



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

SENSIBILIDAD A FOSFOMICINA EN *Pseudomonas aeruginosa*

PRODUCTORAS DE METALO-BETALACTAMASAS

Línea de investigación

Microbiología y Parasitología

Tesis para optar el Título de Segunda Especialidad en Microbiología

Autor

Gargate Loli, Boris

Asesor

Rojas León, Roberto Eugenio

Código ORCID 0000-0002-5803-9659

Jurado

Guerrero Barrantes, César Enrique

Suarez Obregón Evert, Segundo

Prado Maggia Carlos, Toribio

Lima - Perú

2024

"SENSIBILIDAD A FOSFOMICINA EN Pseudomonas aeruginosa PRODUCTORAS DE METALO-BETALACTAMASAS"

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

5%

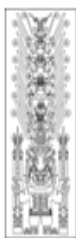
PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	seq.es Fuente de Internet	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	med-cmc.com Fuente de Internet	1%
5	eprints.ucm.es Fuente de Internet	1%
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
7	Mariana Papalia, Carla Steffanowski, Germán Traglia, Marisa Almuzara et al. "Diversity of Achromobacter species recovered from patients with cystic fibrosis, in Argentina", Revista Argentina de Microbiología, 2020 Publicación	<1%



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

SENSIBILIDAD A FOSFOMICINA EN *Pseudomonas aeruginosa*

PRODUCTORAS DE METALO-BETALACTAMASAS

Línea de investigación:

Microbiología y Parasitología

Tesis para optar el Título de Segunda Especialidad en Microbiología

Autor

Gargate Loli, Boris

Asesor

Rojas León, Roberto Eugenio

(ORCID: 0000-0002-5803-9659)

Jurado

Guerrero Barrantes, César Enrique

Suarez Obregón Evert, Segundo

Prado Maggia Carlos, Toribio

Lima–Perú

2024

Dedicatoria

A mis padres, Nélica Felicitas Loli Motta y Saturnino Gargate Carrión por su amor y apoyo incondicional de mis causas.

A mi familia, quienes han sido motivación constante para ser mejor persona cada día.

Agradecimientos

A Jesús, quien nunca me ha abandonado y me ha fortalecido hasta el día de hoy.

A mi familia por su incondicional apoyo y ser fuente de inspiración cada día.

*A mi colega y amigo Roky Champi por su tiempo y valioso apoyo, a mi asesor Roberto Rojas
y a todas las personas quienes de alguna forma me apoyaron en la realización de este
trabajo, los aprecio mucho.*

ÍNDICE

	Página
Carátula	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Índice	iv
Índice de Tablas	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
I. Introducción.....	1
1.1. Descripción y formulación del problema	1
1.2. Antecedentes.....	3
1.3. Objetivos.....	6
1.4. Justificación.....	7
 II. Marco teórico.....	 9
2.1. Bases teóricas.....	9
 III. Método.....	 15
3.1. Tipo de investigación.....	15
3.2. Ámbito temporal y espacial	15
3.3. Variables.....	15
3.4. Población y muestra.....	15
3.5. Instrumentos.....	17
3.6. Procedimientos.....	17
3.7. Análisis de datos.....	19
 IV. Resultados	 20
V. Discusión de resultados	24
VI. Conclusiones	29
VII. Recomendaciones	30
VIII. Referencias	31
IX. Anexos.....	39

A. Matriz de consistencia	39
B. Ficha de recolección de datos	40
C. Flujograma de Trabajo.....	41
D. Flujograma de confirmación de producción de enzimas MBL.....	42
E. Puntos de corte clínicos para fosfomicina en la interpretación de los resultados en el antibiograma.....	43
F. Fotos de los procedimientos realizados en el desarrollo de la tesis.....	44

Índice de Tablas

Contenido	Página
Tabla 1 <i>Sensibilidad a fosfomicina en Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2022.....</i>	22
Tabla 2 <i>Frecuencia de aislados clínicos de P. aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad.....</i>	23
Tabla 3 <i>Frecuencia de aislados clínicos de P. aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas s sensibles a fosfomicina según el sexo.....</i>	24
Tabla 4 <i>Frecuencia de aislados clínicos de P. aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según origen de la muestra.....</i>	24
Tabla 5 <i>Frecuencia de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia.....</i>	25

Resumen

Objetivo: Fue determinar la sensibilidad a fosfomicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima-Perú. **Método:** Estudio observacional, diseño no experimental, descriptivo, retrospectivo y transversal. En aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* se identificó la producción de metalo-betalactamasas (MBL) por los métodos enzimáticos como la inactivación de la carbapenemasa (mCIM), y variante con adición de EDTA (eCIM). Se determinó la sensibilidad a fosfomicina por el método de dilución en agar. Los datos de pacientes y sus aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos se registraron en el software Whonet, y se analizó mediante estadística descriptiva. **Resultados:** A partir de una muestra de 83 aislamientos clínicos se identificaron 34 cepas de *P. aeruginosa* productora de MBL. Los pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* MBL el 63,6% fueron varones, con una edad media de 50,4 +/- 18,4 años. Los servicios de procedencia más frecuente fueron: cirugía especialidades 36,4%, cirugía torácica 18,2%, medicina interna 18,2%. Las muestras más frecuentes fueron las de origen respiratorio y urinario. **Conclusión:** La frecuencia de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productora de MBL y sensibles a fosfomicina en el Hospital Nacional Hipólito Unanue fue 32,4% en el año 2021. La mayor frecuencia de aislamientos procedió de cirugía especialidades, cirugía torácica y medicina interna.

Palabras clave: *Enterobacterias, carbapenemasas, fosfomicina.*

Abstract

Objective: To determine the susceptibility to fosfomycin in metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients of the Hipólito Unanue National Hospital, Lima-Perú. **Method:** Observational study, non-experimental, descriptive, retrospective and cross-sectional design. In clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, the production of metallo-beta-lactamases (MBL) by enzymatic methods such as carbapenemase inactivation (mCIM), and EDTA-added variant (eCIM) was identified. Susceptibility to fosfomycin was determined by the agar dilution method. Data from patients and their isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* were recorded in the Whonet software, and analyzed using descriptive statistics. **Results:** From a sample of 83 clinical isolates, 34 strains of MBL-producing *P. aeruginosa* were identified. Patients with isolation of *P. aeruginosa* MBL (63.6%) were male, with a mean age of 50.4 +/- 18.4 years. The most frequent services of origin were: specialty surgery 36.4%, thoracic surgery 18.2%, internal medicine 18.2%. The most frequent samples were of respiratory and urinary origin. **Conclusion:** The frequency of isolates of *Pseudomonas aeruginosa* producing MBL and sensitive to fosfomycin at the Hipolito Unanue National Hospital was 32.4% in 2021. The highest frequency of isolates came from specialty surgery, thoracic surgery and internal medicine.

Key words: *Enterobacteriaceae*, *carbapenemases*, *fosfomycin*.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y formulación del problema

Una consecuencia de la amplia diseminación de resistencia a los antimicrobianos es la falla terapéutica que estas bacterias determinan. Esto puede suceder en cualquier tipo de patología infecciosa directa o asociada. Por lo cual, diversos autores la relacionan con un problema de salud pública debido al fracaso terapéutico en patologías frecuentes que van desde las infecciones urinarias hasta las más complicadas como las infecciones intrahospitalarias cursando por aquellas que generan sepsis bacteriana en diversos grupos etarios (Kocsis et al., 2021; Ali et al., 2021; Talebi y Hashemi, 2022).

El amplio mundo de la resistencia a los antimicrobianos, dinámico y evolutivo con una potestad de diseminación rápida gracias a su componente genético móvil de transferencia de información (plásmidos y transposones), por lo cual no debería de asombrarnos que esta problemática sea nuestra próxima pandemia. (Moreno y Beltrán, 2009; Valdés, 2017).

Este desafío médico merece el compromiso de todos los profesionales de salud de diversos ámbitos, desde las políticas como la de concientización en el consumo y administración de antimicrobianos en la parte preventiva hasta el reporte de casos y búsqueda de posibles opciones terapéuticas. (Lazovski et al., 2018)

En paralelo son los profesionales Tecnólogos Médicos - Microbiólogos son los que poseen probablemente la mayor responsabilidad en la búsqueda e identificación diaria de estos mecanismos de resistencia buscando estrategias accesibles a nuestro entorno sanitario y tratando en todo momento de brindar un mayor abanico de opciones terapéuticas a los clínicos en el afán de salvaguardar las vida de nuestros pacientes por tal motivo: Se realizó la investigación para evaluar la sensibilidad a fosfomicina a una colección de cepas de

Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes que acudieron al Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2021 en Lima, Perú.

1.1.1 Problema General

Por lo expuesto se formuló el siguiente problema general:

- ¿Cuál es la sensibilidad a fosfomicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas aisladas en pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima- Perú, 2021?

1.1.2 Problemas Específicos

- ¿Cuál es la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad aisladas en pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021?
- ¿Cuáles es la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según el sexo aisladas en pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021?
- ¿Cuál es la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según origen de la muestra aisladas en pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021?
- ¿Cuál es la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia aisladas en pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021?

1.2. Antecedentes

1.2.1. Antecedentes Nacionales

Champi et al. (2021), en Perú “Sensibilidad a fosfomicina en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-carbapenemasas de pacientes hospitalizados” en su estudio de tipo descriptivo, prospectivo de corte transversal evaluó mediante disco difusión y dilución en agar la sensibilidad a fosfomicina de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-betalactamasas (MBL) confirmadas por mCIM. De una población de 126 cepas, procedentes de muestras clínicas de las cuales el 55.5% demostraron resistencia a carbapenémicos, 37 cepas fueron confirmadas para la producción de MBL. Estas últimas fueron enfrentadas a fosfomicina obteniendo que el 67.6% presentó una CIM $\leq 128\mu\text{g/ml}$ por lo cual los autores resaltan que es necesario monitorear la resistencia bacteriana, para poder ampliar las opciones terapéuticas.

