



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina**

**Tesis**

***“Determinación de la frecuencia de Pseudomonas aeruginosa y su resistencia antibiótica aislada en muestras clínicas de pacientes de un hospital de segundo nivel”***

**Tesis presentada para obtener el grado de:  
Licenciatura en Medicina**

**Presenta:**

**Ana Guadalupe Rubio Lozada**

**Director Experto**

**D.E.D. Claudy Lorena Villagrán Padilla**

**Director Metodológico**

**Dr. William Toledo Rueda**

**Asesor**

**Dr. Sergio Soriano Alonso**

**Puebla, Puebla a 25 de Agosto 2023.**

## Índice

<b>1.- Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>2.- Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>3.- Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
3.1. Antecedentes Generales.....	4
3.2. Antecedentes Específicos.....	15
<b>4.- Planteamiento del problema.....</b>	<b>18</b>
<b>5.- Objetivos.....</b>	<b>19</b>
5.1. Generales	
5.2. Específicos	
<b>6.- Material y Métodos.....</b>	<b>20</b>
<b>7.- Resultados.....</b>	<b>21</b>
<b>8.- Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>9.- Conclusiones.....</b>	<b>29</b>
<b>10.- Bibliografía.....</b>	<b>30</b>

## 1.- Resumen:

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo involucrado en bacteriemias, infecciones urinarias y de heridas. Infecciones provocadas por *P. aeruginosa* son difíciles de tratar debido a la limitación de opciones terapéuticas que existen y a la adquisición de genes de resistencia.

El aumento en la resistencia de *P. aeruginosa* a distintos agentes antimicrobianos constituye una amenaza creciente para el manejo clínico de estas infecciones.

La presente revisión analiza tanto las características diferenciales de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* como las nuevas opciones terapéuticas, centrandó el foco en *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

## 2.- Introducción:

Debido a su resistencia a distintos agentes antimicrobianos las opciones a un tratamiento efectivo se han visto limitadas y el manejo de pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se ha vuelto una tarea difícil de controlar.

*Pseudomonas aeruginosa* exhibe muchos mecanismos de resistencia, incluyendo enzimas que modifican a los antimicrobianos como  $\beta$ -lactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, la adquisición plásmidos que codifican para genes de resistencia, permeabilidad limitada para los antimicrobianos y la posibilidad de generar una bomba dependiente de energía que expulsa al antimicrobiano fuera de la bacteria

En la mayoría de los casos, la infección comienza con alguna alteración de los mecanismos de defensa del huésped; esto puede involucrar la disrupción en la integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos endotraqueales que facilitan la colonización bacteriana.

( [Gómez, 2005](#))

El consumo de antibióticos en el mundo se ha visto afectado por la aparición de la resistencia bacteriana, en ocasiones por la automedicación, el abuso del consumo, el gasto en fármacos económicos pero ineficaces entre otros.

“Sin dudas, el uso excesivo y con frecuencia empírico de los antimicrobianos para el tratamiento de diferentes situaciones clínicas ha conducido a modificaciones de la ecología bacteriana, lo que puede determinar consecuencias fatales para la salud pública.”( [Pujol, 2002](#))

*P. aeruginosa* contiene genes de resistencia a antibióticos que pueden ser fácilmente diseminados de una cepa a otra. ( [Vanegas, 2013](#)).

*Pseudomonas aeruginosa*, una de las bacterias multirresistentes y de peor pronóstico, y que ha emergido como un patógeno de gran importancia hospitalaria., ocasiona una gran diversidad de cuadros clínicos y ha desarrollado resistencia a diferentes grupos de antibióticos.

Tiene distribución cosmopolita; se puede aislar de suelo, agua, plantas, animales y humanos. ([Daniel A., 2008](#)) Es un microorganismo altamente versátil, capaz de tolerar condiciones bajas de oxígeno. Puede sobrevivir con bajos niveles de nutrientes y crecer en rangos de temperatura de 4 a 42°C.1 Estas características le permiten adherirse y sobrevivir en equipos médicos. ( [Ochoa, 2013](#)).

“*Pseudomonas aeruginosa* posee sistemas específicos de degradación enzimática, principalmente de beta-lactamasas” ([Gómez, 2005](#)).

Las infecciones graves y nosocomiales por *P. aeruginosa* requieren, generalmente, un tratamiento con antibióticos combinados con el fin de lograr un mayor efecto bactericida y reducir la aparición de resistencia.

### 3.- Antecedentes:

#### 3.1. Antecedentes Generales:

##### **3.1.1 *Pseudomonas aeruginosa***

Esta bacteria tiene forma de bastón aproximadamente de 0,5-1  $\mu\text{m}$  de diámetro y de 1,5-5  $\mu\text{m}$  de largo. Cuentan con un flagelo polar que le confiere la motilidad necesaria. Se considera a esta especie como bacteria aerobia facultativa debido a la capacidad que tiene para crecer en medios anaerobios. Este patógeno ubicuo en el medio ambiente puede llegar a persistir de manera eficaz en el agua y en el suelo viviendo con un requerimiento nutricional mínimo y tolerando diversos medios físicos. Puede crecer entre 20 y 43°C, y al crecer en altas temperaturas se diferencia del resto de las otras especies de *Pseudomonas*, subsiste en superficies inertes, ambientes húmedos; en los hospitales puede encontrarse en los equipos, instrumentos, antisépticos, jabón, fregaderos, etc. ([Zarza, 2019](#))

*P. aeruginosa* contiene genes de resistencia a antibióticos que pueden ser fácilmente diseminados de una cepa a otra. ([Vanegas, 2013](#)). Es un microorganismo altamente versátil, capaz de tolerar condiciones bajas de oxígeno y puede sobrevivir con bajos niveles de nutrientes; estas características le permiten adherirse, sobrevivir en equipos médicos y en otras superficies hospitalarias, lo que favorece el inicio de infecciones nosocomiales. Las infecciones por *P. aeruginosa* son difíciles de erradicar debido a su elevada resistencia intrínseca, además de su capacidad para adquirir resistencia a diversos antibióticos.

