

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS Y FACTORES ASOCIADOS EN
CASOS DE INFECCIÓN POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE ENTRE LOS AÑOS 2017 – 2019**

PRESENTADA POR EL BACHILLER

PABLO BRYAN TACO PAZ

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

Alonso Soto Tarazona, MD, MSc, PhD, Medicina Interna

Asesor de tesis

LIMA- PERÚ

2020

AGRADECIMIENTOS

Agradezco los que contribuyeron para que esta investigación se hiciera realidad. Agradezco a mi asesor por sus enseñanzas desde pre grado, por su paciencia y dedicación para la ejecución de este trabajo.

Agradezco también a Sandra Isabel Andahua Inuma, por su ayuda brindada en este estudio.

DEDICATORIA

*Dedicado a Dios y a mis
padres por su apoyo
incondicional.*

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la resistencia a carbapenémicos y los factores asociados a dicha resistencia en casos de infección por *Acinetobacter Baumannii* en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal. Se evaluaron posibles factores asociados. La variable dependiente fue la resistencia a carbapenémicos consignada en resultados de los cultivos de laboratorio. Se hallaron las razones de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza al 95. Se evaluaron las asociaciones cruda y ajustada entre los factores explorados y la resistencia.

RESULTADOS: En el análisis bivariado los factores independientemente asociados fueron edad ($p < 0.023$); hospitalización previa ($p: <0.001$); tratamiento antibiótico previo ($p <0.001$); Diabetes Mellitus ($p= 0.05$) e intubación endotraqueal ($p: 0.04$). En el análisis multivariado se identificó al tratamiento antibiótico previo (RP: 1.613, IC 95%: 1.128 - 2.307; $p: 0.009$) como el único factor significativamente asociado a resistencia a carbapenémicos.

CONCLUSIÓN: El tratamiento antibiótico previo es un factor de riesgo asociado para resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii* en el Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019.

PALABRAS CLAVE: Farmacorresistencia microbiana, *Acinetobacter Baumannii*, Factores de riesgo (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine carbapenems resistance and factors associated with in cases of *Acinetobacter Baumannii* infection in patients hospitalized in the Internal Medicine service of the Hipólito Unanue Hospital between the years 2017 - 2019.

METODOLOGY: An observational, analytical, cross-sectional study was conducted. Possible associated factors were evaluated. The dependent variable was carbapenemic resistance recorded in results of laboratory cultures. Prevalence ratios were found with their respective 95 confidence intervals. Crude and adjusted associations between the factors explored and resistance were evaluated.**RESULTS:** In the bivariate analysis, the independently associated factors were age (p: <0.023); previous hospitalization (p: <0.001); previous antibiotic treatment (p: <0.001); Diabetes Mellitus (p: 0.05); endotracheal tube (p: 0.04). In the multivariate analysis, previous antibiotic treatment (RP: 1.613, IC 95%: 1.128-2307; p: 0.009) was identified as the unique significantly statistical factor for carbapenemic resistance.

CONCLUSION: Previous antibiotic treatment is an associated risk factor for carbapenemic resistance in *Acinetobacter Baumannii* at the Hipólito Unanue Hospital between the years 2017 - 2019.

KEY WORDS: Microbial drug resistance, *Acinetobacter Baumannii*, Risk factors (Fuente: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es una amenaza global, un problema emergente que va en aumento desde décadas atrás.

El tratamiento antibiótico en su momento supuso un importante avance para la sociedad, controlando y combatiendo infecciones causadas por microorganismos patógenos, llegándose a salvar muchas vidas humanas¹.

Durante mucho tiempo no se tuvo una adecuada noción de los efectos que podría tener el uso irracional de los medicamentos sobre los microorganismos. Hoy en día, se sabe que las bacterias al ser expuestas de manera inadecuada a los antibióticos adquieren resistencia, logrando por diversos mecanismos eludir sus efectos. Esto último traduciéndose en una pérdida de la efectividad, que con el paso de los años ha provocado enormes consecuencias en el área clínica¹ Infecciones que previamente podían ser tratadas con ciertos grupos de antimicrobianos, el día de hoy requieren de esquemas de tratamiento mucho más amplios, en los que se necesita en muchos de los casos la asociación de varios de ellos para lograr tener cierta efectividad y éxito en el tratamiento².

La creciente resistencia ha devenido en un aumento exponencial de microorganismos resistentes a varios grupos de antimicrobianos, lo que ha generado preocupación en ámbito médico. Hace unos años, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) destacó a seis microorganismos como patógenos de alto riesgo e importancia por generar problemas salud pública relevantes y no contar con nuevas opciones para un adecuado tratamiento, incluyéndose a *Staphylococcus aureus* metacilino resistente, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE), *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*³.

De los mencionados, es el *Acinetobacter Baumannii*, uno de los microorganismos que más relevancia ha adquirido en el ámbito clínico, debido a su cada vez más frecuente aislamiento hospitalario, la enorme lista de infecciones nosocomiales en las cuales se le ha visto involucrado y las

elevadas tasas de resistencia reportadas a nivel mundial en las últimas décadas, generando que el tratamiento con carbapenémicos planteado como efectivo, el día de hoy carezca de una efectividad completa; esto último conllevando a un aumento en las tasas de morbimortalidad a nivel mundial⁴.