1.2.2. Antecedentes Internacionales

Ali et al. (2020) en Pakistán en el estudio “Resistencia mediada por enzimas de espectro extendido y metalo-betalactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* en muestras clínicas”, determinaron el perfil de susceptibilidad de este microorganismo, incluyendo 126 cepas, las que fueron ensayadas para demostrar su producción de enzimas metalo-betalactamasas (MBL), cuyo porcentaje fue 11% (n: 14). Adicionalmente, se ensayaron mediante disco difusión otros antimicrobianos incluyendo fosfomicina que demostró ser sensible en el 42,8%. Los autores concluyen que las cepas de *P. aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas son igual de resistentes a una amplia familia de antibióticos dejando pocas opciones de tratamiento. Ellos recomiendan mayor control en la predicción de antibióticos y el estudio y detección de enzimas MBL y sus opciones de tratamiento. Fosfomicina combinada con otros antimicrobianos ha demostrado una buena eficacia contra bacterias multirresistentes (MDR) en estudios clínicos e in vitro (Albiero et al., 2019); sin

embargo, la actividad de fosfomicina combinada con otros antimicrobianos contra cepas de *P. aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas (MBL) no se ha probado. El objetivo fue determinar el sinergismo y la administración intravenosa óptima de regímenes de dosificación de fosfomicina con meropenem contra cepas de *P. aeruginosa* MDR y MBL. Las CIM se determinaron mediante el método del tablero de ajedrez y analizado por dos pruebas de sinergismo con 19 clones de *P. aeruginosa* aislados, 10 eran productores de MBL. Un análisis farmacodinámico se realizó para meropenem y fosfomicina con una reducción de dosis para insuficiencia renal determinando la probabilidad de logro del objetivo (PTA) para los índices de meropenem y fosfomicina. La combinación redujo 8 veces el MIC50 y el MIC90. El 44% con MIC en los rangos intermedios o resistentes se volvieron sensibles a meropenem. Para las cepas productoras de MBL, la combinación produjo sensibilidad a meropenem en el 40 %. Los regímenes de meropenem en monoterapia alcanzaron un PTA de 90% (MIC 4 g/ml) en 32% aislados y en 68% aislados cuando se combinaron con fosfomicina. Ningún régimen de fosfomicina de monoterapia alcanzó el PTA del 90% (MIC 16 g/ml). Combinado con meropenem, los regímenes de fosfomicina alcanzaron la PTA del 90% en 74% de aislamientos. El aumento de las actividades farmacodinámicas resultantes de la sinergia de meropenem con fosfomicina muestra el potencial de la combinación para combatir infecciones causadas por *P. aeruginosa* MDR y productora de MBL.

Ethirajulu et al. (2018) en India, “Patrón de susceptibilidad de fosfomicina frente a bacterias resistentes a fármacos obtenidas de muestras clínicas no urinarias en un hospital de atención terciaria, en el sur de la India”, determinaron la susceptibilidad de la fosfomicina de una gran variedad de gérmenes clínicamente relevantes como *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-beta-lactamasas (MBL) aislada de las muestras distintas de la orina, además se evaluó la concordancia entre dos métodos, difusión en disco y dilución en agar según directrices del CLSI. Se aislaron 50 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, productora de MBL

de estos aislamientos el 90% fueron susceptibles a fosfomicina por el método de disco difusión (200 µg) estandarizado por CLSI, en el caso de la evaluación in vitro por la metodología de dilución en agar teniendo en cuenta que para para *E. coli*, el punto de corte es ($\leq 64\mu\text{g/ml}$) el 70% de nuestras *P. aeruginosa*, productora de MBL son sensibles a fosfomicina, el 10% Intermedio ($128\mu\text{g/ml}$) y 20% a fosfomicina (≥ 256) por lo que se podría considerar a fosfomicina como un fármaco alternativo para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes, en infecciones urinarias como en las infecciones sistémicas. Con valores de punto de corte y diámetro del halo para todos los gérmenes de aislamiento común.

Flamm et al. (2018), en su investigación “*Actividad de fosfomicina frente a aislados bacterianos contemporáneos en EE.UU.*”, evaluaron la susceptibilidad a fosfomicina a más de 2200 aislamientos clínicos de distintos centros médicos de EE.UU. se lograron coleccionar 141 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, 100 de los seleccionados tuvieron algún tipo de resistencia. 20 aislamientos fueron seleccionados específicamente por su resistencia meropenem con una probable producción de metalo-beta-lactamasas (sin confirmar) estos fueron evaluados frente a fosfomicina por CIM de los cuales el 75% (n=15) fueron sensibles a fosfomicina. Esto permite afirmar que la fosfomicina tiene una actividad de amplio espectro lo cual permitirá enfrentar infecciones complicadas por microorganismos multirresistentes. En Estados Unidos se están administrando fosfomicina hasta 18 gramos diarios por vía intravenosa frente a las formas de dosificación oral, determinando si los puntos de corte existentes son apropiados para la formulación intravenosa será importante para asegurar que las pruebas de laboratorio y puedan brindar esta orientación tan necesaria.

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo General

- Determinar la sensibilidad a fosfomicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad.
- Determinar la frecuencia de aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según el sexo.
- Determinar la frecuencia de aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según tipo de muestra.
- Determinar la frecuencia de aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia.

1.4. Justificación

La probabilidad de ocurrencia de un evento fatal es la suma de muchas casualidades. En ocasiones las infecciones bacterianas se convierten en un dolor de cabeza para el médico tratante debido a la característica del germen y sus mecanismos fisiológicos de defensas o perpetuidad. El escenario se complica cuando debido a la evolución o casualidad, adquieren mecanismos de resistencia a los antibióticos convencionales y estos eventos por lo general son fatales. En microbiología clínica, en los últimos años hemos sido testigos de la explosión de reportes de casos asociados a gérmenes de prioridad crítica como lo señala la OMS, a esto resta aún más, las ya reducidas opciones de tratamiento antibiótico para estos gérmenes, como por

su resistencia intrínseca a familias de antibióticos y otras debido a su potencial en la transmisión y adquisición de material genético extra cromosómico (plásmidos). Estos transfieren mucha información genética, como la producción de enzimas que inhiben a familias enteras de antimicrobianos, según sea el gen transmitido este determinará el impacto clínico en los pacientes.

Pseudomonas aeruginosa, es un bacilo Gram negativo no fermentador, oportunista, muy relacionado a infecciones crónicas como aquellas que aquejan a los pulmones y las postquirúrgicas (Malhotra et al., 2019; Ciofu y Tolker, 2019). Se encuentra dentro del grupo ESKAPE pues representa una amenaza mundial (De Oliveira, 2020). Ya que es fácil de aislar de diversos nichos ambientales, todos distintos, incluyendo el ambiente hospitalario lo que es causa frecuente de infección relacionada a la atención médica (Didelot et al., 2016). Esto debido a que posee un genoma relativamente grande, en comparación con otros bacilos, que va desde los 5.5 a 7 MB, su plasticidad genética se traduce en su diversidad genética pues codifica una amplia cantidad de transportadores, reguladores transcripcionales de varios componentes y vías metabólicas, lo que lo hace un germen totalmente flexible (Kung et al., 2010) (Muthukumarasamy et al., 2020).

Un factor que impulsa la supervivencia de *Pseudomonas aeruginosa* y que pone en riesgo nuestra salud es la resistencia a los antimicrobianos (Kung et al., 2020), que se presentan de forma intrínseca y adquirida para nuestro germen en investigación. La primera de tipo salvaje, es inducida por una previa exposición (Hancock, 1998). Siendo las de principal acción las porinas (Chevalieret et al., 2017) y bombas de flujo de amplio espectro por otro lado el segundo tipo de resistencia que tiene la peculiaridad de ser adquirida es impulsada por mutaciones, muchas de ellos se obtienen por transferencia horizontal de material genético móvil, en esta categoría preocupante ingresa la resistencia enzimática a los carbapenémicos por proteínas del tipo β -lactamasas con espectro de acción que afecta a betalactámicos como

los carbapenemicos. Las carbapenemasas más descritas son las de tipo serina como KPC, OXA y las metalo-betalactamasas del tipo IMP, VIM o NDM. (Li y Plésiat, 2016; Murakami, 2016)

Estas últimas confieren resistencia a todos los betalactámicos de forma general con excepción de los monobactámicos (Bush y Bradford, 2020) y conllevan resistencia adheridas a familias completas de antibióticos como por ejemplo aminoglucósidos, quinolonas, polimixinas y otros (López-Causapé et al., 2018).

Nuestro estudio permite conocer aspectos epidemiológicos de la dinámica de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* frente a los antimicrobianos, además, de la presencia de las enzimas MBL y su comportamiento frente a un fármaco alternativo como es fosfomicina, todos los resultados reflejarán la realidad del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre la investigación

2.1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Es un bacilo gram negativo no fermentador que integra el género *Pseudomonadaceae*. Este patógeno bacteriano es oportunista y se asocia a un sin número de infecciones, incluyendo a la fibrosis quística, infecciones postquirúrgicas, infecciones crónicas de heridas. Son bacilos no esporulados, aerobios que no usan los hidratos de carbono como fuente de energía o los degradan por vías alternas de fermentación. Particularmente son rectos o ligeramente curvos, son móviles mediante sus flagelos polares, usan la glucosa de forma oxidativa la clasificación del género es mediante el RNA ribosómico y otros factores fenotípicos (Palleroni et al., 1993) (Koneman et al., 1994).