*P. aeruginosa* produce diversos mecanismos de resistencia a antibióticos, como  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro, metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL), alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), mutación de porinas, modificación enzimática plasmídica, mutación de ADN-girasas y bombas de expulsión activa. Los carbapenémicos (imipenem y meropenem) son antibióticos de amplio espectro empleados para el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por *P. aeruginosa*, la resistencia específica a carbapenémicos es atribuida a la falta de permeabilidad en la porina (OprD), a un incremento en la expresión de las bombas de expulsión activa (MexAB-OprD) y a la producción de metaloenzimas. *P.*

*aeruginosa* resistente a los carbapenémicos está asociada con la producción de metaloenzimas y tiene la capacidad para hidrolizar todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, excepto el aztreonam. En las últimas décadas, mundialmente se ha observado la aparición de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos de uso común en el tratamiento de infecciones asociadas con este patógeno. ([Ochoa, 2013](#)).

Tanto las capacidades para persistir en condiciones ambientales adversas como los mecanismos de patogenicidad que posee, han convertido a *P. aeruginosa* en un principal microorganismo relacionado con las infecciones nosocomiales responsable aproximadamente de 10 a 15% de las infecciones nosocomiales mundiales. Se le considera la quinta causa más frecuente en las infecciones en general a nivel mundial, la segunda causa de neumonía nosocomial, la tercera causa de infecciones urinarias, el cuarto de infecciones de sitio quirúrgico y el séptimo responsable de sepsis. ([Zarza, 2019](#))

*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* son los dos microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia en el ámbito hospitalario.

*P. aeruginosa*, que tradicionalmente se ha considerado como un patógeno oportunista nosocomial, subestimando su poder patógeno real, actualmente puede considerarse como la bacteria más frecuente en las infecciones nosocomiales y como causa de infecciones graves y de elevada mortalidad en pacientes.

---

### 3.1.2 Resistencia Antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana puede presentarse por muchos mecanismos, dentro de los cuales los más caracterizados y prevalentes en bacterias tanto grampositivas como gramnegativas son los que corresponden a sistemas enzimáticos de degradación o a modificaciones estructurales de la pared celular.

A continuación, se enuncian algunos de ellos:

---

- 
- Modificación enzimática del antibiótico:  
Beta-lactamasa  
Enzimas modificantes de aminoglucósidos
  - Cambios en la permeabilidad a antibióticos por mutaciones en porinas
  - Mutación en porina D2 en *Pseudomonas aeruginosa* (resistencia a carbapenems).
  - Modificaciones en el sitio de ataque del antibiótico
  - Cambios de afinidad a penicilina en las proteínas ligantes a penicilina (PBP)
  - DNA girasa (resistencia a quinolonas por mutaciones en subunidades de girasa o proteínas protectoras de la DNA girasa)
  - Modificaciones ribosomales (resistencia a aminoglucósidos)
  - Modificaciones ribosomales cruzadas (MLS, resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina)
  - Reemplazo de D-alanina por D-lactato en la cadena pentapéptida terminal del péptidoglucano (resistencia a vancomicina).
  - Mecanismo de eflujo
  - Bombas de eflujo para tetraciclina, cloranfenicol, quinolonas, beta-lactámicos, eritromicina u otros compuestos.
  - Transporte Inefectivo
  - Deficiente captación de aminoglucósidos en anaerobios. ([Fica, 2014](#))

La resistencia antimicrobiana se encuentra presente en muchas especies bacterianas lo que ha complicado las alternativas terapéuticas lo que nos conlleva a un aumento en los costos del tratamiento tanto a nivel comunitario como nosocomial.

Los mecanismos de resistencia no son sino la expresión de los medios ancestralmente logrados por ciertas especies bacterianas para sobrevivir en un ambiente que les resulta agresivo.

La resistencia de las cepas de *P. aeruginosa* a fluoroquinolonas es muy alta en la mayoría de países latinoamericanos y se debe a mutaciones de los genes que codifican *gyr A*, *par C* o los sistemas de eflujo. En América Latina, la resistencia de esta bacteria a ciprofloxacina sobrepasa de 70% en algunos

---

---

centros hospitalarios. La sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a colistina es de más de 95% (58), pero ocasionalmente surgen aislados resistentes. La fosfomicina sódica es activa sobre 50% o más de los aislados de *P. aeruginosa* ([Casellas, 2011](#)).

La investigación sobre resistencia microbiana a los antibióticos se realiza en redes interdisciplinarias de laboratorios y en asociaciones de investigación nacionales, regionales e internacionales. Los enfoques interdisciplinarios suelen ser útiles, incluso indispensables, para la investigación exitosa de problemas complejos como la resistencia bacteriana. ([Cerezo, 2021](#))

Las redes generan información relativa a los sujetos afectados, en qué hospitales, con qué magnitud y extensión, qué tipos de antibióticos se emplean, impacto en la mortalidad, gravedad de la enfermedad e impacto económico, entre otros datos.

La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), creada en 1996 con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, tiene la misión de obtener datos microbiológicos confiables, oportunos y reproducibles para ser usados en el mejoramiento de la atención del paciente mediante la instauración de programas sostenibles de garantía de calidad. ([Cerezo, 2021](#))

La primera red en México fue la de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, que funcionó de 1997 a 2000 y que trabajó en un sistema de calidad de laboratorios para el estudio de bacterias grampositivas y negativas. Por su parte, la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Programa Universitario de Investigación en Salud, instauró el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana

La ReLAVRA incluye cuatro países: Argentina, Brasil, México y España; del último participan la Universidad de Madrid y la Universidad Complutense. Esta red de investigación permite el intercambio de conocimientos y aprendizaje entre estudiantes de posgrado e investigadores.

En 2017, la OMS promovió la investigación y el desarrollo de antibióticos que han dejado de producirse por la industria farmacéutica, además señaló que hay microorganismos con prioridades críticas porque causan infecciones con elevada morbilidad y mortalidad, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Neisseria gonorrhoeae* (responsable de infección de transmisión sexual resistente a las cefalosporinas y fluoroquinolonas).

### 3.1.3 Resistencia Farmacológica:

La resistencia a los antibióticos, es la capacidad de un microorganismo de resistir los efectos a éstos, es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso.

