

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



TESIS:

**Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en
aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio
Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024**

Para optar el título profesional de:

BIÓLOGA, ESPECIALIDAD: MICROBIOLOGÍA

PRESENTADO POR:

Bach. Magali QUISPE CARRASCO

ASESOR:

Dr. Víctor Luis CÁRDENAS LÓPEZ

AYACUCHO - PERÚ

2024

A mis abuelos, Hermilio y
Antonia, mis padres y
familia por su apoyo

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, *Alma Mater*, por haberme acogido y permitirme adquirir conocimientos para mi formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, a la Escuela Profesional de Biología y a cada uno de los docentes por el empeño, disciplina y preocupación constante en sus enseñanzas y orientaciones prestadas, las cuales fueron base para que se construya la presente investigación.

Al Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, en la persona de la Bióloga Myriam Meneses Meneses, por incentivar me, orientarme, apoyarme constantemente y su paciencia para el desarrollo y culminación de este trabajo.

Al Dr. Víctor Luis Cárdenas López, por el asesoramiento, compromiso, dedicación y apoyo para que sea posible la presente investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.1.1. Internacional	3
2.1.2. Nacional	5
2.2. Marco conceptual	6
2.2.1. Frecuencia	6
2.2.2. Concentración mínima inhibitoria (CMI)	6
2.2.3. Cepa	7
2.2.4. Colonia	7
2.2.5. Cepas ATCC	7
2.3. Bases teóricas	7
2.3.1. Género <i>Pseudomonas</i>	7
2.3.2. Especie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
2.3.3. Patogenia	9
2.4. Antimicrobiano	11
2.5. Antibióticos	11
2.5.1. Clasificación de antibióticos	11
2.6. Resistencia bacteriana	13
2.6.1. Tipos de resistencia	13
2.6.2. Mecanismos de resistencia de las bacterias	14
2.7. Colistina	15
2.7.1. Composición química y componentes	16

2.7.2. Mecanismo de acción	17
2.7.3. Resistencia a colistina	18
2.7.4. Epidemiología de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina	20
2.7.5. Métodos para la evaluación de sensibilidad a Colistín	21
2.8. Características generales	23
3. MATERIALES Y MÉTODOS	24
3.8. Zona de estudio	24
3.8.1. Ubicación geográfica	24
3.9. Población muestral	24
3.9.1. Criterios de inclusión	24
3.9.2. Criterios de exclusión	25
3.10. Tipo de investigación	25
3.11. Diseño de investigación	25
3.12. Recolección de datos	25
3.13. Conservación de cepas clínicas	25
3.14. Activación de los aislados	25
3.15. Procedimientos para la identificación de cepas	25
3.16. Determinación fenotípica de la resistencia bacteriana	27
3.16.1. Método Colistín Agar Spot	27
3.16.2. Determinación de CMI por Microdilución	28
3.17. Análisis de datos	29
3.18. Marco legal	30
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSIÓN	34
6. CONCLUSIONES	40
7. RECOMENDACIONES	41
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	48

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024	31
Tabla 2. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la edad	31
Tabla 3. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según el sexo.	32
Tabla 4. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según el servicio de atención.	32
Tabla 5. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la comorbilidad.	33
Tabla 6. Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según el tipo de muestra.	33

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura química de colistina (a), y colistina metanosulfonato de sodio (b)	16
Figura 2. Mecanismo de resistencia a colistina	20

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1	Acta de entrega y recepción de cepas 49
Anexo 2	Resultado de la Prueba de Colistín Agar Spot 50
Anexo 3	Resultado la Concentración Mínima Inhibitoria por la prueba de Microdilución 51
Anexo 4	Cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> rejuvenecidas en caldo y sembrados en Agar Trypticase Soya 52
Anexo 5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina por el método de Colistín Agar Spot 53
Anexo 6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina por el método de Microdilución (Concentración Mínima Inhibitoria) 54
Anexo 7	Flujograma del procedimiento del método Colistín Agar Spot 55
Anexo 8	Flujograma del procedimiento del método de Microdilución (Concentración Mínima Inhibitoria) 56
Anexo 9	Matriz de consistencia 57
Anexo 10	Matriz de operacionalización de variables 58

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados por el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho durante el año 2022, en el que resalta la preocupación con respecto al aumento de resistencia de la bacteria al antibiótico. Los aislados fueron recolectados del Área de Microbiología Especial del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho y trasladados al Laboratorio de Bacteriología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para el desarrollo de diferentes pruebas. La investigación fue descriptiva. La población muestral estuvo constituida por 22 aislados de *Pseudomonas aeruginosa* que cumplieron con los criterios de selección. Se realizó la reactivación y siembra de los aislados, la identificación bioquímica y luego se determinó la resistencia a colistina con las pruebas de Colistín Agar Spot y Microdilución para la determinación de Concentración Mínima Inhibitoria. La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistencia a colistina fue de 72,7%. Respecto a las características generales, se tuvo que el 37,5% de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina pertenecieron al grupo etario de 54 a 71 años, el sexo masculino tuvo un 62,5%, el servicio de atención de UCI un 31,1% y pacientes sin comorbilidad 62,4%. Se concluye que *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a colistina en un 72,7% en la población estudiada.

Palabras clave: Frecuencia, resistencia, *Pseudomonas aeruginosa*, colistina.

I. INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema y un peligro para la salud pública, el desarrollo y la seguridad que va en aumento a nivel global, donde países en desarrollo presentan niveles de resistencia más elevados debido a que no disponen de los recursos necesarios para desarrollar estrategias para su control en comparación con los países industrializados, las causas más sobresalientes para que se dé dicha resistencia son por el exceso, uso incorrecto de antibióticos en personas, animales, y cultivos (Sifuentes & Guerrero, 2021), tal es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció a la resistencia antimicrobiana como una de las 10 amenazas de salud pública más significativas a las que la humanidad está expuesta (OMS, 2021), también se elaboró una lista de bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos con el fin de orientar, fomentar investigación y avance de nuevos antibióticos, destacando entre ellos *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* presenta resistencia tanto natural como adquirida a una gama de antibióticos, incluidas las cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. Esto se debe a la peculiaridad de su membrana celular, que tienen propiedades de impermeabilidad excepcionales (Gómez Álvarez et al., 2005). Tras este contexto la OMS señaló como único antibiótico antiguo de último recurso a la colistina, para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales resistentes (OMS, 2021). En 2009, el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY llevó a cabo una encuesta mundial reportando bajas tasas de resistencia a colistina de <0,1% a 1,5% en patógenos Gramnegativos (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella spp.*) sugiriendo el uso continuo de este antibiótico en distintos tratamientos, sin embargo en 2017 en un estudio realizado en Bogotá, identificaron 13 brotes de bacterias resistentes a colistina

en 7 países diferentes, donde *Pseudomonas aeruginosa* presentó el 23,1% alertando a toda la población. A nivel nacional desde el 2018 y durante los últimos meses de pandemia COVID-19, el Instituto Nacional de Salud (INS), confirmó en siete regiones del país, cepas de Enterobacterias con presencia de genes de resistencia a colistina, sin embargo en el año 2021 se reportó por primera vez la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a este antibiótico tal como se menciona en el estudio de Barrantes y colaboradores, realizado en tres establecimientos de salud de Lima, que encontraron un 7,2%, estos resultados aunque sean bajos generarían el retroceso de la lucha contra la resistencia a los antibióticos. A nivel regional no existen trabajos relacionados al tema y por ello se vio por conveniente realizar la presente investigación y con nuestros resultados se busca contribuir y brindar una información actual sobre la existencia de resistencia a colistina por *Pseudomonas aeruginosa*. Los objetivos de este estudio fueron:

Objetivo general

- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la edad.
- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según el sexo.
- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según el servicio de atención.
- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la comorbilidad.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Martínez et al.,(2013), se trazaron como finalidad, determinar los patrones de resistencia y sensibilidad de 75 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes internados en el Hospital Central Universitario “Dr. Antonio María Pineda”, donde para el desarrollo del estudio contaron con 75 cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes infectados, para la elección de los antibióticos realizaron el proceso de consulta a 3 especialistas en el área, entrevistaron a 7 servicios de hospitalización del hospital para conseguir información sobre el tratamiento actual en pacientes infectados con la especie bacteriana y escogieron 16 antibióticos. Para la elaboración de los antibiogramas, utilizaron la técnica de Kirby y Bauer tomando como cepa control el ATCC 27853, los resultados en cuanto a patrones de resistencia, el antibiótico que evidenció mayor resistencia fue la Ceftazidime con (83,56%) y menor la Colistina con (13,33%), de acuerdo a la sensibilidad la Colistina fue más sensible con (86,66%) y el menos sensible la Ceftazidime (16,43%).

Tarco (2016), realizó una investigación con el propósito de establecer el perfil de resistencia/sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en los pacientes internados en la clínica D.A.M.E del Distrito Metropolitano de Quito en el lapso de agosto 2013 a agosto 2014, desarrollado en el laboratorio de Microbiología de una clínica privada de la ciudad de Quito, recopiló y obtuvo datos de historias clínicas de pacientes, considerando los datos personales del paciente como apellido y nombre, edad, género, historia clínica. Luego estableció el perfil de resistencia/sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en los pacientes internados entre agosto 2013 a agosto 2014 mediante la técnica de Kirby-Bauer, el que tuvo mayor porcentaje de

resistencia fue el Imipenem (IMP) (59%) y el que no mostró resistencia fue Colistina (CL) (0%).

Casares et al., (2017), realizaron la investigación observacional de cohorte transversal, cuya finalidad fue establecer la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los principales antimicrobianos, recogieron 117 cepas obtenidas de pacientes hospitalizados en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" entre 2015 y 2016, para identificar *Pseudomonas aeruginosa* utilizaron el equipo automatizado VITEK 2 Compact y para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana se utilizaron tarjetas AST N87. Informaron que la mayor parte de las cepas procedían de las unidades de cuidados intensivos 66 (56,41%), mostrando alto grado de resistencia, también aislaron con mayor frecuencia en muestras de secreciones endotraqueales 43 (38,00%) y hemocultivos 28 (25,00%), notaron que cepas aisladas en hemocultivos demostraron ser más sensibles a comparación que en otras muestras biológicas, tuvieron como resultado en cuanto a resistencia a Ampicilina/Sulbactam en mayor porcentaje (94,8%) y el menos resistente fue la Colistina con (18,8%).

Martínez et al., (2018), ejecutaron la investigación con el objetivo de averiguar la sensibilidad antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* causante de una enfermedad invasiva en Galicia en los años del 2013 a 2014, evaluaron 357 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en muestras sanguíneas y LCR en 9 centros hospitalarios de Galicia, tomaron como variables: Origen, información demográfica, tipo de muestra y sensibilidad antibiótica, se basaron en los estándares del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Para cada antibiótico se examinaron frecuencias, casos por cada 100.000 habitantes, concordancia de resistencia y diferencias entre hospitales, género y edad, en los resultados de la no sensibilidad global de los 9 antibióticos: el ciprofloxacino fue mayor con (28,7%) en 356 casos estudiados donde no se contemplaron desigualdades significativas entre hombres y mujeres, el menor fue la Colistina (4,4%) en 293 casos estudiados donde tampoco notaron diferencias en relación al género, pero sí en cuanto a la edad.

En un estudio de Malekzadegan et al., (2019), se trazaron como finalidad identificar la actividad in vitro de Colistina y otros agentes contra aislamientos resistentes a fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, este estudio in vitro fue realizado en una colección de bacilos gramnegativos (NFB) no fermentadores conformado de 18 aislamientos de *A. baumannii* y 21 de *P. aeruginosa*, donde los

aislamientos no duplicados (uno por paciente) se aislaron de muestras de sangre, tubo endotraqueal y esputo de pacientes hospitalizados en el sur de Irán, las concentraciones mínima inhibitoria (CMI) de cada aislado se determinaron usando tiras reactivas Epsilómetro (E) que contenían colistina, imipenem y ceftazidima, dando como resultado de que todos los aislamientos de *A. baumannii* fueron no sensibles (resistentes o resistentes intermedios) a imipenem y ceftazidima, a comparación de que todos los aislamientos fueron sensibles a la colistina con un rango de 0,75/1,5 µg/mL, respectivamente y todos los aislamientos de *P. aeruginosa* fueron sensibles a colistina con un rango de 0,5/1 µg/mL.

2.1.2. Antecedentes nacionales

En el estudio descriptivo realizado por Villar (2018), que tuvo por objetivo determinar el perfil de resistencia y sensibilidad bacteriana aisladas de urocultivos del servicio de emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, basándose en una población de 1192 pacientes y con una muestra de 291 urocultivos positivos, recolectados entre 2016 a 2017, se obtuvo que la bacteria más frecuente y en cuanto al patrón de resistencia y sensibilidad a los 7 antibióticos estudiados fue *E. coli*, con respecto a la colistina también se tuvo que de *E. coli* aisladas de 217 pacientes, (83%) fue sensible y (17%) resistente, seguido por *Klebsiella pneumoniae* de 22 pacientes, (67%) sensibles y (33%) resistentes, *Pseudomonas aeruginosa* de 10 pacientes, (100%) fue sensible y (0%) resistente y, en *Kluyvera ascorbata* de 11 pacientes, (100%) fue sensible y (0%) resistente demostrando de hay mayor sensibilidad a la colistina.

Barrantes et al., (2021), en su estudio con el objetivo de establecer la frecuencia de resistencia antimicrobiana a colistina y frecuencia de los productos de expresión del gen *mcr-1* mediante técnicas fenotípicas; e identificar la presencia del gen *mcr-1* mediante técnicas moleculares, en aislados de *Pseudomonas aeruginosa* criopreservados, provenientes de muestras clínicas de tres establecimientos de salud de Lima, Perú, desde enero del 2018 a octubre 2019, con un total de 97 aislados de *Pseudomonas aeruginosa* criopreservadas, pertenecientes al cepario del laboratorio de Resistencia a Antimicrobianos de LIDUPCH; de las cuales, 40 provenían de un hospital nacional de categoría III-1, 29 de un hospital de emergencias categoría III-1 y 16 de una clínica privada de la ciudad de Lima, determinaron la resistencia a colistina a través de la técnica de elución de discos de colistina en caldo, los productos

de la expresión del gen *mcr-1* por medio de difusión de discos combinados de colistina + EDTA y la presencia del gen *mcr-1* con PCR, obtuvieron como resultado que el 7,22% de los aislados mostraron resistencia a colistina y se estableció que ningún aislado era portador el gen *mcr-1*, demostrando que los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* manifiestan una menor frecuencia de resistencia a la colistina.

