudiados 75% pertenecían al sexo masculino, siendo la mayor frecuencia de 6-12 meses y originarios de comunidades de Zacapa. El 100% de los pacientes estuvieron bajo ventilación mecánica, las cepas a estudio fueron aisladas en un 50% en aspirado de tubo orotraqueal en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. El microorganismo que se aisló fue *Klebsiella pneumoniae* en un 80% siendo productora de Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM) en el 100% de los casos. El tratamiento administrado luego de realizar GeneXpert fue triple terapia antibiótica con tigeciclina, en combinación con otros antibióticos de amplio espectro como polimixina B y un carbapenémico. El paciente 4 no recibió tratamiento antibiótico ya que se consideró colonización. Los pacientes estudiados en un 100% egresaron vivos, por lo que se obtuvo una tasa de letalidad del 0%. A nivel mundial según diversos estudios, la letalidad por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 al 68%.

Palabras Clave: Enterobacterias, carbapenemasas, GeneXpert, intensivo, tratamiento.

^{1 y 2} Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI y revisor de Tesis, Dr. Edwin Mazariegos; dr_mazariegos@yahoo.es ² Revisor de Tesis ³ Asesor de tesis ⁴ Investigadoras

**CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL
CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH CARBAPENEMASE
PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE ADMITTED IN THE PEDIATRIC AND
ADULT INTENSIVE CARE UNIT**

Olga M. Cerón⁴, Erika M. Aguilar⁴, Dr. Roberto C. Pineda³, Dr. Carlos Arriola², Dr. Edwin D. Mazariegos^{*1y2}

Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo zona 5
Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027.

Abstract

Introduction: The Enterobacteriaceae family constitutes a large group of gram-negative bacteria. The production of carbapenemases is one of the most important resistance mechanisms. **Materials and methods:** Descriptive transversal study. GeneXpert was realized on 4 patients admitted in the Pediatric Intensive Care Unit isolated to them 5 carbapenemase producing Enterobacteriaceae from March to June 2018. No cases were found in the Adult Intensive Care Unit. **Results and discussion:** Of the 4 patients studied, 75% belonged to the male sex, being the highest frequency 6-12 months and originating from Zacapa communities. 100% of the patients were under mechanical ventilation, the strains under study were isolated by 50% in the orotracheal tube aspirate in the Pediatric Intensive Care Unit. The microorganism that was isolated was *Klebsiella pneumoniae* in 80% being a producer of New Delhi Metallobetalactamase (NDM) in 100% of the cases. The treatment administered after realized GeneXpert was triple antibiotic therapy with tigecycline, in combination with other broad-spectrum antibiotics such as polymyxin B and a carbapenem. Patient 4 did not receive antibiotic treatment because it was considered colonization. The 100% studied patients were discharged alive, so a 0% lethality rate was obtained. Worldwide, according to several studies, carbapenemase producing *Klebsiella Pneumoniae* lethality ranges from 47 to 68%.

Keyword: Enterobacteriaceae, carbapenemase, GeneXpert, intensive, treatment.

^{1 y 2} Coordinator of the Career of Physician and Surgeon, CUNORI and thesis reviewer, Dr. Edwin Mazariegos;

dr_mazariegos@yahoo.es ² Thesis reviewer ³ Thesis Advisor ⁴ Researchers

ÍNDICE

RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	ii
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
a) Antecedentes del problema	1
b) Hallazgos y estudios realizados	3
c) Definición del problema	5
II. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO	7
a) Delimitación teórica	7
b) Delimitación geográfica	7
c) Delimitación institucional	7
d) Delimitación temporal	8
III. OBJETIVOS	9
a) General	9
b) Específicos	9
IV. JUSTIFICACIÓN	10
V. MARCO TEÓRICO	11
CAPÍTULO I: EPIDEMIOLOGÍA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS	11
CAPÍTULO II: ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS ¿FIN DE LA ERA ANTIBIÓTICA?	13
5.1 Generalidades de la resistencia antibiótica	13
5.2 Enterobacterias productoras de carbapenemasas, generalidades y clasificación	14
5.3 Mecanismos de resistencia de las enterobacterias a la carbapenemasa	16
5.4 Detección de carbapenemasas	17
VI. DISEÑO METODOLÓGICO	25
a) Tipo de estudio	25
b) Área de estudio	25

c) Universo o muestra	25
d) Sujeto u objeto de estudio	25
e) Criterios de inclusión	25
f) Criterios de exclusión	26
g) Variables estudiadas	26
h) Operacionalización de variables	26
i) Técnica e instrumentos de recolección de datos	28
j) Procedimiento para la recolección de información	28
k) Plan de análisis	29
l) Procedimiento para garantizar los aspectos éticos de la investigación	29
m) Cronograma	30
n) Recursos	30
a. Humanos	30
b. Físicos	30
c. Financieros	31
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	32
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	46
IX. CONCLUSIONES	50
X. RECOMENDACIONES	51
XI. PROPUESTA	52
XII. BIBLIOGRAFÍA	54
XIII. ANEXOS	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de AMBLER

16

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según sexo, marzo a junio de 2018	32
Gráfica 2.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según edad, marzo a junio de 2018	33
Gráfica 3.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según lugar de procedencia, marzo a junio de 2018	34
Gráfica 4.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según hospitalizaciones previas, marzo a junio de 2018	35
Gráfica 5.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según comorbilidades, marzo a junio de 2018	36

Gráfica 6.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según uso de tratamiento antibiótico previo, marzo a junio de 2018	37
Gráfica 7.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según datos clínicos, marzo a junio de 2018	38
Gráfica 8.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según antibióticos de ingreso, marzo a junio de 2018	39
Gráfica 9.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según sitio de cultivo, marzo a junio de 2018	40
Gráfica 10.	Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según tratamiento antibiótico luego de identificación por GeneXpert Carba R, marzo a junio de 2018	41
Gráfica 11.	Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa de marzo a junio de 2018	42

- Gráfica 12. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según carbapenemasa detectada, de marzo a junio de 2018 43
- Gráfica 13. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según cultivo control, marzo a junio de 2018 44
- Gráfica 14. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según letalidad, marzo a junio de 2018 45

RESUMEN

La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas formando parte de la flora intestinal normal de los seres humanos. En las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mayor importancia como agentes causantes de infecciones intrahospitalarias debido a que han creado tipos de resistencia bastante altos frente a los antimicrobianos. La producción de carbapenemasas constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes, estableciendo un reto para los distintos niveles de atención en salud de todo el país (Rivera-Jacinto et al. 2011).

Este estudio descriptivo transversal se centró en la caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivo pediátrico y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, durante los meses de marzo a junio de 2018.

El microorganismo que se aisló fue *Klebsiella pneumoniae* en un 80% (4) y *Escherichia coli* en un 20% (1) productoras de carbapenemasas Nueva Delhi Metalobetalactamasa en un 100% (5). La tasa de letalidad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 0%.

Se recomienda al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) equipar el laboratorio de microbiología con todos los insumos necesarios para poder implementar la evaluación genotípica como parte del protocolo de detección de carbapenemasas y así poder realizar una detección certera de cada tipo y también garantizar la existencia de antibióticos de amplio espectro en el Hospital Regional de Zacapa con el fin de administrar un tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

Los servicios de cuidados intensivos pediátricos y de adultos constituyen un área de gran atención dentro de los hospitales, porque alberga niños y adultos con distintos factores de riesgo como: inmunosupresión, exposición a dispositivos invasivos como la asistencia respiratoria mecánica, la cateterización vascular, la alimentación parenteral, entre otros; además, de la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos de amplio espectro (Rodríguez et al. 2016).

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas representan la mayor amenaza. Las carbapenemasas son potentes enzimas que inactivan los antibióticos carbapenémicos y en general, a todos los antibióticos betalactámicos. Las consecuencias para el tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias son relevantes, ya que los carbapenem son de las últimas opciones disponibles para bacterias multirresistentes (Velásquez y Lau 2017).

En el 2011, el Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala (LNS) identificó 2 cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas tipo Nueva Deli Metalobetalactamasas (NDM-1), en Guatemala, siendo éste el primer hallazgo en Latinoamérica. Por lo anterior la Organización Panamericana de la Salud (OPS), generó una alerta en donde subraya la importancia de buscar dicho mecanismo de resistencia (Chinchilla et al. 2013).

El estudio consistió en tomar en cuenta todos los cultivos positivos para enterobacterias realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos, realizándose GeneXpert a todas las enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, dichas pruebas se realizaron en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa durante los meses de marzo a junio de 2018, por lo tanto se recibió una capacitación por parte de la Licda. Beatriz Nájera, para el procesamiento de muestras seleccionadas para realizar GeneXpert.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

a) Antecedentes del problema

El exponencial aumento en los últimos años de los microorganismos multirresistentes se ha convertido en un problema de salud pública. En los países desarrollados la menor eficacia de los antibióticos ha contribuido a un aumento en la presión de selección, forzando a la utilización de antimicrobianos más caros y de amplio espectro. Sin embargo, el desafío más grande se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el problema de las enfermedades infecciosas es elevado y los pacientes con infecciones resistentes son incapaces de costearse cualquier antibiótico de segunda línea. La falta de recursos, la higiene, el abastecimiento de agua, los conflictos civiles y un número creciente de personas con inmunodeficiencia por VIH, se han convertido en factores que facilitan la rápida evolución y diseminación de los microorganismos multirresistentes (Salgado et al. 2015).

Los carbapenems (imipenem, ertapenem y doripenem) constituyen con frecuencia el último recurso para tratar infecciones producidas por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) u organismos de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC mediada por plásmidos (pAmpC). Estos patógenos son frecuentemente corresistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos. Estos betalactámicos son cruciales para el manejo de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud. Desafortunadamente, la prevalencia de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas ha aumentado durante los últimos 10 años, comprometiendo seriamente el armamento terapéutico.

Las carbapenemasas clase A de *K. pneumoniae* y las enzimas clase B metalobetalactamasas (tipo VIM e IMP) han sido comunicadas en todo el mundo, siendo endémicas en algunas regiones. Las carbapenemasas clase D del tipo OXA-48 han sido identificadas con más frecuencia en la región Mediterránea y Europa. Recientemente, la MBL-1 fue identificada y se ha diseminado en varios países. La

prevalencia creciente de enterobacterias productoras de carbapenemasas genera un desafío para el tratamiento de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud (Levy et al. 2012).

Cuando Kumarasamy et. al. Publicaron el primer informe epidemiológico sobre la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo Nueva Delhi metalo-Beta-lactamasa-1, (NDM-1) en la India, Pakistán y el Reino Unido, su impacto probablemente fue subestimado, ya que este tipo de bacterias se han diseminado a nivel mundial. En agosto de 2010, los sistemas de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana reportaron la aparición de un mecanismo de resistencia en enterobacterias, la cual se encontraba causando brotes en diferentes hospitales y se relacionaba con el aumento en la morbi-mortalidad intrahospitalaria en India, Pakistán e Inglaterra. Posteriormente este mecanismo también fue encontrado en el resto de Europa, Japón, Australia, Canadá y Estados Unidos. Debido a su origen geográfico este nuevo mecanismo fue denominado. Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM). Este mecanismo no había sido reportado en Latinoamérica; fue hasta el año 2011 que se reporta el primer caso en Guatemala, con el aislamiento de cepas portadoras de la NDM-1, prendiendo las alertas epidemiológicas en este continente (Salgado et al. 2015).

La importancia de la detección de carbapenemasas reside en el riesgo que existe de transmisión de este mecanismo de resistencia que produce falla terapéutica con la mayoría de los antimicrobianos disponibles actualmente. La identificación de éstas en el laboratorio microbiológico debe ser entonces una directriz importante y todas las instituciones que presten servicios de salud deben comprometerse con la detección y reporte de este mecanismo para así lograr medidas de control que eviten una propagación y posibles brotes con resultados desfavorables para los pacientes (Ariza y León 2013).

b) Hallazgos y estudios realizados

La resistencia al carbapenem en *Enterobacteriaceae* había sido un fenómeno insignificante antes del año 2,000. En aquel entonces, la rara ocurrencia de susceptibilidad reducida a carbapenémicos en *Enterobacteriaceae* se atribuía principalmente a una combinación de producción de β -lactamasa de espectro extendido o β -lactamasa AmpC y deficiencia de porinas en la membrana externa. Empezaban a aparecer informes sobre la resistencia a carbapenémicos debido a la producción de carbapenemasas (β -lactamasas capaces de hidrolizar carbapenems), como las metalo- β -lactamasas IMP o tipo VIM, pero la prevalencia de *Enterobacteriaceae* (ECP) productoras de carbapenemasa era extremadamente baja.

Esta imagen cambió cuando *Klebsiella pneumoniae*, que producía carbapenemasas de tipo KPC, apareció a fines de la década de 1990 y se diseminó por todo el mundo en los años 2000, recientemente seguida por la expansión de *Enterobacteriaceae* que produce carbapenemasas de tipo NDM y *K. pneumoniae* que produce carbapenemasas de tipo OXA-48. Estos organismos son casi siempre resistentes a carbapenémicos (Doi y Paterson 2015).

Los carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem, y doripenem) constituyen con frecuencia el último recurso para tratar infecciones producidas por β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) u organismos de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC mediada por plásmidos (pAmpC). Estos patógenos son frecuentemente co-resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos (ATM), estos β -lactámicos son cruciales para el manejo de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud (IACS).

Las carbapenemasas clase A de *K. pneumoniae* (KPCs) y las enzimas clase B metalo- β -lactamasas (MBL) (ej., aquéllas del tipo VIM e IMP) han sido comunicadas en todo el mundo, siendo endémicas en algunas regiones. Las carbapenemasas clase D del tipo OXA-48 han sido identificadas con más frecuencia en la región

Mediterránea y Europa. Recientemente, la MBL-1 New Delhi (NDM-1) fue identificada y se ha diseminado en varios países.

También se realizó una revisión de las referencias provenientes de las publicaciones más relevantes que permitieran identificar otros estudios de valor. Los estudios importantes incluyeron cohortes prospectivas, caso-control y otros estudios descriptivos. Adicionalmente, otras recomendaciones fueron revisadas. Debido a la falta de ensayos aleatorizados y controlados para el tratamiento de infecciones por EPC, muchas de las recomendaciones terapéuticas se basan en la discusión y análisis del nivel de evidencia de cada uno de los artículos, y en la experiencia de los autores del presente consenso. El trabajo fue desarrollado por vía electrónica entre marzo y mayo de 2012. El 19 de mayo se realizó un encuentro presencial de algunos autores en Córdoba (Argentina), en el marco del XII Congreso Argentino de Infectología SADI 2012 (Levy et al. 2012).

La aparición y desarrollo de las betalactamasas comenzó desde el descubrimiento y utilización de los beta-lactámicos; primero las penicilinas en la década de 1940 y posteriormente las cefalosporinas en el año 1960. Estas enzimas inactivadoras de betalactámicos fueron ampliando su espectro; penicilinasas, cefalosporinasas, betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y más recientemente las carbapenemasas (MBL). Son estas últimas el interés de esta revisión, enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) prácticamente el último escalón de tratamiento frente a bacilos gramnegativos multirresistentes.

En la década de 1980 se reportó en Japón en un aislamiento de *Aeromonas hydrophila* la primera carbapenemasas, enzima capaz de generar resistencia a carbapenémicos.

El reporte en 1996 en un hospital de Carolina del Norte de la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KpC), generó preocupación en el mudo científico, un brote en el año 2001 en hospitales de New York y New

Jersey creó una alarma mayor, estas cepas posteriormente se diseminaron por 27 estados norteamericanos e incluso han sido reportadas en múltiples países latinoamericanos; Argentina, Bolivia, Colombia, Venezuela, Uruguay, Brasil, Puerto Rico y también en China, Israel y Francia.