Debemos de tener presente la diferencia entre los conceptos resistencia antimicrobiana y multirresistencia antimicrobiana. El primer término se refiere a la capacidad que tiene una bacteria de sobrevivir ante la exposición de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cualquier tipo de antibiótico, que inhibe/mata a otras de la misma especie; el segundo término habla sobre la resistencia que presenta un microorganismo ante la exposición de dosis terapéuticas adecuadas de tres o más antibióticos los cuales pertenecen a diferentes grupos antibacterianos. ([Rojas, 2016](#))

En el tratamiento de las entidades infecciosas nosocomiales por *P. aeruginosa* se requiere frecuentemente la combinación de varios fármacos, de ahí que sea entre otros, un factor contribuyente para el desarrollo de resistencia en esta bacteria. *P. aeruginosa* es considerada multidrogorresistente (MDRPA), a pesar de que no existe un total acuerdo en la comunidad médica se define como el desarrollo de esta bacteria en cultivos, resistentes o intermedios a tres o más antibióticos de las siguientes clases: beta-lactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos y/o fluoroquinolonas. Sin embargo, hay otras definiciones considerablemente diferentes en la literatura, que van desde la resistencia a una sola clase de antibióticos o a la resistencia a todos los antibióticos probados.

La resistencia a carbapenémicos como imipenem y meropenem se da mediante la impermeabilidad de la membrana externa gracias a una mutación en la codificación del gen OprD que disminuye la expresión de la proteína en este sitio.

La resistencia antibiótica que adquieren las bacterias obedece mayoritariamente a las prácticas de uso irracional de los antibióticos tanto en un nivel comunitario como en un hospitalario, a continuación, se enumeran algunas de las actitudes médicas y culturales que favorecen el uso inadecuado de los antimicrobianos.

Actitudes médicas y culturales que propician el uso irracional de los antimicrobianos:

- 
- Uso de la prescripción médica como sedante para el propio médico y la familia.
  - Uso de antibióticos para evitar llamadas telefónicas y facilitar viajes de fin de semana.
  - Uso de antibióticos en cuadros respiratorios virales.
  - Uso indiscriminado de antibióticos en cuadros de diarrea aguda.
  - Uso indiscriminado de penicilina en consultas de urgencia por odinofagia y fiebre.
  - Profilaxis quirúrgica indiscriminada.
  - Presión maternal por lograr algún tratamiento antibiótico para los hijos.
  - Falta de capacitación y/o desconocimiento del tema en el cuerpo médico.
  - Promoción y presión farmacéutica.
  - Ausencia histórica de regulaciones en la venta libre de antimicrobianos.
  - Utilización de antimicrobianos para mejorar el crecimiento del ganado o de la producción avícola.
  - Comisiones que estimulan la venta de antimicrobianos en farmacias. ([Alberto Fica C., 2014](#) ).

La exposición a cualquier antibiótico contra pseudomonas como monoterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de

resistencia, ya que predispone al paciente a la colonización por *P. aeruginosa* con resistencia intrínseca, otros factores de riesgo son la hospitalización prolongada, exposición a terapia antimicrobiana y estados de inmunocompromiso.

*Pseudomonas aeruginosa* es la bacteria patógena humana que reúne mecanismos de virulencia y resistencia a todos los antibióticos más graves.

Desde la década de los ochenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el uso racional de medicamentos y ha recomendado que este aspecto sea integrado en las políticas nacionales de medicamentos.

A continuación, se presenta un resumen de las recomendaciones internacionales para mejorar el uso de medicamentos en general y de los antibióticos en particular:

### **Educación sobre medicamentos**

- Educar en fármaco-terapéutica a estudiantes de pregrado en el área de la salud (médicos, enfermeras, dentistas, farmacéuticos), así como a profesionales en servicio, basándose en guías terapéuticas, lista de medicamentos esenciales (cuadro básico) y en la resolución de problemas clínicos.
- Educar a estos grupos sobre los factores que influyen en sus hábitos de prescripción/dispensación.
- Educar a la población sobre el uso apropiado de medicamentos, educar a profesionales de la salud y a los consumidores específicamente sobre el uso apropiado de antibióticos y el problema de resistencia bacteriana.
- Generar y difundir información independiente sobre medicamentos, útil para profesionales de la salud y para

consumidores.

### **Gestión de medicamentos en servicios de salud**

- Desarrollar, promover el uso y actualizar guías de tratamiento nacionales, tomando en cuenta patrones de resistencia bacteriana.
- Desarrollar, promover el uso y actualizar el cuadro básico de medicamentos, a partir de las guías terapéuticas.
- Vigilancia epidemiológica sobre uso de antibióticos y resistencia bacteriana (RB) en los hospitales y en la comunidad. Retroalimentación a encargados de tomar decisiones.
- Establecer un laboratorio nacional de referencia.
- Desarrollar sistemas de supervisión, inspección y retroalimentación para la prescripción.
- En hospitales: o Establecer comités terapéuticos, definir guías de profilaxis y tratamiento acorde a RB. o Asegurar el acceso y la calidad de los laboratorios de microbiología, y que la información producida se haga llegar a los prescriptores.

### **Políticas farmacéuticas y regulación de medicamentos**

- Establecer un comité nacional multidisciplinario para coordinar políticas sobre uso de medicamentos, y un comité nacional para coordinar actividades sobre resistencia bacteriana.
- Limitar el registro de medicamentos a aquellos que cumplan estándares de calidad, seguridad y eficacia.
- Definir límites de la publicidad permitida.
- Restringir la venta de antibióticos sólo con prescripción médica. Excepcionalmente podrán ser dispensados sin receta por profesionales capacitados.
- Establecer requisitos para el ejercicio profesional de prescriptores y dispensadores que incluyan la capacitación continua sobre medicamentos.
- Identificar y eliminar incentivos económicos que promuevan el uso inadecuado de medicamentos.

- Asegurar recursos para la instrumentación y cumplimiento de regulaciones.
- Desarrollar indicadores para monitorear y evaluar el impacto de la estrategia. ([Dresler,2008](#)).