Perú, por supuesto no es ajeno a estos problemas y no se cuenta con muchos estudios recientes sobre el tema, por ello es necesaria la realización de esta investigación para estudiar la resistencia a carbapenémicos y los factores asociados.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación	13
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
2.2. BASES TEÓRICAS	27
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	29
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	31
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL.	31
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	31
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	32
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	32
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	32
4.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	32
4.4. RECOLECCIÓN DE DATOS	33
4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	33

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
5.1. RESULTADOS	35
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	42
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS.....	60

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *Acinetobacter baumannii* es una bacteria cocobacilo gram negativa que en las últimas décadas ha adquirido gran relevancia en el ambiente hospitalario. Patógeno emergente, considerado una amenaza y un desafío mundial sanitario, debido a que con mayor preponderancia desde la década pasada, ha incrementado significativamente su prevalencia y, con ella, los mecanismos de resistencia⁵.

Se ha descrito un aumento del aislamiento de estos microorganismos, tanto en objetos inanimados de uso común en el ambiente hospitalario, como en personal sanitario⁶.

Se responsabiliza al *Acinetobacter Baumannii* de múltiples infecciones nosocomiales, entre las que se describen como más relevantes, patologías como neumonía, meningitis, bacteriemia, infecciones del tracto urinario e infecciones de piel y tejidos blandos⁷.

Actualmente, el tratamiento de estas infecciones es en muchos de los casos problemático, debido a la capacidad de estos microorganismos de desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos y mediante diferentes mecanismos, algunos de ellos no muy bien dilucidados⁷.

En 2005, la sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas categorizó al *Acinetobacter Baumannii* como uno de los seis más relevantes microorganismos multirresistentes alrededor del mundo⁸.

La susceptibilidad antimicrobiana del *Acinetobacter Baumannii* varía de país en país, encontrándose en algunas regiones A. *Baumannii* multiresistente, así como también Panresistente⁹.

En la actualidad, gran parte de cepas de *Acinetobacter baumannii* son resistentes a antibióticos de diferentes grupos, como los aminoglucósidos,

ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y fluorquinolonas

Por ello, en los últimos años, se han señalado a los carbapenems como los antimicrobianos de elección en el tratamiento de infecciones graves producidas por *A. Baumannii*. Sin embargo, la resistencia a estos fármacos está al alza a nivel mundial, apareciendo en las últimas décadas, cepas multirresistentes a carbapenems, siendo esto preocupante, pues limita las posibilidades terapéuticas actuales¹⁰.

En una revisión epidemiológica, en el que se aisló 3601 *Acinetobacter Baumannii* en más de 300 hospitales de Estados Unidos, se encontró que la resistencia a carbapenémicos aumentó de 9% en 1995 a 40% en 2004¹¹.

En España, en dos estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010, se observó de igual manera, un aumento significativo de la resistencia a carbapenémicos, así como la tasa de resistencia a piperacilina y Colistin¹².

En Cuba, se observa una situación similar, con un porcentaje elevado de resistencia a las cefalosporinas, en un 77.8% para cefepime y 98,6 % para ceftriaxona. Respecto a los carbapenémicos, se obtuvo 90 % de resistencia para meropenem y 82,5 % para el imipenem¹³.

En una revisión realizada en más de 100 centros hospitalarios a nivel mundial, en el año 2007, el 34% de *Acinetobacter* aislado presentó resistencia a Ceftazidima y 40% a Ciprofloxacino. Dos años después al volverse a repetir la revisión, con el mismo sistema empleado, se obtuvo que la resistencia se incrementara a 61% y 67% respectivamente. Del mismo modo, se observó que la susceptibilidad a los Carbapenems disminuyó, en el mismo periodo de tiempo de 86% a 46%¹⁴.

La elevada resistencia actual, ha provocado un limitado uso de terapias efectivas, esto último favoreciendo el crecimiento y diseminación de patógenos resistentes conllevando a mayor aparición de patologías en pacientes susceptibles, asociándose este microorganismo con hospitalización prolongada, aumento de costos en salud y mayores tasa de mortalidad¹⁵.

En un estudio realizado entre los años 2006 a 2010, en el que se comparó la mortalidad entre pacientes infectados con *Acinetobacter* sensible y resistente en una unidad de cuidados intensivos, se encontró que la sobrevivencia fue menor en los casos que presentan infecciones por *A. Baumannii* multirresistentes, encontrándose que la mortalidad a los treinta días fue de 42%, mientras que en los multisensibles fue de un 9%¹⁶.

Por los motivos mencionados es importante conocer sobre la resistencia del *Acinetobacter Baumannii* a los carbapenémicos y los factores asociados, de tal manera que al conocerlos se podrán hacer cambios para evitar las terribles consecuencias que este problema acarrea.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la resistencia a carbapenémicos y sus factores de riesgo asociados en casos de infección por *Acinetobacter Baumannii* en pacientes hospitalizados en el servicio Medicina Humana del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017-2019?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El *Acinetobacter Baumannii*, coccobacilo gram negativo, es un patógeno emergente, considerado un enorme problema sanitario debido a que es uno de los microorganismos que con más frecuencia se aíslan en infecciones hospitalarias y a la resistencia antibiótica que ha adquirido en estas últimas décadas.

Las cepas aisladas presentan habitualmente elevada resistencia a gran parte de los antimicrobianos de uso común, incluidos los carbapenémicos, por lo que el manejo de pacientes infectados con el microorganismo puede ser complejo e insuficiente. Esto ha conllevado a una larga estancia hospitalaria, elevados costos en salud y aumentos drásticos en la morbimortalidad a nivel mundial. Nuestro país, no es la excepción y se cuenta con investigaciones limitadas con respecto al tema^{11, 16}.

El presente estudio determinará la resistencia a carbapenémicos y los factores de riesgo asociados a infección por *Acinetobacter Baumannii*. Con ello, planteará medidas sanitarias preventivas que ayuden a evitar la diseminación de *Acinetobacter* multiresistente y de esta manera contribuir con la salud de los pacientes que reciben atención médica en el Hospital Hipólito Unanue. Asimismo el presente trabajo servirá de fuente de información y guía para futuros trabajos de investigación relacionados con el tema.

1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación

El presente estudio se realizará en el Hospital Hipólito Unanue, ubicado en la zona Este de la Ciudad de Lima, distrito de El Agustino. Nosocomio de tercer nivel de atención de salud, que atiende a una población que supera los 2 millones de personas procedentes principalmente de los Distritos de El Agustino, Ate - Vitarte, Santa Anita, La Molina, Cercado de Lima, Lurigancho, Cieneguilla, Pachacamac y San Juan de Lurigancho.

Clínicas médicas, clínicos quirúrgicos y sus especialidades.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Determinar la resistencia a carbapenémicos y factores asociados a esta, en casos de infección por *Acinetobacter Baumannii* en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue.

- Determinar la asociación de tratamiento antibiótico previo con la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii*, en casos de infección por este.
- Determinar la asociación de hospitalización previa con *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos en casos de infección por este.
- Determinar la asociación de procedimientos invasivos con *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos en casos de infección por este.
- Determinar la asociación de Diabetes Mellitus, Cirrosis y Enfermedad cerebro vascular con infección por *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

El Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gramnegativo, no formador de esporas, aerobio estricto, inmóvil, catalasa positiva y oxidasa negativa. Es un microorganismo de vida libre que tiene la capacidad de sobrevivir en ambientes hostiles, pudiendo mantenerse con vida por varios días en superficies con nutrientes limitados, así como también es capaz de sobrevivir a la desecación y la desinfección¹⁷.

Se ha aislado en casi el 100 % de muestras de agua y suelo, así como medios diversos como la leche pausterizada, alimentos congelados, carne de ave congelada, vegetales y pescado¹⁸.

En los nosocomios, fue identificado en el aire, en humidificadores, agua de grifo, baños de dializado peritoneal, objetos para micción en cama, toallas, almohadas, cortinas, piscinas de hidroterapia, catéteres de angiografía, respiradores mecánicos, bombas de infusión, laringoscopios, duodenoscopios, colchones y almohadas del hospital, etc¹⁸.

El principal reservorio de *Acinetobacter* es el ser humano; encontrándose en piel y faringe de personas sanas, hasta el 25 % de los adultos ambulatorios sin patología alguna presentan colonización cutánea por el microorganismo¹⁹.

El microorganismo puede ser flora bacteriana de la piel, al menos un 25% de los individuos son portadores, encontrándose en regiones húmedas como la axila, ingle y dedos, habiéndose aislado en gran parte del personal hospitalario¹⁹.

La prevalencia de los aislamientos de *Acinetobacter* varía en los diferentes países y nosocomios donde se realizó la toma de muestras, incrementado en las últimas décadas alrededor del mundo.

En un estudio realizado en España entre los años 1999 al 2005, realizado en 246 hospitales por año, se obtuvo una prevalencia de infecciones por *Acinetobacter Baumannii* de 3.0 casos por 1000 pacientes hospitalizados y la

proporción sobre el total de microorganismo aumentó de 2.8 al 3.5%, tendencia que se mantiene al alza desde los años noventa²⁰.

El Perú no es la excepción, según el estudio de Fernández en el 2016, en que se observó que en los cultivos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Lima, el *Acinetobacter Baumannii* fue la bacteria más frecuentemente aislada, con un 28%, superando a otras bacterias como *Pseudomona Aeuriginosa* y *Klebsiella pneumonia* con 22 y 14% respectivamente²¹.

En el modo de transmisión, se ven involucrados aspectos como trabajadores de salud colonizados, un inadecuado control del saneamiento y capacidades propias del microorganismo. Se ha descrito el mecanismo cruzado entre pacientes, por colonización de manos de los trabajadores de salud y superficies inanimadas por el microorganismo, diseminación a cortas distancias a través del aire mediante gotitas de agua y descamación de piel de colonizados; todo ello asociado con un inadecuado lavado de manos y desinfección de equipo y superficies hospitalarias²².

Generalmente se considera a *A. Baumannii* un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos, por lo que se han identificado factores de riesgo para la adquisición de infecciones por este microorganismo; los asociados a infección adquirida en la comunidad son: el alcoholismo, el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la Diabetes Mellitus, el clima tropical. Mientras que los factores de riesgo asociados con la infección por *Acinetobacter* adquirida en el medio hospitalario se describen, estadía hospitalaria previa, tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, cirugía, infección previa, nutrición parenteral, la presencia de un catéter intravenoso o ureteral permanente, la admisión a una unidad de quemados o una UCI, y asistencia mecánica respiratoria, entre otros²³.

De igual modo, posee ciertas características que le permiten aumentar su virulencia y con ello su patogenicidad, entre ellas, una de las más importantes es una proteína de membrana externa denominada OmpA, considerada como uno de los principales determinantes en su capacidad de virulencia. Con ella

tiene la capacidad de unirse a la célula epitelial y a las mitocondrias del hospedero, desencadenando edema, disfunción mitocondrial y finalmente apoptosis, siendo la vía por la que el *Acinetobacter baumannii* induce perjuicio a los humanos durante la infección; también está su capacidad para formar biopelículas, lo que permite su crecimiento en condiciones ambientales desfavorables como vidrio y material inerte de los equipos médicos; los lipopolisacáridos que le otorgan adherencia a las células epiteliales humanas en conjunto a las fimbrias; las fosfolipasas bacterianas que contribuyen a la patogénesis y favorecen la destrucción de las células del huésped mediante la ruptura de los fosfolípidos presentes en la membrana celular y la degradación de los fosfolípidos que se encuentran en las barreras mucosas, lo que les facilita la entrada al organismo y la producción de sideróforos, que les permiten vivir en el cuerpo humano²⁴.

También posee la facultad de desarrollarse en un pH ácido y a bajas temperaturas que incrementa su capacidad para irrumpir tejidos desvitalizados; la formación de cápsula que inhibe la fagocitosis; su potencial para conseguir material genético de su medio para aumentar su sobrevivencia y desarrollar mecanismos de resistencia antimicrobiana²⁴.

Por lo anteriormente mencionado, en la actualidad es frecuente su aislamiento, siendo responsable de un importante número de infecciones nosocomiales graves.

Entre las infecciones más frecuentes se encuentran las del tracto respiratorio (neumonías), de vías urinarias, de infección de catéter, de heridas, meningitis, todas ellas con riesgo de terminar en bacteriemia por presentarse con mayor frecuencia en pacientes susceptibles y los altos niveles de resistencia antibiótica actual de este microorganismo²⁵.

La resistencia de este microorganismo es multifactorial, existiendo diversos mecanismos relacionados en la resistencia a distintos grupos de antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia detectados en cepas multirresistentes de *A. Baumannii*, se agrupan en cuatro grandes grupos: Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas (β -lactamasas), disminución de la permeabilidad del antibiótico en la membrana

externa a causa del decrecimiento de la expresión de porinas, expulsión del antibiótico mediante la expresión de bombas de expulsión, alteraciones en el sitio de acción²⁶.

Del mismo modo, se describen mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos. En el primero se escribe una cefalosporinasa tipo AmpC denominada ADC y a la oxacilinasas OXA51, ambas con sobreexpresión mediada por la secuencia de inserción ISAba1; la primera siendo el mecanismo de resistencia más frecuente a beta lactámicos. Dicha cefalosporinasa puede expresarse en mayor grado y conferir resistencia a ampicilina y al sobreexpresarse dar resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam. El

segundo, le permite hidrolizar penicilinas y carbapenémicos en menor medida²⁷.

En los mecanismos adquiridos son diversos para los diferentes antimicrobianos; en el caso del beta lactámicos, existen mecanismos enzimáticos y no enzimáticos; en el primero existen diferentes tipos de carbapenemasas, las cuales se dividen en dos grupos, las carbapenemasas tipo serina y las metalo β -lactamasas. Las de tipo serina se subdividen en clase A y D y las metalo β -lactamasas en la clase B²⁸.

Los de clase A tienen mayor capacidad hidrolítica contra Imipenem que otros carbapenémicos, también confieren resistencia a Aztreonam y algunos subtipos como el KPC presentan gran actividad hidrolítica contra aminopenicilinas, ureidopenicilinas, aztreonam y los carbapenems. Por otro lado, las de tipo D, que están más estrechamente relacionadas a *Acinetobacter Baumannii* poseen oxacilinasas que tienen la capacidad de hidrolizar débilmente imipenem y meropenem, no hidrolizan ni cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam, a excepción de OXA 27. A pesar que las oxacilinas tienen bajo espectro de carbapenemasa, es importante recalcar que potenciar sus mecanismos su resistencia si están presentes otros mecanismos no enzimáticos. Las metalo β -lactamasas, actualmente se encuentran ampliamente diseminadas en bacterias gram negativas, sobre todo en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter Baumannii* y se caracterizan por generar resistencia a los β -lactámicos (oxiimino cefalosporinas, cefamicinas,

carbapenem), aminoglucósidos y quinolonas, y sensibilidad variable al aztreonam²⁸.

Por otro lado en el caso de los mecanismos no enzimáticos se encuentra la alteración de las proteínas de membrana externa denominadas OMPs, bombas de expulsión y alteración de las proteínas de unión a penicilina o PBPs. Alteraciones en las proteínas OMPs, se han relacionado con resistencia a Meropenem e Imipenem; en cuanto a las bombas de expulsión se describe la AdeABC con capacidad de expulsar carbapenémicos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, quinolonas, entre otros; mientras que la ausencia de PBP2a puede conferir resistencia a imipenem y meropenem^{27,28}.

En el caso de los Amino glucósidos, la resistencia viene dada por enzimas como las acetiltransferasas, nucleotiltransferasas y fosfotransferasas que al combinarse con mecanismos no enzimáticos como las bombas de expulsión, confieren resistencia total a este grupo de antimicrobianos. La resistencia a quinolonas está dada por mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, mientras que en el caso de las tetraciclinas la resistencia está mediada por las bombas de expulsión TetA y TetB y proteínas de protección ribosomal²⁴.

En la actualidad se describe cepas de *Acinetobacter* multirresistente y panresistente, el primero cuando presenta resistencia a uno o dos grupos de antibióticos y el segundo cuando es resistente incluso a grupos de antimicrobianos como las polimixinas¹⁸.

El manejo antibiótico de los pacientes infectados con *Acinetobacter Baumannii* es cada vez más problemático debido a los preocupantes niveles de resistencia en el mundo, encontrándose elevadas cifras de esta a los carbapenémicos; según Prado (2014) en un estudio donde se aisló *Acinetobacter Baumannii* en un establecimiento de salud, 68 % de estos presentó resistencia a cuatro antibióticos o más de los usados como primera elección en el tratamiento de infecciones. Se encontró resistencia similar a la encontrada en Estados Unidos y Europa, a diversos medicamentos como ceftazidima, amikacina, ciprofloxacino y carbapenems³⁰.

Nuestro país no es la excepción, según Castillo (2017), en Perú más del 50% de los *Acinetobacter Baumannii* tienen resistencia a Carbapenems. El gen

productor de la carbapenemasa más frecuente fue blaOXA-23-like, encontrándose resistencia antibiótica amplia, así como también sensibilidad a Colistina ⁽³¹⁾. La elevada resistencia juega un papel importante en la morbimortalidad, como se expone en diversos estudios, como el de Lemos, el cual realiza un estudio en 165 pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud, comparando la mortalidad a los 14 y 30 días entre infecciones por *Acinetobacter* sensible y resistente, concluyendo que la mortalidad es mayor en infecciones por microorganismos resistentes al día 30 de hospitalización en un 42%, siendo mayor en varones y en más añosos, manteniéndose esta diferencia al controlar los factores de riesgo con análisis multivariado o el de Salas, en el que obtiene una mortalidad del 40% en casos de infección nosocomial de vías respiratorias^{16,32}.

El manejo de los pacientes con infecciones causadas por *Acinetobacter Baumannii* multiresistente es difícil, esta emergencia sanitaria ha provocado que se hagan ajustes en los esquemas de tratamiento. Una de las opciones actuales ante la creciente resistencia a carbapenémicos es el uso del Subactam que tiene actividad intrínseca frente al microorganismo, demostrando ser eficaz en infecciones graves, tanto como lo es el Imipenem en casos en los que el microorganismos aún mantiene sensibilidad a este, teniendo utilidad especial en infecciones pulmonares asociadas a ventilador y menor grado a meningitis³³.

En casos de resistencia a Sulbactam, en la actualidad se está volviendo a usar antimicrobianos que habían dejado de usarse por el efecto tóxico que presentan, como la Colistina, una Polimixina E, un fármaco bactericida que se une al lipopolisacárido y a los fosfolípidos en la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas, desplazando competitivamente los cationes divalentes de los grupos fosfato de los lípidos de membrana, lo que lleva a el colapso de la membrana celular externa y la muerte del microorganismo³⁴.

En un estudio realizado por Fica, acerca de la efectividad de Colistin en los bacilos gramnegativos panresistentes, como es el caso de el *Acinetobacter Baumannii* y la *Pseudomona Auriginosa*, se comprobó la efectividad de este antimicrobiano, obteniéndose una respuesta favorable en 50% de los casos de las infecciones como bacteriemia, infecciones urinarias, colecciones, entre

otras; sin embargo sigue sin tener una efectividad completa en los casos de neumonía, probablemente por la pobre penetración que este antimicrobiana tiene a los tejidos pulmonares³⁵. Esto ha dado pie a otros trabajos como el de Pérez-Pedrero, en el que se dio tratamiento a 54 pacientes con diagnósticos como neumonía nosocomial, traqueobronquitis, a los cuales se les dividió en tres grupos, tratando a un grupo con Colistina intravenosa, otra nebulizada y un tercer grupo empleando ambos, obteniéndose erradicación de la infección en un 100% en los casos de colistina nebulizada, 67 % en casos de colistina mixta y un 42% con solo intravenosa, obteniéndose significancia estadística, por lo que se concluye que su uso nebulizado y mixta sería más útil que emplearlo solo de modo intravenoso, lo que podría ser usado en casos de infecciones con repercusión preponderantemente pulmonar³⁶.

Sin embargo, en los últimos años, también se han reportado casos de mutaciones en *Acinetobacter Baumannii* que llevarían a resistencia a Colistin. Estas son a nivel de *pmrB* y *eptA*, en las cuales también se identificó la sobreexpresión de *pmrC*; estas mutaciones parecen tener causas multifactoriales y aún los mecanismos no están del todo dilucidados, sin embargo estos hallazgos recientes sugerirían que un futuro las opciones terapéuticas continuarían en disminución³⁷. Finalmente se describe en resistencia a carbapenems y colistina, el uso de la Tigeciclina, un medicamento perteneciente al grupo gliciliclinas, análogos de las tetraciclinas, el cual puede usarse en el tratamiento de algunas infecciones como las de piel, tejidos blandos, neumonías, con resultados variables, aun haciendo falta más estudios para valorar su real utilidad³⁸.

Debido a la cada vez más creciente resistencia antibiótica, se han puesto en marcha nuevos medicamentos contra cepas multirresistentes de *A. Baumannii*, aún en fases de ensayo como Eravaciclina, DS-8587, BAL 30072, entre otros, con los cuales se espera en los próximos años ofrecer nuevas opciones de tratamiento para el control de este microorganismo emergente¹⁰.

En la actualidad, se considera que el enfoque para el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter Baumannii* debe de ajustarse en lo posible a protocolos consensuados, tomando en cuenta los denominados escalones

terapéuticos, tomando en cuenta desde el principio el fármaco ideal, identificando la susceptibilidad y resistencia propias de cada centro hospitalario, considerando la dosis, la farmacocinética y el sitio de la infección. Debe valorarse su uso de acuerdo a pronóstico de enfermedad de fondo, la gravedad clínica inicial, los antecedentes previos y el uso previo de antibióticos, haciendo de esta semana una mejor racionalización de ellos y evitar el fomento de la resistencia²⁷.

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Saavedra Trujillo et al, realizaron un estudio en el área de cuidados intensivos en un Hospital de Bogotá, para determinar los factores de riesgo para infección por *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos. Dicho trabajo fue prospectivo, tipo casos y controles; tomándose 165 personas como muestra, donde se aisló 135 cepas resistentes, a las cuales además se les hizo estudio de carbapenemasas y 30 sensibles, correspondiendo 117 a infección y 48 a colonización. En el análisis estadístico multivariado se determinó que los factores relacionados con la resistencia a carbapenémicos de este microorganismo fueron hospitalización previa con un (OR 11,9; IC 95%: 1,59-89), exposición a los antimicrobianos planteados por más de tres días (OR 10,36; IC 95%: 1,73–61,95) y presencia de infección o colonización por genotipo Ab22 (OR 449; IC 95%: 25-798)³⁹

Cisneros et al, en su estudio buscó determinar los factores de riesgo para que el *Acinetobacter Baumannii* adquiriera resistencia a Imipenem. Para ello, se realizó un estudio de cohorte en 25 hospitales. Para el estudio se incluyeron a 203 pacientes, en los cuales se aislaron 88 con resistencia a Imipenem y 115 susceptibles. En cada nosocomio, se estudió factores como edad, género, tamaño

Del hospital, tipo de hospital, tratamiento con antimicrobianos, número de antimicrobianos usados, utilización de catéteres, nutrición parenteral, procedimientos quirúrgicos entre otros. Se concluyó que el microorganismo está ampliamente distribuido en los hospitales de España y que los factores de riesgo significativos para que el microorganismo adquiriera resistencia a

Imipenem fueron el tamaño o dimensión del hospital, mayor a 500 camas con un (OR: 6.5; IC: 1.8--23), tratamiento antimicrobiano previo (OR: 4.3; IC: 1.6—11), catéter urinario (OR: 2.7; IC: 1.1--6.7) y cirugía (OR: 2; IC: 1.07--3.8)⁴⁰

Jung-Jr et al, realizó un estudio caso control, retrospectivo con el objetivo de determinar los factores por los que el *Acinetobacter* multirresistente sensible a Imipenem adquiere resistencia a este y el impacto clínico. En este trabajo se incluyó a 209 cepas sensibles al medicamento, tanto de infección como de colonización, de Agosto de 2001 a Marzo de 2005. Posteriormente 49 son aislados como resistentes y son tomados como los casos y 160 que continúan con sensibilidad son tomados como controles. Se evaluó factores demográficos, enfermedades, condiciones clínicas y exposición a antibióticos. Se determinó que la edad media fue de 62 +- 20 años, con predominio de varones (66%), que alrededor del 40 % de ellos habían sido sometidos a un procedimiento quirúrgico en los 30 días previos y que el tracto respiratorio fue el sitio predominante de crecimiento con un 57.9 %. En el análisis final se encontró que el único factor significativo para la aparición de cepas de *Acinetobacter* multirresistente fue la exposición a carbapenems, ya sea Imipenem o meropenem, obteniéndose en el multivariado un OR: 1.8; IC 95% 1.09 – 1.27), concluyéndose que debe usarse el antimicrobiano de modo juicioso para no aumentar la resistencia⁴¹.

Apostolopoulou et al, en su trabajo tuvo como objetivo buscar los factores asociados en infección por *A. Baumannii* resistente a carbapenémicos y si la infección por este aumenta significativamente la muerte a los 28 días en UCI. El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos médicos / quirúrgicos (UCI) del hospital general en Grecia, desde enero de 2009 hasta marzo de 2010. Fue un estudio de casos y controles, en el que se incluyó a 156 pacientes; los casos fueron pacientes que adquirieron infección a el microorganismo resistente y los pacientes de control, los que no tenían infección por *A. baumannii* y se compararon con los casos según la puntuación APACHE II, la edad y la duración de la estancia en la UCI. En los resultados, la incidencia de infecciones por el microorganismo resistente fue de 16,8 / 1000 días en la UCI. El análisis de regresión logística mostró que la exposición previa a más de tres clases diferentes de antibióticos fue el único factor de

riesgo independiente para el desarrollo de *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos (OR = 34.0, IC 95% = 2.22-522, P = 0.01), mientras que las tasas de mortalidad en la UCI a los 28 días para casos y controles fueron del 54% y 52%, respectivamente. Por lo tanto, la mortalidad bruta atribuible para las infecciones por el microorganismo resistente a carbapenémicos fue de 0.02 (IC 95% = -0.18-0.22, P = 0.84). Concluyéndose que la exposición previa a más de tres clases diferentes de antibióticos se asocia de forma independiente y significativa con el desarrollo de *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos y dicha infección por no se asoció con la mortalidad en la UCI a los 28 días⁴².

Yi-Hsuan et al, en un hospital académico de Taiwan, realizaron un estudio caso control con el objetivo de investigar los factores que influyen en el desarrollo de resistencia a antimicrobianos en *Acinetobacter Baumannii*. Se dividió en dos grupos de resistentes y sensibles a los carbapenémicos, con 73 y 77 pacientes respectivamente. Se evaluó diversos factores de riesgo como comorbilidades, el uso de intubación, ventilador mecánico y el uso de diversos grupos de antimicrobianos. La edad media de los pacientes del grupo de *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos fue de 70.8 años, mientras que en el control fue de 71.1 años. En el análisis estadístico se obtuvo que la exposición previa a agentes antimicrobianos como piperacilina/ tazobactam (OR 2.5; IC 95% 1.05 - 5.98); (2) amikacina (OR 2.5; IC 95% 1.0- 5.98); y meropenem (OR 4.99; IC 95%, 1.04-23.97, conducen a la resistencia en *A. Baumannii*. También se determinó que el uso de ventilación mecánica resultó significativo con un (OR: 4.72 y un IC 95% de 2.31-9.66) (p <0.05), mientras el uso de sonda Foley y catéter venoso central no mostraron alteraciones, asimismo en comorbilidades, Diabetes Mellitus fue significativo con un (OR: 6.26 IC 95% de 2.23 -17.59), por lo que también se le asoció con infección por *A. Baumannii* resistente⁴³.

Ching-Mei et al, realizaron un estudio retrospectivo, caso y control, en el periodo de tiempo de Mayo 2014 a Junio 2016, el cual tuvo como objetivo identificar la epidemiología molecular y los factores asociados con *A. Baumannii* resistente a carbapenémicos en un hospital distrital de Taiwan. Un total de 70 pacientes fueron incluidos en el estudio, 36 casos y 34 controles, en

el resultado del análisis se obtuvo que los pacientes que acudieron al nosocomio en los tres meses anteriores y tuvieron una reciente inserción de tubo nasogástrico evidenció una tendencia al aislamiento de *A. Baumannii* resistente a carbapenémicos, así como también la exposición a fluoroquinolonas. En el análisis multivariado, en la exposición previa a quinolonas se obtuvo un (OR: 10.477; IC 95%: 1.117- 98.270, $p= 0.040$), concluyéndose que su uso y la diseminación interpaciente contribuyeron a la aparición del complejo resistente a carbapenem⁴⁴.