En la primera década del 2000, comenzaron a aparecer reportes de la presencia de carbapenemasas en el Sureste Asiático, Hong Kong y Singapur, incluso en Europa se aísla de una cepa de *Acinetobacter baumannii* la primera variante IMP-2. Por su parte en América aumentaron los reportes de IMP en EE.UU, Canadá, y Brasil (Morejón 2012).

En Guatemala en el año 2013 se realizó un estudio en cepas almacenadas en el Laboratorio Nacional de Salud (LNS) y cepas aisladas de cultivos realizados a pacientes consultantes de los hospitales de un grupo privado en el cual identificaron la presencia de carbapenemasas tipo Nueva Delhi Metalobetalactamasa 1 (NDM-1) y *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa 2 (KPC-2) en *Enterobacterias* *Betalactamasas* de Espectro Extendido (BLEE+). Se realizó detección fenotípica por Kirby Bauer y genotípica por Reacción de Cadena Polimerasa (PCR) de la producción de carbapenemasas tipo KPC y NDM en 118 *enterobacterias* BLEE+, 58 cepas aisladas en pacientes de los Hospitales Privados del Grupo MEDAX y 60 cepas almacenadas en el Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala (LNS). El estudio se realizó en el periodo de junio-agosto del 2013. Las *Enterobacterias* estudiadas, fueron en su mayoría *E. Coli* obtenidas de cultivo de secreción, MBL positivas con presencia de gen BlaNDM-1, siendo BLEE+ no excluyente de Carbapenemasa, ni la presencia de Carbapenemasa excluyente de BLEE+ con cultivo de secreción (Chinchilla et al. 2013).

c) Definición del problema

La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas formando parte de la flora intestinal normal de los seres humanos. En las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mayor importancia como

agentes causantes de infecciones intrahospitalarias debido a que han creado tipos de resistencia bastante altos frente a los antimicrobianos. La producción de carbapenemasas constituye uno de los mecanismos de resistencia más importantes, estableciendo un reto para los distintos niveles de atención en salud de todo el país (Rivera-Jacinto et al. 2011).

En el año 2017, en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos se aislaron 20 cultivos de enterobacterias con sospecha de ser productoras de carbapenemasas, las cuales fueron enviadas al Laboratorio Nacional de Salud para su confirmación, debido a que en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa no se cuenta con los reactivos necesarios para realizar dicha prueba, esto lleva a un retraso aproximado de 14 días (tiempo de entrega de resultados) de la confirmación del tipo de cepa que afecta al paciente para valorar el tratamiento empírico inicial, por lo que el pronóstico se ve afectado. A pesar de que se cuenta con el equipo GeneXpert en el hospital no existe el presupuesto suficiente para invertir en los reactivos necesarios para detectar este mecanismo de resistencia.

Debido a lo planteado anteriormente este estudio permite sentar un precedente para la realización de estudios siguientes y tiene un impacto hospitalario debido a que no se cuenta con investigaciones de este tipo en el Hospital Regional de Zacapa, siendo de vital importancia porque estas bacterias suelen ser resistentes a diferentes grupos de antibacterianos y la diseminación de algunos tipos de carbapenemasas y enterobacterias productoras de estas está ocurriendo con mucha rapidez. Todo esto lleva a la siguiente interrogante:

¿Existen enterobacterias productoras de carbapenemasas en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos del Hospital Regional de Zacapa?

II. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO

a) Delimitación teórica

La presente investigación tiene un fundamento teórico de carácter clínico, epidemiológico y microbiológico, ya que busca describir a pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas, con el fin de identificar el tipo de carbapenemasa producida por las enterobacterias aisladas en los servicios ya descritos.

b) Delimitación geográfica

El estudio se realizó en el municipio de Zacapa, departamento de Zacapa, el cual se encuentra ubicado en la región III (Nor-oriental) de Guatemala. La población pediátrica que consulta el Hospital Regional de Zacapa pertenece tanto al área rural y urbana de Zacapa, generalmente de escasos recursos. La atención brindada en los centros de salud y puestos de salud es deficiente y administran antibióticos indiscriminadamente, por lo que el hospital es un apoyo a la población de la región oriental del país.

Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos padecen patologías adquiridas, congénitas y nosocomiales, siendo vulnerables a adquirir microorganismos que extienden su estadía en dichos servicios, ya que están expuestos a factores de riesgo como la colocación de dispositivos invasivos.

c) Delimitación institucional

El estudio se realizó en el Hospital Regional de Zacapa, inaugurado el 6 de marzo de 1959. Por encontrarse en una posición geográficamente estratégica, en la actualidad el hospital brinda atención médica a pacientes de la región nororiental del país, así como de los países vecinos Honduras y El Salvador. Con el pasar de los años se ha incrementado la atención de pacientes en la emergencia, consulta externa y encamamiento. Cuenta con dos unidades de cuidados intensivos,

pediátrica y de adultos, las cuales cuentan con el equipo esencial para el tratamiento de pacientes críticos.

La unidad de cuidados intensivos pediátricos cuenta con un espacio destinado a pacientes críticos en edad neonatal (0 a 28 días) y otro espacio para pacientes en edad pediátrica comprendida desde el mes de vida hasta los 12 años. En cada uno de estos espacios un médico pediatra cumple la función de jefe del servicio en horario de 8:00 am a 12:00 pm de lunes a viernes y un médico pediatra que cubre el horario de 12:00 am a 4:00 pm, seis pediatras turnistas y un pediatra con subespecialidad en infectología. El personal paramédico está conformado por tres enfermeras profesionales (una en el área pediátrica y dos en el área neonatal), diez auxiliares de enfermería las cuales cumplen un rol rotativo cada ocho horas y siete personas que fungen como terapistas respiratorios en roles rotativos. Los instrumentos con los que cuenta son: ventiladores mecánicos, monitores cardíacos, aparato para rayos x portátil, tomas de oxígeno, sondas urinarias, nasogástricas y de aspiración, catéteres umbilicales y centrales, glucómetros, bolsas de mascarilla autoinflable, módulos térmicos, cunas y bombas de infusión.

La unidad de cuidados intensivos de adultos cuenta con un espacio para 4 camas. Un médico internista cumple la función de jefe del servicio en horario de 8:00 am a 16:00 horas, 6 médicos turnistas y dos médicos con subespecialidad en infectología. El personal paramédico está conformado por una enfermera profesional y ocho auxiliares de enfermería las cuales cumplen un rol rotativo cada ocho horas y una persona que funge como terapeuta respiratorio. Los instrumentos con los que cuenta son: ventiladores mecánicos, monitores cardíacos, tomas de oxígeno, sondas urinarias, nasogástricas y de aspiración, catéteres centrales, glucómetros, bolsas de mascarilla autoinflable, bombas de infusión y un desfibrilador.

d) Delimitación temporal

La presente investigación se realizó en el periodo de marzo a junio de 2018.

III. OBJETIVOS

a) General:

Caracterizar clínica-epidemiológica y microbiológicamente a pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa.

b) Específicos:

1. Caracterizar el perfil epidemiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.
2. Caracterizar el perfil clínico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.
3. Caracterizar el perfil microbiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.

IV. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas están emergiendo como un importante desafío en los establecimientos de salud, tanto para su detección en el laboratorio como para el tratamiento del paciente por su resistencia a casi todos los antibióticos disponibles. Las implicaciones clínicas son relevantes, porque en los pacientes infectados por estas cepas productoras de carbapenemasas, se observan fallos clínicos y microbiológicos frecuentes. La letalidad por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, por ejemplo, oscila entre el 47 y el 68%, según diversos estudios (Goren et al. 2010).

Guatemala cuenta con pocos estudios realizados sobre la identificación de carbapenemasas en enterobacterias y debido a que en el año 2017 hubo 20 aislamientos que reportaron estas bacterias en el Hospital Regional de Zacapa se han encendido alertas en el departamento de Infectología sobre las conductas a tomar frente a esta situación. Sin embargo, su accionar se encuentra limitado a pesar de que cuenta con el equipo necesario para realizar GeneXpert a bacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, no cuenta con el presupuesto necesario para adquirir reactivos y realizar esta prueba, enviándose al Laboratorio Nacional de Salud todos los aislamientos sospechosos; contando con un resultado en aproximadamente 14 días, tiempo en el que el paciente, si es que continúa con vida, permanece en espera de la confirmación de la cepa bacteriana que lo afecta.

Con esta investigación se pretende sentar un precedente en la región oriental del país, que nos permita dar a conocer que las enterobacterias productoras de carbapenemasas no son un problema ajeno a nuestra realidad y como la falta de su diagnóstico ha tenido consecuencias mortales.

V. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: EPIDEMIOLOGÍA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

La máxima frecuencia de infecciones nosocomiales se origina en hospitales de las regiones del Mediterráneo Oriental y de Asia Suroriental (11.8% y 10.0% respectivamente), con una prevalencia de 7.7 y de 9.0% respectivamente, en las regiones de Europa y del Pacífico Occidental. A nivel mundial han surgido a lo largo de los años microorganismos resistentes a los distintos antimicrobianos, las enfermedades infecciosas, que se pensaba se habían controlado, continúan siendo un desafío en consecuencia directa al uso y abuso de antibióticos entre otros factores.

En un estudio de la OMS se ha demostrado también que la máxima prevalencia de infecciones nosocomiales ocurre en unidades de cuidados intensivos, en pabellones quirúrgicos y ortopédicos de atención de infecciones agudas. Las tasas de prevalencia de infecciones son mayores en pacientes con mayor vulnerabilidad por causa de edad avanzada, enfermedad subyacente o quimioterapia, donde el uso de antibióticos de amplio espectro tiene un fuerte impacto sobre la flora de los pacientes asistidos. Es así que estos patógenos son causales de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, pero, en muchos casos luego, han tenido una rápida propagación a nivel de la comunidad (López 2013).

Klebsiella pneumoniae carbapenemasa es una clase de β -lactamasa que tiene la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa fue inicialmente informado de una cepa de *Klebsiella pneumoniae* aislada en el norte de Carolina en 1996. En 1997, *Klebsiella pneumoniae* productor de KPC apareció en algunos hospitales en la ciudad de Nueva York y continuó propagándose. En un estudio de vigilancia en toda la ciudad de Nueva York realizado en 2006, el 38% de los aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* produjeron *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, haciendo de esto

una epidemia verdaderamente preocupante. *Klebsiella Pneumoniae* productora de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa se ha extendido a lo largo de los Estados Unidos, pero no uniformemente, con las regiones del censo oriental, mostrando mayor prevalencia en las regiones occidentales y meridionales. Producción de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa parece ser especialmente endémica en el medio Atlántico, regiones del medio oeste, así como en Florida y Puerto Rico.

Los otros países muy afectados por este organismo incluyen a Grecia e Italia, en Grecia, un brote hospitalario fue detectado en 2007, y se produjo una epidemia en todo el país. Se registró una tasa de resistencia al carbapenem del 60,5% en 2012 para *Klebsiella pneumoniae* en Grecia. Mientras que *Klebsiella pneumoniae* productor de KPC representa la mayoría de esto, *Klebsiella pneumoniae* produce metalo- β -lactamasa de tipo VIM también es endémica en Grecia. Italia también ahora tiene una alta tasa de resistencia a carbapenem entre *K. pneumoniae*, también han informado desde China, Brasil y Colombia.

Nueva Delhi metalo- β -lactamasa es una clase B β -lactamasa y es capaz de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenems, pero a diferencia de KPC, no hidroliza aztreonam. Nueva Delhi productora de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* se identificaron por primera vez en un paciente indio que reside en Suecia que tuvo hospitalización por infecciones de heridas en Nueva Delhi antes de regresar a Suecia a principios de 2008. Pronto se informó que las Enterobacteriaceae productoras de Nueva Delhi estaban presentes en hospitales indios desde 2006. En un estudio donde se recolectaron aislamientos clínicos de Enterobacteriaceae de tres hospitales indios en 2010, la prevalencia de NDM fue del 5.2%. En Pakistán, la prevalencia fue 18.5% reportado para Enterobacteriaceae productoras de NDM entre muestras de heces recolectadas en dos hospitales en 2010.

Oxacilinas (OXA) y es un grupo diverso de β -lactamasas clasificadas en la clase D. Algunas de las lactamasas β de OXA adicionalmente tienen la capacidad de hidrolizar carbapenems. OXA-48 se encontró por primera vez en una cepa de

Klebsiella pneumoniae aislada en Turquía en 2001. Su producción media resistencia a penicilinas y carbapenémicos (especialmente imipenem). Sin embargo, su prevalencia no se ha estimado, principalmente debido a la dificultad para detectar aislamientos productores de OXA-48, que podría presentarse con niveles variables de resistencia a carbapenem y pueden permanecer susceptibles a las cefalosporinas. Se mantienen extremadamente raro en los Estados Unidos, pero casos importados han sido reportados (Doi y Paterson 2015).

CAPÍTULO II: ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS ¿FIN DE LA ERA ANTIBIÓTICA?

5.1 Generalidades de la resistencia antibiótica

El uso de los agentes antimicrobianos en la terapéutica de las enfermedades infecciosas ha constituido un acontecimiento sin precedentes, porque la curación y control de las infecciones permitió modificar favorablemente el panorama de la morbilidad y mortalidad de niños y adultos, en el que estas afecciones ocupan el primer lugar entre las causas de muerte. El desarrollo alcanzado por la microbiología ha permitido identificar otros tipos de microorganismos e infecciones, por lo que se hace necesario el uso de nuevos fármacos para su tratamiento (Cordiés et al. 1998).

La resistencia bacteriana representa en la actualidad un importante problema de salud pública mundial, el cual afecta los perfiles de morbimortalidad de las poblaciones y la viabilidad y eficacia de los tratamientos. Este problema requiere la adopción de sistemas de control y vigilancia eficaces, en el que intervengan todos los actores del cuidado de la salud (Gutiérrez 2015).

La aparición de infecciones intrahospitalarias y adquiridas en comunidad provocadas por bacterias multirresistentes es cada día más frecuente, aumentando la posibilidad de diseminarse a áreas de mayor resistencia bacteriana hacia otras de menor resistencia, debido a fallas en las medidas de salud pública para su control. Para el control necesario se requiere de aportar información al sistema de vigilancia y control, presentando la descripción de los microorganismos aislados,

susceptibilidad, resistencia y respuesta intermedia a diferentes antibióticos en pruebas *in vitro* (Gutiérrez 2015).

Las bacterias multirresistentes ocasionan baja susceptibilidad a respuestas terapéuticas antibacterianas empleadas, siendo directamente responsables de fracasos terapéuticos, incremento de índices de estadía hospitalaria, incremento de los costos, de la morbilidad y mortalidad (Gutiérrez 2015).

5.2 Enterobacterias productoras de carbapenemasas, generalidades y clasificación

La resistencia a antibióticos, sobre todo la resistencia combinada a múltiples familias es una prioridad de primer orden para los enfermos, la comunidad, los profesionales sanitarios y la salud pública. En los últimos años la resistencia antibiótica ha aumentado hasta convertirse en una emergencia sanitaria según todas las agencias internacionales de salud.

Las enterobacterias son una de las bacterianas que presentan con mayor frecuencia resistencia a múltiples antibióticos. El principal mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos en enterobacterias es el enzimático, debido a la producción de betalactamasas. Las betalactamasas que por su perfil hidrolítico y prevalencia han tenido una mayor relevancia clínica en la primera década del siglo XXI son las que generan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las betalactamasas del tipo AmpC en ambos casos los antibióticos carbapenémicos, como son imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem mantiene su actividad (Oteo et al. 2014).

Sin embargo, durante los últimos años se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias productoras de enzimas que confieren resistencia a todos los antibióticos betalactámicos incluyendo los antibióticos carbapenémicos, lo cual limita de manera importante el arsenal terapéutico frente a estas bacterias.

La continua descripción de nuevas betalactamasas ha creado problemas en su clasificación y nomenclatura. Actualmente se conocen más de 890 enzimas.