En la actualidad, las infecciones más graves que amenazan la vida humana son causadas por un grupo de bacterias resistentes a los antibióticos, que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha nombrado grupo ESKAPE. ESKAPE es una sigla formada con las letras iniciales de los nombres de seis bacterias que ocasionan enfermedades infecciosas graves y cuyos mecanismos de patogenicidad y resistencia antimicrobiana son evolutivamente muy desarrollados

Las bacterias del grupo ESKAPE son las siguientes:

1. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina ha surgido como un patógeno nosocomial causante de infecciones del tracto urinario, heridas y del torrente sanguíneo, además se ha relacionado con infecciones derivadas del uso de catéteres y la realización de procedimientos quirúrgicos.
2. *Staphylococcus aureus* forma parte del microbiota de la piel y zonas húmedas del cuerpo humano.
3. *Klebsiella pneumoniae* es una enterobacteria que representa un nivel de amenaza urgente; causa infecciones respiratorias, urinarias y en torrente sanguíneo, adquiridas tanto en hospitales como en la comunidad.
4. *Acinetobacter baumannii* se reconoce actualmente como un patógena causal de infecciones en pacientes de la unidad de cuidados intensivos; provoca neumonías y bacteriemias asociadas al uso de catéteres.
5. *Pseudomonas aeruginosa* es un oportunista nosocomial causante de neumonía, bacteriemia, infecciones del tracto urinario y de heridas quirúrgicas, que también se encuentra en el medio ambiente. El número de infecciones causadas por esta bacteria ha aumentado y la mayoría es MDR.
6. *Enterobacter cloacae* es un bacilo presente en el tracto digestivo. ([Cerezo, 2021](#))

Desde la aparición de los antibióticos éstos se han utilizado como una de las más importantes armas para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas ayudando así a la disminución de la morbimortalidad que algunas de estas causaban.

Un primer problema que apareció con el uso de los antibióticos fue las reacciones adversas que podían presentarse de forma leve a severas, posteriormente se fueron sumando la aparición de bacterias resistentes y multirresistentes a uno o varios antibióticos. Entre las bacterias con mayor resistencia encontramos en primer lugar a las bacterias gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*), posteriormente se encuentran las grampositivas.

En la actualidad el médico se enfrenta a varios dilemas con respecto al uso e indicación de los antibióticos ya que al no tener una seguridad diagnóstica prefiere prescribir un antibiótico para así no perder la confianza de su paciente haciéndolo percibir que está siendo tratado con un buen medicamento. En la actualidad el paciente tiene acceso a la información por medios como el internet o medios informativos lo que hace en ocasiones exija ser tratado con los medicamentos que ve o lee.

La infección por *P. aeruginosa* adquiere importancia en el contexto epidemiológico actual debido a la emergencia de resistencia a los carbapenémicos, antibióticos utilizados como tratamiento de elección en infecciones ocasionadas por este microorganismo.

La adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos puede ocurrir tanto por vía endógena como exógena. La adquisición exógena esta usualmente asociada a la transmisión por contacto con las manos contaminadas de los trabajadores de la salud y la contaminación de superficies ambientales o de dispositivos médicos por procesos inadecuados de limpieza y desinfección. La transmisión endógena está determinada por la colonización de un germen sensible a múltiples fármacos que se transforma en un germen resistente por la presión del uso de antimicrobianos. Según diversos estudios a nivel internacional, entre 3 y 5 % de todas las infecciones bacterianas, y hasta 28 a 38 % de las bacteriemias causadas por microorganismos gramnegativos, son causadas por *P. aeruginosa*, con tasas de incidencia de 4,7 casos por 100.000 personas al año, especialmente en países en desarrollo. ([Valderrama, 2016](#)).

Lo que hace única a *Pseudomonas aeruginosa* es la combinación de mecanismos ultra estructurales para la adquisición de resistencia a múltiples familias de fármacos, por varias vías, la más común consiste en desarrollo de beta-lactamasa.

Las beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo e impiden su actividad. Se caracteriza por su capacidad de inhibir determinados subgrupos de beta-lactámicos, es por eso que algunas subclasificaciones las denominan penicilinadas, cefalosporinasas o carbapemenasas.

La bomba de expulsión es otro mecanismo de resistencia antibiótica y son complejos enzimáticos de la membrana de las células que expulsan detergentes y sustancias alifáticas que de otra manera destruirían la bacteria. Estos sistemas de expulsión son los responsables de la impermeabilidad a la mayoría de los antibióticos.

Las porinas de membrana son proteínas que se ubican en la membrana externa de las bacterias y tienen la capacidad de retardar el acceso de los antibióticos al interior de la bacteria.

Existen múltiples mecanismos que están implicados en la resistencia farmacológica y el conocerlos facilita la producción de nuevas alternativas farmacológicas para el control de las infecciones provocadas por este patógeno. Los principales mecanismos como el cierre de porinas junto con la producción de betalactamasas son los de mayor relevancia y frecuentemente se presentan de manera simultánea. ([MARTÍNEZ E., 2011](#))

Es necesario insistir en el uso racional de los diferentes antimicrobianos para evitar de esta manera el propiciar directa o indirectamente la resistencia bacteriana.

### 3.2. Antecedentes Específicos:

**Camacho y cols.** realizaron un estudio retrospectivo y descriptivo, para determinar la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un Hospital de enseñanza del norte de México en un periodo de los años 2004 – 2006. Analizaron 1211 cultivos, las muestras de donde se aisló *P. aeruginosa* fueron principalmente de orina, secreción de heridas y aspirado traqueal. La resistencia a antimicrobianos presentó un ascenso de 2004 a 2005 con un descenso de 2005 a 2006 respecto al ascenso inicial; esto resultó cierto para todos los antibióticos probados, excepto para gentamicina y ticarcilina/clavulanato. El menor porcentaje de resistencia durante todo el periodo de estudio lo obtuvo imipenem con 23, 31 y 28.5%, respectivamente. La mayor resistencia se reportó para ticarcilina/clavulanato, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, ceftazidima y piperacilina/tazobactam. Los resultados del estudio muestran cepas con mayor porcentaje de resistencia para amikacina, gentamicina, ceftazidima, imipenem, cefepime, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y ticarcilina/clavulanato al establecer la comparación con la media nacional reportada. ([Ortiz, 2007](#)).

**Bouza y cols.** realizaron un estudio a nivel nacional con todos los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* recogidos en una semana en 136 hospitales de España. Los datos de 1014 aislamientos incluyeron resistencia a los siguientes antimicrobianos: piperacilina-tazobactam, 7%; meropenem, 8%; amikacina, 9%; tobramicina, 10%; piperacilina, 10%; ticarcilina, 13%; imipenem, 14%; ceftazidima, 15%; cefepima, 17%; ciprofloxacina, 23%; aztreonam, 23%; ofloxacina, 30%; gentamicina, 31%. Los serotipos más frecuentes fueron O:1 (25,1%), O:4 (21,6%) y O:11 (11,3%).([Bouza, 1999](#)).