Herrera Guzmán & Vallejos Romero, (2020), realizaron un estudio transversal para determinar la frecuencia, perfil fenotípico de resistencia y caracterización molecular de genes de resistencia a betalactámicos y carbapenémicos en aislados clínicos obtenidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Lima, Perú, recolectaron muestras de hisopados de nasofaringe y manos de pacientes ingresados en la UCI del Hospital Nacional 2 de Mayo, evaluaron la sensibilidad a los antimicrobianos utilizando la técnica de Kirby-Bauer, niveles de sensibilidad a Colistina por Microdilución, identificaron cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) a través de sinergia de doble disco, y genes codificantes para betalactamasas y carbapenemasas por medio de PCR, en totalidad aislaron 39 bacterias entre ellas *E. coli* más frecuente 15 (38%), seguida por 8 (20,5%) *Klebsiella spp.* (1 *K. aerogenes* y 7 *K. pneumoniae*), 5 (12,8%) *Pseudomonas aeruginosa*, 3 (7,7%) *S. aureus*, *Serratia marcescens* y *S.saprophyticus*, 2 (5,1%) aislados de *S. epidermidis* y 1 (2.5%) *Enterococcus spp*, reportaron de que en 8 (38%) pacientes encontraron cepas multidrogoresistentes, de ellos, 5 (23%) pacientes con presencia de bacterias MDR (4 *E.coli*, y 1 *P.aeruginosa*) y 3 (14%) con bacterias extremadamente resistentes (XDR) (*K.aerogenes* , *P.aeruginosa* y *S.marcesens*), concluyendo de existen altos grados de resistencia en cepas de pacientes colonizados en UCI, particularmente de cepas MDR, XDR con resistencia a colistina en un (13,6%), de las cuales (4, 53%) perteneció a *P.aeruginosa*.

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Frecuencia

Hace referencia a la aparición de una enfermedad u otra característica o evento en una población (Glosario, 2023.)

2.2.2. Concentración mínima inhibitoria (CMI)

Se refiere a la menor concentración de un agente antimicrobiano que frena el crecimiento bacteriano. Los criterios clínicos de la CMI establecen si el organismo se

clasifica como sensible a la dosis normal (S), sensible a una exposición incrementada (I) o resistente (R) al agente en cuestión (Eucast, 2024).

2.2.3. Aislados criopreservados

Microorganismos congelados a temperaturas bajas en el rango de -80 y -190 °C con la finalidad de asegurar la viabilidad y pureza de estas (INIA, 2020).

2.2.4. Cepa

Cultivo puro de microorganismos procedentes de un aislamiento a partir de una colonia (Pelczar et al., 1986; Copisa, 2021).

2.2.5. Colonia

Desarrollo macroscópicamente visible de microorganismos en un medio de cultivo sólido procedentes de una bacteria preexistente (Pelczar et al., 1986; Copisa, 2021)

2.2.6. Cepas ATCC

Son microorganismos de referencia puras, certificadas y usadas en el control de calidad interno en los laboratorios (Araya et al., 2015).

2.3. Bases teóricas

2.3.1. Género *Pseudomonas*

Es un género de bacterias de gran relevancia que abarca tanto especies ambientales como especies con usos clínicos, está incluido dentro de la clase Proteobacteria, orden Pseudomonadales y familia Pseudomonadaceae, Migula en 1894 fue el primero en sugerir este género en su descripción del nuevo género que fue corto e inexacto, pero, aun así, fue aceptado para su publicación: 'Cells with polar organs of motility, (Palleroni, 2010). Inicialmente, este género se conformaba por un amplio grupo diverso de bacterias sin habilidad para fermentar que se agruparon por sus similitudes morfológicas, donde se les llamó *Pseudomonas* debido a que suelen presentarse en pares de células que parecen tener una célula única, es así que dicho nombre deriva del griego y significa "falsa unidad", este género fue subdividido en 1992 en una serie de nuevos géneros (como *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*); no obstante *Pseudomonas* continúa abarcando más de 200 especies siendo la más destacada *Pseudomonas aeruginosa* (Murray et al., 2013).

2.3.2. Especie *Pseudomonas aeruginosa*

2.3.2.1. Clasificación taxonómica

Dominio	: Bacteria
Filo	: Proteobacteria
Clase	: Gammaproteobacteria
Orden	: Pseudomonales
Familia	: Pseudomonaceae
Género	: <i>Pseudomonas</i>
Especie	: <i>P. aeruginosa</i>

(Brenner et al., 2007).

2.3.2.2. Generalidades de *Pseudomonas aeruginosa*

El nombre específico de “aeruginosa” nació en 1872 del científico Schroeter, esto debido al color de las colonias de la bacteria en ciertos medios, un color que era parecido al de la roya del cobre o al cardenillo, de ahí al verde – azulado (Palleroni, 2010). *Pseudomonas aeruginosa* presenta movilidad y forma de bastoncillo, alcanza casi $0.6 \times 2 \mu\text{m}$ de diámetro, es gramnegativo y presenta una distribución en bacterias individuales, en pares y otras veces en cadenas cortas, se prolifera de manera eficiente a una temperatura de 37 a 42°C; su desarrollo a 42°C contribuye a diferenciarla de otras especies de *Pseudomonas* en el grupo fluorescente. Es oxidasa positiva. No produce fermentación de carbohidratos, sin embargo, numerosas cepas oxidan la glucosa. Su identificación generalmente se fundamenta en la forma de la colonia, positividad para oxidasa, existencia de pigmentos particulares (pioverdina y piocianina) y su proliferación a una temperatura de 42°C (Brooks et al., 2011). Estas características facilitan el adherimiento y supervivencia en equipos médicos y en otras superficies hospitalarias, favoreciendo el surgimiento de infecciones hospitalarias en pacientes con inmunología comprometida (Ochoa et al., 2013), así como aquellos que han padecido quemaduras severas, neutropenia provocada por quimioterapia o tienen enfermedades pulmonares subyacentes que tienen una alta probabilidad de contraer la infección. *Pseudomonas aeruginosa* tiene resistencia intrínseca a varias clases de antibióticos que no mantienen una relación estructural entre ellos, debido a la reducción de la permeabilidad de su membrana externa, expresión constitutiva de diversas bombas de expulsión y generación de enzimas que inhabilitan a los

antibióticos, además tiene la capacidad de desarrollar nuevos mecanismos de resistencia a través de la protección (Roca & Ángel, 2014).

Pseudomonas aeruginosa al ser un aerobio obligado, se propaga sencillamente en varios de medios de cultivo, generando a veces un aroma dulce parecido al de la uva o a la tortilla de maíz, genera colonias redondas y lisas con un color verdoso fluorescente y el pigmento azulado no fluorescente conocido como piocianina. Numerosas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* también generan la pioverdina, pigmento fluorescente que proporciona al agar un color verdoso, algunas generan piorrubina (rojo oscuro) o piomelanina (negro) (Brooks et al., 2011).

2.3.3. Patogenia

La infección causada por *Pseudomonas aeruginosa* sucede en tres etapas: adhesión bacteriana y colonización, invasión local, y diseminación e infección sistémica. Una vez establecida la infección, *P. aeruginosa* libera exotoxinas del tipo A y S junto con enzimas hidrolíticas, que, al contactarse con los tejidos, desgastan y degradan las membranas celulares con la finalidad de favorecer su propagación, invasión tisular y necrosis. La magnitud de infecciones provocadas por *P. aeruginosa* se atribuye a los factores de virulencia que posee, especialmente exotoxinas, proteasas y exoenzimas, que causan daño significativo al tejido del huésped al cambiar la estructura normal del citoesqueleto, provocando una despolimerización de los filamentos de actina y división de inmunoglobulinas G y A (Espinoza Pesantez et al., 2021).

2.3.3.1. Factores de patogenicidad

Pseudomonas aeruginosa posee una amplia gama de factores de patogenicidad, convirtiéndolo en un patógeno oportunista especialmente eficaz, estos se agrupan en dos variantes: Factores de patogenicidad endógenos de la célula bacteriana y factores de patogenicidad secretados.

a) Factores de patogenicidad endógenos de la célula bacteriana.

Entre estos factores se incluye el flagelo que proporciona movilidad a la célula y el lipopolisacárido. Este último incluye la proteína flagelar FliD, que otorga a la bacteria la habilidad de fijarse en la mucosa de las vías respiratorias. Asimismo, incluye la proteína flagelar FliC, agente esencial que provoca liberación de péptidos antimicrobianos por el sistema inmunológico y formación de trampas extracelulares mediadas por neutrófilos (NET). Además, *Pseudomonas aeruginosa* tiene un Pili de tipo IV que le otorga la habilidad de fijación y poseer una motilidad distinta conocida

como "swarming", este Pili incluye proteínas PilA, PilB, PilT y PilU, las dos posteriores actúan como motoras, y de transmitir energía en el ámbito químico a través del ATP, en la mecánica a través de la polimerización y despolimerización de PilA. El Pili IV, junto a dos lectinas solubles, LecA y LecB, provocan lesión y propagación del patógeno, facilitando su subsistencia y creación de biopelículas. (Paz et al., 2019).

b) Factores de patogenicidad secretados por la célula bacteriana

La bacteria puede generar una cápsula extracelular compuesta por alginato, polímero incluido en la biopelícula, liberado como proceso de escape para anticuerpos y fagocitosis de las células del sistema inmunológico. *Pseudomonas aeruginosa* tiene la capacidad de generar dos clases de biopelículas comunes: "Plana o inicial" se distingue por tener una concentración homogénea de bacterias en superficie, mientras que la "estructurada o madura" se refiere a compuestos celulares sumergidos en la matriz de la biopelícula, divididos por canales o espacios. El proceso de formación de la biopelícula plana comienza cuando una bacteria se une a zonas de tejidos, originando la creación de microcolonias, la matriz de la biopelícula está formada por diversos factores liberados como: los polisacáridos Pel (sintetizados por PelA–PelG), Psl (con una estructura helicoidal) y alginato; además del ADN extracelular (eADN) y varias proteínas como fimbrias reguladas por grupos de genes: CupA, CupB y CupC, también proteínas de membrana LecA y LecB. La bacteria cuenta con siete tipos de sistemas de secreción de toxinas disponibles, en los que *Pseudomonas aeruginosa* exhibe cinco sistemas de eliminación (I, II, III, V y VI). El sistema III es el proceso de patogenicidad más importante vinculado a la eliminación de toxinas que la bacteria tiene; a través de dicho sistema, la bacteria libera toxinas relevantes como: La exotoxina A (ExoA), que puede provocar apoptosis, liberado al espacio extracelular y es una ADP-ribosil-transferasa que inhibe el factor de elongación-2 (EF-2), obstaculizando la producción de proteínas y produciendo una muerte celular, la proteína ExoS es una toxina bifuncional con actividad de proteína activadora de GTPasa (GAP) en el extremo carboxilo terminal y actividad de adenosina difosfato ribosil transferasa (ADPRT) en el extremo amino terminal, la proteína ExoT tiene fines similares a ExoS ya que también es una toxina bifuncional con actividad de proteína activadora de GTPasa y actividad de ADPRT, la proteína ExoU regula el incremento de CD95 y CD95 - ligando en células infectadas, que estimula la activación de la vía JNK y también estimula a una muerte por apoptosis

de células infectadas, la proteína ExoY tiene una función adenilato ciclasa y es incorporada directamente en el citosol de la célula del hospedero, esta proteína al combinarse con un cofactor, incrementa el cAMP citosólico modificando el citoesqueleto de actina, inhibición de fagocitosis y aumento en la permeabilidad endotelial (Paz et al., 2019).

El pigmento conocido como piocianina (azul verdoso), es uno de los varios factores de virulencia propios de *P. aeruginosa*, metabolito expulsado que produce disfunción ciliar en el tracto respiratorio, efectos proinflamatorios y oxidativos que dañan a las células.

Quorum sensing (QS), es un proceso basado en la comunicación intercelular que facilita a las bacterias a adecuarse a cambios microambientales, mediada por pequeñas moléculas conocidas como autoinductores que se propagan por medio de las membranas bacterianas (Paz et al., 2019).

2.4. Antimicrobiano

Es una molécula natural (generados por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semi sintética, que mata o inhibe el desarrollo de uno o más microorganismos (OMS, 2021).

2.5. Antibióticos

Sustancias químicas generados por varias especies de microorganismos ya sean bacterias, hongos y actinomicetos o sintetizados mediante técnicas de laboratorio que impiden el incremento de otros microorganismos, y originan su destrucción (OMS, 2021).

2.5.1. Clasificación de los antibióticos

a) Betalactámicos: Conjunto de antibióticos de origen natural o semisintético, que tienen en su estructura un anillo betalactámico y proceden impidiendo la última fase de síntesis de la pared celular bacteriana. Estas forman la familia más abundante y utilizada de antibioticos en la práctica clínica (Rubinstein et al., 2017).

- **Penicilinas:**

- Penicilinas naturales: Bencilpenicilina (penicilina G)
- Penicilinas resistentes a penicilinasas: Meticiclina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina
- Penicilinas de amplio espectro: AMINO ampicilina y amoxicilina, CARBOXI carbenicilina y UREIDO.

- Penicilinas con inhibidor de B-lactamasas: Amoxi- ácido clavulánico, Ampisulfabactam y Pipe-tazobactam.
- **Cefalosporinas:**
 - Primera generación: Cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefazolina.
 - Segunda generación: Cefaclor, cefuroxima, cefonicida, cefoxitina.
 - Tercera generación: Cefixima, cefpodoxima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.
 - Cuarta generación: Cefepime, cefpiroma IV.
- **Monobactams:** Es muy efectivo contra *P. aeruginosa*. Aztreonam.
- **Carbapenems:** Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*. Imipenem, meropenem, ertapenem.
- b) **Glicopéptidos:** Se acoplan a la parte D-alanil-D-alanina de la cadena peptídica lateral de las subunidades precursoras de depeptidoglucano bloqueando el acceso a las proteínas transportadoras de penicilina (PBP) de las subunidades. Vancomicina, teicoplanina (Hauser, 2019).
- c) **Quinolonas:** Estabilizan la formación del complejo entre las topoisomerasas y el ADN durante la fase de ruptura de la hebra de ADN, pero antes de su religadura, lo que causa la acumulación de rupturas de la doble hebra en el cromosoma provocando la interrupción de la maquinaria de replicación del ADN. Ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino (Hauser, 2019).
- d) **Sulfamidas:** Bloquea el crecimiento bacteriano al obstaculizar la obtención de tetrahidrofolato (THF), forma activa del ácido fólico. Trimetoprima; cotrimoxazol (Hauser, 2019).
- e) **Aminoglucósidos:** Cada aminoglucósido tiene un efecto al acoplarse en la subunidad ribosomal 30S, generando una diferencia entre el codón de ARNm y el aminoacil cargado ARNt facilitando una traducción equívoca de las proteínas. Estreptomicina, amikacina, tobramicina, gentamicina (Hauser, 2019).
- f) **Tetraciclinas:** Se componen de cuatro anillos que se fusionan en seis miembros que facilitan la interacción de las tetraciclinas con la subunidad ribosomal 30S y previene la vinculación de las moléculas de ARN cargadas con aminoácido. Doxiciclina, minociclina, tetraciclina (Rubinstein et al., 2017).

- g) Macrólidos:** Estos se acoplan a la subunidad ribosomal 50S de la bacteria en un sitio que impide la liberación del péptido recién producido. Eritromicina, azitromicina, claritromicina (Rubinstein et al., 2017).
- h) Anfenicoles:** Actúan vinculándose en la subunidad ribosomal 50S bacteriano, donde impiden la conexión del ARNt cargado con un ácido. Cloranfenicol (Hauser, 2019).
- i) Lincosamidas:** Actúan acoplándose en la subunidad ribosomal 50S de las bacterias impidiendo la producción de proteínas. Clindamicina (Hauser, 2019).
- j) Misceláneas:** Grupo con mecanismos de acción muy diversos difíciles de encajar en otros grupos, entre ellas esta las polimixinas, estas se unen a los fosfolípidos de la membrana celular de gramnegativos alterando la estructura de la pared celular (Hauser, 2019; Rubinstein et al., 2017).