Bush en el año 1989 propuso una clasificación basada en la actividad enzimática o afinidad de las enzimas por diferentes sustratos y su sensibilidad a la acción inhibidora por el ácido clavulánico. Esta clasificación fue revisada en 1995 por Bush, Jacoby y Medeiros y actualizada en 2010 por Bush y Jacoby. Por otro lado, Ambler en 1980 propuso una clasificación en función de los mecanismos de interacción enzima-sustrato y la secuencia de aminoácidos de las betalactamasas en la que distinguen cuatro clases de enzimas designados como A, B, C y D. Tanto la clasificación de Bush y Jacoby como la de Ambler están correlacionadas.

De entre todas las betalactamasas descritas hasta el momento, caben destacar por su interés e implicaciones clínicas las siguientes: 1) Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA). 2) Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br: enzimas tipo TEM y SHV). 3) Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX). 4) Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM y OXA) (Navarro et al. 2011).

Estas enzimas denominadas genéricamente carbapenemasas pertenecen en su mayoría a 3 clases, según la clasificación molecular de Ambler:

- a) Clase A, principalmente enzimas del tipo KPC.
- b) Clase B, metalobetalactamasas (MBL) dependientes de cinc, principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM.
- c) Clase D, serincarbapenemasas (principalmente OXA-48)

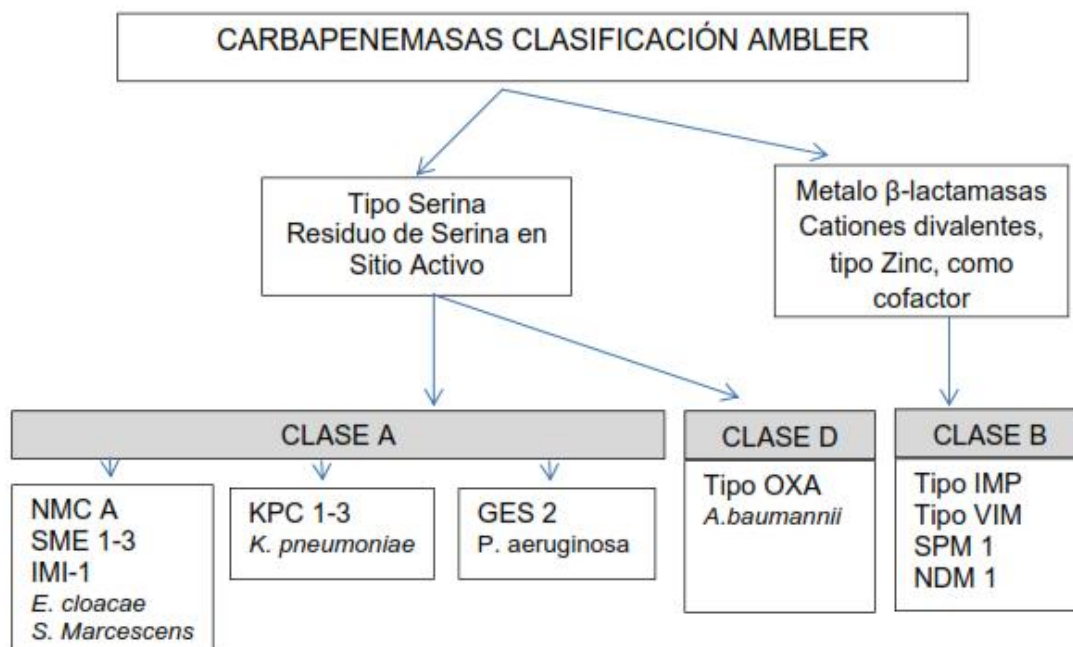


Figura 1. Clasificación de AMBLER (Bush et al. 1995)

5.3 Mecanismos de resistencia de las enterobacterias a la carbapenemasa

Las enterobacterias son una familia de bacterias gram negativa que tiene la facilidad de poder adquirir material genético a través de la transferencia horizontal de genes, mediada principalmente por plásmidos y trasposones (Goren et al. 2010).

Desde el año 2000, se ha reportado la propagación mundial de aislados de enterobacterias adquiridas en la comunidad (*E. coli*) que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) capaces de hidrolizar todas las cefalosporinas, excepto carbapenémicos, los cuales se han convertido en los fármacos antimicrobianos de última línea. Estos agentes son cruciales para la prevención y el tratamiento de infecciones nosocomiales que ponen en peligro la vida. Sin embargo, en la última década, el incremento de las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial, no solo debido a las escasas opciones terapéuticas para poder tratarlas sino porque pueden llegar a incrementar 2 a 3 veces la mortalidad asociada a la infección, y elevar el costo entre 20 y 200% reflejado en un aumento

en la estancia hospitalaria y uso de servicios médico-quirúrgicos (Miriagou et al. 2010).

Algunos de los mecanismos de resistencia que utilizan las enterobacterias productoras de carbapenemasas son los que se enumeran a continuación:

1. Disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa
2. Aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de bombas de eflujo
3. Modificación del sitio blanco
4. Betalactamasas involucradas en la resistencia a carbapenémicos
 - a) Betalactamasa tipo AmpC
 - b) Betalactamasas tipo carbapenemasas (Suarez et al. 2006).

Poco se conoce sobre las eventuales consecuencias clínicas y epidemiológicas de las enterobacterias resistentes a las carbapenemasas mediante la presencia de cefalosporinasas (cromosómicas y plasmídicas) o betalactamasas de espectro extendido BLEE asociadas a una disminución cuantitativa o cualitativa de proteínas transmembranas (porinas), mientras que la resistencia por carbapenemasas ha sido reportada en el mundo entero, y sus consecuencias deletéreas en la terapia antiinfecciosa bien documentadas (Velásquez et al. 2013).

5.4 Detección de carbapenemasas

Para la detección de carbapenemasas en cepas bacterianas, se pueden utilizar métodos tanto fenotípicos como genotípicos. Si bien las técnicas moleculares son consideradas los métodos de referencia para confirmar la presencia de los genes de las diferentes carbapenemasas, estas técnicas no suelen estar disponibles en el contexto de la práctica clínica habitual. Por tal motivo se han propuesto diversos ensayos genotípicos para detectar presuntivamente la presencia de

carbapenemasas en aislamientos clínicos (Queenan y Bush 2007)(Bush et al. 1995).

No se recomiendan los métodos microbiológicos para confirmación de actividad enzimática (carbapenemasa) en enterobacterias debido a que tienen baja especificidad (falsos positivos debidos a otras enzimas no verdaderas carbapenemasas) (López 2013).

A continuación, se mencionan diversos tipos fenotípicos y genotípicos de detección de carbapenemasas haciendo énfasis en los más usados.

5.4.1 Métodos fenotípicos

Podemos dividirlos en pruebas de sensibilidad y ensayos fenotípicos propiamente dichos:

5.4.1.1 Pruebas de sensibilidad

a) Concentración inhibitoria mínima

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de un agente antimicrobiano es la mínima concentración de agente antimicrobiano que inhibe la multiplicación y producción de un crecimiento visible de una cepa bacteriana dada en el sistema de prueba. Se determina la concentración en el laboratorio incubando una cantidad conocida de bacterias con diluciones definidas del agente antimicrobiano. Utilizando los criterios de interpretación del Standards for Antimicrobial Susceptibility Test (NCCLS) los resultados son interpretados como susceptible, intermedios o resistentes. Las pruebas de la CIM pueden ser realizadas usando como medio de cultivo la microdilución en caldo o agar, siendo en el caldo el método más utilizado en los laboratorios clínicos (Cantón 2010).

En el método de dilución en agar se incorpora el antimicrobiano a evaluar a un medio con agar. El antimicrobiano se añade cuando el medio aún está fundido. Para lograr el rango de dilución deseado se prepara una serie de placas, cada una con

una determinada concentración de antimicrobiano. Las placas se inoculan con un replicador una vez que se haya solidificado el medio de cultivo. El número de placas de cada concentración a preparar vendrá dado por el número de microorganismos que se vaya a estudiar, teniendo en cuenta que la mayoría de los replicadores permiten inocular entre 32 y 36 organismos.

El caldo Mueller-Hinton (MH) es preparado de una base deshidratada, el pH debe estar entre 7.2 y 7.4 a temperatura ambiente. No deben añadirse cationes suplementarios. Puede ser suplementado con 5% de sangre de cordero defibrinada o sangre de caballo lisada en el caso de *Streptococcus pneumoniae*. Las ventajas de las pruebas de dilución en agar incluyen la reproducibilidad de los resultados y el crecimiento satisfactorio de la mayoría de los organismos no fastidiosos; sin embargo, sus ventajas incluyen el trabajo requerido para preparar las placas de dilución en agar y su relativamente corto tiempo de almacenamiento. Generalmente las pruebas de dilución en agar no se realizan en laboratorios clínicos de rutina, pero pueden ser ideales para laboratorios regionales de referencia o laboratorios de investigación que pueden analizar un gran número de cepas (Tsakris et al. 2010).

b) Método de difusión por discos

Este es un método cualitativo, que se caracteriza por ser fácilmente estandarizable y que está indicado para microorganismos no exigentes de crecimiento rápido. Partiendo de una muestra clínica siempre se debe realizar un cultivo puro para poder comenzar el estudio de la sensibilidad antibiótica. Para esto se utiliza la técnica de aislamiento en placas que contengan un medio adecuado para la cepa en estudio (al cual además se le deben otorgar las condiciones atmosféricas específicas de esa cepa). El antibiograma por difusión de disco basado en el trabajo de Bauer, Kirby y colaboradores, es uno de los métodos que el NCCLS recomienda para la determinación de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos (Ortez 2009).

El antibiograma se encuentra indicado en las siguientes situaciones:

- Se aísla una bacteria responsable de un proceso infeccioso y no puede predecirse su sensibilidad, especialmente si se sabe que este tipo de bacteria puede presentar resistencia a los antimicrobianos más habituales.
- En estudios epidemiológicos, aunque hasta el momento no se halla descrito mecanismos de resistencia para dicho organismo.
- Cuando a pesar de conocerse la sensibilidad del germen a drogas altamente efectivas, el paciente o puede recibir dicha medicación (sensibilidad de *S. pyogenes* a eritromicina en pacientes alérgicos a la penicilina).
- En el estudio de nuevos antibióticos (Ortez et al. 2009).

Fundamento: El método de disco difusión consiste en depositar en la superficie de una placa de agar MH previamente inoculada con el microorganismo, discos de papel de filtro impregnados con los diferentes antibióticos. Tan pronto el disco impregnado en antibiótico se pone en contacto con la superficie húmeda del agar, el filtro absorbe agua y el antibiótico difunde por el agar, formándose un gradiente de concentración. Transcurridas 18 a 24 horas de incubación, los discos pueden o no aparecer rodeados por una zona de inhibición de crecimiento bacteriano (Ortez 2009).

5.4.1.2 Ensayo fenotípico

Para la detección fenotípica de las carbapenemasas se debe tener en cuenta el perfil hidrolítico general que confiere cada una de sus clases y de manera específica cada una de las enzimas incluidas en estas clases, la posible inhibición por los diferentes inhibidores de betalactamasas, la epidemiología local y la identidad del microorganismo en el que se pretende detectar o inferir la producción de esas enzimas (Morosini et al. 2012).

- **Método de Hodge modificado**

Para aplicar este método a continuación se describe de forma breve los pasos.

1. Hisopar una placa de agar MH de 4mm de espesor con un inóculo de 0.5 McFarland (MF) de la cepa a estudio.

2. Colocar una azada bien cargada del microorganismo problema desde ambos bordes de la placa hasta el centro de la misma en línea recta.
3. Deja reposar 15 minutos a temperatura ambiente.
4. Colocar el disco de meropenem en el centro de la placa.
5. Incubar en estufa a 35°C hasta el día siguiente.
6. Una deformación del halo de inhibición se interpreta como un ensayo positivo (el microorganismo produce la enzima que degrada el antibiótico, permitiendo que la cepa pueda desarrollar) (Ocampo et al. 2015).

- **Método de Kirby-Bauer**

El método Kirby-Bauer (método de difusión en agar) es empleado para determinar la sensibilidad de un agente microbiano frente a un antibiótico o quimioterápico. Este método comprende lo que se denomina un antibiograma o prueba de susceptibilidad bacteriana frente a drogas específicas, en donde únicamente se colocan los antibióticos o drogas necesarios para evaluar el mecanismo a estudio.

Sobre la superficie de una placa de agar Müller-Hinton (medio de cultivo rico, diseñado especialmente para hacer ensayos de sensibilidad) se inocula una cantidad estandarizada de bacterias, sembrándolas de forma pareja para obtener después de la inoculación un “césped” bacteriano. A continuación, se colocan discos de papel de filtro impregnados con concentraciones conocidas de los diferentes antibióticos. La elección de los antibióticos a probar depende del mecanismo de resistencia a estudio. El antibiótico difundirá desde el papel filtro al agar de forma radial. Se incuba la placa durante 18-24 horas a 37°C (respetar este parámetro; porque temperaturas menores pueden disminuir la velocidad del crecimiento del germen y la difusión del antibiótico, dando halos irregulares difíciles de medir), y luego se miden los halos de inhibición de desarrollo, interpretándose de acuerdo a tablas confeccionadas previamente los resultados se expresan como: *Sensible (S)*, *Intermedio o Moderadamente sensible (I)* y *Resistente (R)* (Wikipedia 2016).

5.4.2 Método genotípico

5.4.2.1 Reacción en cadena de polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa es una reacción enzimática *in vitro* que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco es copiada fielmente. Para ello, la reacción aprovecha la actividad de la enzima ADN polimerasa que tiene la capacidad de sintetizar naturalmente el ADN en las células.

En la reacción, si usamos como sustrato ADN genómico, entonces típicamente hablamos de una PCR, pero si usamos ADN complementario (ADNc) proveniente del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) se le conoce como RT-PCR (*Reverse Transcription-PCR*, por sus siglas en inglés). Esta conversión se logra mediante una reacción conocida como transcripción reversa y controlada por la enzima transcriptasa reversa, capaz de convertir el ARNm en una molécula de ADNc. Este método fue copiado de los retro virus que usan una transcriptasa reversa para convertir su genoma de ARN a ADN duplicarse en millones de partículas virales. El ADNc se utiliza cuando se analiza la expresión del ARN, de algún gen de interés (Tamay et al. 2013).

Los elementos importantes en la reacción son el templado o molde (ADN o ADNc), la enzima, los oligonucleótidos o primers, los desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTPs: adenosina, timina, citocina y guanina), el ión (Mg^{+}), una solución amortiguadora o buffer y H_2O . Todos estos elementos interactúan en tres etapas principales de las que se compone la PCR: desnaturalización, hibridación y extensión.

Los equipos en donde se realiza la reacción son llamados termocicladores, los cuales están diseñados para establecer un sistema homogéneo en donde las condiciones de temperatura y tiempo necesarios no se modifiquen en cada uno de los ciclos. Al final de la reacción, para corroborar si se amplificó la secuencia blanco de interés, los productos de la PCR o también llamados amplicones son analizados en geles de agarosa para confirmar si la reacción fue exitosa (Tamay et al. 2013).

5.4.2.2 PCR en tiempo real

Los primeros que sentaron las bases para desarrollar la PCR en tiempo real fueron Higuchi y colaboradores, en 1992, al videograbar en tiempo real la incorporación de bromuro de etidio al ADN durante cada ciclo de la PCR realizada bajo luz UV. Desde entonces, el objetivo de la PCR en tiempo real ha sido detectar y cuantificar las secuencias específicas de ácidos nucleicos mediante el uso de reporteros fluorescentes en la reacción.