2.1.1.1 Metabolismo de *Pseudomonas aeruginosa*. El agente en estudio metaboliza de forma eficiente los azúcares mediante la vía de Entner – Doudoroff, pero este metabolito no es de su agrado por lo cual esta acción es regulada por una represión catabólica para luego elegir el sustrato preferido de forma ordenada. Regularmente las fuentes de carbono y nitrógeno para *Pseudomonas aeruginosa* son las cadenas cortas de ácidos grasos, aminoácidos y poliaminas (Frimmersdorf et al., 2010). Teniendo en cuenta estos aspectos podemos mencionar que la principal forma de generar energía se sustenta en el catabolismo del sustrato oxidativo, pero también puede prosperar en entornos anaeróbicos de forma facultativa con aceptores de electrones externos fermentando la arginina o piruvato (Williams et al., 2006).

2.1.1.2 Características de bacilos Gram negativos no fermentadores. La sospecha inicial del microbiólogo frente a *Pseudomonas* se sustenta en la no fermentación de la glucosa, reacción positiva al citocromo oxidasa, crecimiento en agar mac conkey, entre otros. (Koneman et al., 1994)

2.1.2 Carbapenemasas

Debido a la aparición de un nuevo medicamento contra gérmenes con algún perfil de resistencia salieron al mercado los carbapenémicos así transcurría el año 1980 y a poco tiempo se reportaron gérmenes que podrían hidrolizar este medicamento, luego aparecieron portadores de genes de enzimas que inactivan antimicrobianos de amplio espectro las carbapenemasas. (Hsueh et al., 2002)

No son afectados por los inhibidores de las serin betalactamasas. En 1995 se lograron actualizar algunos detalles de la clasificación de las MBL, Ingresaron al grupo 3 de la clasificación de Bush. Se proponen 3 subgrupos funcionales, por hidrólisis de imipenem y otros betalactámicos. (Palzkill et al., 2013)

Son de amplio espectro, inhiben todos los betalactámicos a excepción de los monobactámicos, Codificadas por plásmidos, solo se observan en especies bacterianas específicas, con cofactores de cationes divalentes, son inhibidos por agentes quelantes derivados de los tioles. Específicamente, *Pseudomonas aeruginosa* en algunos países se ha reportado alrededor del 20% de los aislados de este germen, y presentan este tipo de resistencia como en India y Grecia. (Palzkill et al., 2013)

Según reportes de MBL a nivel mundial, En 1990 fue notificada la primera MBL que fue IMP-1 actualmente existen 27 derivados para el tipo IMP, siendo IMP-1 dominante en Japón, IMP-4 dominante en China, aunque también circulan IMP-1, IMP-7, IMP-10 y VIM-2. VIM-2 comúnmente en *Pseudomonas aeruginosa* y asociado a infecciones nosocomiales se ha establecido en los cinco continentes asociada a fibrosis quística, con 25 variantes, con transferencia cromosómica o plasmídica. La mayoría asociado a la transferencia asociada al integrón de clase 1 Tn402 o Tn5090. Se puede mencionar que IMP, VIM, GIM-1 y SPM-1 son similares y que están dispersos a nivel mundial (Picoli et al., 2008).

Centramos la atención de este estudio en las metalcarbapenemasas por ser las de mayor frecuencia reportados en los últimos 10 años en nuestro país (Gonzales et al., 2013), (Angles-Yanqui et al., 2020)

2.1.3 Fosfomicina

Fosfomicina, antibiótico bactericida producido entre otros por *Streptomyces fradiae*, descubierto por un equipo español de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos en 1969. Se emplea en numerosos países con diferentes formulaciones como intravenosa, y por vía oral. Por la gran incidencia de microorganismos multirresistentes aparece como una alternativa terapéutica, sola o en combinación. En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) en 1996 incluye a fosfomicina, en la lista de fármacos con actividad antimicrobiana. Se produce de manera sintética, inicialmente se purificó de *Streptomyces fradiae* (ATCC 21096), *S. viridochromogenes* (ATCC 21240), *S. wedmorensis* (ATCC 21239) y *Pseudomonas syringae*. Es un derivado del ácido propiónico, un epóxido con una unión directa entre el carbono y el fósforo, sin puente intermedio de oxígeno. (Díez y Canton, 2019)

2.1.3.1 Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción es bloqueando el primer paso de la síntesis del peptidoglicano. El transporte de fosfomicina al interior de la bacteria se realiza mediante permeasas como el transportador del glicerol 3-fosfato (GlpT) y el transportador de la glucosa 6-fosfato (UhpT). La GlpT tiene una actividad basal sin ser inducido y la UhpT carece de actividad en ausencia de la glucosa 6-fosfato. Al ingresar a la célula bacteriana, fosfomicina inhibe la enzima UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), que cataliza la formación de N-acetilmuránico (precursor del peptidoglicano) a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato. Fosfomicina es un análogo del fosfoenolpiruvato, con un anillo epóxido, y un grupo fosfónico. Al unirse a MurA la inhibe y provoca la lisis bacteriana. Sobre *P. aeruginosa* en diversos estudios tratan de elucidar el parámetro PK-PD que determina la actividad de fosfomicina en este microorganismo, con diversos resultados. En

un modelo murino se observó que el AUC/CMI es el parámetro que mejor se ajusta a la actividad de fosfomicina, otros estudios demuestran que es un antibiótico tiempo-dependiente. Se ha determinado que el parámetro PK-PD que da la actividad bactericida total de fosfomicina en *P. aeruginosa* es el AUC/CMI, y que el T>CMI se relaciona con la supresión de resistencias. Este mecanismo casi único, probablemente proporcione el efecto sinérgico con otros antibióticos. (Díez et al., 2019)

2.1.3.2 Farmacocinética y farmacodinámico. Existen diversas formulaciones de fosfomicina algunas de ellas, sustituyen los dos átomos de hidrógeno del radical fosfórico por otros de sodio o uno de calcio lo que da lugar a sales sódicas, esto para la administración parenteral, o cálcica, para la vía oral. Posteriormente se incorporó la base orgánica tris-hidroximetil-aminometano lo cual se conoce como trometamol.

2.1.3.3 Mecanismos de resistencia a fosfomicina. La resistencia a fosfomicina se puede producir por tres mecanismos diferentes:

- Afección del transporte, por mutaciones en genes cromosómicos de los transportadores GlpT o UhpT o en sus genes reguladores, impidiéndole la llegada de fosfomicina a su lugar de acción. Se ha descrito en *E. coli* y *P. aeruginosa*.
- Alteración de la diana de actuación. Se puede alterar de manera natural o por mutaciones en los genes *murA* que afectan a la estructura de MurA, incapacitando a fosfomicina de actuar como sustrato. *M. tuberculosis* presenta de forma natural MurA con un residuo aspartato en vez de cisteína en la posición 117, siendo incapaz de interactuar con la fosfomicina y determinando su resistencia intrínseca. En *P. aeruginosa* se han descrito vías metabólicas independientes de MurA en la síntesis del peptidoglicano mostrando la baja sensibilidad que presentan estos microorganismos a la fosfomicina. (Díez et al., 2019)

- Inactivación enzimática. Siendo el mecanismo con mayor importancia epidemiológica. Por producción de metaloenzimas que afectan a fosfomicina, bloqueando su acción inhibitoria sobre MurA. Se han descrito diferentes metaloenzimas como FosX y FosA. Inactivan fosfomicina mediante la apertura del anillo epóxido por incorporación de una molécula de agua o de glutatión, respectivamente. (Díez et al., 2019)

2.1.3.4 Evaluación de la susceptibilidad in vitro. El Instituto de estándares de laboratorios clínicos de EEUU, ha establecido dos pruebas de susceptibilidad para muestras de origen urinario y gérmenes específicos (*E. coli* y *Enterococcus faecalis*) estos métodos poseen buena correlación para los gérmenes en mención. Los lineamientos de la CLSI destacan que el método estándar para ensayar fosfomicina es la dilución en agar con buena concordancia con el procedimiento de disco difusión. El comité europeo EUCAST respalda los métodos mencionados y adiciona al MIC como métodos estándar para el ensayo de la sensibilidad a fosfomicina. CLSI evalúa a *Pseudomonas* frente fosfomicina mediante MIC, pero no se cuenta con puntos de corte para cepas de aislamiento clínico, aunque EUCAST muestra valores de corte epidemiológico que pueden ser utilizados. (Díez-Aguilar et al., 2013). No se ha descrito un método estándar para evaluar sensibilidad de fosfomicina frente a *Pseudomonas*, pero se han propuesto iniciativas de diversos autores. Al enfrentar fosfomicina ante *P. aeruginosa* por CIM, dilución en agar y microdilución en 206 aislamientos clínicos con un control ATCC, se observó que la dilución en agar y microdilución, son metodologías más fiables, para evaluar susceptibilidad frente a fosfomicina (Díez-Aguilar et al., 2013).

Las enterobacterias incorporan sus nutrientes por transportadores GlpT, inducidos por el glicerol-3-fosfato y los UhpT inducidos por la glucosa-6-fosfato, el mismo por donde ingresa la fosfomicina. Del mismo modo, *Pseudomonas* carece de UhpT y solo usa la proteína GlpT para la captar fosfomicina (Silver et al., 2017). Por ello se cree que no es necesario suplementar

con glucosa-6-fosfato para evaluar la sensibilidad a fosfomicina frente a *Pseudomonas aeruginosa*. (Castañeda-García et al., 2013).