2.6. Resistencia bacteriana

Es la sensibilidad reducida o nula de una cepa bacteriana a un antimicrobiano, o en términos prácticos, cuando su desarrollo es impedido con concentraciones del antimicrobiano elevados a las que ese fármaco puede alcanzar en el lugar de la infección (Garza & Prieto, 2016). Puede generarse por selección natural, resultado de mutaciones sucedidas de manera aleatoria, o producirse mediante la aplicación de presión selectiva a una población (Rojas & Ulatel.,2016).

2.6.1. Tipos de resistencia

a) Resistencia intrínseca

Casi todas las bacterias tienen propios genes que, de manera natural, ocasionan algún tipo de resistencia a ciertos antibióticos. Este es utilizado como mecanismo de defensa permanente y es determinado genéticamente (María, 2021).

b) Resistencia adquirida

La resistencia adquirida surge a lo largo del tiempo en bacterias previamente sensibles, donde es ocasionado por modificaciones en la carga de la bacteria, que le proporcionan nueva información, esto puede suceder por varios mecanismos genéticos. Este tipo de resistencia se transmite con mayor frecuencia a través de un plásmido adquirido mediante conjugación siendo temporal o permanente (Garza & Prieto, 2016).

- **Cromosómica:** Esto ocurre como resultado de una mutación del material genético, a causa de la velocidad de proliferación de las bacterias, haciendo que por selección natural tenga resistencia cromosómica propia cuando estas están sujetas frente a un antibiótico, esta resistencia es infrecuente, hereditario, permanente y espontáneo (Garza & Prieto, 2016)..
- **Extra cromosómica:** Se debe a la incorporación de material genético diferente al que tiene la bacteria y se encuentra fuera del cromosoma, también es denominada como resistencia transferida o resistencia mediada por plásmidos. Los plásmidos son moléculas de ADN replicados de manera independiente del cromosoma bacteriano, estos son importantes mediadores del suceso de resistencia, porque pueden transportar genes de resistencia y propagarlos en todas las poblaciones bacterianas, independientemente de la especie (Garza & Prieto, 2016).

c) Resistencia adaptativa

Implica un aumento temporal de la capacidad de una bacteria para resistir una agresión antibiótica debido a modificaciones en la expresión de genes y/o proteínas causadas por la exposición a desencadenantes ambientales, como estrés, condiciones nutricionales, estado de crecimiento, pH, niveles sub inhibitorios de los propios antibióticos, etc. La resistencia adaptativa, en contraste con otras resistencias, tiene una naturaleza transitoria y, en muchos casos, retorna a su estado original luego de la eliminación de las señales inductoras (Fernández & Hancock, 2012).

2.6.2. Mecanismos de resistencia de las bacterias

Una vez adquirida la información genética, la resistencia bacteriana se produce por cuatro mecanismos, que actúa de manera aislada o también asociada (Kapoor et al., 2017).

Estos mecanismos son:

- **Mecanismo enzimático:** Las bacterias generan enzimas que inhabilitan o alteran al antibiótico, como es la betalactamasa, enzima modificadora de aminoglucósidos, cloranfenicol acetiltransferasa (AAC), las tetraciclinas y los macrólidos (Kapoor et al., 2017).
- **Alteración de la permeabilidad:** Los cambios en la estructura de la membrana plasmática bacteriana pueden provocar variaciones en su permeabilidad, lo que

impide que los agentes antimicrobianos entren en su interior y de esta forma, el agente antibacteriano no pueda llegar a su sitio de acción y así mismo no pueda producir su efecto (Troncoso et al., 2017).

- **Alteración en el lugar de acción:** Los cambios en los sitios de destino a menudo dan como resultado mutaciones espontáneas en genes bacterianos en los cromosomas, debido a que la interacción de un antibiótico con una molécula diana suele ser muy específica, donde pequeños cambios en la molécula diana pueden tener un gran efecto en la unión del antibiótico (Kapoor et al., 2017).
- **Bombas de eflujo:** Se denominan bombas de expulsión, y estas están ubicadas en la membrana plasmática de la célula, separadas de las porinas de la membrana externa, actúan atrapando al antibiótico del espacio periplásmico y eliminándolo hacia el exterior, impidiendo que arribe a su sitio de acción. Este proceso es empleado constantemente por bacterias gramnegativas (Troncoso et al., 2017).

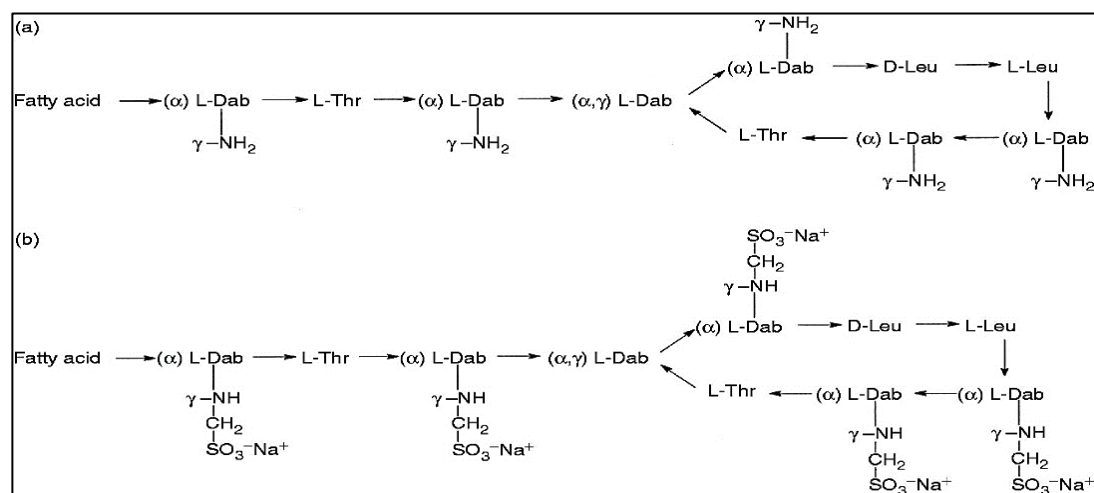
2.7. Colistina

Antibiótico cíclico poli peptídico de naturaleza lipídica catiónica, producidos por la bacteria del suelo formadora de esporas *Paenibacillus polymyxa*, anteriormente denominada *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* (Brink et al., 2014). Descubierta en 1947 por un grupo de científicos japoneses (Koyama y cols), el fármaco se usó primeramente como formulación intravenosa en la década de 1950. En 1959 se usó para tratar una variedad de infecciones, incluidas infecciones del tracto urinario y diarrea infecciosa, debido a su capacidad bactericida contra los bacilos gramnegativos, actuando a nivel de los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de estos, incorporándose al lípido A, trasladando a los cationes Mg^{2+} y Ca^{2+} , provocando la abertura de la membrana externa, cambios osmóticos en el periplasma y la posterior lisis bacteriana (Li et al., 2019).

La colistina actúa contra patógenos gramnegativos aerobios, que a menudo son la principal causa de infecciones eventualmente mortales como, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y otras enterobacterias. No obstante, algunas especies bacterianas patógenas o potencialmente patógenas, como: *Serratia marcescens*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio cholerae*, etc., algunas

especies del género *Aeromonas*, *Burkholderia cepacia* y cocos gramnegativos anaeróbicos, presentan una resistencia natural a colistina (Kaye et al., 2016).

Las polimixinas generalmente se componen de un núcleo de heptapéptido cíclico unido a un tripéptido lineal con un extremo N acilado a un ácido graso. Las polimixinas son anfipáticas debido a sus dominios hidrofóbicos e hidrofílicos separados, la hidrofilicidad de la polimixina se debe a las cadenas laterales de amina polar del ácido L -2,4,-diaminobutírico (Dab) y a las cadenas laterales de hidroxilo de LA L -treonina (Thr), estas cadenas laterales polares y la columna vertebral de péptido/amida, son responsables de la unión de lipopolisacáridos (LPS) de las polimixinas, como resultado de esto, los puentes catiónicos divalentes se desplazan y la membrana externa se desestabiliza, la mayor parte hidrófoba de las polimixinas proviene del ácido graso asilado en su extremo N; este componente es responsable de la introducción de las polimixinas en la membrana externa desestabilizada y su tránsito al espacio periplásmico y de alterar la estabilidad de la membrana interna, además de transferir hidrofobicidad, la L-leucina (Leu) y la d-fenilalanina (phe) en la polimixina B y la colistina desempeñan también un papel importante en la unión de LPS (Melgarejo Touchet, 2022).



Se han identificado cinco miembros principales químicamente distintos de este grupo y se han denominado polimixinas A, B, C, D y E, donde la B y E están disponibles

comercialmente, en particular dos formas de polimixina E (colistina) se usan clínicamente, sulfato de colistina (uso oral y tópico) y sal sódica del derivado de colistina cargado negativamente denominado como colistina metanosulfonato (CMS) o colistimetato sódico para terapia parenteral y aerosol (Brink et al., 2014).

2.7.2. Mecanismo de acción

La membrana externa es la estructura única de las bacterias Gramnegativas que impide el paso de diversas sustancias, incluyendo los antimicrobianos. La capa interna de esta membrana es fosfolipídica, mientras que la capa externa es el lipopolisacárido (LPS), este se compone de tres dominios estructuralmente: el antígeno O, núcleo o core, y el lípido A o endotoxina, que actúa como un ancla del LPS en la membrana externa (Aguayo et al., 2016). Para comprender el proceso de acción de la colistina, es crucial tener en cuenta que hay dos cationes divalentes, Mg^{2+} y Ca^{2+} , conectados a los fosfoésteres de lípido A, estos cationes tienen una función importante que es la de juntar y fijar las moléculas de LPS adyacentes, de este modo, la membrana externa de la bacteria gramnegativa se forma como una barrera tanto mecánica y electrostática, con una elevada carga aniónica repulsiva, asignada por las fracciones fosfoéster del lípido A, así como también por los fosfatos y carboxilatos de los azúcares de las otras dos estructuras del LPS (core y antígeno O). El lípido A del LPS es el sitio blanco de las polimixinas y su naturaleza anfipática es esencial para su acción, a un pH de 7,4 forman una molécula policatiónica al cargar positivamente las aminas presentes en los residuos de ácido diaminobutírico (en posiciones 1, 3, 5, 8 y 9), generando una atracción electrostática inicial entre la molécula de polimixina y los fosfatos del lípido A cargados negativamente, después de esta interacción, los cationes Ca^{2+} y Mg^{2+} se desplazan, de modo que el LPS se encuentra desestructurado, la molécula antimicrobiana se inserta en la membrana externa mediante sus segmentos hidrófobos, luego de esta inserción, el ensamblaje de los ácidos grasos de la molécula de lípido A se deteriora, lo que resulta en una expansión. Después, se forma una unión entre la capa interna de la membrana externa (orientada hacia el espacio periplásmico) y la cara externa de la membrana citoplasmática mediante mecanismos no bien dilucidados. Se considera que esto causa alteraciones en su estructura fosfolipídica, conduciendo a la pérdida de resistencia osmótica de la bacteria, teniendo como resultado el efecto bactericida (Aguayo et al., 2016).

2.7.3. Resistencia a la colistina

Se produce debido al tratamiento excesivo con la misma, en países donde coexisten resistencias endémicas por carbapenemasas, y por su uso extenso en la agroindustria como promotor de crecimiento y prevención. El primer factor de riesgo asociado a esta resistencia es el uso previo de quinolonas, carbapenémicos y la misma colistina por un período de tratamiento mínimo de 3 meses (Yilmaz et al., 2016).

2.7.3.1. Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia a la colistina siguen siendo desconocidos para algunas especies bacterianas, pero se han identificado algunos de ellos.

a) Mecanismo de resistencia adquirida de naturaleza cromosómica

- El mecanismo fundamental es a través de la modificación del LPS.

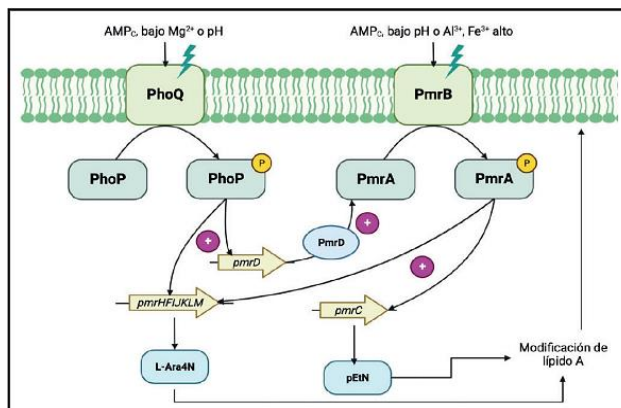
Para entender dichos mecanismos, es necesario examinar dos sistemas de elementos que controlan los procesos de modificación del LPS: PmrAB y PhoPQ, el primero consta del operón pmrABC que codifica por tres proteínas: PmrA (proteína reguladora), PmrB (sensor citoplasmático unido a la membrana con actividad quinasa) y PmrC (proteína de membrana putativa), PmrB se activa por factores ambientales, elevada concentración de hierro (Fe^{3+}), exposición a aluminio (Al^{3+}) y pH ácido, al ocurrir esto, PmrB fosforila y estimula a PmrA, también la regulación de los operones pmrABC, pmrHFIJKLM y el gen pmrE, la activación de estos últimos tres elementos genéticos conduce a la incorporación de L-Ara4N y pEtN al lípido A y, en consecuencia, a la modificación del LPS, teniendo el primer mecanismo de resistencia, ya que mutaciones en los genes pmrA y pmrB llevan a una mayor expresión de pmrABC, pmrHFIJLM y pmrE, por lo tanto, el LPS se carga positivamente y la unión de la colistina se reduce. Por otra parte, el sistema de dos componentes PhoPQ se compone de dos proteínas: PhoP (reguladora) y PhoQ (sensor con actividad quinasa), estos se activan cuando se encuentran bajos niveles de Ca^{2+} y Mg^{2+} , pH ácido o presencia de péptidos catiónicos antimicrobianos, cuando esto ocurre, PhoQ fosforila y activa PhoP lo que activa el operón pmrHFIJLM. Igualmente, PhoP tiene la capacidad de activar directa o indirectamente a PmrA, lo que también promueve transcripción de pmrHFIJLM. Por lo tanto, se observa una modificación del LPS por adición de L-Ara4N. Si los genes phoP/Q sufren mutaciones, se estimula todo este sistema, lo que conduce a una resistencia a la acción de la colistina (González-Carballo & García-Marín, 2023).

- Se han informado que algunas bacterias son capaces de desprenderse de polisacáridos capsulares (CPS) de su superficie: Los CPS liberados tienen la capacidad de atrapar o unirse a las polimixinas, lo que reduce la cantidad de fármaco que llega a la superficie celular bacteriana, como resultado, las polimixinas se vuelven más resistentes a las CPS (Olaitan et al., 2014).
- Mutación de porinas y Sobreexpresión de sistemas de bombas de flujo: Algunos estudios han demostrado que estos sistemas también pueden contribuir a la resistencia a polimixina. La activación de estas generalmente provocan un desarrollo simultáneo en la resistencia a varios antibióticos, incluyendo la colistina. Se han descrito varias bombas de eflujo en varias especies bacterianas, como las proteínas Sap, BrlR, el complejo AcrAB-TolC y KpnEF (Melgarejo Touchet, 2022).

b) Mecanismo de resistencia de naturaleza plasmídica

Como se vio anteriormente, el lipopolisacárido de las bacterias Gramnegativas puede ser modificados por la activación de distintas vías cromosómicas como los sistemas PmrA/ PmrB, PhoP/PhoQ. Hasta hace algunos años las polimixinas eran antibióticos que no poseían mecanismos de resistencia horizontal, hasta que, a finales del 2015, Liu y colaboradores descubrieron y describieron el primer gen (*mcr-1*) de origen plasmídico que proporciona resistencia a colistina, este está ubicado en un plásmido, componente móvil del ADN que puede desplazarse de una bacteria a otra y tiene la capacidad de propagarse rápidamente a otras bacterias, lo que plantea la posibilidad de que las bacterias resistentes a los principales antibióticos puedan volverse resistentes a colistina. Este gen codifica a una enzima llamada fosfatidiletanolamina transferasa que traslada el residuo de fosfatidiletanolamina al lípido A de la membrana celular bacteriana Gramnegativa. El lípido A de la membrana externa bacteriana es el lugar de unión de la colistina que, al unirse a dicho gen, lo altera desplazando el magnesio y el calcio, así provocando la muerte celular. La presencia de este residuo va a reducir la afinidad del lípido A por la colistina y las polimixinas relacionadas, haciendo que el antibiótico sea inactivo y que las bacterias sean resistentes (NCCID, 2018).