El principio de la técnica se basa en la PCR punto final, sólo que la forma en cómo se detectan y analizan los productos de la amplificación es diferente. El término en tiempo real se refiere a que la detección de los productos amplificados sucede en cada ciclo de la reacción. Por su parte, el término cuantitativo hace referencia a que es posible cuantificar la cantidad de ADN en la muestra, a diferencia de la PCR punto final en donde no es posible detectar en tiempo real ni cuantificar la secuencia blanco.

Precisamente, estas últimas dos características representan grandes ventajas de la PCR en tiempo real, ya que el producto de amplificación es monitoreado conforme transcurre la reacción sin que haya la necesidad de que sea manipulado en un gel de agarosa para conocer si la reacción fue exitosa como sucede en la PCR punto final. La nomenclatura que se usa también es diferente, si se utiliza ADN genómico entonces se habla de una qPCR (*quantitative PCR*), si por lo contrario, primero se obtiene ADNc y luego se hace la PCR se refiere a una RT-qPCR (Tamay et al. 2013).

a) GeneXpert Carba-R

En el año 2004, Cepheid comenzó a comercializar la plataforma de método GeneXpert, sistema que simplifica la ejecución del método molecular porque integra y automatiza la totalidad de los tres procesos de preparación de las muestras, amplificación del ADN y detección de las carbapenemasas más comunes (KPC, NDM, VIM IMP, OXA-48) que son necesario para el método molecular en tiempo real mediante PCR. En la actualidad el método es el único de su tipo que emplea un cartucho en el que están contenidos todos los elementos necesarios para la

reacción, incluidos los reactivos liofilizados, amortiguadores líquidos y soluciones de lavado. El proceso de detección y caracterización se realiza en tiempo real con un dispositivo láser de seis colores (PAHO 2010).

Xpert Carba-R puede detectar y diferenciar las familias de genes de carbapenemasas más prevalentes en solo 48 minutos. La detección y diferenciación de pacientes de alto riesgo con Xpert Carba-R puede alertar rápidamente de la presencia de secuencias genéticas asociadas con la no susceptibilidad de carbapenemasas en bacterias gram negativas, incluidas *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (Cepheid 2017).

- **Preparación del test Xpert Carba-R**

1. Preparar una solución entre 0.10 y 0.15 Mcfarland de la colonia a analizar con agua grado molecular.
2. Mezclar bien y transferir con una pipeta estéril 1 ml de la solución al frasco de reactivo del kit Carba-R.
3. Cerrar la tapa del frasco de reactivo para muestras y agitar el frasco en un mezclador vórtex a alta velocidad durante 10 segundos.
4. La concentración final será aproximada de 7.5×10^6 UFC/mL, si el Mcfarland utilizado fue de 0.15.
5. Abrir la tapa del cartucho. Utilizando la pipeta de transferencia suministrada, aspirar el reactivo para muestras hasta la marca de la pipeta (que es aproximadamente de 1.7 ml) y, a continuación, transferir el material al interior de la cámara de muestras del cartucho Xpert Carba-R.
6. La muestra restante en el frasco de reactivo para muestras puede conservarse a 2-28°C durante un máximo de 4 días desde el día que es preparada la solución, en caso de que sea necesario repetir la prueba.

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

a) Tipo de estudio

Investigación descriptivo transversal

b) Área de estudio

Unidad de cuidados intensivos pediátricos y adultos del Hospital Regional de Zacapa.

c) Universo o muestra

Se tomaron en cuenta todos los cultivos realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos positivos para enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, a los cuales se realizó GeneXpert. En base a la totalidad de casos identificados en el año 2017 (20 casos), se estima que 5 casos constituyen una muestra significativa para el estudio, sin embargo, se procesaron todas las muestras que se identificaron durante el trabajo de campo de esta investigación.

d) Sujeto u objeto de estudio

Los cultivos positivos para enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátrico y de adultos.

e) Criterios de inclusión:

- Pacientes con cultivos positivos para enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos de marzo a junio de 2018.
- Pacientes con cultivos de origen: sanguíneo, urinario, secreción de aspirado orotraqueal, heces y líquido cefalorraquídeo.

f) Criterios de exclusión:

- Pacientes con cultivos que no fueron realizados dentro del tiempo de revisión.
- Pacientes con cultivos realizados fuera del servicio de la unidad de cuidados intensivos Pediátricos y de adultos.
- Pacientes con cultivos que no presenten antibiograma que incluyan carbapenémicos para el germen aislado.
- Pacientes con cultivos positivos para bacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas que pertenezcan a otra familia de bacterias.

g) Variables estudiadas:

- Perfil microbiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Perfil epidemiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Perfil clínico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas.

h) Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Perfil epidemiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas	Modo de ocurrencia natural de las enfermedades en una comunidad en función de la estructura epidemiológica de la misma.	*Edad	Cuantitativa	Ordinal
		*Género *Procedencia	Cualitativa	Nominal

Perfil clínico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas	Conjunto de características que se asocian a una enfermedad específica causantes de enfermedades	*Estado mental alterado *Edema *Piel marmórea *Extremidades frías *Pulsos periféricos no palpables. *Dispositivos invasivos *Hospitalizaciones previas *Aminas vasoactivas *Ventilación mecánica *Comorbilidades *Tratamiento *Tasa de letalidad *Condición del paciente al egreso	Cualitativa	Nominal
		*Fiebre Hipotermia *Taquicardia *Taquipnea *Hiperglicemia	Cualitativa	Ordinal

		*Leucocitosis ó leucopenia *Llenado capilar >2 segundos		
Perfil microbiológico de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas	Es una variedad o conjunto de aspectos encargado del estudio y análisis de los microorganismos especialmente de patógenos como entre bacterias, virus y hongos.	*Cultivos positivos para enterobacterias *Sitio de cultivo *Microorganism o asilado *Tipo de carbapenemasa identificada	Cualitativa	Nominal

Fuente: Elaboración propia.

i) Técnica e instrumentos de recolección de datos

Se utilizaron boletas de recolección de datos para adquirir información de los pacientes y antibiogramas del sector de microbiología, la boleta está dividida en tres series: ***Perfil epidemiológico:** número de boleta, número de registro médico, fecha de ingreso, género, servicio de ingreso, edad, procedencia, fecha de nacimiento, hospitalizaciones previas, fecha de egreso. ***Perfil clínico:** uso de dispositivos invasivos, uso de aminos vasoactivos, uso de ventilación mecánica, signos clínicos, comorbilidades, cobertura antibiótica de paciente con cultivo positivo, condición del paciente al egreso, tasa de letalidad. ***Perfil microbiológico:** Sitio de cultivo, microorganismo aislado, carbapenemasa identificada, cultivo control del paciente.

j) Procedimiento para la recolección de información

Se solicitaron permisos en el área de estudio, primero en el Hospital Regional de Zacapa y posteriormente en el laboratorio de microbiología para la realización de pruebas de GeneXpert a los cultivos positivos sospechosos de ser productores de

carbapenemasas provenientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de Adultos de los meses de marzo a junio del 2018.

Se recibió capacitación por parte de la Licda. Beatriz Nájera, Jefe del Laboratorio de Microbiología del Hospital Regional de Zacapa, para el procesamiento de muestras seleccionadas a las cuales se les realizó GeneXpert para la revisión e interpretación de los resultados. Se solicitó los expedientes de los pacientes con cultivos positivos para enterobacterias productoras de carbapenemasas, se realizó un seguimiento del caso por 48 horas con lo cual se completó boleta de recolección de datos, evaluando características clínicas del paciente, hasta su egreso.

k) Plan de análisis

A través de los datos obtenidos de las boletas de recolección de datos se realizó el análisis estadístico de la siguiente manera:

- Se distribuyeron los datos de forma manual según el período de tiempo establecido.
- Se procesaron los datos en Microsoft Excel y formulario de Google Drive, según las variables incluidas en el cuadro de operacionalización de variables.
- Se tabularon los datos en frecuencias simples para realizar análisis de la información de cada variable
- Se realizaron gráficas para expresar los objetivos planteados.

l) Procedimiento para garantizar los aspectos éticos de la investigación

La información obtenida se manejó de forma confidencial sin mencionar nombres y apellidos de los pacientes. Los datos obtenidos se identificaron con número de boleta y se solicitó permiso al comité de bioética del Hospital Regional de Zacapa.

m) Cronograma

ACTIVIDAD	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Planteamiento del problema						
Aprobación del tema						
Anteproyecto						
Trabajo de campo						
Informe final						

Fuente: Elaboración propia.

n) Recursos:

a. Humanos:

- Dos investigadores
- Revisores de OCTGM
- Un asesor

b. Físicos:

- Internet
- Fotocopias del instrumento de recolección de datos
- Fólderes
- Útiles de oficina

Mobiliario y equipo:

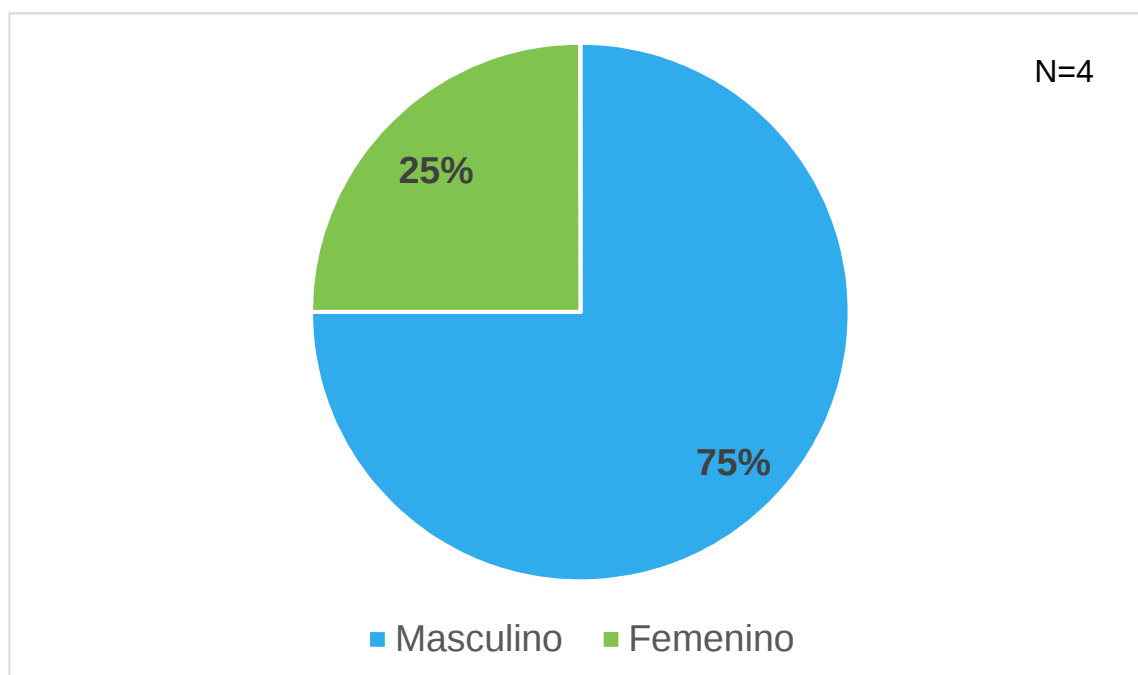
- Dos computadoras
- Una impresora
- Fotocopias
- GeneXpert Systems

c. Financieros:

Reactivos para realizar pruebas de GeneXpert	Q9,950.00
Impresiones	Q1,000.00
Transporte	Q1,000.00
Papel	Q775.00
Imprevistos	Q500.00
Tinta	Q350.00
Encuadernado	Q220.00
Total	Q13,795.00

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

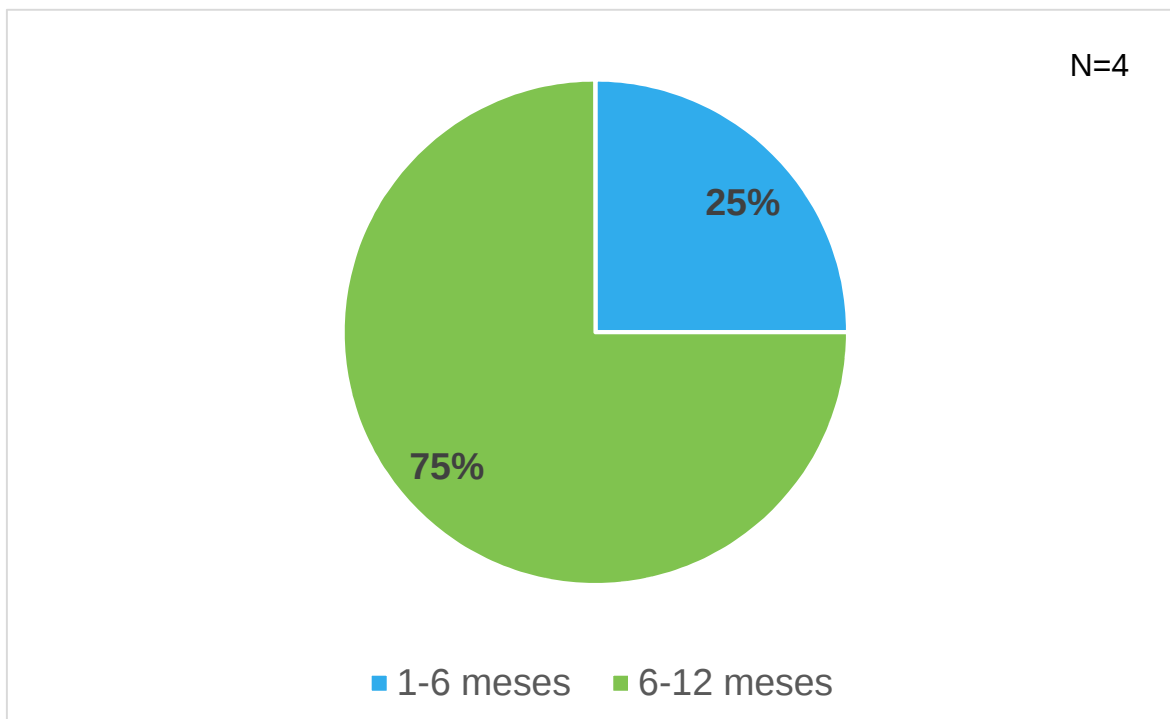
GRÁFICA 1. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según sexo, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se observa que del total de pacientes con enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas 75% (3) pertenecían al sexo masculino.

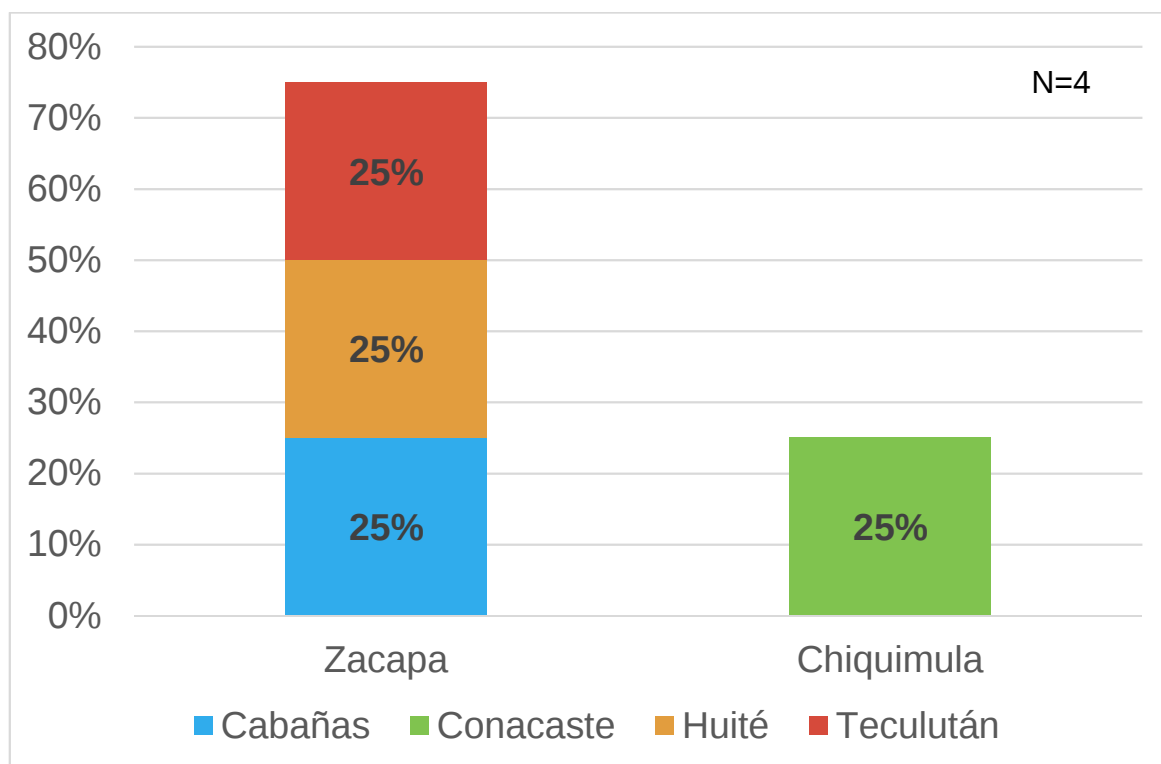
GRÁFICA 2. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según edad, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

El rango de edad más frecuente de pacientes con enterobacterias sospechosos de carbapenemasas fue de 6 a 12 meses 75% (3). No se encontraron casos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos.