En la actualidad ambos comités, CLSI y EUCAST no recomiendan métodos rápidos como la microdilución en caldo para la sensibilidad frente a fosfomicina por dificultades en la lectura de los puntos de corte final. Smith evaluó 4 métodos distintos de sensibilidad a fosfomicina frente a *P. aeruginosa* incluyendo 198 aislamientos clínicos, los resultados muestran que no es posible extrapolar con los puntos de corte de *E. coli* a *P. aeruginosa*, ya que *Pseudomonas aeruginosa* en la mayoría se encuentran a 2 o 3 diluciones del punto de corte de *E. coli*. Además, el método de dilución en agar sigue mostrando una adecuada concordancia. (Smith et al., 2020).

2.1.3.4.1 Disco difusión y Dilución en agar. El método estándar para la evaluación de la sensibilidad a fosfomicina es el de disco difusión. Tanto CLSI como EUCAST han definido puntos de corte disco difusión y MIC para Enterobacterales. Además, solo EUCAST ha propuesto puntos de corte por MIC (sensible $\leq 128\mu\text{g}$ y resistente $>128\mu\text{g}$) y disco difusión para *P. aeruginosa*, siendo un valor de corte epidemiológico para uso con otros antimicrobianos (Díez-Aguilar et al., 2013).

2.1.3.5. Actividad de fosfomicina en combinación con antimicrobianos. Algunos investigadores han evaluado los efectos sinérgicos de las combinaciones de antibióticos, en el caso de fosfomicina se utilizaron el ensayo de tablero de ajedrez y la concentración inhibitoria fraccional (FIC). El efecto sinérgico más alto se observó en colistina/fosfomicina y gentamicina/fosfomicina (5 de 8 aislamientos). La combinación de antibióticos tuvo diferentes efectos sobre el biofilm y las formas planctónicas de *P. aeruginosa*. Por lo tanto, es necesaria una determinación separada de los efectos inhibitorios del antibiótico, previamente a la combinación. (Memar et al., 2021).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

La presente investigación es de tipo básica, no experimental, descriptiva, prospectivo de corte transversal.

3.2 Ámbito temporal y espacial

Delimitación temporal

El estudio se desarrolló con aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* identificadas entre los meses de enero a diciembre de 2021.

Delimitación espacial

El presente proyecto se realizó en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, ubicado en el distrito de El Agustino.

3.3 Variables

Variable dependiente

- Sensibilidad a fosfomicina por disco difusión y dilución en agar.

Variable independiente

- *Pseudomonas aeruginosa* productora de enzima metalo-betalactamasas.

3.4 Población y muestra

La población se conformó por 139 aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el período de estudio.

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Dónde:

$N = 125$

$z = 1.96$ (índice de confianza 95%)

$e = 5\%$

$p = 0.16$, ($q = 1 - p$)

Se estimó una población de 139 aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenémicos, considerando como referencia una frecuencia de 15.7% de metalocarpenemasas en un estudio previo (Gonzales et al., 2013) con un índice de confianza del 95% y un error de 5%.

3.4.1 Tamaño de muestra

Según lo estipulado, con la fórmula de muestra para población finita, el tamaño de muestra correspondió a 83 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

3.4.2 Muestreo

Para la investigación se consideró un muestreo no probabilístico o no aleatorio por conveniencia, considerando los elementos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.4.2.1 Criterios de inclusión

- Aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Aislamientos con resistencia confirmada a carbapenémicos por prueba de sensibilidad.

3.4.2.2 Criterios de exclusión

- Aislamientos duplicados.
- Aislamiento de muestras de pacientes referenciados.

3.4.3 Unidad de análisis

Una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos por prueba de sensibilidad durante el año 2021.

3.5 Instrumentos

Para la recolección de datos, se utilizó como instrumento un formato digital establecido para el proyecto para la recolección de datos de cada cepa de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos aislada de pacientes hospitalizados. (Anexo B).

3.6 Procedimientos

3.6.1 Recolección de muestras

Las muestras fueron recolectadas y se transportaron al laboratorio de microbiología para su procesamiento, según el “Manual de procedimientos del Laboratorio de Microbiología del servicio de Microbiología.”

3.6.2 Técnica de aislamiento primario

Se utilizó medios de cultivo como agar sangre y agar Mac conkey, cultivando en cabina de seguridad biológica tipo II. Las lecturas y la coloración gram, se realizaron luego del sembrado e incubación a 35°C.

3.6.3 Técnica de identificación por método convencional

Se identificaron mediante bioquímica convencional, según métodos estandarizados a nivel de género y especie (Sacsquispe y Ventura, 2001).

3.6.4 Evaluación de susceptibilidad antimicrobiana por disco difusión

La evaluación de la sensibilidad a los antimicrobianos por disco difusión se hizo ensayando los antibióticos específicos descritos para *Pseudomonas aeruginosa*, según los lineamientos del documento M100-S32 (CLSI, 2022).

3.6.5 Preservación de cepas

Las cepas identificadas con halos inhibición de menor o igual a 15 mm de diámetro para imipenem o meropenem, fueron seleccionadas para realizar el estudio. Todas las cepas sospechosas de ser productoras de la enzima metalo-betalactamasa se preservaron en viales con agua estéril según recomendaciones. (Liao, 2003)

3.6.6 Confirmación del mecanismo enzimático de resistencia a los carbapenémicos.

Se realizó la reactivación de cepas preservadas, cultivando en agar tripticasa soya, haciendo un subcultivo a las 24 horas para su aislamiento. Se determinó presencia de actividad enzimática de carbapenemasas mediante el test de Blue Carba.

3.6.7 Confirmación de la producción de la enzima metalobetalactamasa

Se determinó mediante los métodos fenotípicos enzimáticos mCIM y eCIM, para lo cual se preparó una suspensión bacteriana de las cepas según la turbidez del tubo 0.5 de la escala de Mc Farland. Se determinó la sensibilidad a fosfomicina por el método de dilución en agar, en placas con Mueller Hinton suplementadas con glucosa-6-fosfato y fosfomicina químicamente pura (Sigma Aldrich) en concentraciones de 64µg, 128µg y 256µg para su respectiva evaluación e interpretación. (M07-A9, CLSI).

Para ensayar el antibiótico fosfomicina frente a las cepas de *P. aeruginosa*, se hizo una dilución de 1/10 de la suspensión 0.5 Mc Farland en tubos estériles con solución salina 9 ‰. Las diluciones se inocularon en las placas de Mueller Hinton suplementadas con fosfomicina. Inoculando por cada cepa 2µl de la suspensión bacteriana en cada una de las placas con diferentes concentraciones de fosfomicina, considerando una primera placa (control de crecimiento de entrada) sin antibiótico, tres con la concentración de fosfomicina a ensayar (64µg/ml, 128µg/ml y 256µg/ml) y la quinta placa sin antibiótico (control de crecimiento de salida).

Los inóculos en las placas se mantuvieron 5 minutos hasta secar por completo, luego se incubaron a 35°C por 16 a 18 horas. La lectura de las placas de cada concentración de fosfomicina fue evaluada frente a las placas de ingreso y salida que sirvieron como control del proceso de inoculación. Las lecturas de los procedimientos se registraron en las fichas de recolección de datos (Anexo B).

3.7 Análisis de Datos

Los datos recabados en las fichas de datos, fueron registrados en el software de Whonet 5.6. Para el análisis estadístico se describieron las variables de estudio con estadísticas univariadas, usándose frecuencias y porcentajes. Con los datos obtenidos de las variables analizadas como datos demográficos: edad, sexo, muestra y procedencia, se elaboraron tablas y gráficos con el programa Microsoft Excel.

3.8 Consideraciones Éticas

Todos los procedimientos del presente estudio se realizaron en aislamientos bacterianos. El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Esta investigación preservó la confidencialidad de los datos demográficos, resguardando el anonimato y por lo cual no generó conflictos éticos.

IV. RESULTADOS

Se logró determinar la sensibilidad a fosfomicina en *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes, del Hospital Nacional Hipólito Unanue, durante el año 2021, con 83 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, con los cuales se evaluó la presencia de metalocarbapenemasas con el método eCIM, observándose que el 40,9% (34/83) presentaron enzimas inhibibles con EDTA. La sensibilidad a fosfomicina se determinó mediante un método estándar de referencia como la dilución en agar, observando sensibilidad en 49,4% (41/83) de aislamientos.

El 40,9% (34/83) de cepas analizadas presentó enzimas metalocarbapenemasa, identificada por el método eCIM. Además, las cepas que presentaron sensibilidad a fosfomicina fueron el 49,4% (41/83). Del total de cepas productoras de metalocarbapenemasa, el 67,6% (23/34) fueron resistentes a fosfomicina, mientras que el 32,4% (11/34) fueron sensibles, como podemos observar en la Tabla 1.

Tabla 1

Sensibilidad a fosfomicina en Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes, Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2021.

		<i>P. aeruginosa</i> Metalocarbapenemasa	
		Positivo	Negativo
Fosfomicina	Sensible	11	30
	Resistente	23	19
		34	49

Fuente: Datos de la investigación

Los aislamientos bacterianos fueron recuperados de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en los diferentes grupos de edad, donde el grupo que presentó la mayor frecuencia de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL y sensibles a fosfomicina se encuentra en el rango de 51 a 60 años (36,4%) y en los mayores de 60 años (36,4%). Se observó la menor frecuencia en los otros grupos de edad. Se puede observar la distribución por grupos de edad (Tabla 2).

Tabla 2

Frecuencia de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad.