Figura 2. Mecanismo de resistencia a colistina



Sistemas de dos componentes implicados en la modificación del lipopolisacárido: PmrAB y PhoPQ. Tomado de González-Carballo & García-Marín, 2023.

2.7.4. Epidemiología de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina

Desde 1950, la colistina se empleó clínicamente para tratar infecciones por bacterias Gramnegativas, pero en los años de 1995 a 1999 en Dinamarca, después de 11 años de uso de este antibiótico, se identificaron por primera vez a *Pseudomonas aeruginosa* no mucóide resistente a la colistina en una población con infección crónica, encontrados en 4,6% (36/779). Durante el año 2004 se produjo el resurgimiento de la cepa, donde encontraron *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la colistina en un 14% (40/ 280), de los cuales 17 eran los mismos del primer brote (Johansen et al., 2008), los casos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad fueron antecedentes para restringir el uso de este antibiótico. En el año 2009, el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY llevó a cabo una encuesta mundial y reportó bajas tasas de resistencia a polimixinas entre patógenos Gramnegativos (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella spp.*) (<0,1% a 1,5%) haciendo que se restaure el uso de este antibiótico al demostrar su baja toxicidad (Gales et al., 2011), sin embargo varios estudios mencionan que esta restauración del antibiótico trajo resultados negativos, generando la emergencia de resistencia a este agente en bacterias multirresistentes, es así que según estudios realizados en el año 2017 de recopilaciones literarias de brotes hospitalarios, donde consideraron pacientes de todas las edades con múltiples morbilidades de 7 países diferentes con predominio de Italia y Grecia, identificaron 13 brotes de resistencia a colistina, donde la mayoría de publicaciones reportan cepas de *K. pneumoniae* (61,5%), seguido de *P.*

aeruginosa (23,1%) y *A. baumannii* (15,4%) mostraron resistencia a colistina (Higuita-Gutiérrez et al., 2017). Desde 2018, el Laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones Intrahospitalarias (LRN-IIH), del INS, confirmaron cepas de distintas bacterias con presencia de genes de resistencia, como el *mcr-1* (gen plasmídico que otorga resistencia al antibiótico colistina) en siete regiones del país, en el 2021 se dio la alerta epidemiológica sobre el incremento de brotes de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) en Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* detectadas con doble producción de carbapenemasas, donde el 6,25 % (01/16) fue resistente a colistina (Minsa, 2021), ese mismo año también en un estudio donde determinaron aislados de *Pseudomonas aeruginosa* de origen clínico, de tres establecimientos de salud de Lima, evidenciaron que el 7,2% de cepas fueron resistentes a colistina, convirtiéndose como el primer reporte en el Perú en cuanto a *Pseudomonas aeruginosa*, aunque el resultado muestre una baja frecuencia demuestra que el antibiótico ya no es efectivo para el tratamiento contra las bacterias. (Barrantes et al., (2021).

2.7.5. Métodos para evaluación de sensibilidad a Colistín

Para catalogar la sensibilidad a Colistín el LNR realizó un boletín en septiembre del 2017, donde dio a conocer diferentes técnicas como: métodos de referencia (MR), aceptados (MA) y cuestionados (MC), en este se tomaron los siguientes límites tanto para su sensibilidad inferior a 2 ug/ml, y para su resistencia superior a 4 ug/ml, de acuerdo con el Eucast para enterobacterias y CLSI/EUCAST para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp* (Malbrán, 2017).

a) Métodos aceptados

- **COL-agar spot (Colistín Agar Spot)**

Técnica para la evaluar la sensibilidad a Colistín basada en aislamientos de Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* El procedimiento es desarrollado en placas preparadas manualmente con agar Mueller-Hinton (MH) y una concentración de 3µg/ml de Colistín-sulfato, en la cual se siembra un spot del aislamiento a examinar (Malbrán, 2017), el procedimiento se debe de seguir tal y cual se indica en el protocolo descrito por INEI ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” mencionado anteriormente.

Otros métodos:

- Sensitre

- Walkaway microscan
- Coltest
- Elución de discos de Colistín
- Prueba rápida de polimixina NP

b) Métodos de referencia

- **Microdilución y Macrodilución en caldo**

Procedimientos que se centran en determinar el desarrollo de microorganismos en presencia de concentraciones graduales del antimicrobiano, diluidos en el medio de cultivo (caldo o agar), regularmente son utilizados para calcular la CMI y CMB de los antimicrobianos. Usualmente se preparan diluciones del antimicrobiano en progresión geométrica empleando un medio de cultivo apropiado, se inocula en dicho medio, se lleva a incubar y se realiza la lectura, identificando que concentración impide el desarrollo del microorganismo (Cavalieri et al., 2006). Para determinar la sensibilidad a Colistín, el ensayo se lleva a cabo en policubetas de plástico estériles, el medio de elección es el caldo Mueller Hinton ajustado en cationes (CAMHB) y el antibiótico apto para este ensayo es el Colistín sulfato (Malbrán, 2017).

c) PCR MCR-1

El concepto básico de este método consiste en sintetizar frecuentemente un fragmento de ADN a través de una polimerasa capaz de resistir altas temperaturas, esta proviene de la bacteria *Thermus aquaticus* que habita en altas temperaturas (79°C a 85°C), de ahí su nombre más conocido: taq polimerasa (Asuar, 2013.). La investigación molecular para identificar resistencia de la colistina se realiza mediante PCR en tiempo real, con la identificación del gen mcr-1. Los cebadores más usados son MCR-1F y la sonda MCR-1P con Taqman para reacción rápida, disponibles en un kit comercial. Debido al rápido desarrollo de resistencia a la colistina todavía no se han identificado todos los posibles genes que proporcionen dicha resistencia. De igual modo es crucial recalcar la relación entre la resistencia a colistina y a los carbapenémicos, ya que usualmente, cuando se halla el gen MCR-1, también se halla un gen que proporciona resistencia a los carbapenémicos (Payne et al., 2016).

Otros métodos:

- Dilución en Agar

d) Métodos cuestionados

- **Difusión de disco en Agar**

Es una de las técnicas más usadas a nivel microbiológico y aceptada para varios fármacos por el CLSI, sin embargo, este método no permite una lectura directa del CMI, por lo que no se aconseja en medicamentos como colistina al no proporcionar un dato verdadero. La alta frecuencia de errores se origina debido a la incapacidad para distinguir los aislamientos sensibles de los que son resistentes o no sensibles (CIM superior a 2 µg/ml); por ende, cualquier halo de inhibición debería ser verificado a través de la dilución (Maalej et al., 2011)

Otros métodos:

- Tiras de gradientes
- VITEK 2
- PHOENIX

2.8. Características generales

Las características generales son cualidades o rasgos distintivos que describen y diferencian a un individuo o situación dentro de un conjunto más amplio de elementos similares como: La edad, sexo, estilos de vida, actividad, etc. (Enciclopedia, 2024). Para este estudio las características generales consideradas fueron los siguientes: La edad, el sexo, el servicio de atención y la comorbilidad.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Zona de estudio

Este estudio fue ejecutado en Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Biología de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga con aislados criopreservados pertenecientes al cepario del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, recolectadas por el Área de Microbiología Especial, ubicados en la región de Ayacucho, durante el periodo de enero a diciembre del 2022.

3.1.1. Ubicación geográfica

El Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho está localizado en Av. Las palmeras s/n, distrito de Ayacucho, departamento de Ayacucho.

El Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Biología de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, está localizado en Av. Independencia s/n, distrito de Ayacucho, departamento de Ayacucho.

3.2. Población muestral

Compuesto por 22 aislados de *Pseudomonas aeruginosa*, criopreservados pertenecientes al cepario del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, recolectadas por el Laboratorio de Microbiología especial, en el periodo de enero a diciembre del 2022.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* criopreservadas de diferentes pacientes y sin contaminación registrados en el Área de Microbiología Especial del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, en el periodo de enero a diciembre del 2022.
- Fichas clínicas con resultados positivos para *Pseudomonas aeruginosa* con datos completos.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Aislados con evidencias de contaminación posterior a la reactivación o con identificación dudosa, muestras repetidas o del mismo paciente registrados en el Área de Microbiología especial del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, del periodo de enero a diciembre del 2022.
- Fichas clínicas con resultados positivos para *Pseudomonas aeruginosa* con datos incompletos.

3.3. Tipo de investigación

Básico - No experimental

3.4. Diseño de investigación

Descriptivo - Ambispectivo

3.5. Recolección de datos

Se solicitó el permiso a la responsable del Área de Microbiología Especial- Vigilancia IAAS del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho para la recolección de criopreservados aislados de *Pseudomonas aeruginosa*, pertenecientes a su cepario y datos de las fichas clínicas de cada paciente. (Anexo 1).

3.6. Conservación de cepas

Fueron seleccionadas las cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de muestras biológicas de los pacientes, conservadas en crio viales con Agar TSA y congeladas a - 20C° en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho del periodo de enero a diciembre del 2022.

3.7. Activación de los aislados

Los aislados conservados de *Pseudomonas aeruginosa*, fueron reactivados cultivándose en 50 µL de Caldo Soya Trypticasa y después se llevaron a incubar de 24 a 48 horas a 37°C.

3.8. Procedimientos para la Identificación Bioquímica de cepas

Se realizaron diferentes pruebas bioquímicas siguiendo los procedimientos del “Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias” del Instituto Nacional de Salud - Ministerio de Salud (INS, 2005).

• Catalasa

Con una aguja de inoculación, se recogió el centro de la colonia del cultivo y se colocó sobre un portaobjeto limpio, y a la vez se dispuso unas gotas de H₂O₂ al 3% sobre los

microorganismos que fueron colocados en el portaobjeto con un gotero, y se observaron la formación de burbujas (INS, 2005).

- **Agar Tres Azucres Hierro (TSI)**

Primero se hizo la siembra por punción, insertando el asa por el centro hasta alcanzar el fondo del tubo, retirando por la misma línea y después se sembró por estrías en la parte inclinada, se llevó a incubar de 18 a 24 horas a 37 C° para después realizar la lectura correspondiente (INS, 2005).

Lectura: K/K o N/N

- **Agar Lisina Hierro (LIA)**

Se sembró realizando dos punturas en la profundidad del tubo y por estrías en la parte inclinada, luego se llevó a incubar de 18 a 24 horas a 37 C° para después realizar la lectura correspondiente (INS, 2005).

Lectura: K/K

- **Utilización de Citrato**

Se sembró mediante estrías en el pico de flauta, desde el fondo hacia la zona proximal, luego fue incubado de 18 a 24 horas a 37 C° para después realizar la lectura correspondiente (INS, 2005).

Positivo: Aparición de color azul oscuro

Negativo: No hay crecimiento ni variación de color

- **Hidrólisis de la urea**

Se sembró mediante estrías en el pico de flauta, comenzando del fondo hacia la zona proximal, luego fue incubado de 18 a 24 horas a 37C° para después realizar la identificación correspondiente (INS, 2005).

Positivo: Tono rojo rosado intenso en el pico de flauta o todo el agar

Negativo: No hay variación de color

- **Motilidad (medio SIM o Agar Movilidad)**

Se realizó por puntura en el centro del agar hasta una profundidad aproximada de 1.5 cm y luego fue incubado de 18 a 24 horas a 37C° para después añadir una gota de reactivo revelador o Kovacs y después realizar la lectura correspondiente (INS, 2005).

Motilidad +: Crecimiento en la línea de picadura y hacia los lados

H2S +: Coloración negra en la línea de picadura

Indol +: Formación de anillo rojo en la superficie

Motilidad -: No hay crecimiento en la línea de picadura ni hacia los lados

H₂S -: No hay coloración negra

Indol -: No hay desarrollo de ningún color o aparece un amarillo turbio

3.9. Determinación fenotípica de la resistencia bacteriana

3.9.1. Método 1. Colistín Agar Spot

Este método se realizó siguiendo los procedimientos del protocolo de Agar Spot del INEI - ANLIS (Protocolo-Agar-spot, 2017) y adaptado por el INS (INS PERÚ, 2021).

a) Preparación de solución stock 60 µg/ml de Colistín

Se emplearon: Colistín sulfato sal ≥ 15.000 UI/mg, medio de cultivo Müller Hinton II y 1L de agua destilada estéril previamente ajustado a pH 7,3.

- Se preparó un litro de Agar Müller Hinton II, para posteriormente realizar el auto clavado a 121 C° por 15 minutos y finalmente mantener a 50 C° (Protocolo-Agar-spot, 2017; INS PERÚ, 2021).
- Se realizó el calibrado de la balanza analítica digital modelo AA-200 de Denver Instrument Company con una capacidad de 200g/31g y legibilidad de 0,1 mg/0,01 mg, configurado del peso en gramos, y se pesó 0.00616 g del antibiótico, según protocolo utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen de Sol (ml)} = \frac{\text{Pesada de ATB (mg)} \times \text{Potencia de ATB (µg/mg)}}{\text{Concentración de Sol (µg/ml)}}$$

- Se disolvió 0.00616 g en 12 ml de agua destilada estéril.
- Luego se calculó la concentración que pide el protocolo: 60 µg/ml: $C_1.V_1=C_2.V_2$
- Se diluyó 10,55 ml de solución stock en 34,45 ml de agua destilada estéril (Protocolo-Agar-spot, 2017; INS PERÚ, 2021).

b) Preparación de placas de Colistín Agar Spot

- Se homogeneizó la solución de antibiótico de 60 µg/ml de concentración para luego ser distribuidos a 19 ml de Müller Hinton cuya temperatura este a 50C° aproximadamente, fueron preparados en placas Petri de 100 x15 mm.
- A la preparación de 19 ml de Müller Hinton se le añadió 1ml de solución stock para luego ser mezclados inmediatamente y evitar el pegado del Colistín al plástico.
- Se dejó en reposo de 10 a 15 minutos hasta que se dé la solidificación y se llevó a refrigeración hasta su uso (Protocolo-Agar-spot, 2017; INS PERÚ, 2021).

c) Preparación del inóculo e inoculación

- Se retiraron las placas de MH – Colistín de refrigeración y se colocaron a la incubadora para que se atempere antes de inocular las cepas problema.
- Se preparó una suspensión correspondiente a 0,5 de la escala de Mc Farland del aislamiento a evaluar, luego se tomó un hisopo estéril y se humedeció en la suspensión 0,5 de Mc Farland.
- Seguidamente para realizar la siembra se descargó el sobrante de líquido presionando el hisopo en las paredes del tubo, y se procedió a inocular la placa realizando una siembra circular sobre la superficie de la placa.
- Se llevó a Incubar la placa durante 18-20 horas a 35-37°C (Protocolo-Agar-spot, 2017; INS PERÚ, 2021).

d) Análisis del resultado

- Crecimiento positivo: Visualización de >1 colonia, resistente a Colistín.
- Crecimiento negativo: Sin crecimiento bacteriano o 1 colonia, sensible a Colistín.

e) Control de calidad

- Control positivo: *E. coli* M19736, resistente a Colistín
- control negativo: *E. coli* ATCC 25922 (Protocolo-Agar-spot, 2017; INS PERÚ, 2021).