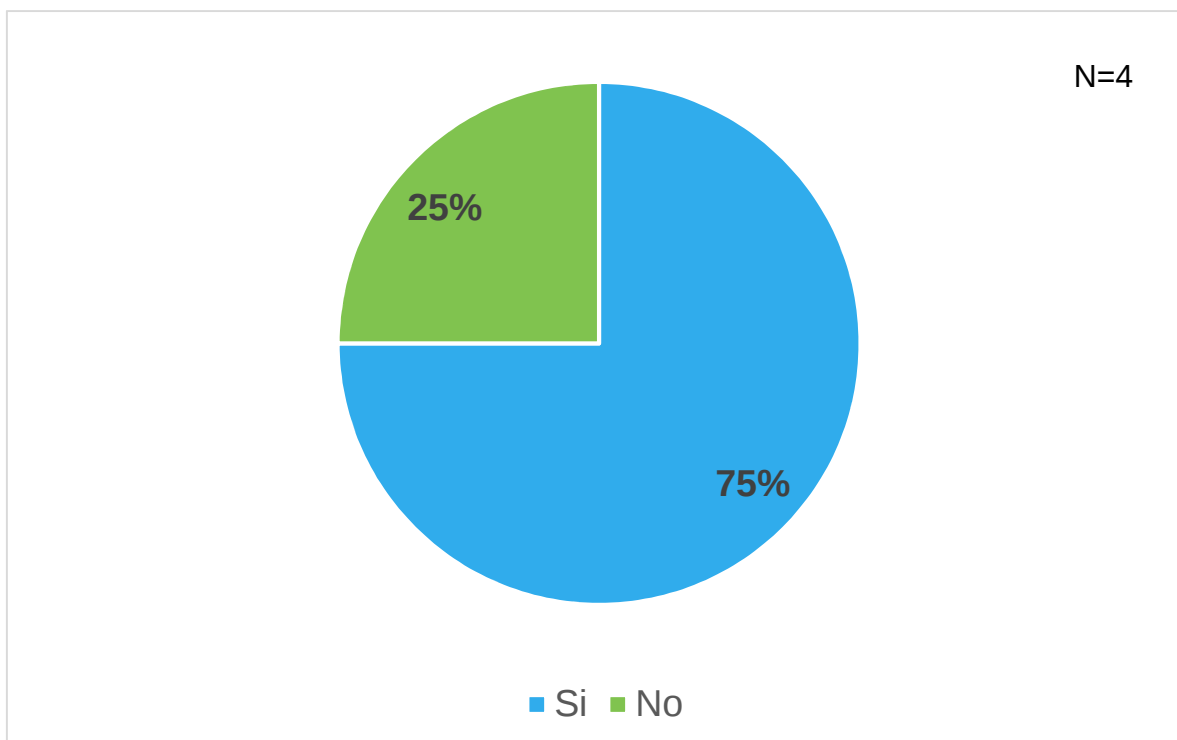
GRÁFICA 3. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según lugar de procedencia, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se puede observar que los pacientes que consultan con más frecuencia proceden de las comunidades del departamento de Zacapa 75% (3) y 25% (1) para el departamento de Chiquimula.

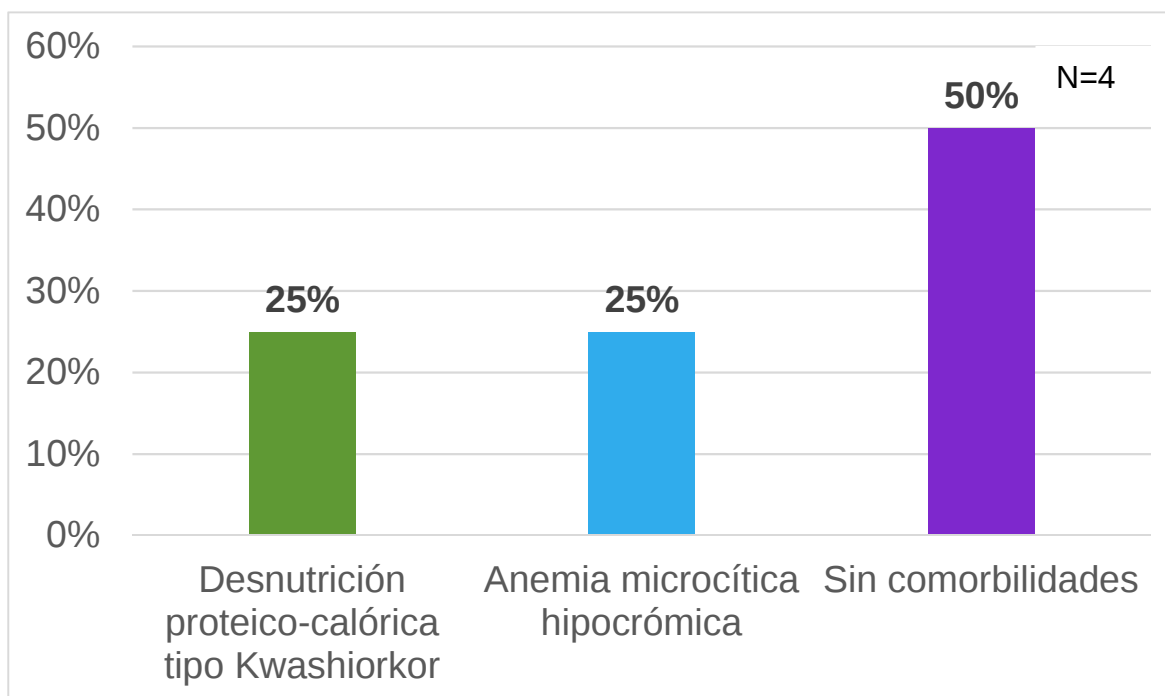
GRÁFICA 4. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según hospitalizaciones previas, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Del total de pacientes con cultivo positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas 75% (3) tuvo hospitalizaciones previas.

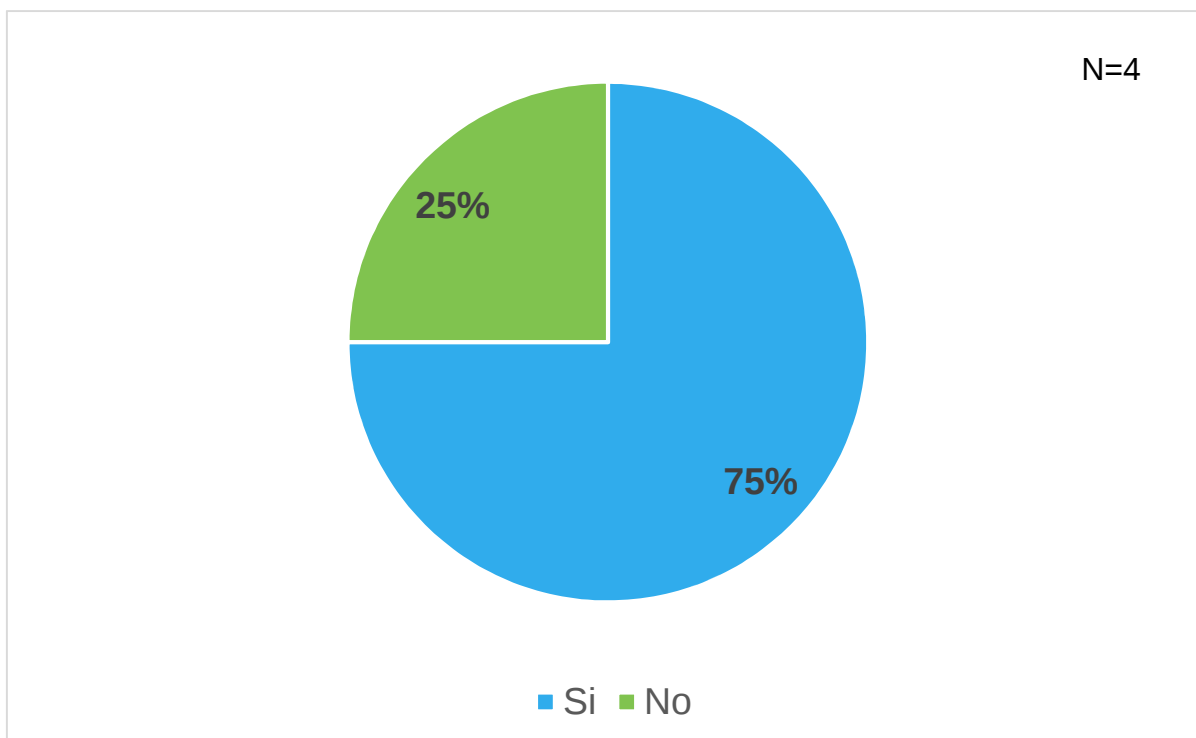
GRÁFICA 5. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según comorbilidades, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se identificó que 25% (1) de los pacientes tuvo desnutrición proteico-calórica severa tipo Kwashiorkor y 25% anemia microcítica hipocrómica.

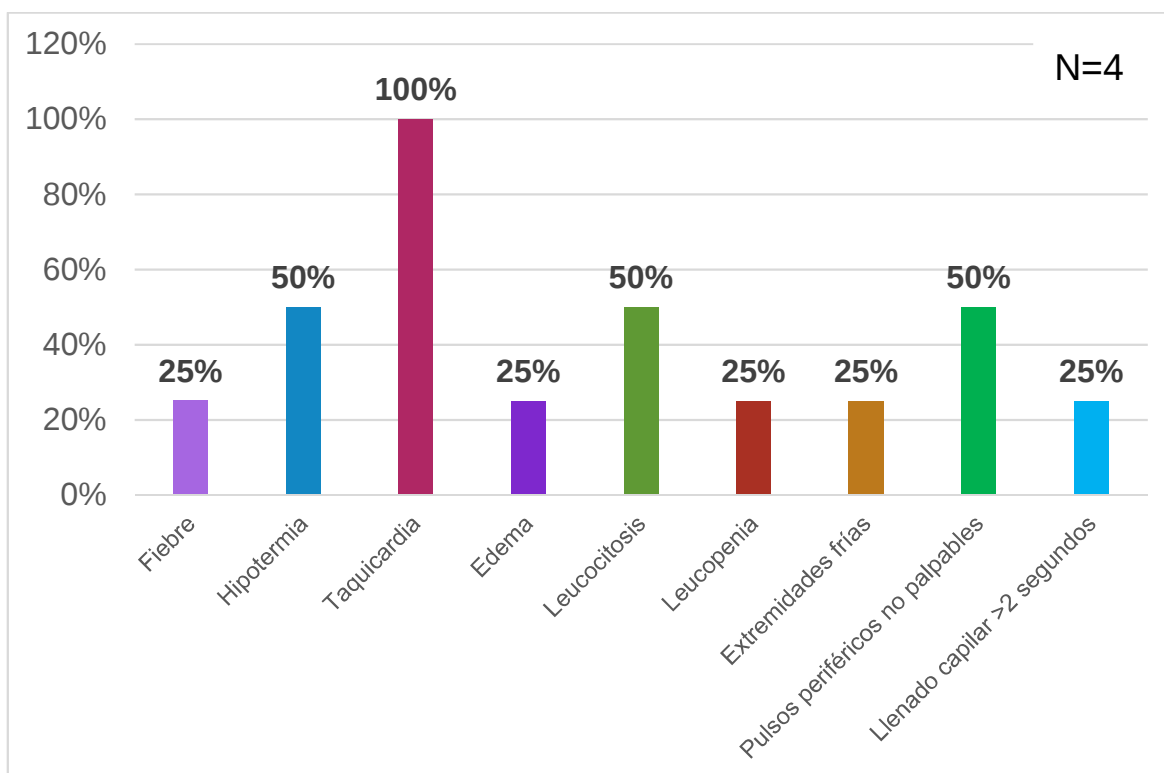
GRÁFICA 6. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según uso de tratamiento antibiótico previo, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se identificó que 75% (3) de los pacientes tuvo tratamiento antibiótico previo al ingreso hospitalario.

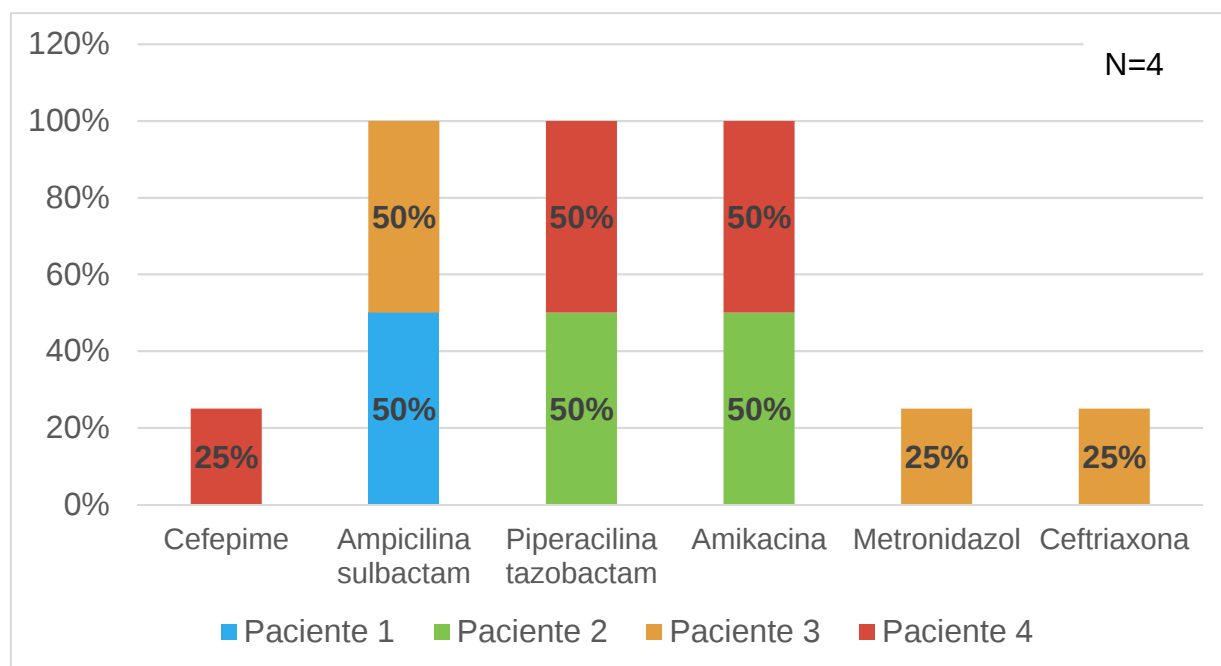
GRÁFICA 7. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según datos clínicos, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

La totalidad de pacientes estudiados presentaron taquicardia, de los cuales dos también presentaron hipotermia, leucocitosis y pulsos periféricos no palpables.