**Castillo Vera y cols.** realizaron un estudio para determinar el perfil de resistencia a 21 antibióticos en 24 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas del Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Catorce de las 24 cepas mostraron un fenotipo de multirresistencia a los 21 antibióticos estudiados, mientras que 6 cepas mostraron resistencia a sólo 2 antibióticos. Estos resultados indican que durante un periodo de tres meses en el hospital estudiado las cepas de *P. aeruginosa* con fenotipo de multirresistencia y fenotipo de resistencia intermedia compartieron el nicho ecológico. El antibiótico

que mostró ser el más efectivo contra *P. aeruginosa* fue el imipenem. La concentración mínima inhibitoria del imipenem fue de  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$  para algunas de las cepas multirresistentes. Se demostró que 14/24 cepas de *P. aeruginosa* en estudio tienen un comportamiento de multirresistencia a los antibióticos. (Castillo-2006).

**Inés Leonor Leitao y Cols.** realizaron un estudio reciente en Portugal, realizado en unidades de cuidados intensivos informó altas tasas de resistencia entre los aislados de *P. aeruginosa* (21,2% y 23,2% eran MDR y extremadamente resistentes a los medicamentos [ XDR], respectivamente).

La mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* (85,9%, 55 de 64) fueron extremadamente resistentes a los medicamentos (XDR).

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a *P. aeruginosa*, Enterobacterales y *Acinetobacter baumannii* como patógenos de prioridad crítica para el desarrollo de nuevos antibióticos. ([Leitao 2021](#)).

**Miranda Ayala y Cols.** realizaron un estudio para determinar la prevalencia y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de cuidados intensivos en hospitales de Latinoamérica obteniendo como resultados que *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno nosocomial causante de múltiples infecciones y actualmente presenta bastante resistencia a diferentes antibióticos carbapenémicos.

La prevalencia fue 7,76% en Paraguay, México 7,9% y Colombia 38.8 %. El mecanismo de resistencia más frecuente en Perú, Colombia y Chile fue Carbapenemasa tipo MBL y KPC y en relación del tipo de infección, las más frecuentes fueron bacteriemia y neumonía en México, Colombia y Brasil. Conclusiones: *Pseudomonas aeruginosa* es una de las bacterias más frecuentemente aisladas en pacientes de unidades de cuidados intensivos en diferentes países de Latinoamérica, presentan multirresistencia a los antibióticos carbapenémicos, causados por diferentes mecanismos de resistencia como carbapenemasas tipo MBL y KPC y los tipos de infección más comunes son bacteriemia y neumonía

todo esto ocasiona un mayor tiempo de hospitalización de los pacientes por lo tanto alto costo en el tratamiento. ([Miranda 2023](#))

*Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista clasificado por la OMS como prioridad crítica para el desarrollo de nuevos antibióticos e inhibidores de los diferentes mecanismos de resistencia a antibióticos. Entre los mecanismos de resistencia intrínsecos y extrínsecos, en *P. aeruginosa* destacan los sistemas de bombas de eflujo capaces de reconocer como sustratos y expulsar fuera de la bacteria a una gran cantidad de antibióticos utilizados en la terapia contra la infección. ([Álvarez 2023](#)).

**Camacho Silvas** realizó un estudio en una institución médica de segundo nivel en la ciudad de Chihuahua, la población comprende a todos los pacientes hospitalizados que ingresen con infección bacteriana o presenten una infección bacteriana durante su hospitalización, y que cuenten con registro de cultivo y antibiograma, obteniendo como resultado del total de bacterias aisladas, el 23.5% (119 bacterias), pertenecen a los grupos de prioridad de la OMS dado sus altos índices de resistencia. De las 199 bacterias, el 97.5% (116 bacterias) son de prioridad crítica, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, el 1.6% (2 bacterias) son de prioridad alta, que corresponden a *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus* ambos resistentes a vancomicina, y el .9% (1 bacteria) es de prioridad media, que corresponde a un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. ([Camacho 2022](#)).

#### **4.- Planteamiento del Problema:**

*Pseudomonas aeruginosa* es el agente etiológico más importante de múltiples infecciones asociadas con el cuidado de la salud, además de ser uno de los principales microorganismos multirresistentes a los que se asocian estas infecciones.

Su notable capacidad para la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia, nos representa un problema mayor para el manejo y tratamiento de infecciones producidas por esta bacteria.

El uso inadecuado de antibióticos representa un grave problema de salud pública por el aumento de la resistencia que se genera en las bacterias, ya sea por cambios innecesarios de terapia, tratamientos incompletos, falta de apego a la prescripción, etc., dando como resultado la afectación en la calidad de vida y salud del paciente por tratamientos ineficientes, infecciones persistentes conduciendo esto a un incremento en el equilibrio costo-efectividad.

La caracterización de los mecanismos de resistencia es de gran importancia para orientar el tratamiento antimicrobiano, así como para conocer la diversidad genética y proveer información para implementar las medidas del grave problema de la resistencia antibiótica.

## 5.- Objetivos:

### 5.1. Objetivo General:

Determinar la frecuencia de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y su resistencia antibiótica a partir de muestras clínicas de pacientes de un hospital de segundo nivel en el periodo correspondido de julio 2021 a diciembre 2021.

### 5.2. Objetivo Específico:

1. Determinar la frecuencia de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en muestras clínicas de pacientes hospitalizados.
2. Analizar el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a diversos antibióticos.
3. Evaluar el antibiótico más efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*, encontrada en muestras clínicas de pacientes hospitalizados en un hospital de segundo nivel.

## **6.- Material y Métodos:**

Se analizaron por estadística descriptiva todos los resultados obtenidos de los cultivos realizados, en el segundo semestre del año 2021, por el Laboratorio de Microbiología de un hospital de segundo nivel de la ciudad de Puebla y se seleccionaron todas las muestras en las que se aislaron a *Pseudomonas aeruginosa*, así como su respectivo antibiograma para conocer la resistencia de cada cepa a los diversos antibióticos probados y así realizar el análisis para evaluar los antibióticos más efectivos para *P. aeruginosa* que se utilizan frecuentemente contra las infecciones causadas por esta bacteria.