3.9.2. Método 2. Determinación de Concentración Mínima Inhibitoria por el Método de Microdilución.

Fue realizado siguiendo los procedimientos del Protocolo para determinación de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) por el Método de Microdilución del INEI - ANLIS), adaptado del CLSI M7-A10 (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

Consideraciones Generales:

Elaborado en policubetas de plástico estériles, se usó caldo Müller Hinton ajustado en cationes (CAMHB) por el fabricante y el antibiótico usado fue el Colistín sulfato sal ≥ 15.000 UI/mg.

- Los puntos de corte recomendados para el caso de Colistín propuestos por EUCAST y CLSI, mencionan que sensible es $\leq 2\mu\text{g/ml}$ y resistente $\geq 4\mu\text{g/ml}$ y las cepas ATCC a utilizar fueron: *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

a) Preparación de la solución de antibiótico:

- Al igual que para el método 1, se utilizó la misma fórmula:

$$\text{Volumen de Sol (ml)} = \frac{\text{Pesada de ATB (mg)} \times \text{Potencia de ATB (}\mu\text{g/mg)}}{\text{Concentración de Sol (}\mu\text{g/ml)}}$$

- Se pesó 0.00616g del antibiótico en una balanza analítica previamente calibrada y se disolvió en 12ml de agua destilada estéril.
- Luego se calculó y preparó las concentraciones tal, que duplique la deseada como: 64 ug/ml, 32 ug/ml, 16 ug/ml, 8 ug/ml y 4 ug/ml con la fórmula: $C_1.V_1=C_2.V_2$
- A cada concentración stock obtenida se le añadió 34,45ml de agua destilada estéril.
- Se añadió 25µl de las diferentes concentraciones a cada pocillo de la policubeta.
- Las policubetas con las diluciones cargadas fueron selladas con una bolsa de plástico y guardadas a $\leq -20^\circ\text{C}$ hasta su uso (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

b) Preparación del inóculo e inoculación

- Se ajustó el inóculo a una turbidez comparable al 0,5 de Mc Farland.
- Se realizó una dilución 1/100 del 0,5 de Mc Farland en CAMHB, se usó tubos de vidrio.
- Pasado los 15 minutos se inocularon 25µl del inóculo diluido en cada pocillo de la policubeta con una pipeta automática.
- Cada pocillo de la policubeta tuvo un volumen final de 50µl: 25µl de antibiótico + 25µl de inóculo bacteriano.
- Cada policubeta incluyó un pocillo de control de crecimiento (sin antibiótico) y un control negativo (caldo sin inocular).
- Se sellaron las policubetas con una bolsa plástica y se incubaron por 16 - 20 horas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

c) Lectura de los resultados

Se hizo la lectura del CMI y para establecer el punto final de crecimiento, se comparó cada pocillo que contiene antibiótico con el pocillo control de crecimiento (sin antibiótico) (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

3.10. Análisis de datos

La información recolectada fue procesada, presentada y analizada en tablas y figuras empleando el programa Excel, en las cuales se mostraron estadísticos descriptivos.

3.11. Marco legal

El presente trabajo de investigación contó con el permiso de la encargada del Área de Microbiología Especial del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho.

Para nuestra investigación se requirió de cepas de diferentes muestras y datos clínicos de personas con infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Estos fueron conservados y trabajados en absoluta reserva y confidencialidad, y no se empelaron para propósitos diferentes a la investigación.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

<i>P. aeruginosa</i> COLISTINA	N	%
Resistente	16	72,7
Sensible	6	27,3
Total	22	100

Nota: La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a colistina en 22 aislados criopreservados de pacientes infectados fue del 72,7% y el 27,3 % fue sensible.

Tabla 2. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, según la edad en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

RESISTENTE A COLISTINA				
EDAD	N	%	N	%
0 – 17	1	4,5	1	6,3
18 – 35	4	18,2	3	18,7
36 – 53	4	18,2	2	12,5
54 – 71	6	27,3	6	37,5
≥ 72	7	31,8	4	25,0
Total	22	100	16	100

Tabla 3. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, según el sexo en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

RESISTENTE A COLISTINA				
SEXO	N	%	N	%
FEMENINO	8	36,4	6	37,5
MASCULINO	14	63,6	10	62,5
Total	22	100	16	100

Tabla 4. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, según el servicio de atención en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

RESISTENTE A COLISTINA					
SERVICIO DE ATENCION		N	%	N	%
HOSPITALIZADO	Medicina general	2	9,1	2	12,5
	Medicina especializada	4	18,2	2	12,5
	Medicina interna	2	9,1	2	12,5
	Cirugía general	1	4,5	1	6,3
	Neo UCIN	1	4,5	1	6,3
	UCI	6	27,3	5	31,1
	UCI COVID-19	3	13,6	2	12,5
AMBULATORIO	Consulta externa	2	9,1	0	-
	Emergencia	1	4,5	1	6,3
Total		22	100	16	100

Tabla 5. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, según la comorbilidad en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

RESISTENTE A COLISTINA				
COMORBILIDAD	N	%	n	%
Infección del tracto urinario	5	22,7	4	25,0
Insuficiencia respiratoria no especificada	1	4,5	1	6,3
Diabetes	1	4,5	1	6,3
Hipertensión	1	4,5	0	-
No presenta	14	63,6	10	62,4
Total	22	100	16	100

Tabla 6. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, según el tipo de muestra en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

RESISTENTE A COLISTINA				
TIPO DE MUESTRA	N	%	N	%
Orina	10	45,5	7	43,7
Secreción bronquial	11	50,0	8	50,0
Secreción de herida	1	4,5	1	6,3
Total	22	100	16	100

V. DISCUSIÓN

En este estudio se confirmó fenotípicamente la resistencia a colistina en *Pseudomonas aeruginosa*, la tabla 1 muestra a 22 aislados criopreservados de pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa* en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho en los periodos de enero a diciembre del 2022, de los cuales 16 (72,7%) fueron resistentes a colistina, indicando un alto porcentaje de resistencia a comparación de los resultados menores reportados por el estudio de Casares et al., (2017) en la Habana - Cuba, que evidenciaron en 14 (18,8%), Martínez et al.,(2013) realizados en el Hospital Central Universitario de Lara – Venezuela, encontraron 10 (13,3%) aislados resistentes, en la investigación de Barrantes et al.,(2021) realizados en tres establecimientos de salud de Lima (Perú) encontraron 7 (7,2%), Herrera Guzmán & Vallejos Romero., (2020) en Hospital 2 de Mayo – Lima (Perú), reportaron que se encontró en 1 aislado (4,5%), estudios de Martínez et al.,(2018) en Galicia - España, reportaron 10 (4,4%) resistentes, en investigaciones de Tarco (2016) de Ecuador, Villar (2018) de Trujillo- Perú y Malekzadegan et al., (2019) del sur de Irán, informaron que ninguno de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes a colistina. La desigualdad del resultado se debe a que los niveles socioeconómicos en los países no son iguales, dado que países en desarrollo no cuentan con recursos necesarios para desarrollar estrategias de prevención, así mismo la alta frecuencia de resistencia a colistina se debe al uso excesivo e incumplimiento del tratamiento con el antibiótico como fue durante la pandemia de COVID-19. Aunque a nivel de Perú en estudios previos realizados reportaron bajo o cero porcentajes de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, nuestro estudio demuestra que esta resistencia va en aumento causando una preocupación ver al antibiótico que se consideraba como último recurso para el

manejo contra infecciones generadas por esta bacteria ya no sea eficaz y que cada vez sea más difícil o imposible de tratar, aumentando así la tasa de mortalidad.

También la alta frecuencia de resistencia reportados se debe a las metodologías usadas, como el método de Colistín Agar Spot y Microdilución que la EUCAST y el CLSI señalan como métodos óptimos para dar una respuesta certera a comparación de otras investigaciones como la de Martínez et al.,(2013), que usaron la técnica de Kirby Bauer o como Casares et al., (2017) que emplearon el equipo VITEK 2 y Malekzadegan et al., (2019) que hicieron uso de las tiras reactivas, reportando una baja frecuencia de resistencia.

Internacionalmente, Martínez et al.,(2018), obtuvo 357 muestras de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo el estudio con más aislados, Casares et al., (2017) 117, Martínez et al.,(2013) 75, y en estudios de Malekzadegan et al., (2019) se aislaron 21 cepas, A nivel nacional, Barrantes et al.,(2021) en su estudio obtuvo 97 aislados, Villar (2018) encontró 10 y la menor cantidad de aislados fue en el estudio de Herrera Guzmán & Vallejos Romero., (2020) con 5, aquellos estudios se distinguen a los nuestros significativamente como se puede observar en la tabla 1, donde el total de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 22, también a nivel nacional en el informe del boletín epidemiológico del Perú realizado del 2020 a 2022 se dio a conocer que realmente existe un incremento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que pasó de 1,6% a 14% respectivamente. Los elevados casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia al uso incorrecto de antibióticos, escasez de recursos financieros, precaria atención dentro de los centros de salud, edad, comorbilidad.

En la tabla 2 se puede observar que la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, de acuerdo a la edad, fue mayor en pacientes de 54 a 71 años con un 37,5% (6/16), por el contrario de ≥ 72 años se encontró en un 25,0% (4/16), el 18,7% (3/16) perteneció a edades de 18 a 35 años, de 36 a 53 años se tuvo un 12,5% (2/16) y entre 0 a 17 años se encontró un 6,3% (1/16). Con respecto a la frecuencia de infección por dicha bacteria se encontraron el 31,8% (7/22) en edades ≥ 72 años, los datos obtenidos no coinciden con el estudio de Martínez et al., (2013) que reportaron que gran parte de pacientes infectados, se ve entre 51 a 60 años con 20,4%, tampoco con el de Martínez et al., (2018) que dieron

a conocer que el mayor porcentaje está entre edades de 45 a 64 años con 9,5%. De acuerdo a nuestros resultados se indica que la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina se puede presentar en todas las edades, pero que en edades de 54 a 71 años se presenta en mayor porcentaje, con respecto a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* se vio que en edades ≥ 72 años se da con mayor frecuencia, debido a que a una edad avanzada se presenta una tendencia de padecer más enfermedades, esto a causa de una deficiencia y lenta respuesta del sistema inmunológico, también la desnutrición en edad avanzada es motivo, ya que no todos cuentan con acceso a alimentos con un nivel óptimo de nutrición o por falta de capacidad de preparar y/ o comprar alimentos, el tiempo de hospitalización también influye para que se dé una mayor frecuencia de infección, pues los pacientes que más asisten son de edad avanzada, ya sea por su baja inmunidad o por presentar enfermedades de base.

La tabla 3 muestra que la frecuencia más alta de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, fue para el sexo masculino con un 62,5% (10/16), seguido del sexo femenino con 37,5% (5/16) , viéndose teóricamente una diferencia de resistencia al antibiótico en relación al sexo, resultados menores fueron reportados por Martínez et al., (2018), donde mencionaron que el 4,7% de la frecuencia de resistencia a colistina por la bacteria perteneció al sexo masculino y el 4% al femenino demostrando que no existe diferencias en relación al sexo, con respecto a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* se vio que el 63,6% (14/22) se presentó en el sexo masculino y 36,4% (8/22) en el sexo femenino, los resultados coinciden con los de Tarco (2016), que dio a conocer que existe una frecuencia de infección por dicha bacteria en un 60% en hombres y en un 40% en mujeres, estudios de Martínez et al., (2013), de igual modo reportaron que en los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* prevalecen en su mayoría el sexo masculino con 70,6% y para el sexo femenino con 29,3%, a su vez Martínez et al., (2018), mencionaron que el 66,1 % fue en el sexo masculino y el 33, 1 % en el sexo femenino. Nuestros resultados y los antecedentes muestran que el sexo masculino tiene mayor posibilidad de infección y de presentar *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina a comparación del femenino, sin embargo, no se descarta que dicha infección y resistencia de la bacteria al antibiótico se pueda presentar en ambos géneros.

La Tabla 4 muestra la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, según el servicio de atención, donde el 31,1% (5/16) pertenece al servicio de UCI demostrándose que en este servicio existe una mayor frecuencia de resistencia a colistina, el 12,5% (3/16) se encontró en el servicio de Medicina general, 12,5% (3/16) Medicina especializada, 12,5% (3/16) Medicina interna y 12,5% (3/16) UCI COVID-19, en menor frecuencia se tuvo en los servicios de Cirugía general con 6,3% (1/16) , 6,3% (1/16) en Neo UCIN y 6,3% (1/16) en el servicio ambulatorio de Emergencia, resultados menores fueron reportados en estudios de Herrera Guzmán & Vallejos Romero., (2020), donde 4,5% (1/5) resistente a colistina provenía del servicio de UCI, al contrario Tarco (2016) y Villar (2018) en sus estudios mencionaron que en ningún servicio de atención se encontró resistencia alguna, con relación a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* se tuvo con mayor frecuencia en el servicio de UCI con 27,3% (6/22), Medicina especializada con 18,2% (4/22), UCI COVID-19 con 13,6% (3/22), en Medicina general, Medicina interna, y el servicio ambulatorio de Consulta externa se tuvo el 9,1% (2/22) cada uno respectivamente, en Cirugía general, Neo UCIN y el servicio de consulta externa de Emergencia con 4,5% (1/22) cada uno, al contrario con nuestros resultados a nivel internacional Casares et al., (2017) mencionan que se encontraron con más frecuencia en pacientes del servicio de UCI con 56,4% (66/117) y el 43,6% (51/117) fueron de otros servicios como Cirugía general, Urología y otros , Tarco (2016) menciona en su estudio que el 57,6% procedían del servicio de hospitalización y el 36,4% del servicio de UCI, a nivel nacional Herrera Guzmán & Vallejos Romero., (2020) reportaron el 13,6% de infección en UCI y Villar (2018) nos dice que el 3,4% (10/291) se encontraron en el servicio de Emergencia. De acuerdo a nuestros resultados y a los antecedentes mencionados se ve que la mayor frecuencia de infección y resistencia a colistina en *Pseudomonas aeruginosa* se dan en pacientes internados en UCI, todo ello se podría explicar debido a que el nivel socioeconómico en los países es distinto ya que no todos cuentan con acceso a un cuidado de índole, y en la mayoría de los sectores de salud públicos varios pacientes comparten una misma sala siendo expuestos a un ambiente con mayor presencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes y también las técnicas invasivas que se realizan aumentan la posibilidad de infección.