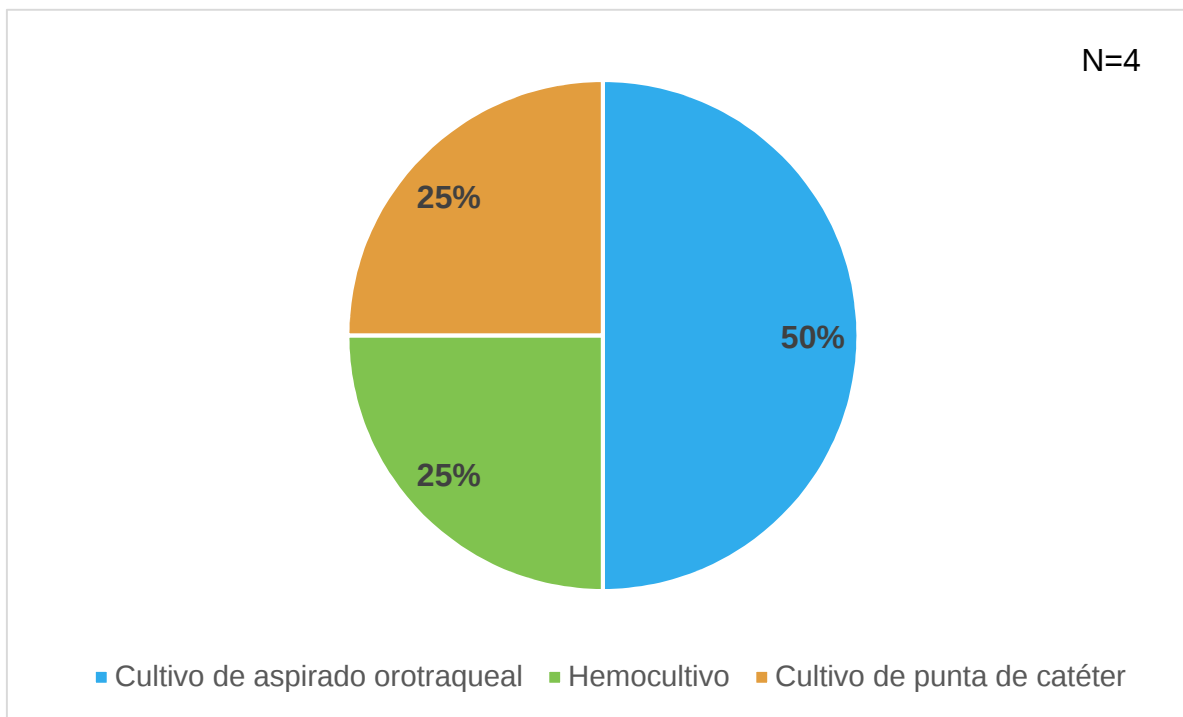
GRÁFICA 8. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según antibióticos de ingreso, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se identificó que, del total de pacientes, los medicamentos que se administraron al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos fueron ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, amikacina 50% (2).

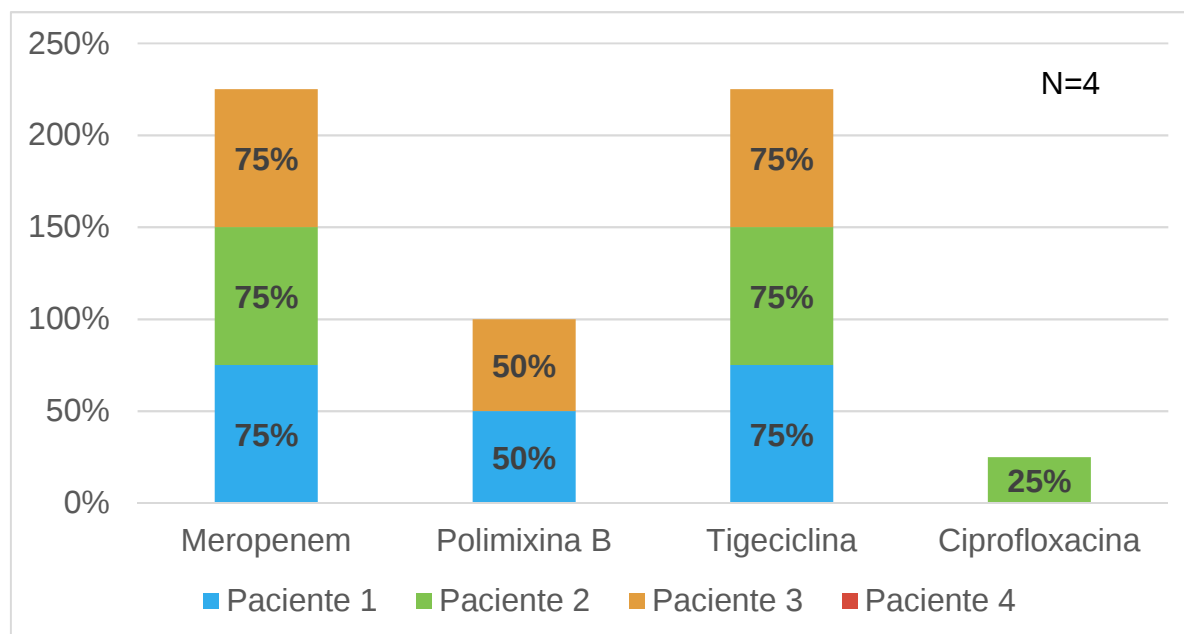
GRÁFICA 9. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según sitio de cultivo, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Del total de pacientes se obtuvieron dos cultivos positivos en aspirado de tubo orotraqueal 50%, en el 25% de los casos hemocultivo y cultivo de punta de catéter, respectivamente.

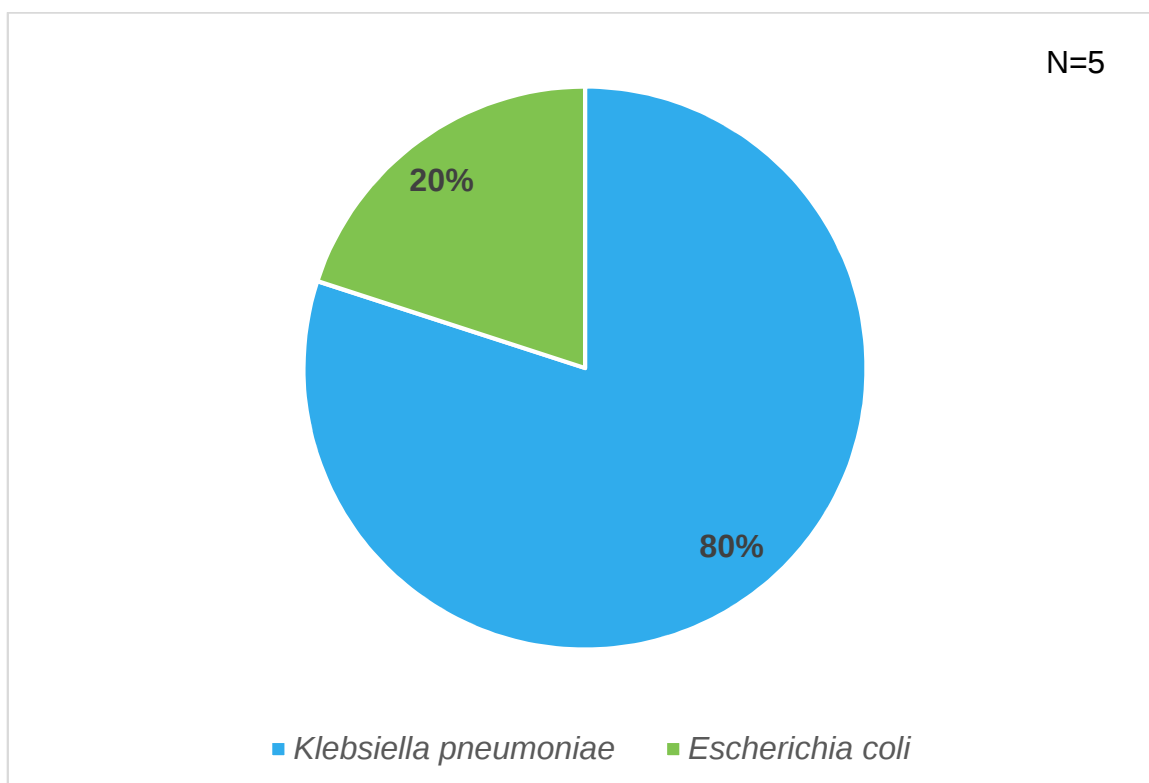
GRÁFICA 10. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según tratamiento antibiótico luego de identificación por GeneXpert Carba R, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se observa que del total de pacientes 75% (3) se le inició triple terapia antibiótica con tigeciclina, en combinación con otros antibióticos de amplio espectro como polimixina B y un carbapenémico. El paciente 4 no recibió tratamiento antibiótico ya que se consideró colonización.

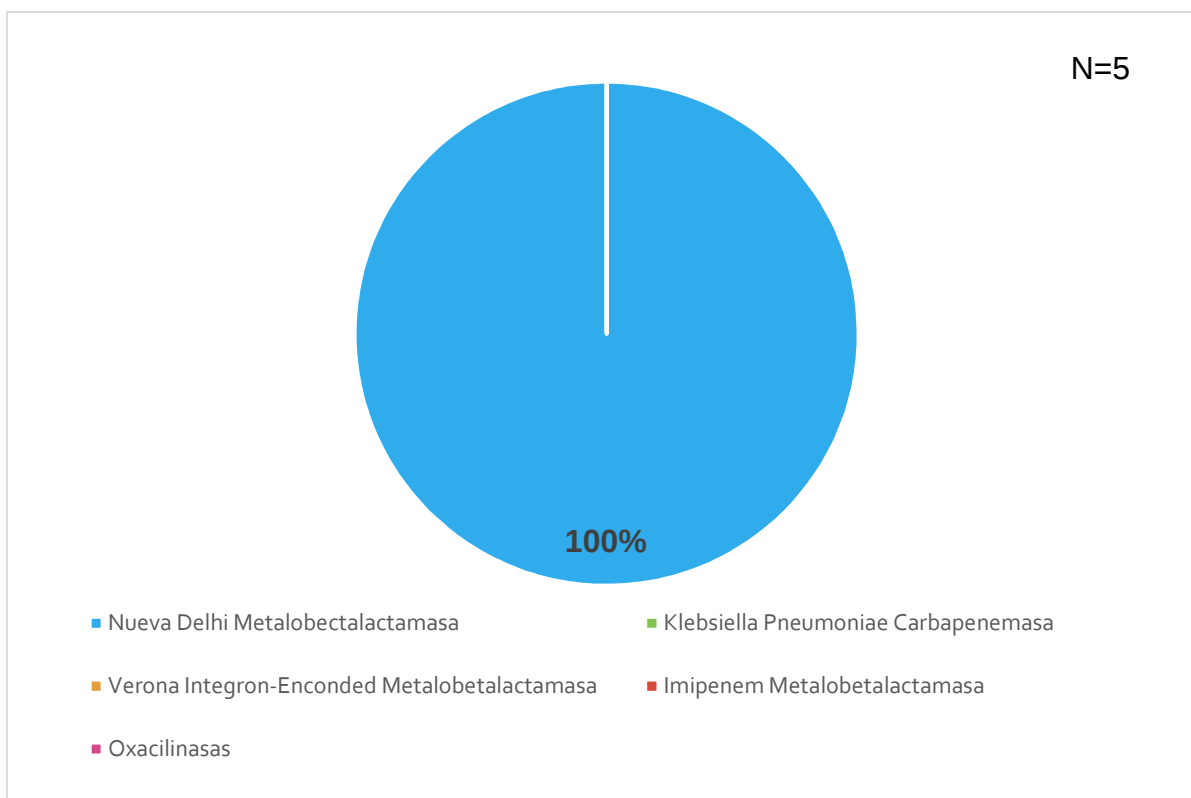
GRÁFICA 11. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa de marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Los pacientes estudiados fueron 4, de estos a un paciente se le aislaron dos enterobacterias productoras de carbapenemasas. Por lo tanto, de los cultivos obtenidos se aislaron 5 enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas las cuales corresponden a *Klebsiella pneumoniae* en un 80% (4).

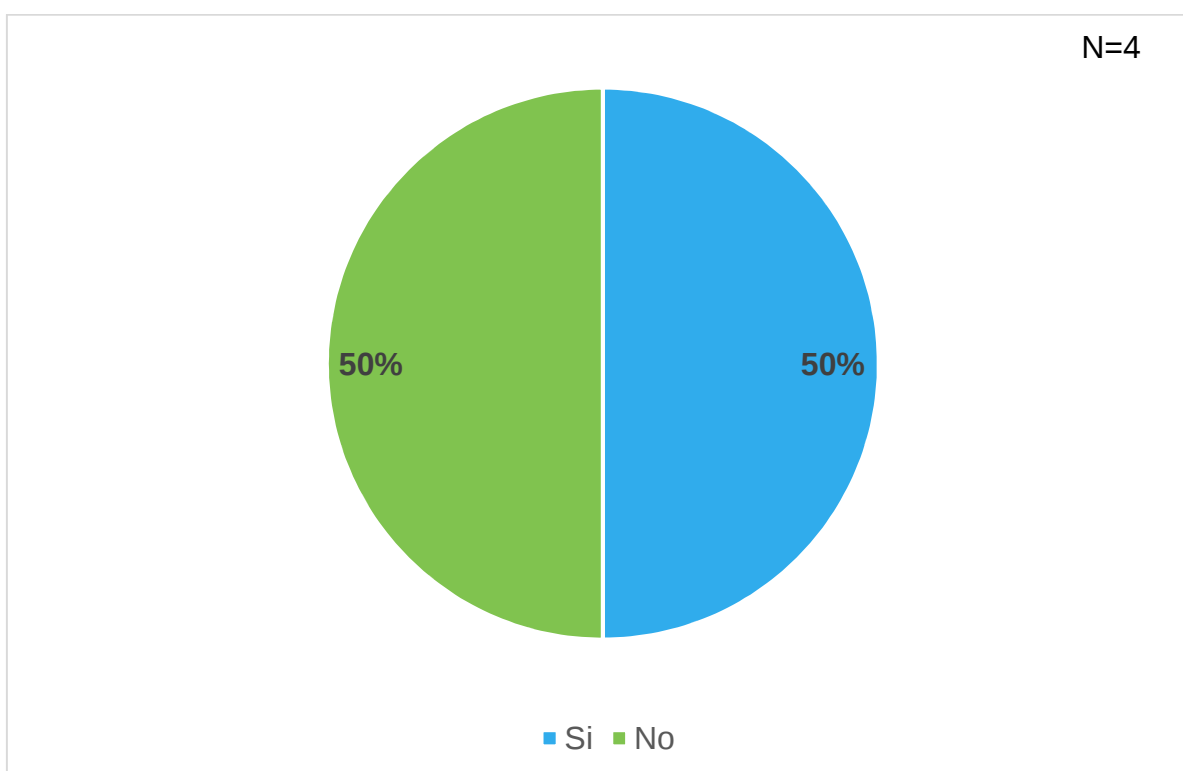
GRÁFICA 12. Distribución de enterobacterias productoras de carbapenemasas identificadas en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según carbapenemasa detectada, de marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Luego de empleado el método Kirby Bauer para determinar la sensibilidad de las enterobacterias a carbapenémicos se les realizó GeneXpert identificándose en un 100% que eran productoras de Nueva Delhi Metalobetalactamasa.