## 7.- Resultados.

Mediante el análisis estadístico descriptivo de un muestreo de 1418 muestras procesadas, tomadas en un periodo de 6 meses (junio 2021 – diciembre 2021) de pacientes hospitalizados en un hospital de segundo nivel se lograron obtener la frecuencia de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, el perfil de resistencia a antibióticos, así como se obtuvieron datos demográficos (género, edad, tipo de muestra) de los pacientes.

Del total de muestras aisladas se observó que 140 de ellas correspondieron a *P. aeruginosa* en diferentes tipos de muestras.

Para su análisis las muestras se clasificaron en cuatro grupos según su origen: hueso, secreciones (secreción de heridas, úlceras), orina, tracto respiratorio (aspirado endotraqueal, endobronquial y bronquial, esputo).

Se encontró que de los aislamientos de *P. aeruginosa*, en cuanto a sexo masculino como femenino, no hubo preferencia por alguno, el resultado fue equitativo. (Ver Tabla 1)

**TABLA 1** Porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* según sexo:

SEXO	n	%
MASCULINO	70	50
FEMENINO	70	50
TOTAL	140	100

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel

En cuanto a la presencia de *P. aeruginosa* en muestras aisladas de pacientes de acuerdo a grupo de edad, se obtuvo un mayor porcentaje en el grupo de 60 años, esto puede deberse a que este grupo de edad se clasifican como adultos mayores y dentro de las características de este grupo se encuentran cambios en la salud como por ejemplo afectaciones en la masa ósea y muscular. (Ver Tabla 2).

**TABLA 2** Porcentaje de aislamiento *P. aeruginosa* por edad:

GRUPO DE EDAD	TIPO MUESTRA ORINA	TIPO DE MUESTRA HUESO	TIPO DE MUESTRA ASPIRADO	TIPO DE MUESTRA SANGRE	TOTAL	%
2-15		14			14	10
20-29	4	6	2	2	14	10
30-39	4	18	4	2	28	20
40-49		6			6	4.28
50-59	10	18			28	20
60-69	8	22	4		34	24.28
70-79	2	4			6	4.28
80-89	4	4			8	5.71
90-99	2				2	1.42

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel

“La frecuencia de aparición de *P. aeruginosa* en aislamientos según el tipo de muestra (Ver Tabla 3), refleja una mayor frecuencia en las muestras de hueso (65.71%) debido a que el hospital donde se realizaron las pruebas es un hospital de especialidades en Traumatología y Ortopedia”, seguida de un (24.28 %) en la muestra de orina.

**TABLA 3** Porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* según tipo de muestra.

TIPO DE MUESTRA	n	%
HUESO	92	65.71
ORINA	34	24.28
ASPIRADO	10	7.14
SANGRE	4	2.85
TOTAL	140	100

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel

Se determinó qué antibióticos tienen menos actividad antibacteriana contra las cepas aisladas de *P. aeruginosa*. (Ver Tabla 4)

**TABLA 4 Porcentajes de aislamiento de *P. aeruginosa* resistentes a los distintos tipos de agentes antimicrobianos.**

ANTIBIOTICO	n	%
Cefepima	58	41.42
Meropenem	62	44.28
Tigeciclina	140	100

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel

Se determinó cuáles antibióticos tienen mayor actividad antibacteriana contra las cepas aisladas de *P. aeruginosa*. (Ver Tabla 5)

**TABLA 5 Porcentajes de aislamiento de *P. aeruginosa* sensibles a los distintos tipos de agentes antimicrobianos.**

ANTIBIOTICO	n	%
Cefepima	68	48.57
Meropenem	68	48.57

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel.

Adicionalmente en nuestro estudio se obtuvieron resultados de sensibilidad intermedia en respuesta a la actividad antibacteriana contra las cepas aisladas de *P. aeruginosa* (Ver Tabla 6).

El término Intermedia “I” corresponde a “increased exposure (exposición aumentada), significa que el crecimiento del microorganismo esta inhibido solamente a la dosis máxima recomendada.

En el año 2020 el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST), realizó una actualización importante, cambiando la definición de “I”. Desde entonces tanto “S” como “I” hacen referencia a aislamientos sensibles. La diferencia es que los aislamientos categorizados como “S” podrían ser tratados con una dosis estándar, mientras que los “I” precisarían una dosis optimizada. Así los aislamientos clasificados como “I” se definen como sensibles al antibiótico, siempre que aumentemos la exposición al mismo. (Aguilera 2022).

**TABLA 6 Porcentaje de aislamiento de *P. aeruginosa* con sensibilidad intermedia a distintos tipos de agentes antimicrobianos a dosis máxima recomendada**

ANTIBIOTICO	n	%
Cefepima	14	10
Meropenem	10	7.14

FUENTE: Datos obtenidos de un hospital de segundo nivel.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio se ve reflejado que *P. aeruginosa* presenta una mayor resistencia, en un 100% a Tigeciclina, un derivado de la tetraciclina minociclina.

*P. aeruginosa* presenta una mayor sensibilidad a los siguientes antibióticos: Cefepima con 48.57% más un 10% de sensibilidad intermedia, y el Meropenem con un 48.57%, más un 7.14% de sensibilidad intermedia. (Ver Tabla 7).

**TABLA 7: Porcentaje de sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia**

Antibiótico	Sensibilidad		Cepas sensibilidad intermedia		Resistencia	
	n	%	n	%	n	%
Cefepima	68	48.57	14	10	58	41.42
Meropenem	68	48.57	10	7.14	62	44.28
Tigeciclina					140	100

FUENTE: Datos obtenidos de un Hospital de segundo nivel.

## 8.- Discusión.

Con este trabajo se buscó dilucidar la resistencia y sensibilidad a los antibióticos que presentan las cepas de *P. aeruginosa* aisladas a partir de pacientes que acudieron a un hospital de segundo nivel.

Se observó que *P. aeruginosa* es capaz de colonizar y desarrollar infecciones en distintas áreas anatómicas del ser humano.

En el estudio no se reflejó preferencia de la presencia de *P. aeruginosa* por sexo, fue equitativo el resultado. También se pudo estimar que la cantidad de muestras obtenidas a partir de hueso, orina, secreción y sangre se vio reflejado un mayor porcentaje de presencia de *P. aeruginosa* en hueso debido a que el hospital donde se llevó a cabo el estudio es un hospital donde se atiende pacientes con problemas de traumatología y ortopedia, siendo esta una especialidad de la medicina dirigida al estudio y tratamiento de las afecciones del sistema musculoesquelético: huesos, músculos y tendones, incluyendo sus lesiones traumáticas.

Por el tipo de hospital en donde se realizó el estudio, se justifica la prevalencia en el grupo de edad ya que fueron personas que se encontraron hospitalizados por presentar alguna lesión en el sistema óseo principalmente.

Se comprobó mediante este estudio la ya conocida resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* a distintos antibióticos tales como aminoglucósidos, carbapenems, glicilciclinas. Sin embargo, es interesante recalcar el aumento en la resistencia por parte de distintas cepas de *P. aeruginosa* a agentes antimicrobianos que comúnmente se utilizan como la base del tratamiento ante una infección por este microorganismo, especialmente a los carbapenems.

*Pseudomonas aeruginosa* es en la actualidad uno de los microorganismos de mayor impacto en las infecciones hospitalarias. Este tipo de infecciones se presentan en pacientes severamente comprometidos, hospitalizados especialmente en unidades de cuidados intensivos, donde existe una alta presión de selección de resistencia por parte de los antibióticos. Estas infecciones nosocomiales tienen

implicaciones en el pronóstico del paciente, los costos del tratamiento, la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad.

Es importante que en cada institución hospitalaria se mantenga una estrecha vigilancia de los perfiles de resistencia de esta bacteria, con el fin de reconocer sus mecanismos de resistencia, su evolución y la forma de transferencia. En este sentido, un concepto como "la lectura interpretativa del antibiograma" se impone y ayuda al clínico a inferir los posibles mecanismos de resistencia que exhibe la bacteria para de esta manera orientar el uso de la terapia antibiótica y avanzar en el gran desafío que implica enfrentar las consecuencias de la infección por *P. aeruginosa*.

La elección del antimicrobiano apropiado es de vital importancia en las infecciones graves por *P. aeruginosa*, conocer a que antimicrobianos son susceptibles con mayor frecuencia las cepas en cada institución, es fundamental para la elección del tratamiento empírico inicial.

*Camacho y cols.*, reportaron una resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un periodo de años 2004-2006 una resistencia 28% al Imipenem en un Hospital del norte de México.

*Bouza y cols.* realizaron un estudio a nivel nacional en 136 Hospitales de España en el año 1999, reportando un 14% de Imipenem de resistencia antimicrobiana a *P. aeruginosa*.

Lo anterior es concordante con lo encontrado en este estudio donde se encontró un porcentaje de resistencia del 44.28% lo que significa que *P. aeruginosa* cada vez va adquiriendo cepas de resistencia antimicrobiana.

*Castillo Vera y Cols.* reportaron en el 2006, de un estudio realizado en el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el antibiótico que mostró ser el más efectivo contra *P. aeruginosa* fue el imipenem., el cual en este estudio refleja ser uno de los dos antibióticos más susceptibles ante *P. aeruginosa*.

Los resultados de este estudio tienen concordancia con los resultados de estudios realizados en otros países donde *P. aeruginosa* tiene un comportamiento de multirresistencia a los antibióticos.

## 9.- Conclusiones.

- *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo involucrado en bacteriemias, infecciones urinarias y de heridas. Infecciones provocadas por *P. aeruginosa* son difíciles de tratar debido a la limitación de opciones terapéuticas que existen y a la adquisición de genes de resistencia.
- El aumento en la resistencia de *P. aeruginosa* a distintos agentes antimicrobianos constituye una amenaza creciente para el manejo clínico de estas infecciones.
- En el presente trabajo se lograron obtener la frecuencia de resistencia a distintos antibióticos por parte de cepas aisladas a partir de muestras clínicas de pacientes en un hospital de segundo nivel. Además, se logró establecer la distribución de estos aislamientos según el sexo, edad del paciente y tipo de muestra.
- Se pudo demostrar que la frecuencia de la presencia de *P. aeruginosa* en los diferentes tipos de muestra en relación al género se obtuvo un porcentaje similar en ambos 50% mujeres y 50% en hombres. En cuanto al grupo de edades se obtuvo un porcentaje alto del 24.28% en el grupo de edad de los adultos mayores (60-69 años), donde en este grupo de personas se caracteriza por una serie de cambios en la persona que afecta diferentes aspectos de la vida siendo de los más importantes los cambios fisiológicos.
- Se analizó el perfil de resistencia de *P. aeruginosa* a diferentes antibióticos donde el antibiótico de mayor resistencia en nuestro muestreo fue la Tigeciclina obteniendo una resistencia del 100%, seguido de Meropenem con un 44.28% y Cefepima con un 41.42%.
- En cuanto al antibiótico más efectivo contra *P. aeruginosa* encontramos al Meropenem y Cefepima con un 48.57% de efectividad ambos, es importante recalcar la resistencia por parte de distintas cepas de *P. aeruginosa* a agentes antimicrobianos que comúnmente se utilizan como la base del tratamiento ante una infección por este microorganismo, especialmente a los carbapenems.

## 10.- Bibliografía.

- 1.- Pujol, M. C. (Abril de 2002). *Scielo*. Obtenido de [scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200012&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200012&script=sci_arttext&tlng=en)
- 2.- Camacho Ortiz, A., Acosta Beltran, G. R., Rositas Noriega, F. H., & Canizalez Oviedo, J. L. (Marzo de 2007). *MediaGraphic*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26580>
- 3.- Gómez Álvarez, C. A., Leal Castro, A. L., Pérez De Gonzalez, M. D., & Navarrete Jimenez, M. L. (Enero de 2005). *SCIELO*. Obtenido de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112005000100004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000100004)
- 4.- Jimenez Q, J. N., & Vanegas M, J. M. (19 de Noviembre de 2014). *Hechos Microbiologicos*. Obtenido de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/21091>
- 5.- A. Ochoa, S., Lopez Montiel , F., Escalona, G., Cruz-Cordova, A., B. Davila , L., López Martínez, B., . . . Xicohtencatl-Cortes, J. (05 de Marzo de 2013). *SCIELO*. Obtenido de [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462013000200010#:~:text=La%20resistencia%20a%20carbapen%C3%A9micos%20en,pili%20tipo%20IV%20\(T4P\)](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200010#:~:text=La%20resistencia%20a%20carbapen%C3%A9micos%20en,pili%20tipo%20IV%20(T4P)).
- 6.- Lujan- Roca, D., Ibarra Trujillo, J., & Mamani- Huamán, E. (24 de Noviembre de 2008). *MediaGraphic*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2008/bio083e.pdf>
- 7.- Lebeque Perez, Y., Morris Quevedo, H., & Calás Viamonte, N. (Marzo de 2006). *SCIELO*. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232006000100005#cargo](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100005#cargo)
- 8.- Calderón Rojas, G., & Aguilar Ulate, L. (27 de Septiembre de 2016). *Mediagraphic*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc164c.pdf>
- 9.- Alberto Fica, C. (29 de Abril de 2014). *ScienceDirect*. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864014700604?token=45A840A4CE22B2A870714CE1F40CFA600773FE6B0E2CB1D51FB3FE30C664>

00E8086D51AC3892D0EA0869DC2D83D6142F&originRegion=us-east-1&originCreation=20230401000858

- 10.- Maria Casellas, J. (2011). *Scielosp*. Obtenido de <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>
- 11.- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfin Otero, M. D., Torres-Lopez, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (03 de 01 de 2020). *Gaceta Medica de México*. Obtenido de [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=405](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=405)
- 12.- Dreser, A., J. Wirtz, V., K. Corbett, K., & Echániz, G. (14 de Julio de 2008). *SCIELO*. Obtenido de [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008001000009](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008001000009)
- 13.- Bouza, E., Garcia-Garrote, F., Cercenado, E., Marin, M., & Diaz, M. S. (01 de Abril de 1999). *ASM JOURNALS*. Obtenido de <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.43.4.981>
- 14.- Castillo Ver, J., Ribas Aparicio, R. M., Osorio Carranza, L., & Aparicio, G. (07 de 04 de 2006). *Sistema de Información Científica Redalyc*. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/576/57631202.pdf>
- 15.- Paz-Zarza, V. M., Mangwani Mordani, S., Martinez Maldonado, A., Alvarez Hernandez, D., Solano Galvez, S. G., & Vázquez López, R. (14 de Enero de 2019). *SCIELO*. Obtenido de [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000200180&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200180&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- 16.- Valderrama Liliana, S., Felipe González, P., Alejandra Caro, M., Ardila, N., Ariza, B., Gil, F., & Álvarez, C. (01 de Abril de 2016). *Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud*. Obtenido de <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2784>
- 17.- De Gante Martinez, E., & De Gibes Nuñez, J. (22 de Septiembre de 2011). *Biblioteca Digital Universidad Nacional Autónoma de México*. Obtenido de <https://biblat.unam.mx/hevila/ArchivosdesaludenSinaloa/2011/vol5/no3/5.pdf>
- 18.- Zambrano F., A., & Herrera A., N. (06 de Marzo de 2004). *SCIELO*. Obtenido de [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182004000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- 19.- Aguilera Alonso, David, Martinez Campos Leticia, Fernández Llamazares, Cecilia M., Calvo Rey Cristina, Baquero Artigao Fernando. (2022) <https://dialnet.unirioja.es/>

## AGRADECIMIENTOS:

### **A MIS PADRES:**

Aún cuando ya no están aquí conmigo, este logro es por ustedes, gracias por hacer de mí lo que ahora soy, gracias por rescatarme y darme todo su amor de diferentes formas y expresiones, yo sé que siempre fui lo más importante para ustedes, gracias por todos los momentos felices y tristes que pasamos los tres, gracias por darme un hogar, una familia y gracias por estar siempre a mi lado.

En especial a ti Papá que siempre fui para tí lo más importante en tu vida, gracias infinitas por tanto amor que mediste, por ser mi cómplice en tantas travesuras, por ser mi confidente cuando sufría, por ser mi ángel de la guarda durante toda mi vida y hasta ahora sé que me cuidas desde donde estés. Te amo con todo mi ser mi Chochito hermoso, te extraño mucho, pero sé que siempre estás conmigo.

Lo logramos mi viejito hermoso. Te amo, te amo, te amo.

### **A MIS TÍAS:**

A mis tías: Bombo y Toña, por ser siempre mis maestras de vida y mis ángeles de la guarda desde que nací, gracias por sus cuidados y por todo su amor que siempre me brindaron.

### **A MIS TRES AMORES:**

A tí Mosin, gracias infinitas por llegar a mi vida en el momento indicado, por cumplir mi sueño de ser mamá y formar nuestra familia, por darme a mis dos grandes amores, mis hijos Carlos (mi gordito), Luisa (mi flaquita), por estar siempre a mí lado, te amo como no te lo imaginas. A los tres, gracias por compartir conmigo este sueño, para ustedes este logro de mi vida para que siempre estén orgullosos de mí.

De tu mano siempre juntos Mosin, gracias.

### **A MI TUTORA:**

La Dra. Claudy Lorena Villagrán Padilla, mil gracias por permitirme ser tu amiga durante estos 41 años, por ser mi cómplice, consejera y ahora mi tutora. Eres única como amiga, persona y sin duda como profesionalista. Sin tu apoyo no hubiera logrado este sueño, en verdad te estoy infinitamente agradecida.

Te quiero muchísimo amiga.

### **A MIS ASESORES:**

El Dr. William Toledo Rueda, Dr. Alejandro Galicia Grande, Dra. Alicia Márquez Bandala y M. en C. María Guadalupe Guzman Coli, a todos gracias, por su tiempo

invertido, su paciencia y aporte profesional a mi trabajo, sin su consejos y recomendaciones no hubiera logrado la culminación del mismo.

Por su participación en este proyecto gracias.

**A MIS AMIGOS Y FAMILIARES:**

A la I.Q. Brenda Castillo López e Ing. Oliver Nuñez Rivera por ser los impulsores a realizar este sueño y logro en mi vida, gracias por su apoyo incondicional, su tiempo y consejos para no decaer en el camino de este proyecto, de verdad muchas gracias por todo.

A mi tío y primos que siempre confiaron en mis conocimientos y que me permitieron ser su médico de cabecera, gracias por su confianza.