En cuanto a la comorbilidad, la tabla 5 nos indica la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, viéndose que el 62,4% (10/16) se dan en pacientes que no presentan comorbilidad y 37,6% (6/16) en pacientes con comorbilidad, las principales comorbilidades encontradas fueron: Infección del tracto urinario (ITU), donde el 25,0% (4/16) de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina fueron de pacientes con esta infección, 6,3% (1/16) fueron de pacientes con Insuficiencia respiratoria no especificada y 6,3% (1/16) con Diabetes, con respecto a la infección por la bacteria de igual manera se vio con mayor frecuencia en pacientes que no presentan / no especifican comorbilidad en un 63,6% (14/22). Nuestros resultados mostraron que la mayor frecuencia de infección y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a colistina se encontraron en pacientes que no presentan comorbilidad, esto podría explicarse debido a que individuos “sanos” creen que no se contagiarían y se exponen más a ambientes con alto riesgo de infección a comparación de individuos con comorbilidad que están más protegidos, sin embargo no se descarta la posibilidad de resistencia de la bacteria al antibiótico tanto en pacientes con comorbilidad y no comorbilidad.

En la Tabla 6, se muestra la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, según el tipo de muestra, donde el 50,0%(8/16) de resistentes procedieron de muestras de secreción bronquial, 43,7%(7/16) fueron de muestras de orina y 6,3% (1/16) de secreción de heridas, y muestras con infección por la bacteria encontradas con mayor frecuencia fueron igualmente de secreción bronquial con 50,0% (11/22), 45,5% (10/22) fueron de muestras de orina y 4,5% (1/22) de secreción de heridas, nuestros hallazgos no coinciden con el estudio de Tarco (2016) que reportó que el 18,2% fueron procedentes de muestras de orina y ninguna resultó ser resistente a colistina, Casares et al., (2017) reportaron que el 11% provenían también de muestras de orina y no reportaron sobre la resistencia a colistina y Barrantes et al., (2021) mencionaron que el 8,5% fueron de muestras de orina y que el 14,3% resultó ser resistente a colistina, el 36,4% procedieron de la muestra de secreción bronquial y de estos el 62,5% resultaron ser resistentes a colistina, con respecto a la Secreción de herida Tarco (2016), nos menciona que el 30,3% pertenecieron a este tipo de muestra y ninguno de ellos resultaron ser

resistentes a colistina, de igual manera en el estudio de Casares et al., (2017) dieron a conocer que el 12% pertenecieron a la muestra de secreción de heridas, no menciona sobre la resistencia a colistina, los antecedentes también señalan que realizaron sus investigaciones en otros tipos de muestra como: Sangre, LCR, tubo endotraqueal, esputo, urocultivo, catéter, coprocultivo, hemocultivo, hisopados de nasofaringe y manos, por ejemplo en el estudio de Barrantes et al., (2021) dieron a conocer que los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* procedían de muestras de otras secreciones en un 60,8% y que el 3,4% fueron resistentes a colistina, en muestras de hemocultivos que fue del 11,3% encontraron que el 27,3% mostró resistencia y de muestras de coprocultivo que fue del 2,1%, el 50% fue resistente al antibiótico. Nuestros resultados dan a conocer que los aislados de pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa* de mayor procedencia fueron de muestras de secreción bronquial, y que en este tipo de muestra también es más común la resistencia a colistina, sin embargo, no se descarta que en otros tipos de muestras existan aislados infectados por esta bacteria y que también exista resistencia a colistina.

VI. CONCLUSIONES

- La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 fue de 72,7% (16/22).
- Se determinó la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según la edad, el 37,5% (6/16) fueron de pacientes de 53 a 70 años, seguido de ≥ 71 años con 25,0% (4/16).
- Se determinó la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según el sexo, el 62,5% (10/16) fueron de pacientes del sexo masculino y 37,5% (6/16) del femenino.
- Se determinó la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según el servicio de atención, el 31,1% (5/16) fueron de pacientes previamente hospitalizados en el servicio de UCI.
- Se determinó la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según la comorbilidad, el 62,4% (10/16) fueron de pacientes que no presentan o no especifican comorbilidad y 37,6% (6/16) de pacientes con comorbilidad.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar más investigaciones sobre resistencia a colistina en otras especies de bacterias, con el objetivo de optimizar las condiciones de diagnóstico y tratamiento.
- Considerar otras técnicas de preservación de aislados clínicos como la adición del glicerol para mantener la viabilidad y purezas de estas y no tener dificultades al momento de la reactivación en futuras investigaciones.
- Implementar metodologías adecuadas y especializadas como la del PCR-MCR para determinar la resistencia a colistina u otro antibiótico.
- Investigar que genes más están implicados en la resistencia a colistina aparte del MCR-1.
- Investigar la asociación que existe entre genes de resistencia a colistina y a los carbapenémicos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguayo-Reyes A, Mella S, Riedel G, Helia Bello-Toledo. Colistín en la era post-antibiótica. ResearchGate. Published May 2016. Accessed May 7, 2024. [https://www.researchgate.net/publication/302943323_Colistin_en_la_era_pos t-antibiotica](https://www.researchgate.net/publication/302943323_Colistin_en_la_era_pos_t-antibiotica)
- Araya, I., Prat, S. y Ramírez, V. (2015). Recomendaciones para el control de calidad en bacteriología: Estudio de susceptibilidad antimicrobiana mediante difusión por disco. Instituto de Salud Pública - Chile. https://www.ispch.cl/sites/default/files/Recomendacion_Contro_Calidad_B acteriologia.pdf
- Asuar, L. E. (2013). Guía práctica sobre la técnica de PCR.
- Barrantes Salinas, D. A., Zarate Estrada, M. M. (2021). Resistencia antimicrobiana a colistina en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de tres establecimientos de salud de Lima, Perú. Recuperado 30 de julio de 2023, de https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8487/Resisten cia_BarrantesSalinas_Delsy.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Brenner, D. J., Krieg, N. R., & Staley, J. R. (2007). *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria*. Springer Science & Business Media.
- Brink, A. J., Richards, G. A., Colombo, G., Bortolotti, F., Colombo, P., & Jehl, F. (2014). Multicomponent antibiotic substances produced by fermentation: Implications for regulatory authorities, critically ill patients and generics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.013>
- Brooks, G.F., Butel, J.S, Carroll, K.C., Morse, S. A., Mietzner, T.A. (2011). *Microbiología médica*. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. Recuperado 3 de octubre de 2023, de https://cmapspublic3.ihmc.us/rid=1RP7PC45V-WZK14Y- 1H7Z/Microbiologia_medica_Jawetz.pdf
- Casares, M. H., Batista, M. L. M., Maestrey, A. G., & Méndez, Z. M. de O. (2017). Resistencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes graves. *Acta Médica de Cuba*, 18(2). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78605>
- COPIA. (2021). Qué es la cepa microbiológica. <https://copisa.com.mx/tipos-de-cepas-microbianas/>
- Enciclopedia Significados. (2024). Característica: Qué es, Tipos y Ejemplos. Recuperado 6 de octubre de 2024, de <https://www.significados.com/caracteristica/>
- Espinoza Pesantez, D. I., Esparza Sanchez, G. F., Espinoza Pesantez, D. I., & Esparza Sanchez, G. F. (2021). Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista chilena de infectología*, 38(1), 69-80. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000100069>

- Fernández, L., & Hancock, R. E. (2012). Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661-681. <https://doi.org/10.1128/cmr.00043-12>
- Gales, A. C., Jones, R. N., & Sader, H. S. (2011). Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2070-2074. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr239>
- Garza, J. J. P. de la, & Prieto, J. P. (2016). Compendio de microbiología. Elsevier España.
- Gómez Álvarez, C. A., Leal Castro, A. L., Pérez de Gonzalez, M. de J., & Navarrete Jiménez, M. L. (2005). Mecanismos de resistencia en pseudomonas aeruginosa: Entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(1), 27-34.
- Gomila, M., Peña, A., Mulet, M., Lalucat, J., & García-Valdés, E. (2015). Phylogenomics and systematics in Pseudomonas. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00214>
- González-Carballo, G. C., & García-Marín, C. (2023). Mecanismos de resistencia a la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina en Enterobacterales. *Acta Médica Costarricense*, 65(2), 55-64. <https://doi.org/10.51481/amc.v65i2.1272>
- Glosario. (2023). Anuario de Morbilidad 1984 -2022. Recuperado 29 de abril de 2024, de <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/glosario.html>
- Hauser, A. R. (2019). Manual de antibióticos.
- Herrera Guzmán, A.M & Vallejos Romero, Y.I. (2020) “Frecuencia bacteriana y patrón de resistencia a antimicrobianos (fenotipo y genotipo) en muestras de nasofaringe y manos en pacientes de UCI en el Hospital Nacional Dos de Mayo en abril 2018” Recuperado 4 de mayo de 2024, de <https://repositorio.cientifica.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12805/1582/TL-Herrera%20A-Vallejos%20Y-Ext.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Higueta-Gutiérrez, L. F., Jiménez-Quiceno, J. N., Higueta-Gutiérrez, L. F., & Jiménez-Quiceno, J. N. (2017). Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: Revisión sistemática de la literatura. *Infectio*, 21(4), 214-222. <https://doi.org/10.22354/in.v21i4.684>
- Eucast. (2024). Determinación de MIC. Recuperado 28 de noviembre de 2024, de https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/mic_determination
- INIA. Ministerio de agricultura (2020) Preservación de Microorganismos Por Congelación.<https://biblioteca.inia.cl/bitstream/handle/20.500.14001/67167/NR42413.pdf?sequence=1>
- INS PERÚ. (2005). Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias.https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/Manual_Procedimientos_Bacteriologicos_IIH.pdf

- INS PERÚ. (2021). Determinación de la sensibilidad a Colistin por el método Agar spot Colistin en Enterobacterales. <https://www.youtube.com/watch?v=ZcCYNJGTwwU>.
- Johansen, H. K., Moskowitz, S. M., Ciofu, O., Pressler, T., & Høiby, N. (2008). Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(5), 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.02.003>
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33(3), 300-305. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15
- Kaye, K. S., Pogue, J. M., Tran, T. B., Nation, R. L., & Li, J. (2016). Agents of Last Resort. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2), 391-414. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.005>
- Maalej, S. M., Meziou, M. R., Rhimi, F. M., & Hammami, A. (2011). Comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution for susceptibility testing of colistin against Enterobacteriaceae. *Letters in Applied Microbiology*, 53(5), 546-551. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2011.03145.x>
- Malbrán, D. C. G. (2017). Boletín informativo nro. 5—septiembre 2017.
- Malekzadegan, Y., Abdi, A., Heidari, H., Moradi, M., Rastegar, E., & Sedigh Ebrahim-Saraie, H. (2019). In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. *BMC Research Notes*, 12, 301. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4344-7>
- María, T. P. G. (2021). La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos. ResearchGate. Recuperado 15 de mayo de 2024, de https://www.researchgate.net/figure/Figura-5-Principales-mecanismos-de-resistencia-natural-o-intrinseca-y-adquirida-en_fig3_363113312
- Martínez, E., Liendo, E., Véliz, H., Herrera, W., & Brett, A. (2013). Resistencia y sensibilidad de *Pseudomonas Aeruginosa* en el hospital central universitario, Barquisimeto edo. Lara. *Revista Venezolana de Salud Pública*, 1(2), Art. 2.
- Martínez Lamas, L., Paz, I., Rodríguez Conde, I., Vasallo Vidal, F. J., Pallarés, M. Á., García Garrote, F., Losada Castillo, I., & Hervada Vidal, X. (2018). Vigilancia de la resistencia a antibióticos en enfermedad invasiva por *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia: 2013-2014. *Galicia Clínica*, 79(4 (Diciembre)), 114-119.
- Medina, J. (2017). Actualización acerca de colistina (polimixina E): Aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Revista Medica del Uruguay*. <https://doi.org/10.29193/RMU.33.3.5>
- Melgarejo Touchet, N. L. (2022). Resistencia a colistina en enterobacterales. *Revista de salud pública del Paraguay*, 12(2), 48-61. <https://doi.org/10.18004/rspp.diciembre.48>

- Minsa. (2018). Fundamentos de salud pública. Programa de entrenamiento en salud publica dirigido al personal del servicio militar voluntario. Recuperado 12 de diciembre de 2023, de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4514.pdf>
- Minsa. (2021). Alerta epidemiológica. Riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud causadas por Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. coproductoras de carbapenemasas en el Perú. Recuperado 4 de octubre de 2023, de https://www.hospitalhuaycan.gob.pe/SIESMAR/Archivos/epidemiologia/3.2.0.0/Alertas_Epidemiologicas-250422233056918.pdf.
- Murray, R. P., Rosenthal, S.K., Pfaller, A. M. (2013). Medical microbiology 7th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 874 p.
- NCCID. (2018). Mobilized Colistin Resistance (MCR-1). <https://nccid.ca/debrief/mobilized-colistin-resistance-mcr-1/>
- Ochoa, S. A., López-Montiel, F., Escalona, G., Cruz-Córdova, A., Dávila, L. B., López-Martínez, B., Jiménez-Tapia, Y., Giono, S., Eslava, C., Hernández-Castro, R., & Xicohtencatl-Cortes, J. (2013). Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(2), 136-150.
- Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J.-M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>
- OMS. (2021). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado 4 de octubre de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Palleroni, N. J. (2010). The *Pseudomonas* Story: Editorial. *Environmental Microbiology*, 12(6), 1377-1383. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.02041.x>
- Payne, M., Croxen, M. A., Lee, T. D., Mayson, B., Champagne, S., Leung, V., Bariso, S., Hoang, L., & Lowe, C. (2016). Mcr-1–Positive Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Traveler Returning to Canada from China. *Emerging Infectious Diseases*, 22(9), 1673-1675. <https://doi.org/10.3201/eid2209.160177>
- Paz, M., Mangwani Mordani, S., Martínez, A., Álvarez-Hernández, D.-A., Solano-Gálvez, S., & Vazquez, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: Patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36, 180-189. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>
- Pelczar, M. J., Chan, E. C. S., & Krieg, N. R. (1986). *Microbiology*. McGraw-Hill.
- Pereira, S. G., Rosa, A. C., & Cardoso, O. (2015). Virulence factors as predictive tools for drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Virulence*, 6(7), 679–683. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1048958>

- Protocolo-Agar-spot. (2017). Recuperado 17 de julio de 2022, de <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Agar-spot-COL-2017-version2-Agosto2017.pdf>
- Protocolo-CIM-microdilución-COL (2017). Recuperado 16 de agosto de 2023, de <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-CIM-microdiluci%C3%B3n-COL-version1-Julio-2017.pdf>
- Roca, L., & Ángel, D. (2014). *Pseudomonas aeruginosa*: Un adversario peligroso. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 48(4), 465-474.
- Rojas, C. G., & UlateL, A. L. (2016). Resistencia antimicrobiana microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad (2016). Recuperado 11 de junio de 2023, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc164c.pdf>
- Rubinstein, A., Macri, M., Kaler, M., De la Mota, L. (2017). Guía de medicamentos esenciales para el PNA antimicrobianos. Recuperado 4 de octubre de 2023, de <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-06/guia-de-medicamentos-esenciales-para-el-pna-antimicrobianos-2017.pdf>
- Sifuentes, W. Q., & Guerrero, J. I. A. (2021). La resistencia antimicrobiana en Perú: Un problema de salud pública. *Alpha Centauri*, 2(3), Art. 3. <https://doi.org/10.47422/ac.v2i3.38>
- Tafari, R., Chiesa, G., Caminati, R., Gaspio, N. (2013) Factores de riesgo y determinantes de la salud. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RSD/article/download/6855/7933>
- Tarco Alvares, N.G. (2016). Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en pacientes de la clínica D.A.M.E. en el periodo agosto 2013-agosto 2014. Recuperado 31 de julio de 2023, de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/11553/1/BCIEQ-MBC-121%20Tarco%20%20c3%81lvarez%20Nadia%20Gabriela.pdf>
- Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., Barrientos, L., Troncoso, C., Pavez, M., Santos, A., Salazar, R., & Barrientos, L. (2017). Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1214-1223. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>
- Valderrama, S. L., González, P. F., Caro, M. A., Ardila, N., Ariza, B., Gil, F., & Álvarez, C. (2016). Risk factors for hospital-acquired bacteremia due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Colombian hospital. *Biomédica*, 36, 69-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2784>
- Villar Sánchez, E. (2018). Perfil de resistencia y sensibilidad bacteriana aisladas de urocultivos del servicio de emergencia. Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2016 – 2017. <https://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/handle/20.500.12990/2586>
- Yilmaz, G. R., Dizbay, M., Guven, T., Pullukcu, H., Tasbakan, M., Guzel, O. T., Tekce, Y. T., Ozden, M., Turhan, O., Guner, R., Cag, Y., Bozkurt, F., Karadag, F. Y., Kartal, E. D., Gozel, G., Bulut, C., Erdinc, S., Keske, S., Acikgoz, Z. C., &