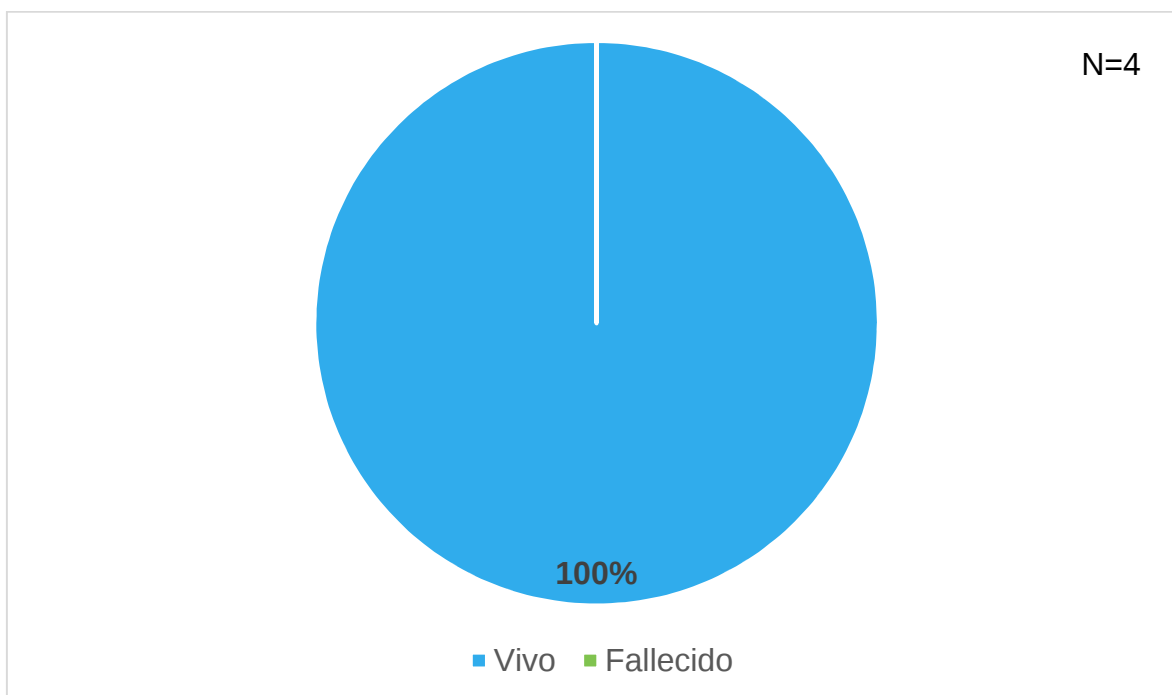
GRÁFICA 13. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según cultivo control, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se puede observar que de los 4 pacientes 50% (2) se le realizó cultivo control a las 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico para enterobacterias productoras de carbapenemasas, de los cuales se evidenció esterilidad y 50% (2) no se realizó debido a que los pacientes fueron extubados y/o tuvieron cultivo positivo para colonización.

GRÁFICA 14. Distribución de pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, según letalidad, marzo a junio de 2018.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Se puede observar que de la totalidad de pacientes el 100% (4) egresaron vivos, siendo la tasa de letalidad de 0%.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en la unidad de cuidados intensivo pediátrico y de adultos del Hospital Regional de Zacapa en el cual se incluyeron a 4 pacientes según su perfil clínico, epidemiológico y microbiológico a los cuales se les aislaron 5 cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas todas cumplieron con los criterios de inclusión y no se encontraron aislamientos en la unidad de cuidados intensivo de adultos.

Del total de pacientes un 75% (3) pertenecían al sexo masculino, comprendidos en la edad de 6 a 12 meses, procedentes de Cabañas, Huité y Teculután estos pacientes fueron ingresados directamente al servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos presentando datos clínicos como taquicardia 75% (4), hipotermia, leucocitosis y pulsos periféricos no palpables 50% (3) a lo largo de su evolución y con diagnóstico desnutrición proteico calórica severa tipo Kwashiorkor 25% (1) y anemia microcítica hipocrómica 25% (1), como antecedente presentaban ingresos hospitalarios y tratamientos antibióticos previos en un 75% (3), lo que indica que en estos pacientes sus patologías podrían estar asociadas a microorganismos nosocomiales y a crear mecanismos de resistencia antibiótica.

Del total de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se les administró tratamiento antibiótico con ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam y amikacina en un 50% de forma empírica hasta obtener resultados con las pruebas de GeneXpert realizadas, por lo tanto la importancia de la detección de carbapenemasas reside en el riesgo que existe de transmisión de este mecanismo de resistencia que produce falla terapéutica con la mayoría de los antimicrobianos disponibles actualmente. El tratamiento empírico se justifica cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso lo requiera. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento se debe obtener la muestra para realizar el examen microscópico y facilitar la definición del tratamiento (Chinchilla et al. 2013).

Las cepas a estudio fueron aisladas en un 50% (2) en aspirado de tubo orotraqueal, en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, los pacientes

estuvieron bajo ventilación mecánica en un 100% (4) por lo que favorece para que se desarrolle una colonización bacteriana, lo cual justifica la frecuencia más elevada de cultivos positivos, en un 25% (1) en hemocultivo y 25% (1) en cultivo de punta de catéter.

De acuerdo con los cultivos obtenidos se aislaron 5 enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas las cuales corresponden a *Klebsiella pneumoniae* en un 80% (4) y *Escherichia coli* 20% (1), estos hallazgos se asocian a uso de dispositivos invasivos en un 100% (4). La familia *Enterobacteriaceae* constituye un grupo grande de bacterias gramnegativas, en las últimas décadas, estos bacilos han adquirido mayor importancia como agentes causantes de infecciones intrahospitalarias debido a que han creado tipos de resistencia bastante altos frente a los antimicrobianos (Rivera et al. 2011). La prevalencia creciente de enterobacterias productoras de carbapenemasas genera un desafío para el tratamiento de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud (Levy et al. 2012).

A las cepas aisladas se les realizó GeneXpert luego de empleado el método de Kirby Bauer para determinar la sensibilidad de las enterobacterias a carbapenémicos y se identificaron con carbapenemasas Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM), en un 100% (5), esta cepa es de mal pronóstico y difícil tratamiento. La Nueva Delhi Metalobetalactamasa fue descubierta en Suecia en el 2008, en un paciente indio, hospitalizado previamente en Nueva Delhi, esta Metalobetalactamasa es ahora el centro de atención en todo el mundo. Los sistemas de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana reportaron la aparición de un mecanismo de resistencia en enterobacterias y se relacionaba con el aumento en la morbi-mortalidad intrahospitalaria, este mecanismo no había sido reportado en Latinoamérica; fue hasta el año 2011 que se reportó el primer caso en Guatemala, con el aislamiento de cepas portadoras de Nueva Delhi Metalobetalactamasa (Chinchilla et al. 2013).

Se pudo comprobar que la región oriente del país de Guatemala no está exento a este tipo de enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas por lo que se debe tomar las precauciones necesarias para evitar este mecanismo de resistencia, ya que el amplio perfil de resistencia que el gen NDM (Nueva Delhi Metalobetalactamasa) le confiere a la bacteria y limita las opciones terapéuticas contra estos patógenos (Salgado et al. 2015).

Por lo tanto, al obtener los resultados antes mencionados se les administró triple terapia antibiótica a tres pacientes con tigeciclina 75% (3), polimixina B 75% (3), meropenem 75% (3) y Ciprofloxacino 25% (1). El tratamiento simultáneo con más de un antibiótico se justifica en aquellos casos de infecciones graves o cuando se aísla el agente causal y se trata de prevenir que surja resistencia a infecciones mixtas o cuando el paciente tiene dos patologías por agentes causales diferentes. (Chinchilla et al. 2013). Se ha observado según investigaciones como la terapia combinada con tres antibióticos, en concreto la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem reducían las tasas de mortalidad en comparación con otras opciones (Salgado et al. 2015).

La eficacia del tratamiento se pudo observar, ya que del total de pacientes se realizó cultivo control en un 50% (2) de los cuales se evidenció esterilidad y un 50% (2) no se realizó debido a que los pacientes fueron extubados o presentaron cultivo positivo para colonización y encontrándose los pacientes con buena evolución clínica, también se evaluó la acción terapéutica del antibiótico seleccionado por los parámetros clínicos y de laboratorio como curva térmica, recuento leucocitario, signos y síntomas específicos dependientes de la enfermedad infecciosa y resultados del laboratorio microbiológico.

Los pacientes estudiados en un 100% (4) egresaron vivos, de los cuales dos pacientes se trasladaron hacia otros hospitales, uno de ellos al Hospital Roosevelt por sospecha de fístula renal, otro se trasladó al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y dos pacientes egresaron a casa, por lo que se obtuvo una tasa

de letalidad del 0%. A nivel mundial según diversos estudios, la letalidad por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 al 68% (Morejón 2012).

IX. CONCLUSIONES

1. De los cuatro pacientes estudiados, el 75% pertenecían al sexo masculino, estaban comprendidos en la edad de 6 a 12 meses y pertenecían a comunidades del departamento de Zacapa.
2. De los cuatro pacientes, el 75% tuvo hospitalizaciones previas, con historia de tratamiento antibiótico al ingreso. Las comorbilidades encontradas fueron desnutrición proteico-calórica aguda severa tipo Kwashiorkor 25% y anemia microcítica hipocrómica 25%. Los pacientes cursaron con taquicardia en el 75% como dato clínico. El tratamiento antibiótico que se administró al ingreso hospitalario 50% corresponde a betalactámicos. Los pacientes egresaron vivos en el 100% de los casos.
3. El sitio en el que se aisló con mayor frecuencia los cultivos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos fue por aspirado orotraqueal, no se encontraron casos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. El tratamiento más frecuente administrado luego realizar GeneXpert fue tigeciclina, polimixina B y meropenem 75%. El microorganismo que se aisló fue *Klebsiella pneumoniae* en el 80% de casos. Se realizó cultivo control en 50% de los pacientes. Todas las bacterias a las que se les realizó GeneXpert fueron productoras de Nueva Delhi Metalobetalactamasa (NDM).

X. RECOMENDACIONES

1. Al laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa, para reforzar la vigilancia epidemiológica con más personal, equipo e insumos, fortaleciendo el plan de monitoreo y vigilancia de bacterias productoras de carbapenemasas, de tal manera que se logre extraer datos que colaboren con el control del fenómeno local y regional. También se debe buscar agilizar el proceso de detección de nuevos mecanismos de resistencia y de esta manera alertar al sistema de salud nacional tempranamente para poder tomar las medidas preventivas y de control necesarias para cada caso y por medio del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) se provean los insumos necesarios para poder implementar la evaluación genotípica como parte del protocolo de detección de carbapenemasas y así poder realizar una detección específica de cada tipo, con el fin de garantizar la existencia de medicamentos de elección en el Hospital Regional de Zacapa.
2. A los Médicos se les recomienda el uso racional de los antibióticos carbapenémicos y betalactámicos, evitando una mala dosificación y destinando éstos solo para pacientes que lo ameriten, guiándose por protocolos internos y realizando interconsulta a infectología. También se debe implementar para los mismos un protocolo sobre el uso correcto de dispositivos invasivos y así reducir el riesgo de contaminación para los pacientes.
3. Al Hospital Regional de Zacapa, para que se desarrollen talleres sobre medidas de precaución estándar en lavado de manos, orientados al personal que labora dentro de las instalaciones con el fin de evitar infecciones nosocomiales.

XI. PROPUESTA

USO PROGRAMÁTICO DE GENEXPERT CARBA R EN BACTERIAS SOSPECHOSAS DE SER PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS AISLADAS DE PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS, NEONATAL Y DE ADULTOS

Tomando en consideración los resultados obtenidos en esta investigación se procede a realizar la siguiente propuesta, con el fin de disminuir la resistencia antibiótica y mejorar el pronóstico de los pacientes ingresados en unidades de cuidado crítico.

a) Definición

La emergencia y diseminación de bacterias productoras de carbapenemasas, como paradigma actual de la resistencia extensa y de la panresistencia a antibióticos en el ámbito sanitario, es una grave amenaza para la salud de los pacientes y para la Salud Pública. El uso programático de GeneXpert carba R ofrece una oportunidad diagnóstica para aquellos grupos poblacionales en los que esta tecnología aporta una diferencia importante respecto a las técnicas diagnósticas actualmente en uso.

b) Objetivos:

1. Proporcionar una detección rápida del tipo de carbapenemasas producida por la bacteria aislada.
2. Conocer el tipo de carbapenemasas aisladas en el Hospital Regional de Zacapa.
3. Mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por bacterias productoras de carbapenemasas.

c) Justificación

La detección de paciente portadores de bacterias productoras de carbapenemasas se ha convertido en una práctica clínica habitual en muchas partes del mundo y las organizaciones de Salud Pública lo recomiendan para contener la diseminación de estas bacterias. Genexpert Carba R es una técnica precisa para la detección de

bacterias productoras de carbapenemasas, permitiendo la identificación rápida de pacientes colonizados por estas bacterias, lo que puede orientar los programas de control de infecciones diseñados para limitar la propagación de estos organismos en entornos de atención médica.

d) Planteamiento de la propuesta

- 1) Presentar los resultados de la investigación realizada a los jefes de los Departamentos de Medicina Interna, Pediatría, Infectología y Epidemiología para dar a conocer el tipo de carbapenemasa producida por las enterobacterias resistentes a carbapenémicos aisladas en las Unidades de Cuidados Intensivos.
- 2) Una vez presentados los resultados se procederá a la donación de 5 reactivos para correr pruebas de Genexpert Carba R, valorados en Q995.00 cada uno.
- 3) Establecer con esto un precedente para que de forma programática se realicen pruebas de Genexpert Carba R a todas las bacterias aisladas que presenten resistencia a carbapenémicos.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- Ariza Ayala, BE; León Amórtegui, AM. 2013. Carbapenemasa Nueva Delhi tipo 1 (NDM): descripción fenotípica, epidemiológica y tratamiento (en línea). Laboratorio Actual 1(44):24-31. Consultado 20 mar. 2018. Disponible en [http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag. 24-31 Carbapenemasa Nueva Delhi tipo 1 \(NDM\) descripción fenotípica, epidemiológica y tratamiento.pdf](http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag. 24-31 Carbapenemasa Nueva Delhi tipo 1 (NDM) descripción fenotípica, epidemiológica y tratamiento.pdf).
- Bush, K; Jacoby, GA; Medeiros, AA. 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure (en línea). Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39(6):1211-1233. Consultado 20 mar. 2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574506>.
- Cantón, R. 2010. Interpretative reading of the antibiogram: a clinical necessity (en línea). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 28(6):375- Consultado 2 abr. 2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381926>.
- Cepheid. 2017. Xpert Carba-R (en línea). Estados Unidos, Cepheid. p. 4. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en http://www.cepheid.com/administrator/components/com_productcatalog/library-files/86fa5f287327af79779ceeac8958125a-Xpert-Carba-R-US-Brochure-0560-03.pdf
- Chinchilla Puente, AM; Tomas Barrios, BE; Morales Santizo, RD. 2013. Detección de carbapenemasas tipo NDM-1 y KPC-2 en enterobacterias BLEE+: evaluación fenotípica con confirmación genotípica: estudio descriptivo transversal realizado con enterobacterias aisladas en cultivos obtenidos en el laboratorio nacional de salud durante el año 2012 y de pacientes consultantes de un grupo hospitalario privado de la ciudad capital de Guatemala mayo-agosto 2013 (en línea). Tesis Lic. Guatemala, USAC. p.7-52. Consultado 20 feb. 2018. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9215.pdf

- Cordiés Jackson, L; Machado Reyes, LA; Hamilton Cordiés, ML. 1998. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana (en línea). Acta Médica 8(1):13-27. Consultado 5 abr. 2017. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.htm
- Doi, Y; Paterson, DL. 2015. Carbapenemase-producing *enterobacteriaceae* (en línea). Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 36(1):74-84. Consultado 15 feb. 2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470611/>.
- Goren, MG; Navon-Venezia, S; Chmelnitsky, I; Carmeli, Y. 2010. Carbapenem-resistant KPC-2-producing *Escherichia coli* in a Tel Aviv Medical Center, 2005 to 2008 (en línea). Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(6):2687-2691. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en <http://aac.asm.org/content/54/6/2687.abstract>.
- Gutiérrez Lesmes, OA. 2015. Resistencia y susceptibilidad de microorganismos aislados en pacientes atendidos en una institución hospitalaria de tercer nivel, Villavicencio-Colombia, 2012 (en línea). Revista Cuidarte 6(1):9. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en <http://www.revistacuidarte.org/index.php/cuidarte/article/view/148>.
- Levy, G; Gould, I; Endimiani, A; Ramón, P; Daikos, G; Po-Ren, H; Mehatar, S; Petrikos, G; Casellas, JM; Daciuk, L; Paciel, D; Noveli, A; Saginur, R; Pryluka, D; Medina, J; Savio, E. 2012. Manejo y prevención de las enterobacterias productoras de carbapenemasas. (en línea). Uruguay, SADI; ISC; API; PAHO/WHO; ICAN; MSC; FESCI. p. 1-12. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en <https://www.cocemi.com.uy/docs/KPCmultisociedades2012.pdf>.
- López Galván, ML. 2013. Frecuencia de bacterias patógenas su patrón de sensibilidad antibiótica en el HGR no. 25 en relación con el cuadro básico de medicamentos (en línea). Tesis Lic. México, UNAM. p.3-22. Consultado 3

abr. 2018. Disponible en https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_lopez_galvan.pdf

Miriagou, V; Cornaglia, G; Edelstein, M; Galani, I; Giske, CG; Gniadkowski, M; Malamou-Lada, E; Martinez-Martinez, L; Navarro, F; Nordmann, P; Peixe, L; Pournaras, S; Rossolini, GM; Tsakris, A; Vatopoulos, A; Cantón, R. 2010. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues (en línea). *Clinical Microbiology and Infection* 16(2):112-122. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085605>.