Edad	N° de aislamientos	(%)
1-10 años	1	9.1
31-40 años	1	9.1
41-50 años	1	9.1
51-60 años	4	36.4
mayor de 60 años	4	36.4
Total	11	100

Fuente: Datos de la investigación

La mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina se encuentran en el grupo del sexo masculino con un 63.6% (7/11) como podemos apreciar en la Tabla 3.

Tabla 3

Frecuencia de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalobetalactamasas sensibles a fosfomicina según el sexo.

Sexo	Número de aislamientos	(%)
Femenino	4	36.4
Masculino	7	63.6
Total	11	100

Fuente: Datos de la investigación

La mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas sensibles a fosfomicina se obtuvieron de muestra de aspirado bronquial 54.5% (6/11), seguido de muestras de orina (27.3%) y traqueal (18.2%), tal como podemos apreciar en la Tabla 4.

Tabla 4

Frecuencia de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalobetalactamasas sensibles a fosfomicina según origen de la muestra.

Tipo de muestra	Número de aislamientos	(%)
Bronquial	6	54.5
Orina	3	27.3
Traqueal	2	18.2
Total	11	100

Fuente: Datos de la investigación

La mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina, procedieron del servicio de cirugía de especialidades con un 36.4% (4/11), seguido de cirugía torácica 18,2% (2/11) y medicina interna 18.2% (2/11), siendo menos frecuentes los procedentes de los servicios de emergencia, pediatría y urología.

Tabla 5

Frecuencia de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia.

Procedencia	Número de aislamientos	(%)
Cir. Especialidades - C2	4	36.4
Cir. Torácica - D2	2	18.2
Medicina interna - E1	2	18.2
Emergencia	1	9.1
Pediatría General - C1	1	9.1
Urología	1	9.1
Total	11	100

Fuente: Datos de la investigación

V. DISCUSIÓN

El principal objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalocarbapenemasas (MBL) sensibles a fosfomicina. Se pudo observar una frecuencia de 32,4% de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* que presentaron MBL y sensibilidad a fosfomicina.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios, como el de otros investigadores como Qi-Min et.al (2020), en su estudio en el Hospital más grande de Singapur detectaron carbapenemasas en el 51,4% de aislamientos, siendo las de tipo metalo-betalactamasas (IMP y NDM) las más frecuentes con un 45,5%; además, todas portaban el gen fosA. Champi et al. (2019), observaron un 36% de MBL sensibles a fosfomicina en *Pseudomonas aeruginosa* aislada de pacientes hospitalizados. Rasha El-Mahdy et al. (2019), en un hospital de Mansoura, Egipto observaron un 26% de aislamientos de *P. aeruginosa* productores de MBL. Sin embargo, nuestros resultados difieren con lo observado por Farooq Ali et al. (2018), en un hospital de Peshawar, Pakistán, quienes reportan una frecuencia de MBL en 11% de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, de los cuales el 43% fue sensible a fosfomicina. Del mismo modo, otros investigadores como Merradi et al. (2019), en un hospital de Batna, Argelia, encontraron 14% de aislamientos de *P. aeruginosa* productores de MBL que fueron sensibles a fosfomicina; también Amr Mohamad Basha et al. (2020) en su estudio en un hospital de El Cairo, Egipto reportan un 11% de aislamientos productores de MBL (NDM-1 y VIM-1). Zuhail Kalayci et al. (2020), en su estudio, en un hospital terciario de Turquía, observó una menor frecuencia de carbapenemasas 4,5% (2/45). Estos estudios muestran una frecuencia muy variable de la presencia de carbapenemasas en *P. aeruginosa* de pacientes hospitalizados, siendo común el hecho de observar la presencia de mecanismos importantes de resistencia a carbapenémicos como es la presencia de MBL, solo algunos estudios han referido haber evaluado la sensibilidad a fosfomicina por un método de referencia, posiblemente por la

complejidad de la técnica, y porque además requiere de equipamiento e insumos poco utilizados en la rutina. Se observa que en los estudios donde se ha presentado mayor sensibilidad a fosfomicina, esta no supera más el 50%, lo que podría estar relacionado con la presencia de mecanismos de resistencia a fosfomicina como las del tipo enzimático que se han reportado como los más frecuentes en algunos estudios. Por otro lado, la alta tasa de resistencia a fosfomicina que se observa en algunos estudios, limita la posibilidad de ser utilizado como una alternativa de tratamiento.

En nuestro estudio, todos los aislamientos bacterianos de *P. aeruginosa* fueron recuperados de muestras de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, observando algunas características demográficas importantes de resaltar, como el caso de la distribución de aislamientos productores de MBL y sensibles a fosfomicina en los diferentes grupos de edad, donde la mayor frecuencia se describe en el grupo de edades de 51 a 60 años (36,4%) y en los mayores de 60 años (36,4%). Similares resultados se han observado en otros estudios como el de Merradi et al. (2019), que reportan presencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL con una frecuencia de 26,9% en el grupo de edad de 40-60 años, siendo 34,6% en el grupo menor de 10 años. Farooq Ali et al. (2018), en Pakistán, reportan *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL con mayor frecuencia en los grupos de edad de 21 a 30 años con una frecuencia de 36% y en mayores de 30 años una frecuencia de 36%. Zuhail Kalayci et al. (2020), en Turquía observan una mayor frecuencia de carbapenemasas en los grupos de edad de 30-60 años con 33% y en mayores de 60 años un 27%. Mostrando una tendencia a observar una mayor frecuencia de aislamientos de *P. aeruginosa* en pacientes adultos y adultos mayores, probablemente por una mayor exposición a las enfermedades crónicas y una predisposición a las condiciones de salud de estos grupos etarios, como se observa en estos estudios.

Si bien es cierto, en nuestro estudio, la mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina se observó en pacientes del sexo masculino con un 63,6%, en algunos estudios estos datos son concordantes, como lo reportado por Merradi et al. (2019), que reportan una frecuencia de 73% (19/26) en el grupo de sexo masculino, así como también Zuhail Kalayci et al. (2020), en Turquía, reportan una mayor frecuencia en los aislamientos de pacientes del sexo masculino con un 62%. Mientras que nuestros resultados difieren, con lo observado por Farooq Ali et al. (2018), en Pakistán que observaron una frecuencia de 36% (5/14). Algunos estudios refieren que el sexo es considerado un factor de riesgo de adquirir infecciones, cuya incidencia se incrementa significativamente en adultos y adultos mayores, como aquellas causadas por *P. aeruginosa* en pacientes con heridas por quemadura, y en pacientes con procedimientos quirúrgicos de vías genitourinarias como lo observado por Oberholzer et al. (2000).

Según el tipo de muestra en nuestro estudio, se resalta una mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina en muestras respiratorias como aspirado bronquial (54.5%), traqueal (18.2%) y orina (27.3%), cuyos resultados son concordantes con Zuhail Kalayci et al. (2020), en Turquía, quienes reportaron una mayor frecuencia de carbapenemasas en aislamientos procedentes de muestras respiratorias (42%), heridas (27%) y urinarias (20%). No siendo concordante con lo observado por Merradi et al. (2019) que reportan presencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL en mayor frecuencia en muestras de heridas (73%) y urinarias (11,5%), así como también con Farooq Ali et al. (2018) en Pakistán, reportan una frecuencia de 50% en muestras de pus y 36% en muestras urinarias. Las infecciones por *P. aeruginosa* se asocia con varios factores como la reducida inmunidad, la presión selectiva con antibióticos de amplio espectro que lo favorecen, por lo que es variable su distribución según el tipo de muestra. En el Hospital Nacional Hipólito Unanue presenta atención en las

especialidades de neumología con hospitalización, siendo muy frecuente la presencia de dispositivos invasivos junto al uso de ventiladores mecánicos, lo que hace posible un mayor predominio de estos aislamientos en muestras respiratorias.

La mayor frecuencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas, fueron procedentes de los servicios de cirugía especializados (36%), cirugía torácica (18%) y medicina interna (18%), siendo estos resultados similares a lo observado por Zuhail Kalayci et al. (2020) en Turquía, que reportan una mayor frecuencia de aislamientos procedentes de los servicios de UCI (45%), cirugía (22%) y medicina interna (22%); no siendo concordante con Merradi et al. (2019) que en un hospital de Argelia, quienes reportaron aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de MBL según procedencia con una mayor frecuencia en servicios de hospitalización de quemados (73%), neurocirugía (7,7%) y hematología (7,7%). Los servicios de hospitalización que presentan pacientes críticos, con compromiso de su inmunidad son colonizados por presentar factores predisponentes, y posteriormente podrían desarrollar infecciones por este tipo de patógeno oportunista como es *P. aeruginosa*. La epidemiología local, así como el tipo de complicaciones del paciente puede cambiar el comportamiento de la incidencia en los servicios hospitalarios por este patógeno.

El estudio aporta información importante sobre aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* y la presencia de mecanismos de resistencia de alto nivel de prioridad como es la producción de carbapenemasas, sobre todo por la caracterización de la presencia de metalo-carbapenemasas por métodos fenotípicos estandarizados. En estos aislamientos se determinó la sensibilidad a fosfomicina por un método estándar de referencia, para considerarlo como una posible alternativa de uso terapéutico en nuestro país, ya que son escasos los reportes que sustentan su utilidad.