Tasyaran, M. A. (2016). Risk factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: A multicenter study. *Annals of Saudi Medicine*, 36(3), 216-222. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.216>

ANEXOS

Anexo1. Acta de entrega y recepción de fichas y cepas clínicas



DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD AYACUCHO
LABORATORIO REGIONAL DE SALUD PUBLICA
ÁREA DE MICROBIOLOGIA ESPECIAL-VIGILANCIA IAAS

AV. Las palmeras s/n, Ayacucho

Acta de entrega y recepción de fichas y cepas clínicas

Por medio del presente se hace constar que el día Lunes 8 de enero del 2024, la Bga. Myriam Soledad Meneses Meneses identificada con DNI N°28209865, encargada del Área de Microbiología Especial - Vigilancia IAAS del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, hace entrega de las fichas clínicas y cepas de *Pseudomonas aeruginosa* del año 2022 a la Bachiller Magali Quispe Carrasco con DNI N° 70557679, de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga para el desarrollo de su proyecto de investigación titulado como **"Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024"**, con el compromiso de trabajar en absoluta reserva y confidencialidad y no ser utilizado para fines distintos a la investigación.

Posterior a la información detallada, se firma el presente documento en señal de conformidad de entrega y recepción de fichas y cepas clínicas.

Ayacucho, 08 de enero del 2024



Myriam Soledad Meneses Meneses
C.B.P 2134
BIÓLOGA

Magali Quispe Carrasco

RECEPTOR

Anexo 2. Resultado de la Prueba de Colistín Agar Spot

Número de aislados n=22	Visualización de colonias	Interpretación
1	más de 1 colonia	R
2	0 colonia	S
3	más de 1 colonia	R
4	más de 1 colonia	R
5	más de 1 colonia	R
6	más de 1 colonia	R
7	0 colonia	S
8	más de 1 colonia	R
9	más de 1 colonia	R
10	más de 1 colonia	R
11	más de 1 colonia	R
12	más de 1 colonia	R
13	más de 1 colonia	R
14	más de 1 colonia	R
15	más de 1 colonia	R
16	más de 1 colonia	R
17	0 colonia	S
18	0 colonia	S
19	más de 1 colonia	R
20	0 colonia	S
21	0 colonia	S
22	más de 1 colonia	R

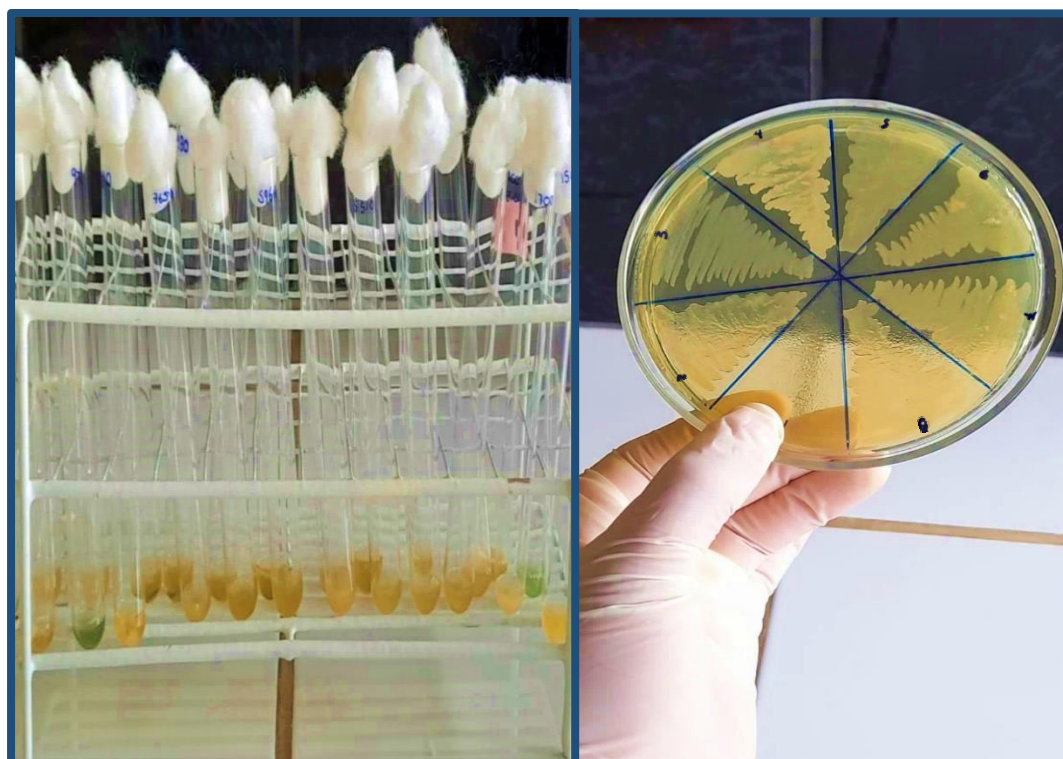
Nota: Tabla elaborada tomando como referencia la interpretación del protocolo de Colistín Agar Spot del instituto Nacional de Enfermedades infecciosas - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán” (Protocolo-Agar-spot, 2017).

Anexo 3. Resultado la Concentración Mínima Inhibitoria por la prueba de Microdilución

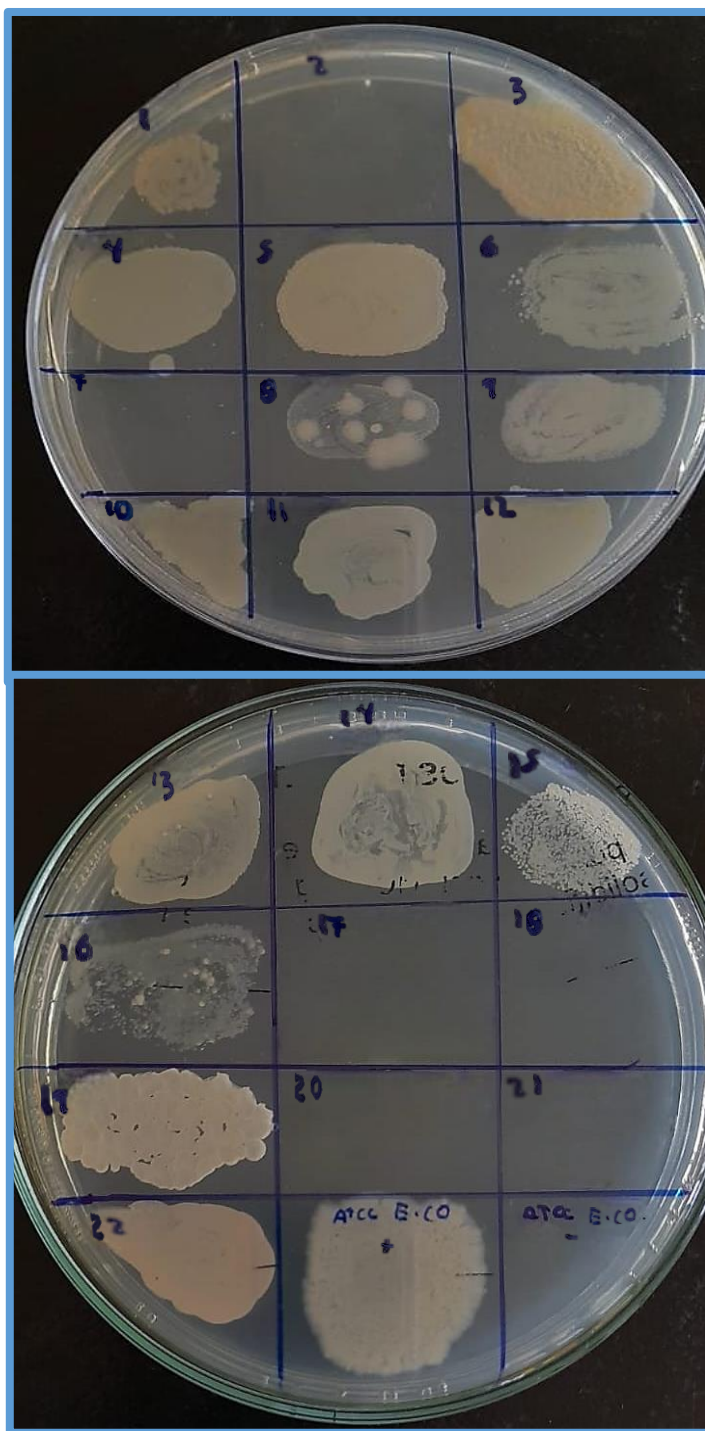
Número de aislados n=22	CMI	Interpretación
1	4µg/ml	R
2	2µg/ml	S
3	4µg/ml	R
4	4µg/ml	R
5	4µg/ml	R
6	8µg/ml	R
7	2µg/ml	S
8	8µg/ml	R
9	4µg/ml	R
10	8µg/ml	R
11	8µg/ml	R
12	16µg/ml	R
13	16µg/ml	R
14	8µg/ml	R
15	16µg/ml	R
16	8ug/ml	R
17	2µg/ml	S
18	<2µg/ml	S
19	16µg/ml	R
20	2µg/ml	S
21	2µg/ml	S
22	4µg/ml	R

Nota: Tabla elaborada tomando como referencia los puntos de corte del protocolo para la determinación de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) por el Método de Microdilución del Instituto Nacional de enfermedades infecciosas - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”, adaptado del CLSI M7-A10 y EUCAST (Protocolo-CIM-microdilución, 2017).

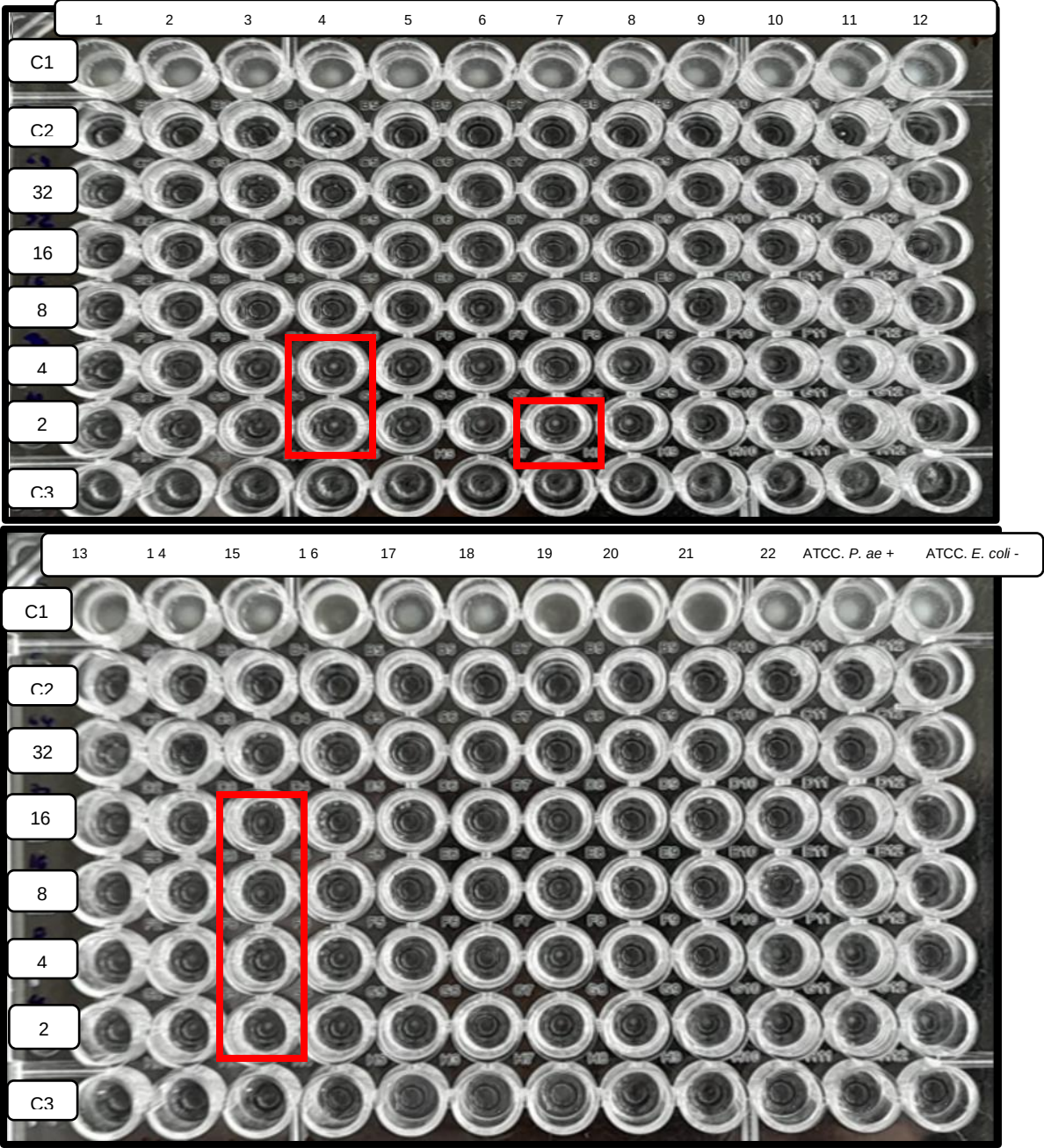
Anexo 4. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* rejuvenecidas en caldo y sembrados en Agar Triptica Soya