Morejón García, M. 2012. Carbapenemasas, una amenaza actual (en línea). *Revista Cubana de Medicina Interna* 11(4):2613-2618. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol11_4_12/05412.pdf.

Morosini, MI; Cercenado, E; Ardanuy, C; Torres, C. 2012. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos (en línea). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 30(6):325-332. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccionfenotipica-mecanismos-resistencia-microorganismos-S0213005X11003107>.

Navarro F, Calvo J, Canton R; Fernández Cuenca, F; Mirelis, B. 2011. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram negativos (en línea). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 29(7):524-534. Consultado 27 feb. 2018. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-fenotipica-mecanismos-resistencia-microorganismos-S0213005X11001546>

- Ocampo-Ríos, AM; Giraldo-Gómez, LM; Melo-Álvarez, KLF; Obando-Agreda, AC; Jiménez-Quiceno, JN. 2015. Variaciones al Test de Hodge modificado para la detección de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* (en línea). *Medicina y Laboratorio* 21(11-12):551-552p. Consultado 1 abr. 2018. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/3077882268_Variaciones_al_Test_de_Hodge_modificado_para_la_deteccion_de_carbapenemasas_en_Pseudomonas_aeruginosa_Variations_in_the_modified_Hodge_test_to_detect_carbapenemase_production_in_Pseudomonas_aeruginosa
- Ortez, JH. 2009. Prueba de difusión por disco (en línea). in Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiano. Coyle, MB (ed. coord.). Estados Unidos, Asociación Americana de Microbiología. p. 39-53. Consultado 1 abr. 2018. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docma&task=doc_view&gid=22691&Itemid=1639&lang=en
- Oteo, J; Calbo, E; Rodríguez-Baño, J; Oliver, A; Hornero, A; Ruiz-Garbajosa, P; Horcajada, JP; Del Pozo, JL; Riera, M; Sierra, R; Bou, G; Salavert, M. 2014. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC (en línea). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 32(10):666-670. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en http://www.elsevier.es/pt-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-la-amenaza-las-enterobacterias-productoras_S0213005X14000809.
- PAHO (Organización Panamericana de la Salud). 2010. Preguntas frecuentes sobre el método Xpert MTB / RIF (en línea). Washington, Estados Unidos. 5 p. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Preguntas_frecuentes_Xper_MTB-RIF_final.pdf.
- Queenan, AM; Bush, K. 2007. Carbapenemasas: the versatile β -lactamases (en línea). *Microbiology Reviews* 20(3):440-458. Consultado 20 feb. 2018. Disponible en <http://cmr.asm.org/content/20/3/440.abstract>.

- Rivera-Jacinto, M; Rodriguez-Ulloa, C; Huayán-Dávila, G; Mercado-Martínez, P. 2011. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú (en línea). Revista Médica Herediana 22(2):69-75. Consultado 5 abr. 2018. Disponible en <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/1105>.
- Rodríguez Carballo, Y; Pineda Álvarez, AB; Castillo Rodríguez, AA; López González, EC; Rodríguez Rubio, N; del Río Alonso, O. 2016. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica en neonatos con infecciones relacionadas con la atención sanitaria (en línea). Revista Cubana de Pediatría 88(2):182-194. Consultado 3 abr. 2018. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000200007.
- Salgado, P; Gilsanz, F; Maseda, E. 2015. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (en línea). Revista Española de Quimioterapia 28(Suppl.1):12-15. Consultado 27 mar. 2018. Disponible en <http://seq.es/seq/0214-3429/28/sup1/salgado.pdf>.
- Suarez, CJ; Kattán, JN; Guzmán, AM; Villegas, MV. 2006. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control (en línea). Revista Infectio 10(2):85-93. Consultado 31 mar. 2018. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000200006.
- Tamay de Dios, L; Ibarra, C; Velasquillo, C. 2013. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real (en línea). Investigación en Discapacidad 2(2):70-80. Consultado 4 abr. 2018. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2013/ir132d.pdf>.

Tsakris, A; Poulou, A; Pournaras, S; Voulgari, E; Vrioni, G; Themeli-Digalaki, K; Petropoulou, D; Sofianou, D. 2010. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo- β -lactamases and class A KPC carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates (en línea). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 65(8):1664-1671. Consultado 1 abr. 2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542902>.

Velásquez Porta, T; Lau Bonilla, D. 2017. Detección de los genes de carbapenemasas blaKPC y blaNDM en aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* del Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala (en línea). Revista Científica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia 26(2):8-17. Consultado 1 abr. 2018. Disponible en <http://www.revistasguatemala.usac.edu.gt/index.php/qyf/article/view/474/42>.

Velásquez, J; Hernández, R; Pamo, O; Candiotti, M; Pinedo, Y; Sacsquispe, R; Suárez, L; Fernández, N. 2013. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes: primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú (en línea). Revista Sociedad Peruana de Medicina Interna 26(4):192-196. Consultado 31 mar. 2018. Disponible en <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v26n4/pdf/a07v26n4.pdf>.

Wikipedia. 2016. Método Kirby-Bauer (en línea, sitio web). Consultado 5 abr. 2018. Disponible en https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Método_Kirby-Bauer&oldid=88466879 »%0ASe.



XIII. ANEXOS

Anexo 1



UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Tesistas: Olga María Cerón Morales y Erika Maricela Aguilar Aguirre.

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: “Caracterización clínica-epidemiológica y microbiológica de pacientes con bacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y de adultos”

➡ Perfil epidemiológico

Número de boleta: _____ Número registro médico: _____

Fecha de ingreso: _____ Sexo _____

Servicio de ingreso: _____ Edad: _____

Procedencia: _____ Fecha de nacimiento: _____

Hospitalizaciones previas: SI ☐ NO ☐ No. De veces _____

Fecha de egreso: _____

Condición del paciente al egreso: Vivo ☐ Muerto ☐ Contraindicado ☐

➡ Perfil clínico

Uso de dispositivos invasivos

Fecha de colocación /fecha de retiro

Sonda Foley

Sonda orogástrica/nasogástrica

Catéter umbilical

Catéter central/femoral

Venodisección

Tubo intercostal

Tubo oro-traqueal

Uso de aminos vasoactivas

SI ☐ NO ☐ Cuáles: _____

Uso de ventilación mecánica

SI ☐ NO ☐ Fecha de intubación/extubación: _____

Fiebre

Hipotermia

Taquicardia

Taquipnea

Estado mental alterado

Edema

Hiperglicemia

Leucocitosis

Leucopenia

Piel marmórea

Extremidades frías

Pulsos periféricos no palpables

Llenado capilar >2 segundos

Otros

Comorbilidades SI ☐ NO ☐ Cuáles _____

Fármacos utilizados: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de omisión: _____

Cobertura antibiótica que posee el paciente con cultivo positivo:

Fecha de inicio: _____ **Fecha de omisión:** _____

➡ Perfil microbiológico

Sitio de cultivo

Hemocultivo

Urocultivo

Cultivo de aspirado orotraqueal

Coprocultivo

Líquido cefalorraquídeo

Otros

Microorganismo aislado _____

- ☐ S-SENSIBLE
- ☐ I-INTERMEDIO
- ☐ R- RESISTENTE

Tipo de carbapenemasa identificada:

- ☐ NDM (Nueva Deli Metalobetalactamasa)
- ☐ KPC (Klebsiella Pneumonie Carbapenemasa)
- ☐ VIM (Verona Integron-Encoded Metalobetalactamasa)
- ☐ OXA (Oxacilinasas)
- ☐ IMP (Imipenem Metalobetalactamasa)

Cultivo control del paciente

SI ☐ NO ☐ Resultado: _____

Dr. Roberto C. Pineda G.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL 16005

Anexo 2

Zacapa 13 de abril de 2018

Licda. Beatriz Nájera
Jefa de laboratorio de microbiología
Hospital Regional de Zacapa



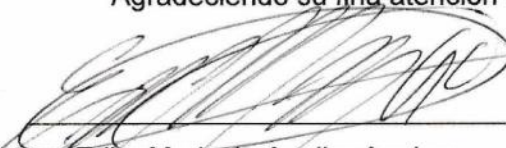
Estimada Licda.

Le saludamos cordialmente deseándole éxitos en sus labores diarias, nos dirigimos a usted para solicitar su aprobación en la realización de pruebas de GeneXpert en el laboratorio de microbiología que usted dirige, durante los meses de marzo a junio de 2018 a fin de llevar a cabo nuestro trabajo de graduación titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS”**

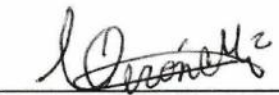
De la misma manera queremos corroborar la existencia de agares suficientes para cubrir la demanda de hemocultivos, urocultivos, cultivos de aspirado orotraqueal, cultivos de líquido cefalorraquídeo, entre otros que se estarán realizando en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y de adultos en los meses antes citados y en dado caso el hospital no contara con estos nos hacemos responsables de proporcionarlos a fin de que nuestro estudio no se vea interrumpido por la falta de estos.

Así mismo se adjunta a la presente el oficio extendido por la dirección de este hospital y el comité de ética autorizando la realización de nuestro estudio.

Agradeciendo su fina atención nos suscribimos de usted,



Erika Maricela Aguilar Aguirre



Olga María Cerón Morales

Zacapa, 06 de Abril de 2018.

Señoritas

Erika Maricela Aguilar Aguirre

Olga María Cerón Morales

Su Despacho

Respetables Señoritas:

Reciban un cordial y atento saludo en nombre de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional de Zacapa, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

*El motivo de la presente es para informarles que esta Dirección autoriza que realicen su trabajo de investigación en este Centro Asistencial, el cual es titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO PEDIÁTRICO Y DE ADULTOS"**, ya que cumple con ser un estudio que no compromete la integridad del paciente.*

Agradeciendo la atención a la presente, sin otro particular me suscribo de ustedes.

Atentamente,


Dr. Juan Tomás García Delgadillo
Director Ejecutivo
Hospital Regional de Zacapa

cc. Archivo

16 avenida, Barrio Cementerio Nuevo Zona 3, Zacapa, Guatemala, C.A.
Telefax 7941-3701 PBX 7931-6565 Ext. 101 Y 103.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



“CARACTERIZACION CLINICA-EPIDEMIOLOGICA Y MICROBIOLOGICA DE
PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO
PEDIATRICO Y DE ADULTOS”

Estudio prospectivo transversal sobre la caracterización clínica-epidemiológica y microbiológica de pacientes con enterobacterias productoras de carbapenemasas ingresados en la unidad de cuidados intensivo pediátrico y de adultos del Hospital Regional de Zacapa, durante los meses de marzo a junio de 2018.

ERIKA MARICELA AGUILAR AGUIRRE

OLGA MARÍA CERÓN MORALES

ASESOR: DR. ROBERTO CARLOS PINEDA GARCÍA

CHIQUMULA, GUATEMALA

ABRIL 2018

Chiquimula, 22 de junio de 2018.

Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanes

Presidente de OCTGM

Respetable Doctor:

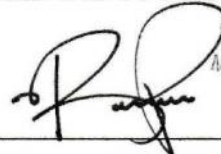
En atención a la designación efectuada por la comisión de trabajos de graduación para asesorar a la Bachiller en Ciencias y Letras Erika Maricela Aguilar Aguirre con el carne 200840193 y a la Maestra de Educación Primaria Urbana Olga María Cerón Morales con el carne 200941175 en el trabajo de investigación titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS”**; me dirijo a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar las mencionadas sustentantes, el contenido del informe final de dicha investigación.

En este sentido, el tema desarrollado planteó realizar pruebas de pruebas de GeneXpert a enterobacterias sospechosas de ser productoras de carbapenemasas, las cuales se realizaron en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Zacapa, dando seguimiento los casos de los pacientes estudiados, caracterizando aspectos clínicos y epidemiológicos de ellos, por lo tanto, reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para la discusión en la reunión de OCTGM.

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

(f)


Dr. Roberto C. Pineda G.
MAESTRIA EN PEDIATRIA
COL. 15005

Dr. Roberto Carlos Pineda García
Maestría en Pediatría
Col 15005

Chiquimula, 03 de agosto de 2018

Dr. Juan Tomás García Delgadillo
Director Ejecutivo
Hospital regional de Zacapa

Le saludamos, deseándole éxitos en sus labores diarias.

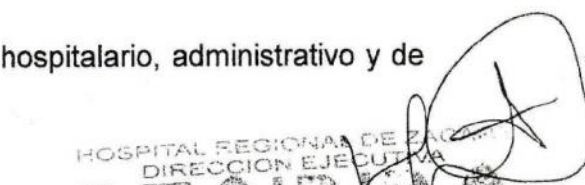
El motivo de la presente es para notificarle que Erika Maricela Aguilar Aguirre y Olga María Cerón Morales, estudiantes de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, realizaremos donación de 5 reactivos para realizar GeneXpert Carba R para uso intrahospitalario, valorado en Q995.00 cada uno, el motivo de la donación es parte de la propuesta de nuestro tema de trabajo de graduación denominado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES CON ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS Y DE ADULTOS"** realizado durante los meses de marzo a junio de 2018.

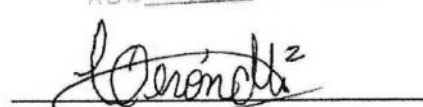
Agradeciendo la colaboración del personal hospitalario, administrativo y de laboratorio.

Atentamente,



Erika Maricela Aguilar Aguirre



HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA
DIRECCION EJECUTIVA
RECIBIDO
03 AGO 2018
A LAS 10 HORAS 48 MINUTOS

Olga María Cerón Morales