Por el diseño de la investigación, los resultados observados sólo podrían ser inferidos a servicios de hospitalización y consulta externa de hospitales del sector público y que correspondan al tercer nivel como el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

VI. CONCLUSIONES

- La sensibilidad a fosfomicina en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el año 2021 fue 32,4 %.
- La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina de aislamientos clínicos según grupos de edad, fue 72,8%, en pacientes mayores de 50 años.
- La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según el sexo del paciente, fue mayor en hombres (63,6%), cuya relación hombre: mujer fue de 1,8:1.
- Los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina presentaron una mayor frecuencia en muestras bronquial (54,5%), orina (27,3%) y traqueal (18,2%).
- Los servicios que presentaron más frecuencia de aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina fueron cirugía especialidades 36,4%, cirugía torácica 18,2% y medicina interna 18,2%.

VII. RECOMENDACIONES

- Vigilar activamente y monitorear los patógenos que presentan multirresistencia como *Pseudomonas aeruginosa*, en servicios y áreas de hospitalización, a fin de caracterizar mecanismos de resistencia emergentes.
- Realizar estudios de vigilancia de genes asociados a la multi y extremo resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes hospitalizados.
- Realizar estudios que permitan relacionar la presencia de resistencia antimicrobiana con factores de virulencia en *Pseudomonas aeruginosa*.
- Evaluar la eficacia de fosfomicina en bacterias multirresistentes procedentes de áreas críticas.
- Implementar metodologías estandarizadas de diagnóstico microbiológico para detectar eficientemente los mecanismos de resistencia más prevalentes en los servicios de hospitalización.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abate S, Carloni G, Maubecín, Carabella M, Pereyra A, Gentilini E. (2005). Fosfomicina: una posible alternativa terapéutica para infecciones urinarias caninas producidas por *Escherichia coli* multiresistentes. *In Vet.* 7(1):165- 67.
- Ambler RP, Phil Trans R (1980). The structure of β -lactamases. *Soc Lond B Boil Sci*; 289: 321-31.
- Ali, F., Kamal, S., Shakeela, Q., y Ahmed, S. (2021). Extended-spectrum and Metallo-beta lactamase enzymes mediated resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in clinically isolated specimens. *Kuwait Journal of Science*, 48(2).
- Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. (2020) Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica.*; 44:e61. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
- Bilal H, Peleg AY, McIntosh MP, Styles IK, Hirsch EB, Landersdorfer CB, et al. (2018) Comment on: Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of fosfomicin activity against *Pseudomonas aeruginosa* using a dynamic in vitro model. *J Antimicrob Chemother*; 73:1570–8. doi:10.1093/jac/dky045.
- Bush K. (1989). Classification of β -lactamases –group-2c, group-2d, group-2e, group-3, and group-4. *Antimicrob Agents Chemother* (33), 271 -6.
- Candel, F. J., David, M. M., & López, J. B. (2019). New perspectives for reassessing fosfomicin: applicability in current clinical practice. *Revista Española de Quimioterapia*, 32(Suppl 1), 1.

- Castañeda-García, A., Blázquez, J., & Rodríguez-Rojas, A. (2013). Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomycin resistance. *Antibiotics*, 2(2), 217-236.
- Ciofu O, Tolker-Nielsen T. (2019). Tolerancia y resistencia de las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* a los agentes antimicrobianos: cómo la *P. aeruginosa* puede escapar de los antibióticos. *Frente Microbiol*; 10:913.
- CLSI M100-ED32:2022 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition (Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos 2012.)
Tablas de puntos de corte para la interpretación de las CIM y el diámetro de la zona, versión 2.0 . <http://www.eucast.org/>
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ et al. (2020). Resistencia antimicrobiana en patógenos ESKAPE . *Clin Microbiol Rev.*;33. DOI: 10.1128/CMR.00181-19.
- Díez-Aguilar M, Morosini M-I, Del Campo R, García-Castillo M, Zamora J, Cantón R. (2013) In Vitro activity of fosfomycin against a collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 16 Spanish hospitals: Establishing the validity of standard broth microdilution as susceptibility testing method. *Antimicrob Agents Chemother*; 57. doi:10.1128/AAC.00589-13.
- Díez-Aguilar, M., & Cantón, R. (2019). New microbiological aspects of fosfomycin. *Revista Española de Quimioterapia*, 32(Suppl 1), 8.
- Didelot X, Walker AS, Peto TE et al. (2016) Dentro del anfitrión evolución de bacpatógenos terrestres. *Nat Rev Microbiol*; 14:150–62.
- Doyle RM, Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. (2008). Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 46:1069–1077.

- Flamm RK, Rhomberg PR, Watters A, Sweeney K, Ellis-Grosse EJ, Shortridge D. (2018). Activity of fosfomicin when tested against US contemporary bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.010
- Frimodt-Moller N. (2010). Fosfomicin, p 935–944. In Grayson ML (ed), Kucers' The use of antibiotics, 6th ed. Edward Arnold Ltd, London, United Kingdom.
- Frimmersdorf, E., Horatzek, S., Pelnikevich, A., Wiehlmann, L., & Schomburg, D. (2010). How *Pseudomonas aeruginosa* adapts to various environments: a metabolomic approach. *Environmental Microbiology*, 12(6), 1734-1747.
- Gadebusch HH, Stapley EO, Zimmerman SB. (1992). The discovery of cell wall active antibacterial antibiotics. *Crit Rev Biotechnol* 12: 225–243.
- Gattinger R, Mayer B, Heinz G, Guttman C, Zeitlinger M, Joukhadar C, Dittrich P, Thalhammer F. (2006). Single – dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. June. 58: 367-71.
- Gilardi, G. L. (1978). Identification of *Pseudomonas* and related bacteria (pp. 15-44). FL.: CRC press.
- Gobernado M. (2003). Fosfomicina. *Rev. Esp. Quimioterapia*, marzo. 16 (1):15-40.
- Gómez-Zorrilla S, Camoez M, Tubau F et al. (2015). Observador prospectivo estudio observacional del estado de colonización rectal previa como predictor del desarrollo posterior de infecciones clínicas por *Pseudomonas aeruginosa*. *Agentes antimicrobianos Quimioterapia*;59: 5213–9.
- Gonzales Escalante E, Vicente Taboada W, Champi Merino R, Soto Pastrana J, Flores-Paredes W, Lovera García M, et al. (2013) Metallo- β -lactamasas en aislamientos clínicos de

Pseudomonas aeruginosa en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 30(2):241-5.

Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, Miller TW, Chalet L, Kahan FM, Foltz EL, Woodruff HB, Mata JM, Hernandez S, Mochales S. (1969). Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 166:122–123. <http://dx.doi.org/10.1126/science.166.3901.122>.

Hernández S, Garcia J, Muñoz J. (2009). Actividad in vitro de fosfomicina frente a enterobacterias de origen urinario productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Esp. Quimioter*. 22(1):25-29.

Hirakawa H, Kurabayashi K, Tanimoto K, Tomita H. (2018) Oxygen limitation enhances the antimicrobial activity of fosfomicin in *Pseudomonas aeruginosa* following overexpression of glpT Which encodes glycerol-3-phosphate/fosfomicin symporter. *Front Microbiol*, 9:1950. doi:10.3389/fmicb.2018.01950.

Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. (2002) Pandrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 8: 827 -32

Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. (1974) The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann N. Y Acad Sci*; 235:364e86.

Kocsis, B., Gulyás, D., & Szabó, D. (2021). Diversity and Distribution of Resistance Markers in *Pseudomonas aeruginosa* International High-Risk Clones. *Microorganisms*, 9(2), 359.

Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., & Winn, W. C. (1994). Introduction to diagnostic microbiology (Vol. 527). Philadelphia, Pa: JB Lippincott Company.

- Kung VL, Ozer EA, Hauser AR. (2010) El genoma accesorio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev*;74:621
- Lazovski, J., Corso, A., Pasteran, F., Monsalvo, M., Frenkel, J., Cornistein, W., & Nacinovich, F. (2018). Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 41, e88.
- Liao, C. H., & Shollenberger, L. M. (2003). Survivability and long-term preservation of bacteria in water and in phosphate-buffered saline. *Letters in applied microbiology*, 37(1), 45-50.
- López-Cerero L, de Cueto M, Díaz – Guerrero M, Morillo C, Pascual A. (2007). Evaluation of the Etest method for fosfomicin susceptibility of ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* [Internet] [08 Febrero, 2007] Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/dkl545v1.pdf>
- Lozano A. (2008). Fosfomicina. España. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. 06 p.
- Malhotra S, Hayes Jr D, Wozniak DJ. (2019). Fibrosis quística y *Pseudomonas aeruginosa*: la interfaz huésped-microbio. *Clin Microbiol Rev.*; 32.
- Manual MSD versión para público general. (2022). Fosfomicina Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/fosfomicina> [Consultado el 14 de octubre del 2022].
- Mc Luskey K, Cameron S, Hammerschmidt F, Hunter W. (2005). Structure and reactivity of hydroxypropylphosphonic acid epoxidase in fosfomicin biosynthesis by a cation – and

flavin – dependent mechanism. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. October 4th.102(40):14221-26

Memar, M. Y., Adibkia, K., Farajnia, S., Kafil, H. S., Khalili, Y., Azargun, R., & Ghotaslou, R. (2021). In-vitro Effect of Imipenem, Fosfomycin, Colistin, and Gentamicin Combination against Carbapenem-resistant and Biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Burn Patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 20(2), 286.

Michalopoulos, A. S., Livaditis, I. G., & Gougoutas, V. (2011). The revival of fosfomycin. *International journal of infectious diseases*, 15(11), e732-e739.

Minassian MA, Williams JD. (1995) The clinical Pharmacology of fosfomycin trometamol. *Rev Contem Pharmacother*. 6: 45-53.

Moreno, M. C., González, E. R., & Beltrán, C. (2009). Antimicrobial resistance mechanisms in respiratory pathogens. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 69(2), 185-192.

Muthukumarasamy U, Preusse M, Kordes A et al. (2020) Único Análisis de diversidad genética basado en polimorfismos de nucleótidos de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. *Biología y Evolución del Genoma*. 12: 396–406.

Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W (2000). Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma* 48: 932-937.

Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. (2019). Aparición de resistencia a los antibióticos postura *Pseudomonas aeruginosa* en unidad de cuidados intensivos; una revisión crítica. *Genes y Enfermedades*; 6:109–19.

- Palleroni, N. J. (1993). *Pseudomonas* classification. *Antonie van Leeuwenhoek*, 64(3), 231-251.
- Palzkill, T. (2013). Metallo- β -lactamase structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 91-104.
- Pavón de Paz M. (2003). Estudio caso control del potencial efecto teratogénico de los antibióticos: uso racional de antibióticos durante la gestación. Tesis para optar el grado de doctor. Facultad de medicina. Universidad Complutense de Madrid. 314 pag.
- Pérez F, Bonomo RA. (2020) Medicina de precisión y misterios en microbiología clínica: racionalización de la epidemiología, el genotipo y el fenotipo para guiar la terapéutica. *Agentes antimicrobianos Quimioterapia*. 64: e02264–19.
- Picoli, S. U. (2008). Metallo- β -Lactamasa y *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista brasileira de análises clínicas*, 40(4), 273-277.
- Sacsaquispe Contreras, Rosa; Ventura Egúsqiza, Gladis (2001). Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias. Serie de Normas Técnicas. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Silver, L. L. (2017). Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(2), a025262.
- Smith, E. C., Brigman, H. V., Anderson, J. C., Emery, C. L., Bias, T. E., Bergen, P. J., ... & Hirsch, E. B. (2020). Performance of four fosfomycin susceptibility testing methods against an international collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 58(10), e01121-20.

- Talebi, G., & Hashemi, A. (2022). Metallo- β -lactamase, extended spectrum β -lactamase and mcr-1 gene as major therapeutic challenges. *Reviews in Medical Microbiology*, 33(1), e40-e47.
- Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D., & Clancy, C. J. (2021). Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases*, 72(7), e169-e183.
- Valdés, M. Á. S. (2017). Microbial resistance in the current context and the importance of knowledge and application in antimicrobial policy. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419.
- Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. (2015) In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 70:3042– 50. doi:10.1093/jac/dkv221.
- Walsh TR, Tolemann MA, Poirel L, Nordmann P. (2005) Metallo beta lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 18 (2): 306 -25
- Williams, H. D., Zlosnik, J. E., & Ryall, B. (2006). Oxygen, cyanide and energy generation in the cystic fibrosis pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Advances in microbial physiology*, 52, 1-71.

IX. ANEXOS

Anexo A. Matriz de Consistencia

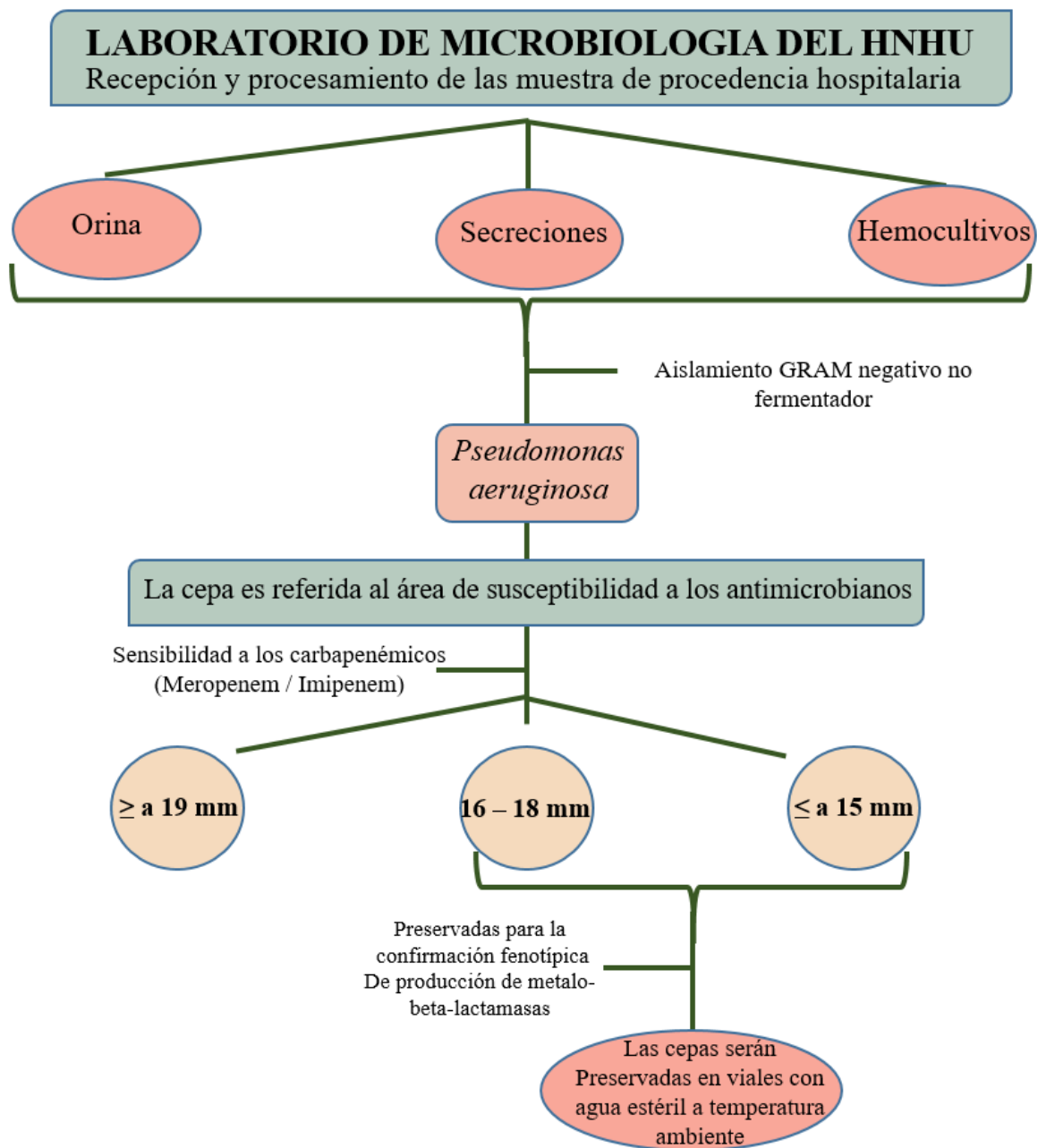
Proyecto de tesis: SENSIBILIDAD A FOSFOMICINA EN *Pseudomonas aeruginosa* PRODUCTORAS DE METALO-BETALACTAMASAS

PROBLEMA	OBJETIVOS	IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
GENERAL ¿Cuál es la sensibilidad a fosfomicina en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas aisladas en pacientes Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima- Perú 2022? ESPECIFICA ¿Cuáles es la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad? ¿Cuáles es la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según el sexo? ¿Cuáles es la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según origen de la muestra? ¿Cuáles es la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia?	GENERAL Determinar la sensibilidad a fosfomicina en cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas aisladas de pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima-Perú 2022. ESPECIFICA Hallar la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la edad. Identificar la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas s sensibles a fosfomicina según el sexo. Identificar la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según origen de la muestra. Identificar la frecuencia de aislados clínicos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de metalo-betalactamasas sensibles a fosfomicina según la procedencia.	Sensibilidad a fosfomicina por disco difusión y dilución en agar. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pae) Productora de enzima metalo-betalactamasas.	La presente investigación es de tipo no experimental descriptiva, retrospectiva de corte transversal.	Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty-two informational supplement (M100-ED32) CLSI Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition - CLSI

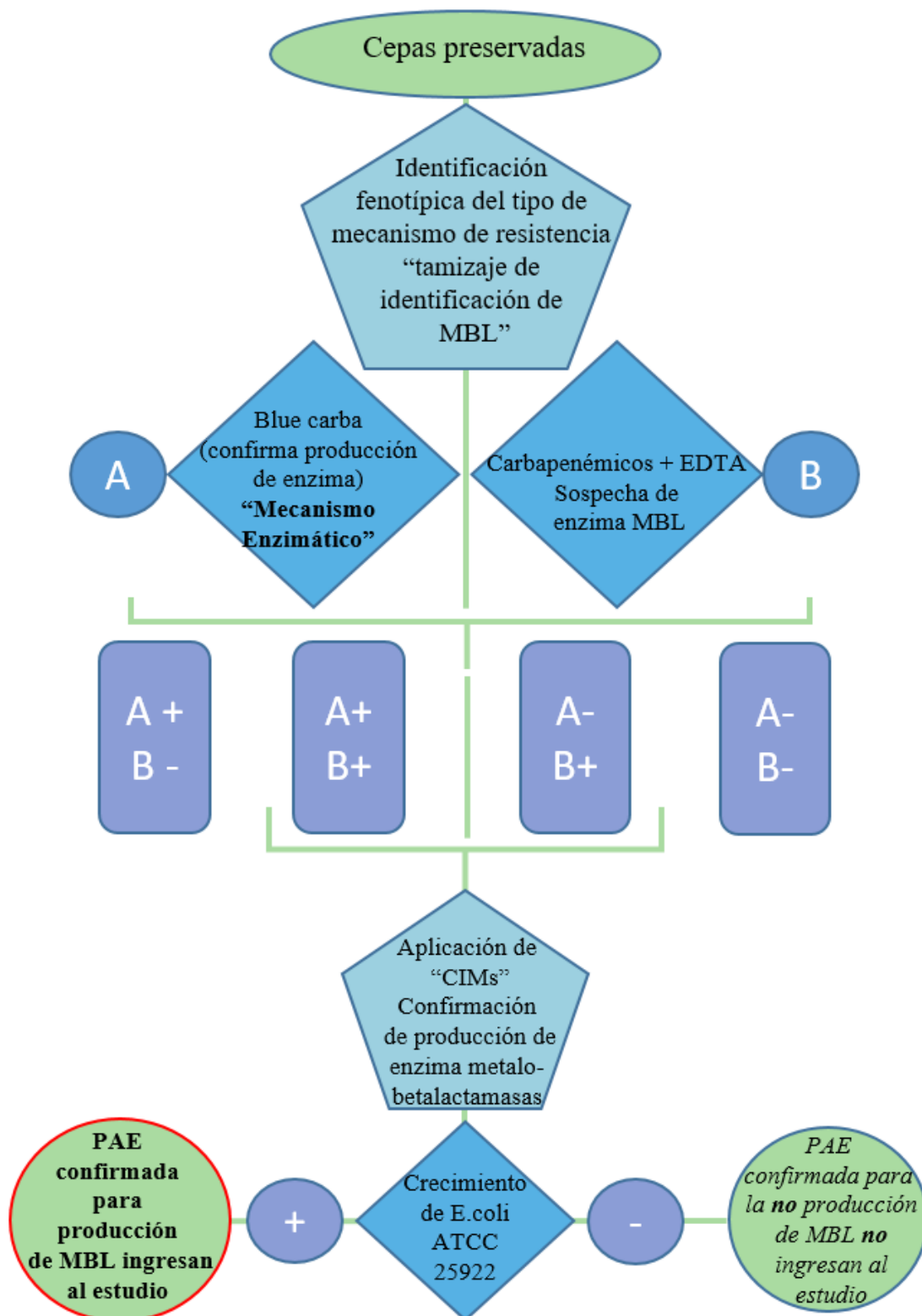
Anexo B. Ficha De Recolección De Datos

Universidad Nacional Federico Villarreal	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	Hospital Nacional Hipólito Unanue Microbiología
Título: SENSIBILIDAD A FOSFOMICINA EN <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PRODUCTORAS DE METALO-BETALACTAMASAS		
Origen		
Edad (años)		
Sexo		
Procedencia		
Muestra		
Número de la muestra		
Fecha de colección		
Tipo de muestra		
Microbiología		
Microorganismo		
Panel de Antibióticos (≥15mm)		
Imipenem		
Meropenem		
Detección de Actividad enzimática		
Blue Carba (+/-)		
Confirmación de producción Carbapenemasa		
mCIM		
Confirmación de producción Metalobetalactamasa		
eCIM		
Sensibilidad a Fosfomicina		
Mic Fosfomicina por Disco Difusión		
Mic Fosfomicina por Dilución en agar		
Tesista: Lic: Boris Gargate Loli		

Anexo C. Flujograma De Trabajo



Anexo D. Flujograma de Confirmación de Producción de Enzima Métalo-Betalactamasa (MBL)



Anexo E. Puntos de corte clínicos para fosfomicina en la interpretación de los resultados en el antibiograma.

Clinical breakpoints for interpreting fosfomycin susceptibility testing results

	EUCAST		CLSI		CLSI		CLSI	
	MIC (mg/L)		Inhibition zone (mm)		MIC (mg/L)		Inhibition zone (mm)	
	≤S	>R	≥S	<R	≤S	≥R	≥S	≤R
<i>Enterobacterales</i>	32 ^a	32 ^a	24 ^a	24 ^a	64 ^b	256 ^b	16 ^b	12 ^b
<i>Pseudomonas</i> spp.	128 ^c	128 ^c	12 ^c	12 ^c	-	-	-	-

EUCAST, European Antimicrobial Susceptibility Testing Committee; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; IE: insufficient evidence to establish breakpoint values.

^aIntravenous and oral use (uncomplicated UTI)

^b*E. coli* isolates from the urinary tract

^cEpidemiological cutoff values (ECOFF) use in combination with other antimicrobials

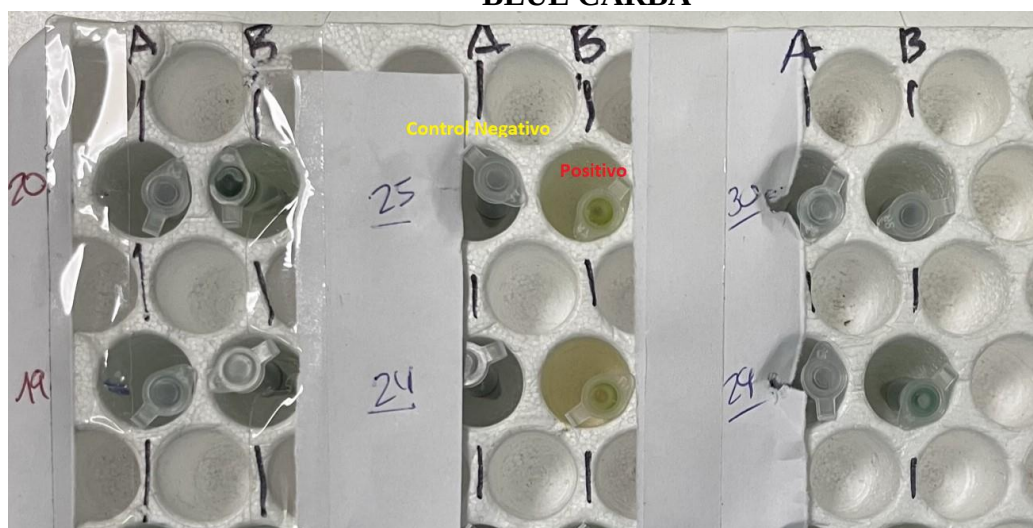
^d*E. faecalis* isolates from the urinary tract

^eIntravenous use

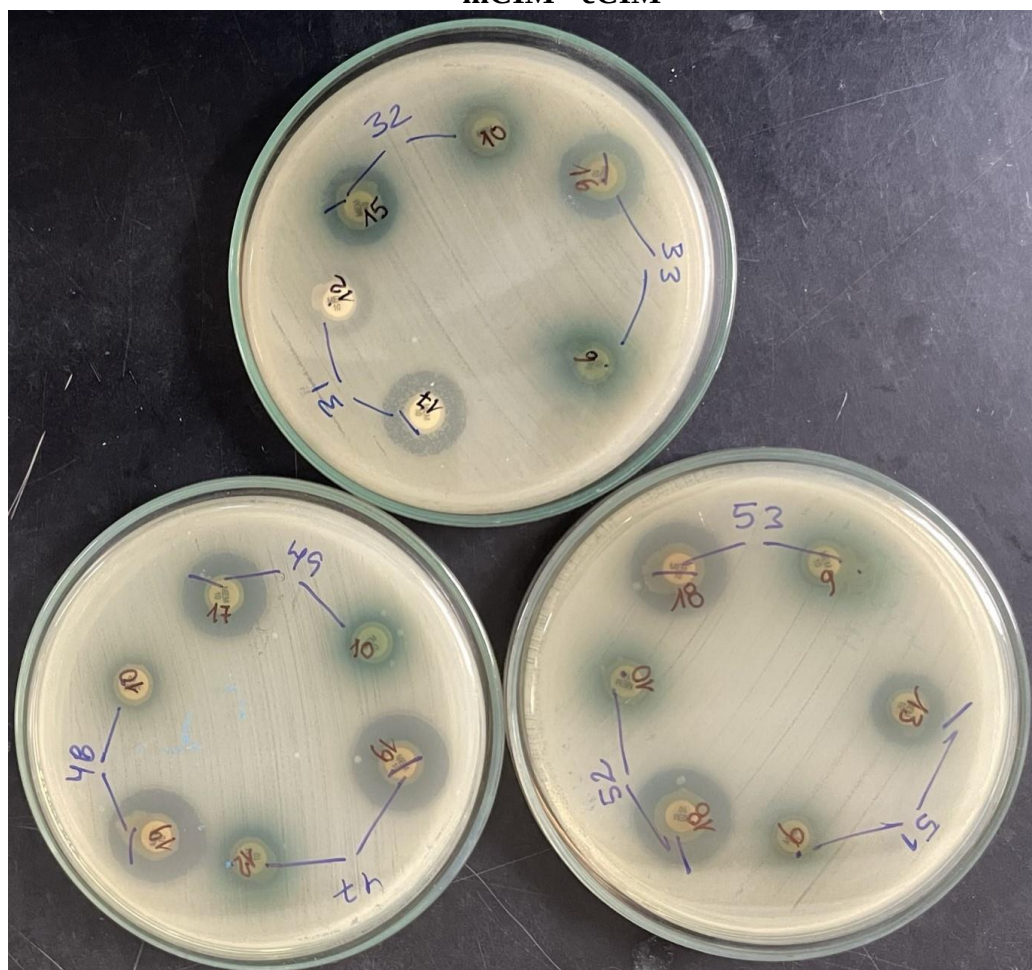
Modificado de Díez-Aguilar, M., & Cantón, R. (2019). New microbiological aspects of fosfomycin. *Revista Española de Quimioterapia*, 32(Suppl 1), 8.

Anexo F. Imágenes de los procedimientos realizados para detección de metalo-carbapenemasas y sensibilidad a fosfomicina

BLUE CARBA



mCIM - eCIM



Susceptibilidad a Fosfomicina

Por dilución en agar