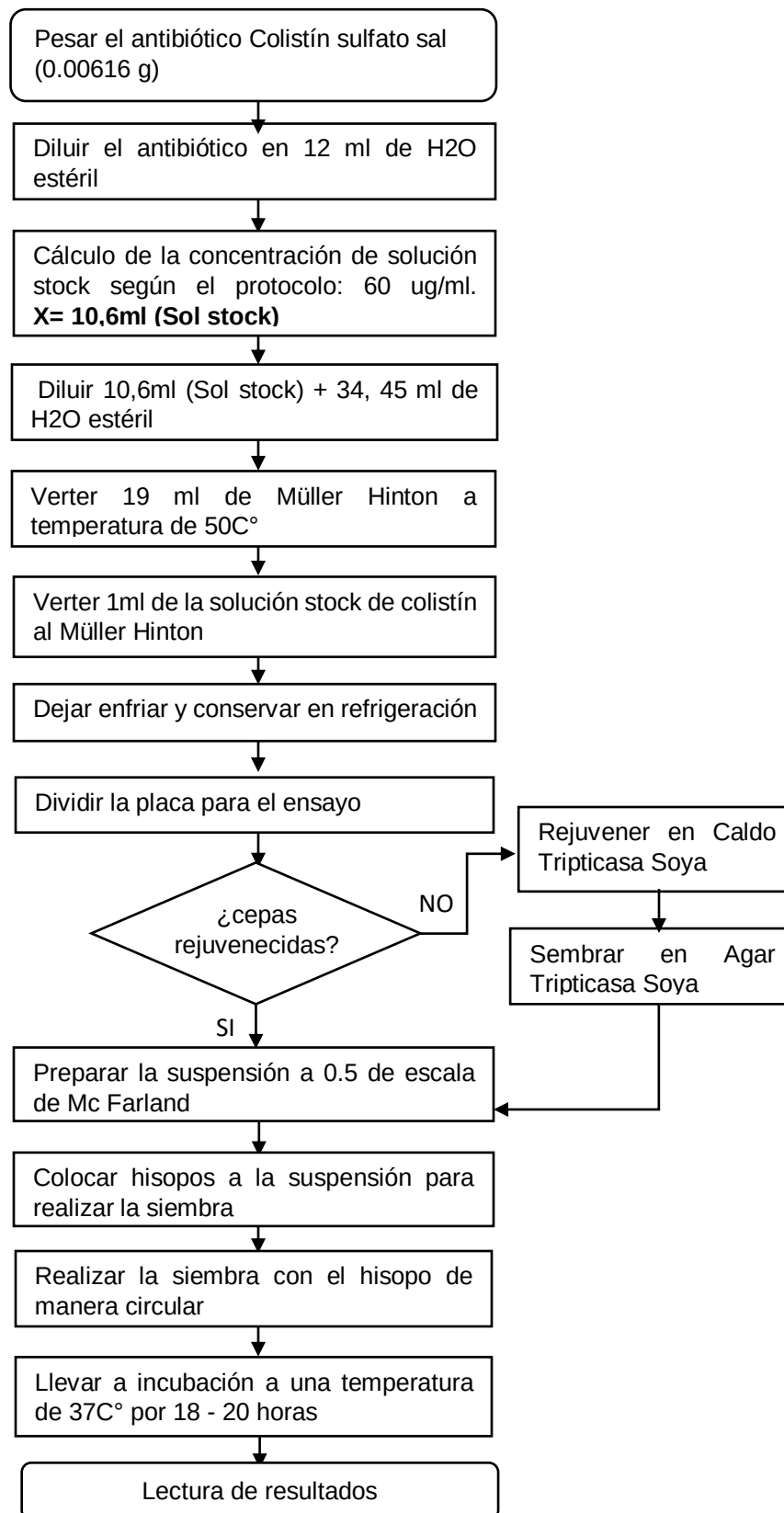
Anexo 5. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina por el método de Colistín Agar Spot



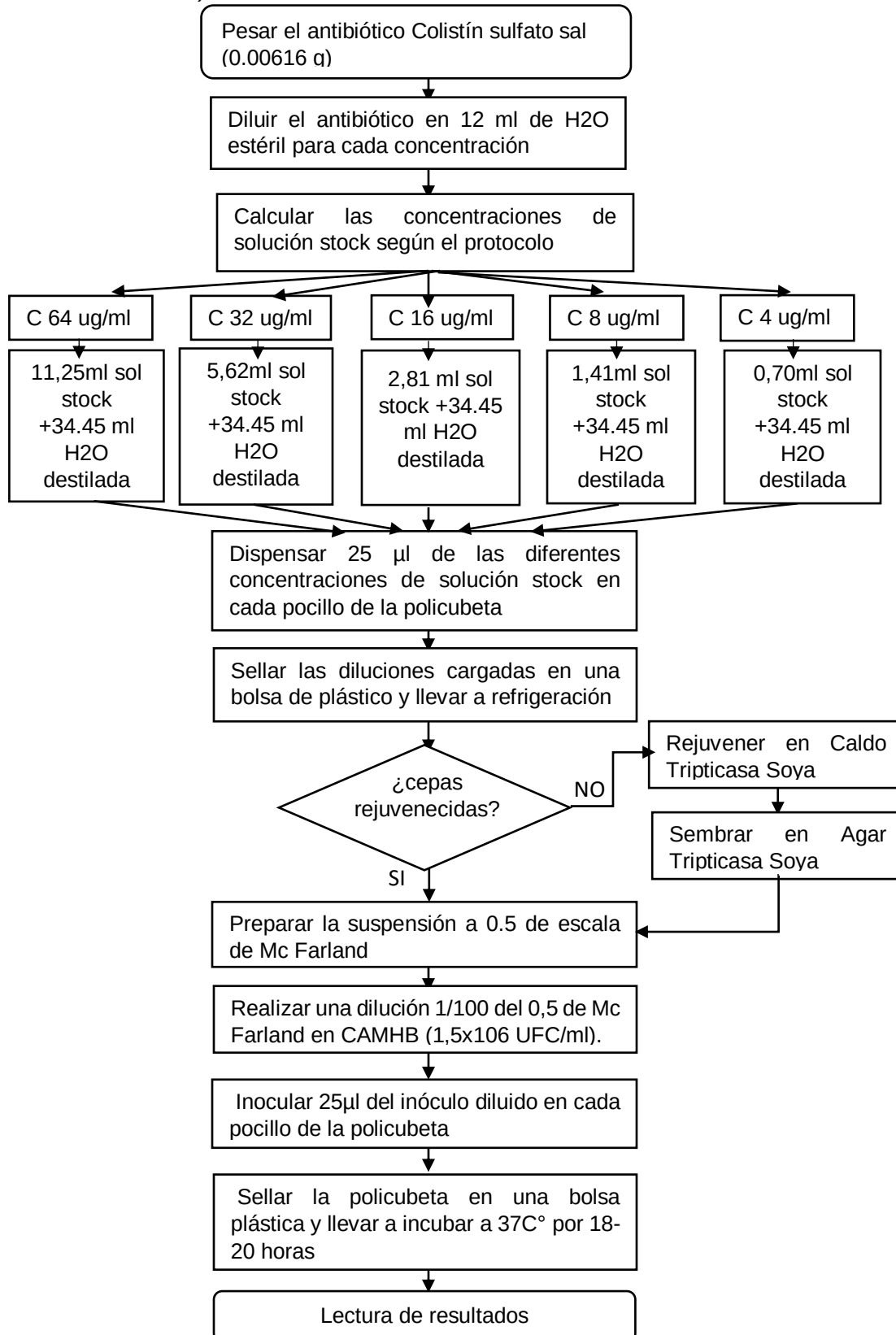
Anexo 6. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina por el método de Microdilución (Concentración Mínima Inhibitoria)



Anexo 7. Flujograma del procedimiento del método Colistín Agar Spot



Anexo 8. Flujograma del procedimiento del método de Microdilución (Concentración Mínima Inhibitoria)



Anexo 9. Matriz de consistencia

Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	VARIABLES	METODOLOGÍA
Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024.	Problema general ¿Cuál será la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024? Problemas específicos -¿Cuál será la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según la edad? -¿Cuál será la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según el sexo? -¿Cuál será la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según el servicio de atención? -¿Cuál será la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024, según la comorbilidad?	Objetivo general Determinar la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024. Objetivos específicos -Determinar la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la edad. -Determinar la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024según el sexo. -Determinar la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024según la edad según el servicio de atención. -Determinar la frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados en el Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024 según la comorbilidad.	Revisión de la literatura 2.1. Antecedentes 2.3.1. Género <i>Pseudomonas</i> 2.3.2. Especie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2.4. Antimicrobiano 2.5. Antibióticos 2.6. Resistencia bacteriana 2.6.1. Tipos de resistencia 2.6.2. Mecanismo de resistencia de bacterias 2.7. Colistina 2.7.1. Composición química y componentes 2.7.2. Mecanismo de acción 2.7.3. Mecanismo de resistencia 2.7.4. Epidemiología de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina 3. Métodos para evaluación de sensibilidad a Colistín	Variable 1 Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a Colistina Variable 2 Características generales: (Edad, sexo, servicio de atención, comorbilidad)	Tipo y diseño de investigación: Tipo de Investigación: Básico. Nivel de Investigación: Descriptivo-ambispectivo. Población muestral 22 aislados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> criopreservados, pertenecientes al cepario del Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho durante el año 2022. Criterios de inclusión: - Cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sin contaminación registrados en el Área de Microbiología del Laboratorio Regional de Salud Pública de Ayacucho, durante el periodo de enero a diciembre del 2022. - Fichas clínicas con resultados positivos y datos completos. Criterios de exclusión: - Cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> con contaminación, muestras repetidas registradas en el Área de Microbiología del Laboratorio Regional de Salud Pública de Ayacucho, durante el periodo de enero a diciembre del 2022. - Fichas clínicas con resultados positivos y con datos incompletos. Análisis estadístico Los datos serán procesados, presentados y analizados en tablas y figuras, en las cuales se mostrarán estadísticos descriptivos.

Anexo 10. Matriz de operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Métodos	Indicadores	Valor de medición
Variable principal	Probabilidad de un microorganismo para resistir los efectos de la colistina]	Aislamientos	Prueba de Colistín Agar Spot	Número de colonias	- Resistente: >1 colonia. - Sensible: sin desarrollo bacteriano o 1 colonia.
Frecuencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a colistina.		Aislamientos	Determinación de Concentración Inhibitoria Mínima por el Método de Microdilución	CMI	- Sensible: ≤ 2 ug/ml - Resistente: ≥ 4 ug/ml
Variable interviniente	Elementos que pueden condicionar una situación, ser causa de la evolución o transformación de los acontecimientos.	Datos clínicos	Ficha de recolección de datos	Edad	RN - 17 años 18 - 35 años 36 - 52 años 53 - 70 >71
Características generales				Sexo	Femenino Masculino
				Servicio de atención	Hospitalizado Ambulatorio Medicina general Medicina interna Medicina especializada UCI Neo UCIN UCI COVID-19 Cirugía general
				Comorbilidad	SI NO



UNSCH

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Bach. Magali QUISPE CARRASCO

RESOLUCIÓN DECANAL N° 479-2024-UNSCH-FCB-D

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día miércoles veinte de noviembre del año dos mil veinticuatro; se reunieron los miembros del Jurado Evaluador en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, participando como presidente el Dr. Saturnino Martín Tenorio Bautista, Dra. Kusi Yaranga Palomino (miembro – jurado), Dra. Nilda Aurea Apayco Espinoza (miembro – jurado), Dr. Víctor Luis Cárdenas López (miembro – asesor), actuando como secretaria docente encargada la Blga. Rosana Luzia Ventura Caveró con memorando N° 356-2024-UNSCH(IN)-FCB de fecha diecinueve de noviembre de dos mil veinticuatro, para presenciar la sustentación de tesis titulada: **Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024**; presentado por la Bach. Magali QUISPE CARRASCO; el presidente luego de verificar la documentación presentada, indicó al secretario docente dar lectura a la documentación generada que refrenda el presente acto académico, luego de ello dispuso el inicio del acto de sustentación, indicando a la sustentante que dispone de cuarenta y cinco minutos para exponer su trabajo de investigación tal como establece el Reglamento de Grados y Títulos de la Escuela De Formación Profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Culminada la exposición, el presidente invitó a cada uno de los Miembros del Jurado a participar con sus observaciones, sugerencias y preguntas a la sustentante. Culminada esta etapa, el presidente invitó a la sustentante y al público asistente a abandonar momentáneamente el Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para que los miembros del jurado evaluador puedan realizar las deliberaciones y calificaciones; cuyos resultados son los que se consignan a continuación:

Miembros del Jurado Evaluador	Exposición	Respuesta/preguntas	Promedio
Dra. Kusi Yaranga Palomino	15	14	15
Dra. Nilda Aurea Apaico Espinoza	16	15	16
PROMEDIO			16

La sustentante alcanzó el promedio de 16 aprobatorio. Acto seguido, el presidente autorizó el ingreso de la sustentante y el público al Auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga dando a conocer los resultados e indicando que de este modo se da por finalizado el presente acto académico, siendo las seis de la tarde con cuatro minutos; firmando al pie del presente en señal de conformidad.


Dr. Saturnino Martín TENORIO BAUTISTA
Presidente


Dra. Kusi Yaranga Palomino
Miembro – Jurado


Dra. Nilda Aurea Apayco Espinoza
Miembro – Jurado


Dr. Víctor Luis Cárdenas López
Miembro- Asesor


Blga. Rosana Luzia Ventura Caveró
Secretaria docente (e)



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

DECANATURA - ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

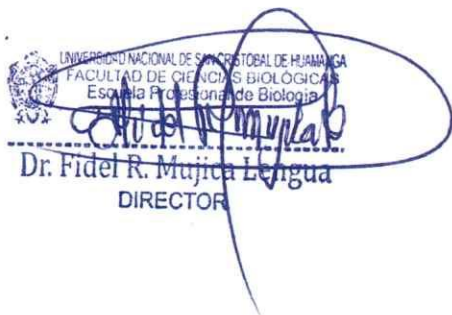
CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE TESIS

Nº 99-2024-FCB-D

Yo, FIDEL RODOLFO MUJICA LENGUA, Director de la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; autoridad encargada de verificar la tesis titulada: **Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024**, por MAGALI QUISPE CARRASCO; he constatado por medio del uso de la herramienta TURNITIN, procesado CON DEPÓSITO, una similitud de 21%, grado de coincidencia, menor a lo que determina la ausencia de plagio definido por el Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la UNSCH, aprobado con Resolución del Consejo Universitario Nº 039-2021-UNSCH-CU.

En consecuencia, la tesis cumple con las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se acompaña el INFORME FINAL DE TURNITIN correspondiente.

Ayacucho, 27 de diciembre de 2024.


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Escuela Profesional de Biología
Dr. Fidel R. Mujica Lengua
DIRECTOR

Frecuencia de Pseudomonas aeruginosa resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024

por MAGALI QUISPE CARRASCO

Fecha de entrega: 27-dic-2024 07:41a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2558377492

Nombre del archivo: D-QUISPE-CARRASCO-Magali-pregrado-2024_TURNITIN._Pdf_1.pdf (563.92K)

Total de palabras: 12396

Total de caracteres: 67395

Frecuencia de Pseudomonas aeruginosa resistente a colistina en aislados criopreservados de pacientes infectados. Laboratorio Regional de Salud Pública Ayacucho, 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga	4%
	Trabajo del estudiante	
2	repositorio.upch.edu.pe	2%
	Fuente de Internet	
3	www.scielo.sa.cr	2%
	Fuente de Internet	
4	repositorio.ug.edu.ec	2%
	Fuente de Internet	
5	tesis.ucsm.edu.pe	2%
	Fuente de Internet	
6	www.scielo.cl	2%
	Fuente de Internet	
7	repositorio.cientifica.edu.pe	1%
	Fuente de Internet	

8	Fuente de Internet	1 %
9	antimicrobianos.com.ar Fuente de Internet	1 %
10	pt.scribd.com Fuente de Internet	1 %
11	doaj.org Fuente de Internet	1 %
12	scielo.iics.una.py Fuente de Internet	1 %
13	Submitted to Universidad Cooperativa de Colombia Trabajo del estudiante	1 %
14	hejcu.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.uigv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	fr.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
17	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
18	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
19	Submitted to 95131 Trabajo del estudiante	

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo