

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA



Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii*
proporcionados por un hospital de nivel III de Trujillo - Perú

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

BIÓLOGO-MICROBIÓLOGO

AUTOR (es): Quiroz García, Deysi María

Rivera Sirlupu, Gabriela Nicole

ASESOR: Dr. Zavaleta Verde, Edgar David

COASESOR: Dr. Mercado Martínez, Pedro Estuardo

Trujillo - Perú

2024

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

Dr. Carlos Alberto Vásquez Boyer

RECTOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

Dr. Juan Amaro Villacorta Vásquez

VICERRECTOR ACADÉMICO

Dr. Guillermo Arturo García Pérez

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Dr. Robles Castillo Heber Max

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Dra. Nelly Vásquez Valle

**DIRECTORA DE LA ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**

Dra. Roldan Rodríguez Judith Enit

**DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**

DEL ASESOR

El que suscribe, Dr. Zavaleta Verde Edgar David, docente del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo y asesor de la presente tesis titulada: “Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii* proporcionados por un hospital de nivel III del distrito de Trujillo – Perú”

CERTIFICA:

Que esta tesis ha sido desarrollada, de acuerdo con el reglamento establecido por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo por los bachilleres Quiroz García Deysi María y Rivera Sirlupu Gabriela Nicole, ha sido ejecutada conforme el correspondiente proyecto bajo el asesoramiento respectivo, y que el informe ha sido redactado acogiendo las observaciones y sugerencias alcanzadas.

Trujillo, 15 de marzo del 2024



Dr. Zavaleta Verde Edgar David

ASESOR

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO DICTAMINADOR:

En cumplimiento con las disposiciones establecidas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Nacional de Trujillo, pongo a vuestra consideración y criterio, el informe de tesis titulado: “Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii* proporcionados por un hospital de nivel III del distrito de Trujillo – Perú”, con el propósito de obtener su aprobación y, con ello obtener el Título Profesional de Biólogo Microbiólogo.

Trujillo, 15 de marzo del 2024

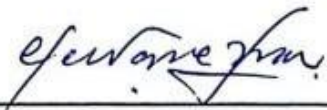


Br. Quiroz García Deysi María



Br. Rivera Sirlupu Gabriela Nicole

MIEMBROS DEL JURADO



Dr. Luis Alberto Llenque Díaz
PRESIDENTE



Dr. Eduardo José Muñoz Ganoza
SECRETARIO



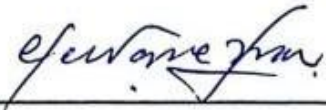
Mblgo. Gerardo Alayo Espinoza
VOCAL



Dr. Edgar David Zavaleta Verde
MIEMBRO ASESOR

APROBACIÓN

Los profesores que suscriben, miembros de jurado dictaminador, declaran que el presente informe de tesis ha culminado con los requisitos formales y fundamentales, siendo aprobado por UNANIMIDAD.



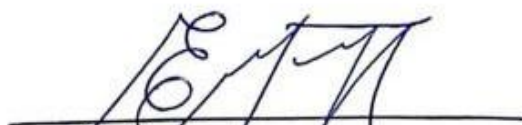
Dr. Luis Alberto Llenque Díaz
PRESIDENTE



Dr. Eduardo José Muñoz Ganoza
SECRETARIO



Mblgo. Gerardo Alayo Espinoza
VOCAL



Dr. Edgar David Zavaleta Verde
MIEMBRO ASESOR

DEDICATORIA

Dedico mi tesis principalmente a Dios, por darme la fuerza necesaria para culminar esta meta. A mis padres, por todo su amor y por motivarme a seguir hacia adelante y a mis hermanas, por brindarme su apoyo moral.

Deysi Quiroz

Dedico esta tesis a mi familia y seres queridos, quienes han sido mi fuente inagotable de apoyo y motivación. Sin su aliento y amor incondicional, alcanzar cada una de mis metas no hubiera sido posible.

Gabriela Rivera

AGRADECIMIENTO

A nuestro asesor, Dr. Zavaleta Verde Edgar David, por todo su apoyo y dedicación en la elaboración, ejecución y supervisión del presente trabajo; por su compromiso con nosotros y ser parte de nuestra formación académica y personal.

A nuestro coasesor, Dr. Pedro Mercado Martínez, por brindarnos la confianza y los medios necesarios para la realización de esta tesis, gracias por ser nuestro maestro.

A todos nuestros docentes que han sido parte de nuestra formación académica, profesional y personal; por brindarnos su conocimiento, enseñanzas y en algunos casos amistad que contribuyó en ser las personas y profesionales que hoy en día somos.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ÍNDICE

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO	ii
AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS	iii
DEL ASESOR	iv
PRESENTACIÓN.....	v
MIEMBROS DEL JURADO.....	vi
APROBACIÓN.....	vii
DEDICATORIA	viii
AGRADECIMIENTO	ix
RESUMEN	xi
ABSTRACT.....	xii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
III. RESULTADOS	12
IV. DISCUSIÓN	15
V. CONCLUSION.....	18
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
VII. ANEXOS	25

RESUMEN

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos (CRAB) representa un riesgo significativo para la salud pública a nivel mundial. En este estudio, nuestro objetivo fue detectar mediante pruebas fenotípicas la producción de serinocarbapenemasas y/o metalocarbapenemasas en cultivos de *A. baumannii* obtenidos del Hospital Belén de Trujillo de junio a agosto del 2023, Perú. Para ello se recolectaron 20 cultivos de *A. baumannii* aislados de muestras clínicas, con sensibilidad media y resistente a carbapenémicos. Para la detección se empleó el Método Interno de Inactivación del Carbapenémico (iCIM). Posteriormente, se determinó el tipo de carbapenemasas mediante la prueba de discos combinados con EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético) y PBA (Ácido fenil borónico). Mediante la iCIM se identificaron 17 aislados como positivos para la producción de carbapenemasas de los cuales 15 fueron productores de metalobetalactamasas, 13 productores de serinocarbapenemasas; a la vez se hallaron 12 coproductores de ambos tipos de carbapenemasas. En conclusión, se detectó 17 cultivos productores de carbapenemasas, de los cuales el 88.2% fueron productores de metalobetalactamasas, 76.5% productores de serinocarbapenemasas y un 71% coproductor de ambos tipos de carbapenemasas.

Palabras clave: metalobetalactamasas, serinocarbapenemasas, *Acinetobacter baumannii*, coproducción de enzimas.

ABSTRACT

Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) represents a significant risk to public health worldwide. In this study, our objective was to determine by phenotypic tests the production of serine-carbapenemases and/or metallo-carbapenemases in cultures of *A. baumannii* obtained from a Level III hospital in the district of Trujillo from June to August 2023, Peru. For this purpose, twenty cultures of *A. baumannii* isolated from clinical samples, with medium sensitivity and resistant to carbapenemics, were collected. The Internal Carbapenemics Inactivation Method (iCIM) was used for detection. Subsequently, the type of carbapenemases was determined by the combined disc test with EDTA (Ethylenediaminetetraacetic Acid) and PBA (Phenylboronic Acid). By iCIM, seventeen isolates were identified as positive for carbapenemase production, of which fifteen were producers of metallo-beta-lactamases, thirteen producers of serine carbapenemases; twelve co-producers of both types of carbapenemases were also found. In conclusion, seventeen carbapenemase-producing cultures were detected, of which 88.2% were producers of metallo-beta-lactamases, 76.5% producers of serine carbapenemases and 71% co-producers of both types of carbapenemases.

Keywords: metallo-beta-lactamases, serine-carbapenemases, *Acinetobacter baumannii*, carbapenemics.

I. INTRODUCCIÓN

Con el inicio del uso de los antibióticos se conocía el riesgo de la aparición de organismos resistentes relacionada con el uso indiscriminado o indebido de antimicrobianos¹, es por ello por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otras entidades de salud han definido políticas y recomendaciones sobre el control y manejo de los antibióticos a fin de evitar un problema de salud pública además de promover el apoyo a la investigación y desarrollo de medicamentos eficaces². La resistencia bacteriana es un fenómeno en aumento que se define por la capacidad, ya sea natural o adquirida, de una especie bacteriana para resistir los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antimicrobiano. En los últimos años se ha observado el surgimiento de bacterias que producen un nuevo tipo de betalactamasas conocidas como carbapenemasas, estas enzimas otorgan resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, incluyendo los carbapenémicos³.

Acinetobacter baumannii representa una amenaza significativa en las Unidades de Cuidados Intensivos de centros de salud a nivel mundial debido a su resistencia a los carbapenémicos, principalmente mediada por producción de carbapenemasas, y su capacidad de rápida propagación en entornos hospitalarios, donde sobreviven a pesar de las condiciones de inanición y desecación³⁻⁶. Tanto la OMS como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han catalogado a *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) como uno de los patógenos "críticos". Esto destaca la imperiosa necesidad de llevar a cabo investigaciones y desarrollar nuevos antibióticos para hacer frente a esta problemática de salud pública^{2,7,8}.

Si bien existen diferentes tipos o clases de resistencia, entre los muchos mecanismos que causan resistencia, la adquisición de genes codificadores de carbapenemasas es el más relevante una de las más preocupantes es la resistencia a los carbapenémicos³, estos a menudo se encuentran en elementos genéticos móviles que ayudan aún más a su propagación⁹. Si bien

es cierto que las tasas de infección por *A. baumannii* son comparativamente bajas en comparación con las de otros patógenos, aproximadamente el 45 % de todos los aislados globales de *A. baumannii* se consideran Multidrogoresistentes (MDR)⁴; es por ello que en algunos países se han iniciado investigaciones dirigidas a determinar la prevalencia, en análisis de la cadena de transmisión y mecanismos de resistencia de *A. baumannii*, confirmando la presencia de este agente infeccioso e identificando sus tipos de resistencias¹⁰⁻¹³.

A. baumannii tiene la capacidad de formar biopelícula y resistir la desecación, lo que permite permanecer durante periodos prolongados en la indumentaria y material hospitalario. Por ende, el contacto con estos elementos contaminados puede provocar cuadros infecciosos en los pacientes^{3,14,15}. Este microorganismo está principalmente asociado a pacientes con ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), además provoca infecciones en el torrente sanguíneo, vías respiratorias inferiores, vías urinarias e infecciones de tejidos blandos por heridas o quemaduras¹.

En América Latina, se ha observado una amplia variabilidad en la tasa de resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos, que oscila entre el 1% y el 90%. Es importante destacar que países como Argentina y Brasil presentan las tasas más altas de CRAB, principalmente debido a la adquisición de genes blaOXA que se encuentran en plásmidos y codifican carbapenemasas de Clase D. Entre estas carbapenemasas, las oxacilinasas y las betalactamasas son las más reportadas en la literatura científica¹⁶. Además, se ha observado que los brotes de CRAB están asociados con la propagación de clones específicos que previamente presentaban resistencia a una amplia gama de antibióticos. Entre ellos, se han identificado tres clones globales principales: el clon global 1 (GC1), el clon global 2 (GC2) y el clon global 3 (GC3)⁴; siendo los dos clones más prominentes el GC1 y el GC2 en Europa y América del Norte^{4,17}; CC15 y CC79 también predominan en América Central y del Sur¹⁸.

1.1. Realidad problemática

A. baumannii se propaga rápidamente en hospitales y UCI, causando infecciones nosocomiales graves y que presentan resistencia a múltiples antibióticos^{3,8}. Esta resistencia compromete seriamente la eficacia de los tratamientos antibióticos y representa un desafío para profesionales de salud; ya que al no tener una identificación precisa del tipo de resistencia que posee el microorganismo puede llevar a tratamientos ineficaces, prolongación de la enfermedad, aumento de la morbilidad y mayores costos de atención médica^{9,10}. Se conoce que los hospitales generalmente basan su diagnóstico y tratamiento solo en pruebas de susceptibilidad antibiótica, si bien estos sirven de tamizaje para conocer el grado de resistencia y/o susceptibilidad a un antibiótico, viene siendo insuficiente para conocer el tipo de resistencia que el agente patógeno posee.

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro con actividad bactericida que, inicialmente, se consideraban como antibióticos de reserva para casos específicos. No obstante, en los últimos años, se ha observado un aumento significativo de la resistencia a carbapenémicos en infecciones intrahospitalarias, principalmente debido a la presencia de enzimas como las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y cambios morfológicos que alteran la permeabilidad de la membrana bacteriana. Además, el uso inapropiado de tratamientos empíricos ejerce una presión selectiva favoreciendo la eliminación de las bacterias sensibles y promoviendo el crecimiento y la propagación de las resistentes¹.

Al realizarse estudios prospectivos de los casos de morbilidad asociados a CRAB, se toma mayor consideración en los aspectos ligados al huésped como a las comorbilidades y al tratamiento de la enfermedad pero muy poco interés en conocer el aspecto microbiológico; es por ello que conocer el mecanismo de resistencia y la tipificación de las carbapenemasas en *A. baumannii* es esencial para comprender la epidemiología de la resistencia y su propagación, además de implementarse medidas de control de infecciones a fin de contener una mayor propagación de este microorganismo nosocomial^{6,9}. La prueba gold estándar para la detección

de carbapenemasas es la detección genotípica de genes de carbapenemasas mediante PCR; sin embargo, en muchos laboratorios esto no resulta práctico debido al costo, la experiencia técnica y la necesidad de equipos y reactivos especializados; estos métodos son rezagados solo para la parte de investigación, por lo que no se tiene una data sobre la prevalencia y la ubicuidad de los distintos tipos de carbapenemasas que se producen¹⁶.

1.2. Justificación y relevancia

La identificación precisa de las carbapenemasas en *A. baumannii* es esencial para orientar las decisiones clínicas y el manejo de las infecciones causadas por esta bacteria, ya que permitiría la selección adecuada de terapias antimicrobianas, contribuyendo a comprender la epidemiología de la resistencia y a rastrear la propagación de cepas resistentes en el entorno hospitalario. Además, posibilita la identificación de las relaciones genéticas entre las cepas, la detección de brotes y adopción de medidas de control más efectivas para prevenir la transmisión cruzada y la diseminación de infecciones. Por último, es esencial obtener información epidemiológica valiosa para monitorear la aparición de nuevas variantes y evaluar la evolución de la resistencia; esto facilita la vigilancia continua de la resistencia antimicrobiana, permitiendo una respuesta rápida y adaptada a los cambios en los perfiles de resistencia; siendo esencial para el diseño y la implementación de estrategias de prevención y control de infecciones.

En el contexto peruano, se ha identificado una escasez significativa de información y estudios relacionados con la detección fenotípica de carbapenemasas producidas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos¹⁶. La mayoría de la literatura científica disponible se basa en investigaciones realizadas en otros países, lo que limita la aplicabilidad de los hallazgos en el contexto peruano. Además, dado que esta es una infección intrahospitalaria, es fundamental contar con datos específicos que puedan ser utilizados por investigadores y autoridades sanitarias dentro del ámbito hospitalario. Por esta razón, el objetivo de esta investigación es determinar fenotípicamente cultivos de *A. baumannii* que presenten

resistencia a los carbapenémicos mediante la producción de carbapenemasas e identificar el tipo de carbapenemasas que produce.

1.3. Marco teórico conceptual

A. baumannii son cocobacilo gramnegativos inmóviles, aerobios estrictos, no fermentan la glucosa y con reacción catalasa positiva y oxidasa negativa que posee genes de resistencia a nivel cromosomal, y es mediante la transmisión horizontal de transposones que esta puede adquirir segmentos de material genético, que le permiten sintetizar carbapenemasas con el fin de inhibir la acción de los carbapenémicos^{19, 20}. Dentro del género *Acinetobacter*, las especies mayormente identificadas en el ámbito nosocomial se les denomina complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii*³.

Las betalactamasas han sido clasificadas según el esquema de Ambler en 4 clases: clase A (penicilinasas); clase B (metalo- β -lactamasas); clase C (cefalosporinasas); y clase D (oxacilinasas)^{9,21,22}. Las dos primeras no son muy frecuentes en *A. baumannii*²³.

Tras el descubrimiento de las carbapenemasas como un nuevo tipo de betalactamasas; se ha reconocido que *A. baumannii* puede sintetizar tres clases de carbapenemasas mediante la adquisición de genes de resistencia. Producen carbapenemasas de Clase A, también conocidas como serinocarbapenemasas, principalmente enzimas del tipo KPC. La Clase B o metalobetalactamasas dependientes de zinc, que comprenden principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM. La Clase D o de tipo OXA, caracterizada principalmente por tipo OXA-48^{9,24,16}.

Las carbapenemasas de clase B o metalobetalactamasas presentan en su sitio activo iones de zinc que le permiten inhibir la acción de los antibióticos; este tipo de enzimas pueden ser detectadas mediante el uso de agentes quelantes como el EDTA o el ácido dipicolínico, los cuales incorporan iones de zinc y desactivan las metalobetalactamasas³. Dentro de las metalobetalactamasas se encuentran las enzimas NDM (New Delhi metalo-beta-lactamase), VIM

(metalo- β -lactamasa Verona codificada por integrón) e IMP (Imipenemasa)²⁵⁻²⁷.

A. baumannii puede presentar al mismo tiempo carbapenemasas diferentes; produce enzimas NDM y OXA, por lo que ha sido necesario aplicar un tratamiento combinando antibióticos como colistina y polimixina B. Es por ello, que de acuerdo con la OMS pretende promover el uso responsable de estos medicamentos que son usados como último recurso para combatir estas infecciones con el fin de gestionar la resistencia a los antimicrobianos²⁸.

Las carbapenemasas de clase D comunes incluyen enzimas similares a OXA-48, en el caso de *A. baumannii* se encuentran las enzimas OXA-23, OXA-58,⁶ OXA-40, y OXA-143²⁹. Se conoce que, aunque las carbapenemasas OXA pueden no hidrolizar sólidamente un antibiótico, su presencia en un organismo con una secuencia de inserción (IS), como ISAbal, que actúa como promotor de transcripción puede ocasionar la resistencia a dicho antibiótico⁶.

Por lo general las carbapenemasas son específicas de la especie, probablemente porque sus genes correspondientes son cromosómicos o están ubicados en plásmidos de rango de hospedador estrecho, lo que limita la diseminación a gran escala³⁰. Mediante las pruebas fenotípicas se puede evaluar la expresión de genes a través la actividad enzimática²⁴, sin embargo, para la elección de la técnica a utilizar se debe considerar que el mecanismo de resistencia de *A. baumannii* varía según su distribución geográfica²².

Las carbapenemasas pueden ser detectadas utilizando pruebas fenotípicas, como el Método de Inactivación de Carbapenem Modificado y la Prueba de Discos Combinados^{24,29,31-33}. El Método de Inactivación de Carbapenem se fundamenta en la capacidad de las enzimas carbapenemasas de *A. baumannii* para hidrolizar el carbapenem. Cuando la cepa de *A. baumannii* produce carbapenemasas, se evidenciará un crecimiento alrededor del disco de carbapenem en una cepa sensible, mientras que la presencia de un halo de inhibición indicará que el antibiótico ha mantenido su actividad y que el aislamiento no genera carbapenemasas. Aunque también es necesario aclarar

que el resultado no se ve alterado, aunque se observen algunas pequeñas colonias bacterianas dentro de la zona de inhibición alrededor del disco²⁴ (Anexo 1). Este método ha demostrado un rendimiento satisfactorio en comparación con otros métodos fenotípicos, con una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 100%. Por esta razón, se presenta una modificación al método denominada Método Interno de Inactivación de Carbapenem (iCIM), que exhibe una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%^{33,34}.

A diferencia del método CIM y mCIM, el iCIM utiliza una media asa calibrada de 10 µl, caldo soya triptica (TSB) y un período de incubación de 4 horas³².

La prueba de discos combinados se basa en la inactivación de las enzimas de Clase B, siendo crucial el uso del agente quelante EDTA. Este compuesto forma un complejo al adicionar a su estructura iones metálicos como el zinc que se encuentran en el sitio activo de las metalobetalactamasas, la inactivación de las enzimas se evidencia al observar la formación de halos de inhibición alrededor de los discos de antibióticos. Por otro lado, la presencia de colonias alrededor de los discos de carbapenémicos indica la ausencia de enzimas metalobetalactamasas³⁴. En la prueba de discos combinados también se emplea el compuesto ácido fenil borónico, el cual actúa inhibiendo la acción de las serinocarbenemasas, la inactivación de las enzimas se evidencia al observar la formación de halos de inhibición alrededor de los discos de antibióticos, mientras que la formación de colonias alrededor de los discos de carbapenémicos indica la ausencia de enzimas serinocarbenemasas^{10,34}.

1.5. Problema

- ¿Cuál es el porcentaje de cultivos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, proporcionados por el hospital Belén de Trujillo durante los meses de junio a agosto del 2023, que producen serinocarbenemasas y/o metalobetalactamasas?

1.6. Objetivo

Detectar fenotípicamente la producción de serinocarbenemasas y/o metalobetalactamasas en cultivos de *A. baumannii* obtenidos del hospital Belén de Trujillo, Perú durante junio a agosto del 2023.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Tipo de investigación

Descriptivo

2.2. Población y muestra

1. Población

Cultivos de *A. baumannii* aislados de muestras clínicas de pacientes proporcionados por el Hospital Belén de Trujillo

2. Muestra

20 cultivos de *A. baumannii*, proporcionados por el laboratorio del Hospital Belén de Trujillo

2.3. Criterios para obtención de muestra

- Criterios de inclusión

Cultivos de *A. baumannii* con sensibilidad media y resistente a carbapenémicos (Imipenem, Meropenem o Ertapenem), proporcionados por el laboratorio del Hospital Belén de Trujillo durante los meses de junio a agosto del 2023

- Criterios de exclusión

Cultivos de *Acinetobacter baumannii* susceptibles a carbapenémicos (Imipenem, Meropenem o Ertapenem)

2.4. Unidad de análisis

- Una colonia de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

2.5. Procedimiento

2.5.1. Reactivación de cultivos de *A. baumannii* y de cepas control

Los cultivos de *A. baumannii* provenientes del hospital Belén de Trujillo fueron identificados por Micro Scan WalkAway 96 Plus. Para verificar la pureza de los aislados se realizó la siembra de los cultivos en Agar Tripticosa de Soya (TSA) y se incubó a 37°C por 24 horas. Se realizó la identificación de las colonias típicas de *A. baumannii* en el medio TSA, y mediante tinción Gram se observó su morfología celular. Finalmente se sembraron los aislados en tubos de TSA para su conservación.

Para la reactivación de las cepas control *Escherichia coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 como control positivo y *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 como control negativo; se procedió siguiendo las instrucciones del fabricante.

2.5.2. Detección fenotípica de la producción de carbapenemasas en cultivos de *A. baumannii*.

Se realizó la prueba del Método interno de inactivación del Carbapenémico (iCIM)³³ para determinar si los cultivos de *A. baumannii* presentaban como mecanismo de resistencia la producción de carbapenemasas. A partir de los aislados y las cepas *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (cepa productora de carbapenemasas) y *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 (cepa no productora de carbapenemasas) (ANEXO 2) se prepararon suspensiones utilizando un asa calibrada de 10 µl en 400 µL de caldo TSB. A cada suspensión se le añadió un disco de Meropenem de 10 µg y se incubó a 35°C durante 4 horas. Simultáneamente, se preparó una suspensión de *E. coli* ATCC 25922 (cepa sensible a los carbapenémicos) en solución salina fisiológica estéril, ajustada a una turbidez equivalente al tubo 0.5 del nefelómetro de McFarland.

Al término del periodo de incubación, se retiró el disco de cada suspensión. Los discos se colocaron sobre placas de Agar Müller-Hinton, previamente sembradas con la cepa de *E. coli* ATCC25922. Las placas se sometieron a incubación durante 18-24 horas a 35°C.

Se considerará como cultivo productor de carbapenemasas aquel que exhiba un diámetro del halo de inhibición inferior a 20 mm³³.

2.5.3. Determinación fenotípica de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas en cultivos de *A. baumannii*.

Se realizó la Prueba de Discos combinados^{35,36} para determinar el tipo de carbapenemasas producida por los cultivos de *A. baumannii*; para ello se realizó una siembra por superficie de las suspensiones de los cultivos de *A. baumannii* en placas de Agar Müller-Hinton. El sistema estuvo compuesto por un disco de Meropenem sin añadidos, un disco de Meropenem al que se le añadieron 10 µl de EDTA 0.5M y un disco de Meropenem colocado junto a un disco de ácido fenil borónico (300 µg/ml). Las placas se incubaron a 37°C durante 18-24 horas. Mismo procedimiento se siguió con las cepas de control negativo y positivo.

En la prueba de discos combinados, se evaluó las combinaciones Meropenem – EDTA y Meropenem - PBA para determinar la producción de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas, respectivamente.

El microorganismo se considera productor de metalobetalactamasas cuando la medida del halo de inhibición del disco de Meropenem – EDTA difiere en ≥ 7 mm con el halo de inhibición de disco de Meropenem³⁵.

El microorganismo se considera productor de serinocarbapenemasas cuando la medida del halo de inhibición del disco de Meropenem –

PBA difiere en ≥ 5 mm con el halo de inhibición de disco de Meropenem³⁶.

El microorganismo se considera coproductor de serinocarbapenemasas y metalobetalactamasas cuando se determinó que producía cada tipo de carbapenemasas.

2.6. Aspectos éticos y regulatorios

En el transcurso de esta investigación, se adhirió rigurosamente a las pautas éticas establecidas por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Biológicas. Este estudio se realizó con aislados de laboratorio, cabe destacar que no se tuvo contacto ni interacción con los pacientes. No se recopilaron datos personales relacionados con el origen de los aislados de las muestras clínicas de los pacientes, preservando la privacidad y anonimato de los individuos involucrados en el estudio.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

III. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 20 cultivos de *Acinetobacter baumannii* provenientes del Hospital Belén de Trujillo, mediante el Método interno de inactivación de carbapenémico (iCIM) se detectó que 17 de ellos produjeron carbapenemasas (Anexo1), esto correspondería al 85% del total de cultivos. Posteriormente se realizó la Prueba de Discos combinados obteniéndose que el 88.2% de cultivos son productores de metalobetalactamasas, el 76.5% de cultivos son productores de serinocarbapenemasas y que un 71% coproducen ambos tipos de carbapenemasas.

Tabla 1. Porcentaje de cultivos de *A. baumannii* productores de carbapenemasas mediante Método interno de Inactivación de Carbapenem (iCIM), provenientes del Hospital Belén de Trujillo-Perú en los meses de junio a agosto del 2023

Cultivo bacteriano	Productores de carbapenemasas			
	Positivos		Negativos	
	%	N	%	n
<i>A. baumannii</i>	85	17	15	3

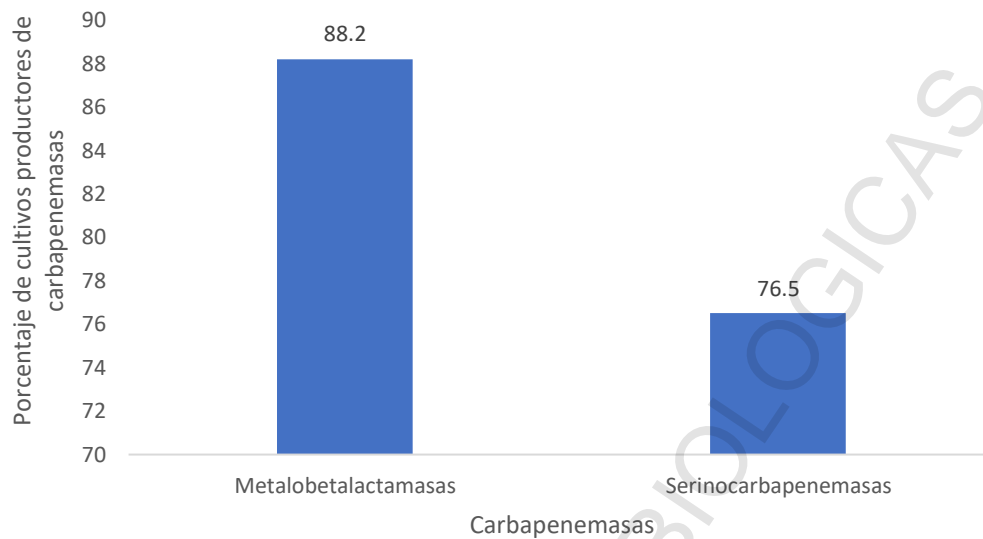


Figura 1. Porcentaje de cultivos de *A. baumannii* productores de metallobetalactamasas y serinocarbapenemasas detectados mediante la prueba de discos combinados, provenientes del Hospital Belén de Trujillo-Perú durante los meses de junio a agosto del 2023.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

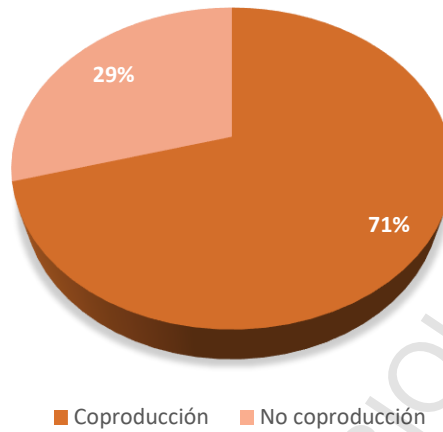


Figura 2. Porcentaje de cultivos de *A. baumannii* coproductores de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas mediante la prueba de discos combinados, provenientes del Hospital Belén de Trujillo-Perú durante junio a agosto del 2023.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

IV. DISCUSIÓN:

En el presente trabajo se utilizaron técnicas fenotípicas aceptadas por el CLSI, tales como la prueba de iCIM y la prueba de discos combinados. Mediante el método de iCIM aplicado a los 20 cultivos de *A. baumannii*, se logró identificar a 17 cultivos productores de carbapenemasas (Tabla 1, Anexo 3-4). Estos resultados se justifican con lo reportado en un estudio llevado a cabo en el Perú, en el que se aislaron 27 cultivos de *A. baumannii* productores de carbapenemasas a partir de muestras obtenidas del Hospital Arzobispo Loayza y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima³⁷. Asimismo, existen reportes sobre la alta prevalencia de *A. baumannii* portadora de genes tipo blaOXA, procedentes del Cusco, Ica, La Libertad, Lambayeque, Junín, Loreto, Lima y Callao³⁸. La cantidad de estudios sobre carbapenemasas en pacientes peruanos, especialmente en *A. baumannii*, es limitada. Se ha observado una prevalencia significativa de los genes blaOXA-23 y blaOXA-24, seguidos por blaNDM y blaOXA-143 en menor medida. La mayoría de estos informes provienen de hospitales en la capital del país, con una minoría proveniente de provincias como Arequipa, Huancayo, Iquitos y Trujillo. La mayoría de las carbapenemasas identificadas son serinobetalactamasas¹⁶. Así también se realizó una búsqueda en el Navegador de Detección de Patógenos del Centro Nacional de Información Biotecnológica se encontró que en el 2020 el número de cepas de *A. baumannii* que poseían NDM-1 fue de 240; además se encontró 85 variantes de metalo-β-lactamasas IMP y 865 aislados portadores de IMP, siendo 41 aislados de *A. baumannii* portadores de IMP, las variantes más prevalentes en esta bacteria fueron IMP-1 (21 cepas) e IMP-4 (3 cepas)³.

La prueba de discos combinados permitió detectar 16 y 13 cultivos productores de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas con valores porcentuales del 94.1% y 76.5%, respectivamente (Figura 1- 2, Anexo 5-6). A su vez se determinó la coproducción de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas en el 71% de los cultivos de *A. baumannii*. De acuerdo con la bibliografía en Argelia se han identificado 43 aislados coproductores de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas durante enero del 2010 a mayo del 2013³⁹.

De acuerdo con los datos obtenidos en este informe, se observan diferencias significativas al compararlos con otras investigaciones realizadas en el Perú. El Instituto Nacional de Salud realizó un estudio sobre CRAB a partir de muestras de hisopados nasofaríngeas tomadas de 225 niños menores de un año, determinando una prevalencia de *A. baumannii* del 20,89% (47 casos), aunque no se presentaron datos sobre resistencia a carbapenémicos. Además, se detectó a *A. baumannii* en 1088 aislados (11%) reportados en dos estudios realizados en 2017, identificando a *A. baumannii* productor de metalobetalactamasas (NDM) en Lima y Iquitos; considerando los primeros hallazgos en el Perú⁴⁰. Algunas investigaciones a nivel mundial también reportan datos bajos sobre la presencia de CRAB debido a un muestreo poblacional reducido. Por ejemplo, un estudio en la India reportó 3 cultivos productores de carbapenemasas aislados de pacientes UCI, utilizando técnicas fenotípicas y confirmando la coexistencia de genes blaOXA y blaNDM mediante PCR⁴¹. En 2012, se detectaron estos dos tipos de carbapenemasas en 4 aislados de civiles heridos en Siria⁴².

Mediante la detección, aislamiento y análisis de la producción de carbapenemasas en *A. baumannii*, puede reducirse el número de infecciones y la mortalidad. Es importante monitorear los brotes de *A. baumannii* mediante estudios epidemiológicos para controlar las infecciones intrahospitalarias. De acuerdo con una revisión de 24 estudios realizados en Europa, África y el Mediterráneo oriental entre 2014 y 2019 determinó que este microorganismo provocó entre el 1.6% y 6% de las infecciones intrahospitalarias, siendo el 20% de estas en áreas de UCI⁴³. En Polonia, una investigación realizada entre 2016 y 2019 determinó que el 14% de 540 infecciones acontecieron durante la atención sanitaria, representando el doble del promedio de casos que comúnmente se reportaba en países europeos⁴⁴. Esto podría explicar por qué el aumento de casos en un determinado tiempo puede diferir de otros cuando se presentan infecciones intrahospitalarias; siendo un problema adicional para tener en cuenta al analizar la prevalencia de CRAB y su resistencia a los carbapenémicos. Los resultados presentados en este informe no pueden ni deben globalizarse, ya que las muestras fueron obtenidas mediante un muestreo no probabilístico de solo un hospital de Trujillo, además que la duración fue de solo tres meses.

Los hallazgos presentados son preocupantes y deberían justificar la implementación de medidas de control de infecciones para evitar la propagación de linajes pandémicos nosocomiales.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

V. CONCLUSION

Mediante pruebas fenotípicas, se detectaron altos porcentajes de metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas en los cultivos obtenidos del Hospital Belén de Trujillo durante los meses de junio a agosto de 2023. Específicamente, el 88.2% de los cultivos resultaron productores de metalobetalactamasas, mientras que el 76.5% produjeron serinocarbapenemasas. Además, se observó la coproducción de ambas enzimas en el 71% de los cultivos.

Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio es el muestreo no probabilístico, basado en los criterios de inclusión y exclusión adoptados. Por esta razón, los resultados no pueden extrapolarse a nivel nacional, ya que solo se tomaron muestras de un hospital de tercer nivel. Por lo que es necesario realizar estudios adicionales con muestras más representativas y diversos centros hospitalarios para obtener un panorama más completo y preciso de *A. baumannii* productor de carbapenemasas en el país.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramachandran P, Rachuri NK, Martha S, Shakthivel R, Gundala A, Battu TS. Implications of Overprescription of Antibiotics: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019; 11 (Suppl 2): S434-S437. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_62_19.
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (3): 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
3. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. *Biomolecules.* 2020; 10 (5): 720. doi: 10.3390/biom10050720.
4. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 ; 33 (3): e00181-19. doi : 10.1128/CMR.00181-19.
5. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (Suppl 7): S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
6. Kim T, Lee EJ, Park SY, Yu SN, Lee YM, Park KH, Park SY, Jeon MH, Choo EJ, Kim TH, Lee MS, et al. Natural prognosis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients who did not receive appropriate antibiotic treatment: A retrospective multicenter study in Korea. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(43): e12984. doi: 10.1097/MD.00000000000012984.
7. Dollery SJ, Zurawski DV, Bushnell RV, et al. Whole-cell vaccine candidates induce a protective response against virulent *Acinetobacter baumannii*. *Front Immunol.* 2022; 13:941010. doi:10.3389/fimmu.2022.941010
8. World Health Organization. Priority pathogens list for R&D of new antibiotics (2017). Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
9. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (8): 1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893.

10. Aruhomukama D, Najjuka CF, Kajumbula H, Okee M, Mboowa G, Sserwadda I, et al. blaVIM- and blaOXA-mediated carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Mulago hospital intensive care unit in Kampala, Uganda. BMC Infect Dis. 2019; 19 (1): 853. doi: 10.1186/s12879-019-4510-5.
11. Eigenbrod T, Reuter S, Gross A, Kocer K, Günther F, Zimmermann S, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using WGS revealed missed transmission events in Germany from 2012-15. J Antimicrob Chemother. 2019; 74 (12): 3473-3480. doi: 10.1093 / jac / dkz360.
12. Khurshid M, Rasool MH, Ashfaq UA, Aslam B, Waseem M, Xu Q, et al. Dissemination of blaOXA-23-harboring carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones in Pakistan. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 21: 357-362. doi: 10.1016 / j. jgar.2020.01.001.
13. Abouelfetouh A, Torky AS, Aboulmagd E. Phenotypic, and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt. Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8: 185. doi: 10.1186/s13756-019-0611-6.
14. Farrow JM 3rd, Wells G, Pesci EC. Desiccation tolerance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by the two-component response regulator BfmR. PLoS One. 2018;13(10): e0205638. 2018.
15. Chapartegui-González I, Lázaro-Díez M, Bravo Z, Navas J, Icardo JM, Ramos-Vivas J. *Acinetobacter baumannii* maintains its virulence after long-time starvation. PLoS One. 2018;13(8): e0201961.
16. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. Rev Panam Salud Publica. 2020; 44: e61.
17. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. 2013. Evolución global de linajes clonales de *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos. Agentes antimicrobianos Inti J 41. 11–19. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008.
18. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. 2017. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther 15:277–297. doi: 10.1080/14787210.2017.1268918.

19. Da Silva GJ, Domingues S. Insights on the horizontal gene transfer of carbapenemase determinants in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2016;4(3):29. doi:10.3390/microorganisms4030029
20. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms, and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom*. 2019; 5 (10): e000306. doi: 10.1099/mgen.0.000306.
21. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al. Lactamases and Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019; 431 (18): 3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002.
22. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology, and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S521-S528. doi:10.1093/cid/ciz824
23. Bush K. Past and Present Perspectives on Betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10): e01076-18. doi:10.1128/AAC.01076-18
24. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (11): e01140-18. doi:10.1128/JCM.01140-18.
25. Usman Qamar M, S Lopes B, Hassan B, Khurshid M, Shafique M, Atif Nisar M, et al. The present danger of New Delhi metallo-beta-lactamase: a threat to public health. *Future Microbiol*. 2020; 15:1759-1778. doi: 10.2217/fmb-2020-0069.
26. Mancilla-Rojano J, Ochoa SA, Reyes-Grajeda JP, Flores V, Medina-Contreras O, Espinosa-Mazariego, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii* complex isolated from children at the hospital infantil de México Federico Gómez. *Front Microbiol*. 2020;11:576673. doi: 10.3389/fmicb.2020.576673.
27. Toleman MA, Spencer J, Jones L, Walsh TR. bla_{NDM-1} is a chimera constructed in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2773-6. doi: 10.1128/AAC.06297-11.
28. Ejaz H, Ahmad M, Younas S, Junaid K, Abosalif KOA, Abdalla AE, Alameen AAM, Elamir MYM, Bukhari SNA, Ahmad N, Qamar MU. Molecular Epidemiology of Extensively-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 2 Co-Harboring bla_{NDM} and bla_{OXA} From Clinical Origin. *Infect Drug Resist*. 2021; 14:1931-1939. doi: 10.2147/IDR.S310478.

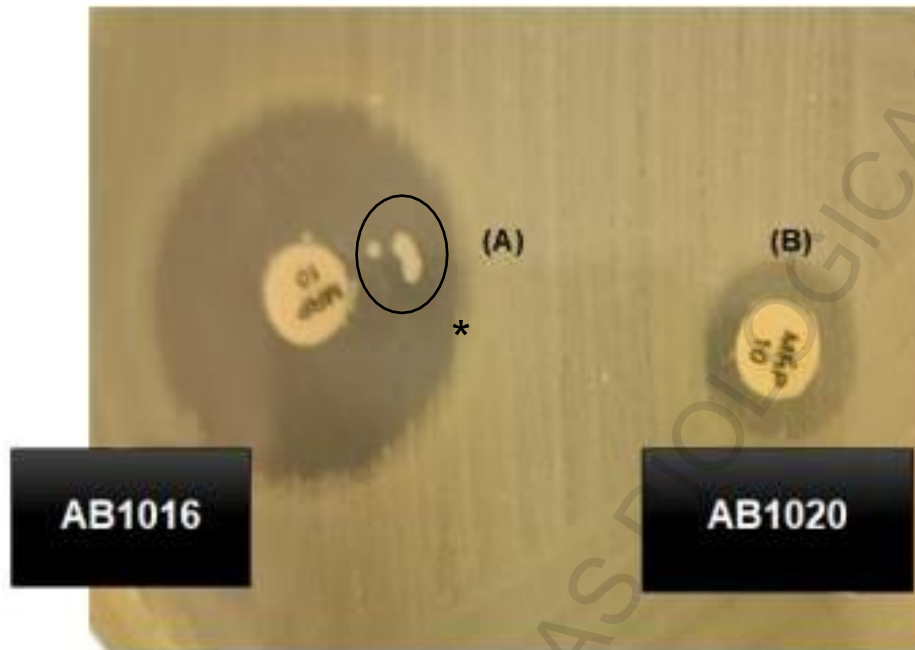
29. Gniadek TJ, Carroll KC, Simner PJ. Carbapenem-resistant non-glucose-fermenting gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle. *J Clin Microbiol.* 2016;54(7):1700-1710. doi: 10.1128/JCM.03264-15.
30. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017; 215(suppl_1): S28-S36. doi: 10.1093/infdis/jiw282
31. Sun K, Xu X, Yan J, Zhang L. Evaluation of six phenotypic methods for the detection of carbapenemases in gram-negative bacteria with characterized resistance mechanisms. *Ann Lab Med.* 2017; 37 (4): 305-312. doi: 10.3343/alm.2017
32. Howard JC, Creighton J, Ikram R, Werno AM. Comparison of the performance of three variations of the Carbapenem Inactivation Method (CIM, modified CIM [mCIM] and in-house method (iCIM)) for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriales and non-fermenters. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21:78-82.
33. Creighton, Julie, and Clare Tibbs. "Evaluation of the MAST indirect carbapenemase test and comparison with a modified carbapenem inactivation method for the detection of carbapenemase enzymes in Gram-negative bacteria." *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 71.3 (2017): 136-140.
34. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1664-1671. doi:10.1093/jac/dkq210
35. Esther J, Edwin D, Uma. Prevalence of Carbapenem Resistant Non-Fermenting Gram Negative Bacterial Infection and Identification of Carbapenemase Producing NFGNB Isolates by Simple Phenotypic Tests. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3): DC10-DC13. doi:10.7860/JCDR/2017/23996.9526
36. Abouelfetouh A, Torky AS, Aboulmagd E. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8: 185. doi: 10.1186/s13756-019-0611-6.
37. Levy-Blitchein S, Roca I, Plasencia-Rebata S, Vicente-Taboada W, Velásquez-Pomar J, Muñoz L, et al. Emergence and spread of carbapenem-resistant

- Acinetobacter baumannii* international clones II and III in Lima, Peru. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7 (1): 119. doi: 10.1038/s41426-018-0127-9
38. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA. Molecular characterization of carbapenemases in Peru during 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021; 38 (1): 113-118. doi: 10.17843 / rpmesp.2021.381.5882.
39. Ramoul A, Loucif L, Bakour S, Amiri S, Dekhil M, Rolain JM. Co-occurrence of blaNDM-1 with blaOXA-23 or blaOXA-58 in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Algeria. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016 Sep;6:136-141. doi: 10.1016/j.jgar.2016.05.003. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27530856.
40. Rocha C, Bernal M, Canal E, Rios P, Meza R, Lopez M, Burga R, Abadie R, Pizango M, Diaz E, Briones A, Ramal-Asayag C, Vicente W, Regeimbal J, McCoy A. First Report of New Delhi Metallo- β -Lactamase Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii* in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Mar;100(3):529-531. doi: 10.4269/ajtmh.18-0802. PMID: 30675848; PMCID: PMC6402925.
41. Kumarasamy Karthikeyan, M. A. Thirunarayan, Padma Krishnan, Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 65, Issue 10, October 2010, Pages 2253-2254, <https://doi.org/10.1093/jac/dkq273>
42. Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Eveillard M, Lemarié C, Mallat H, Rolain JM, Joly-Guillou ML, Kempf M. First report of blaNDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* isolated in Lebanon from civilians wounded during the Syrian war. *Int J Infect Dis.* 2014 Apr;21:21-3. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.004. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24560830.
43. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1747-1759. doi: 10.1080/22221751.2019.1698273. PMID: 31805829; PMCID: PMC6913636.
44. Rafa E, Waaszek MZ, Waaszek MJ, Domaski A, Róaska A. The Incidence of Healthcare-Associated Infections, Their Clinical Forms, and Microbiological

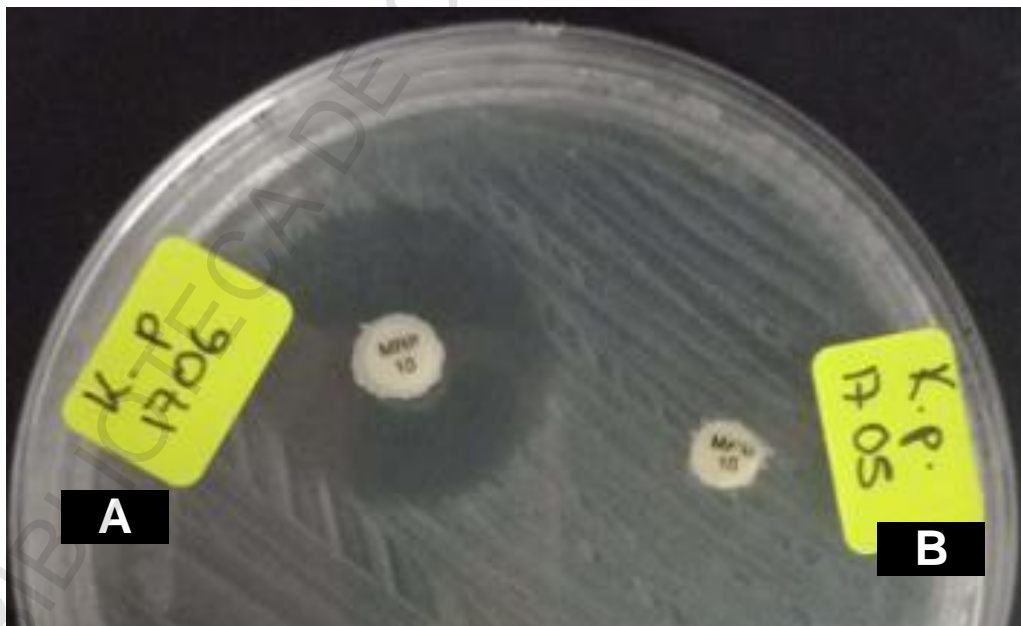
Agents in Intensive Care Units in Southern Poland in a Multicentre Study from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 24;18(5):2238. doi: 10.3390/ijerph18052238. PMID: 33668288; PMCID: PMC7956275.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

VII. ANEXOS



Anexo 1. Prueba de iCIM para cultivos de *A. baumannii*. (A) Cultivo no productor de carbapenemasas (B) Cultivo productor de carbapenemasas. *Crecimiento de colonias dentro de zona de inhibición.



Anexo 2. Prueba de iCIM. (A) Control negativo *Klebsiella pneumoniae* 1706
(B) Control positivo *Klebsiella pneumoniae* 1706

Anexo 3. Halos (mm) de cultivos de *Acinetobacter baumannii* evaluados con el Método interno de Inactivación de Carbapenem (iCIM)

Cultivo	Medida de halo (mm)
AB1001	6*
AB1002	6*
AB1003	6*
AB1004	6*
AB1005	6*
AB1006	6*
AB1007	6*
AB1008	6*
AB1009	6*
AB1010	13.5
AB1011	6*
AB1012	6*
AB1013	6*
AB1014	26.1
AB1015	27.3
AB1016	23.2
AB1017	6*
AB1018	14.3
AB1019	6*

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

AB1020

10.9

*No se observa halo, por tanto, se considera la medida del disco de Meropenem (MRP).

Anexo 4. Determinación de la clase de carbapenemasas, metalobetalactamasas y serinocarbapenemasas en *A. baumannii* mediante la Prueba de Discos Combinados.

	Metalcarbapenemasas as MRP+EDTA	Serinobetalactamasas MRP+PBA
Cultivos de <i>A. baumannii</i>	16	13

MRP + EDTA: Meropenem + Ácido etilendiaminotetraacético

MRP + PBA: Meropenem + Ácido Fenil Borónico

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Anexo 5. Cultivos de *A. baumannii* provenientes del Hospital Belén de Trujillo-Perú durante junio a agosto del 2023, *evaluados* para producción de serinocarbapenemas mediante Método de Discos combinados.

MEDIDA DE HALOS DE INHIBICIÓN			
Código del cultivo bacteriano	MRP	MRP+PBA	PRODUCCIÓN DE SERINOCARBAPENEMAS AS**
AB1001	7.3	12.2	NP
AB1002	8.1	15.2	P
AB1003	8.4	15.1	P
AB1004	8.2	15.3	P
AB1005	10.4	18.4	P
AB1006	8.3	14.1	P
AB1007	11.3	15.2	NP
AB1008	8.3	15.1	P
AB1009	8.1	13.3	P
AB1010	6*	14.3	P
AB1011	9.3	18.2	P
AB1012	6*	16.4	P
AB1013	10.4	19.3	P
AB1017	6*	13.6	P
AB1018	12.2	22.9	P
AB1019	9.4	13.7	NP

AB1020

6.2

10.8

NP

MRP: Meropenem

PBA: Ácido Fenil Borónico

P: Productor de serinocarbenemasas / NP: No productor de serinocarbenemasas.

*No se observa halo, por tanto, se considera la medida del disco de Meropenem (MRP).

**Se considera un cultivo productor de serinocarbenemasas, si la diferencia entre la medida de discos de MRP+EDTA y disco de MRP es ≥ 5 mm

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Anexo 6. Cultivos de *A. baumannii* provenientes del Hospital Belén de Trujillo-Perú durante junio a agosto del 2023, evaluados para producción de metalobetalactamasas mediante Método de Discos combinados.

PROMEDIO DE HALOS DE INHIBICIÓN			
Código del cultivo bacteriano	MRP	MRP+EDTA	PRODUCCIÓN DE METALOBETALACTAMSAS**
AB1001	7.3	19.2	P
AB1002	8.1	23	P
AB1003	8.4	23	P
AB1004	8.2	20	P
AB1005	10.4	22	P
AB1006	8.3	22	P
AB1007	11.3	25	P
AB1008	8.3	21	P
AB1009	8.1	22.1	P
AB1010	6*	14.3	P
AB1011	9.3	22	P
AB1012	6*	21	P
AB1013	10.4	23	P
AB1017	6*	18.5	P
AB1018	12.2	17.1	NP
AB1019	9.4	25.5	P

AB1020

6.2

12.6

NP

MRP: Meropenem

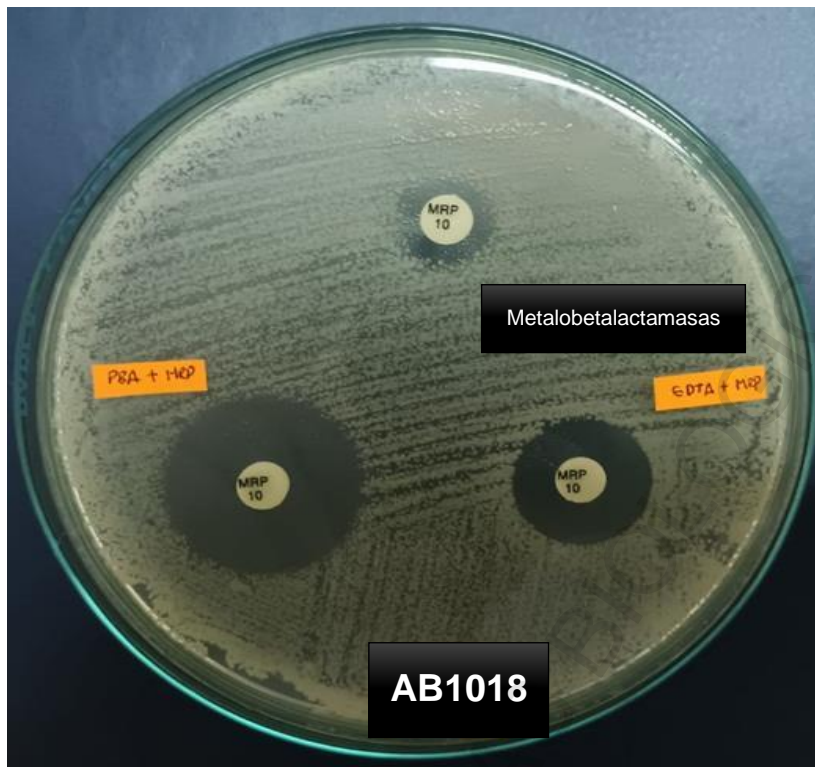
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

P: Productor de metalobetalactamasas / NP: No productor de metalobetalactamasas.

*No se observa halo, por tanto, se considera la medida del disco de Meropenem (MRP).

**Se considera un cultivo productor de metalobetalactamasas, si la diferencia entre la medida de discos de MRP+EDTA y disco de MRP es ≥ 5 mm

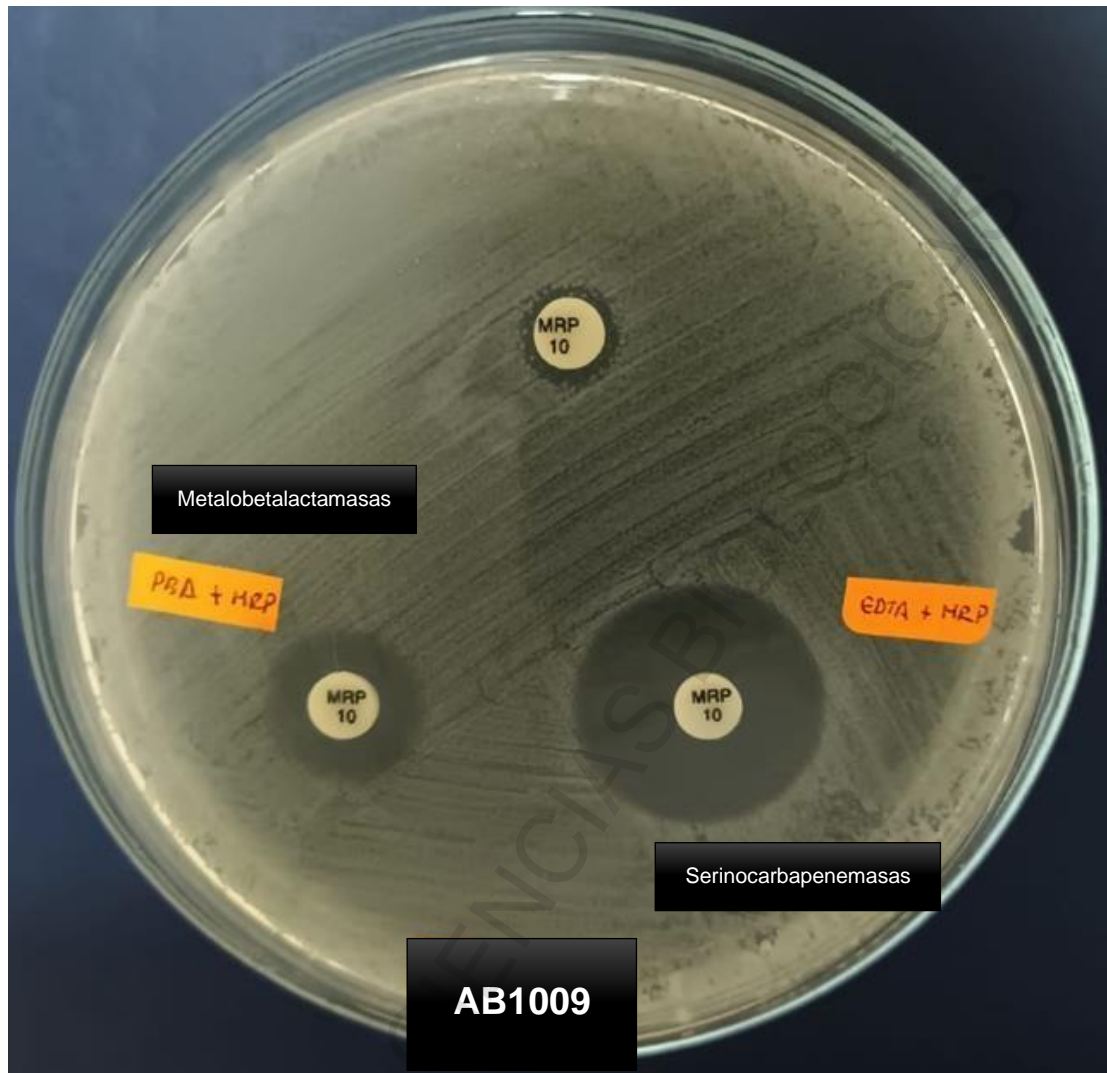
BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



Anexo 6. Cultivo de *A. baumannii* AB1018 productor de metalobetalactamasas



Anexo 7. Cultivo de *A. baumannii* AB1019 productor de serinocarbenemasas



Anexo 8. Cultivo de *A. baumannii* AB1009 coproductor de metalobetalactamasas y serinocarbenemasas.

BIBLIOTECA DE

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Dirección de Ética en Investigación

ANEXO N° 30

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

N°065-P-2024-Fac.CC.BB. -UNT

- Investigador(a/e) (s):**
QUIROZ GARCÍA, DEYSI MARÍA
DNI: 72484541 Código:1011900311
RIVERA SIRLUPU, GABRIELA NICOLE DNI:
71419795 Código:1051900317
- Asesor:** Dr. Zavaleta Verde, Edgar David
- Tipo de Investigación:** Cualitativo
- Título de Trabajo de Investigación:**
Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii* proporcionados por un hospital de nivel III de Trujillo - Perú
- Fecha de Evaluación:**
21/08/2024
- Software antiplagio:** TURNITIN
- Porcentaje de Informe del grado de similitud:** 10%

Porcentaje de similitud	Resultados de Evaluación
Hasta el 20%	APROBADO
Mayor a 20%	



Dr. EDGAR DAVID ZAVALA VERDE
Presidente del Comité de Ética en Investigación Facultad de Ciencias
Biológicas

+ Consignar APROBADO con letras mayúsculas
++Consignar de ser el caso: Levantamiento de observaciones o Desaprobado

DECLARACIÓN JURADA

Los AUTORES suscritos en el presente documento **DECLARAMOS BAJO JURAMENTO** que somos los responsables legales de la calidad y originalidad del contenido del Proyecto de Investigación Científica, así como del Informe de la Investigación Científica realizado.


TITULO: “Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii* proporcionados por un hospital de nivel III de Trujillo – Perú”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA	INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
PROYECTO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN () (PREGRADO)	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREGRADO ()
PROYECTO DE TESIS PREGRADO ()	TESIS PREGRADO (X)
PROYECTO DE TESIS MAESTRÍA ()	TESIS MAESTRIA ()
PROYECTO DE TESIS DOCTORADO ()	TESIS DOCTORADO ()

Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	DEP. ACADÉMICO	CONDICIÓN DOCENTE (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, ALUMNO, OTROS)	CÓDIGO Docente Numero Matricula del estudiante	Autor Coautor asesor
01	Rivera Sirlupu Gabriela Nicole	CC.BB.	CC.BB.	EGRESADO	1051900317	AUTOR
02	Quiroz García Deysi María	CC.BB.	CC.BB.	EGRESADO	1011900317	AUTOR
03	Edgar David Zavaleta Verde	CC.BB.	CC.BB.	DOCENTE	6223	AUTOR

Trujillo, 17 de junio de 2024



 Rivera Sirlupu Gabriela Nicole

71419795

.....
DNI



 Quiroz García Deysi María

72484541

.....
DNI



 Edgar David Zavaleta Verde

435065851

.....
DNI

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN REPOSITORIO DIGITAL RENATI-SUNEDU

Trujillo, 17 de junio del 2024

Los autores suscritos del INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Titulado: "Detección fenotípica de carbapenemasas en cultivos de *Acinetobacter baumannii* proporcionados por un hospital de nivel III de Trujillo – Perú"

AUTORIZAMOS SU PUBLICACION EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL, REPOSITORIO RENATI-SUNEDU, ALICIA - CONCYTEC, CON EL SIGUIENTE TIPO DE ACCESO:

- A. Acceso Abierto:
- B. Acceso Restringido (datos del autor y resumen del trabajo)
- C. No autorizo su Publicación

Si eligió la opción restringida o NO autoriza su publicación, justificar e indicar el medio a publicar (artículo científico, capítulo de libro, entre otros) y fecha de aceptación

ESTUDIANTES DE PREGRADO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TESIS

ESTUDIANTES DE POSTGRADO: TESIS MAESTRIA TESIS DOCTORADO

DOCENTES: INFORME DE INVESTIGACIÓN OTROS

El equipo investigador Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	CONDICIÓN (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, estudiante, OTROS)	CÓDIGO Docente Numero Matricula del estudiante	Autor Coautor asesor
	Rivera Sirlupu Gabriela Nicole	CC.BB.	EGRESADO	1051900317	AUTOR
	Quiroz García Deysi María	CC.BB.	EGRESADO	1011900317	AUTOR
	Edgar David Zavaleta Verde	CC.BB.	NOMBRADO	6223	AUTOR

<p>..... Rivera Sirlupu Gabriela Nicole</p> <p>..... Quiroz García Deysi María</p> <p>..... Edgar David Zavaleta Verde</p>	<p style="text-align: right;">71419795</p> <p>..... DNI</p> <p style="text-align: right;">72484541</p> <p>..... DNI</p> <p style="text-align: right;">435065851</p> <p>..... DNI</p>
---	---

¹ Este formato debe ser llenado, firmado Y adjuntado en el Informe de Tesis y/o Trabajo de Investigación respectivamente
² Este formato en el caso de Informe de investigación científica docente debe ser llenado, firmado, escaneado y adjuntado en el sistema de www.picfedu.unitru.edu.pe
³ Una vez publicado el trabajo de investigación debe ser informado a la Dirección de Investigación para reporte a SUNEDU.