Del Mar et al, llevaron a cabo un estudio caso control entre Octubre de 2001 y Agosto de 2002, en un hospital en donde 30 pacientes fueron colonizados e infectados por *Acinetobacter Baumannii* multidrogo resistente en un brote epidemiológico. Este estudio analizó los factores asociados con la adquisición de la cepa epidémica en mención e investigó el pronóstico de los pacientes para determinar lo que conduce a la mortalidad. En análisis multivariado, se reveló que los factores significativamente asociados con la infección, colonización fueron la presencia de catéter arterial y la administración de Imipenem como monoterapia con un (OR: 1.13; IC: 95%: 1.03-1.25) y (OR: 11.12; IC 95%: 2.33-53.09). Por otro lado, también se reveló que la entre los factores pronósticos de mortalidad planteados, se encontró asociación significativa con el shock⁴⁵.

Huang et al, llevaron a cabo en el año 2015, durante los meses de Enero a Diciembre, un estudio en tres nosocomios in Xiamen, China, en el cual se estudió 195 pacientes con *Acinetobacter Baumannii* multidrogo resistente que fueron tomados como el grupo de casos y 294 con *A. Baumannii* sensible a medicamentos, que fueron tomados como el grupo control. El objetivo del estudio fue explorar factores asociados, características epidemiológicas y la resistencia del *A. Baumannii* multidrogo resistente en la unidad de cuidados intensivos para pacientes hospitalizados. En el estudio se encontró cepas multirresistentes en el 39.88% de los casos. Con respecto al aislamiento, el microorganismo se encontró con más frecuencia en el tracto respiratorio inferior en un 68.71%. En el análisis de regresión logística se determinó que factores de riesgo como la ventilación mecánica, junto a tratamiento antibiótico y el uso de catéter se asociaron a infección por *Acinetobacter Baumannii*

multidrogoresistente con un OR e intervalos de confianza del 95% de 3.93 (1.52-10.14), 4.11 (1.58-10.73) y 4.15 (1.32-12.99), respectivamente⁴⁶.

Jamulitrat, et al, en su estudio caso - control realizado en el nosocomio de Songklanagarind, realizado entre los años 2003 a 2005, se aislaron 2,130 cepas de *A. Baumannii*, se planteó identificar los factores de riesgo asociados con la adquisición de *Acinetobacter Baumannii* resistente y la mortalidad asociada. Los factores significativamente asociados que se identificaron fueron la admisión previa a la unidad de cuidado intensivo medico quirúrgica (OR: 1.63; IC: 1.18-2.25, p: 0.003), el tratamiento previo con múltiples clases de antibióticos (OR: 2.92; IC: 1.61-5.31, p: <0.001) y el uso previo a Imipenem (OR: 2.12; IC: 1.27-3.54, p: 0.004)⁴⁷

Sinirtaş et al, realizaron un estudio en el que se hicieron alrededor de 100 aislamientos de *Acinetobacter Baumannii*, entre colonizados e infectados en pacientes de cuidados intensivos en un hospital universitario entre los años 2004 a 2005. El objetivo fue identificar y caracterizar su sensibilidad antibiótica. En los resultados se obtuvo por medio del E- test y métodos de micro dilución una sensibilidad de *Acinetobacter Baumannii* del 100% a Colistin⁴⁸.

Vakili et al, realizaron un estudio en el hospital de Zahra, donde se aislaron sesenta *Acinetobacter Baumannii* de pacientes hospitalizados para estudio. Del total, el 95% ellos fueron multidrogorresistentes y el 76.6% tuvieron alta resistencia a varios grupos antibióticos. La mayoría de los aislamientos fueron a nivel de vías respiratorias y muestras de sangre y a pesar de que un porcentaje de ellos tuvieron hospitalización previa, no se pudo encontrar asociación significativamente estadística. Para hallar los niveles de resistencia, se hizo uso del E- test, en que se obtuvo un 11.6%, concluyéndose que la resistencia persiste baja en comparación con otros grupos de antibióticos, por lo que es una opción terapéutica en los casos de *Acinetobacter Baumannii* que presenten resistencia a este⁴⁹.

Levy, realizó un estudio dos hospitales de tercer nivel de Lima, en donde evalúa la resistencia y los mecanismos moleculares implicados en esta en carbapenems y la relación clonal de ochenta cepas de *A. Baumannii*. La identificación antimicrobiana se realizó por difusión de discos y micro dilución,

mientras que los genes que confieren resistencia fueron hallados por PCR secuenciación. En los resultados se obtuvo que un 97.5% de las cepas presentaban resistencia a carbapenémicos y que la susceptibilidad era mayoritariamente a Colistina, en un 95%; por otro lado se identificaron en los mecanismos de resistencia la presencia de cepas productoras de oxacilinas previamente aisladas y la presencia de OXA-253⁵⁰.

2.2. BASES TEÓRICAS

Resistencia Antibiótica

Es un fenómeno por el que los microorganismos desarrollan la capacidad de eludir la acción de los antibióticos que antes eran eficaces en el tratamiento de las infecciones. Las bacterias tienen gran capacidad de adaptación, por la que pueden desarrollar mecanismos de resistencia, describiéndose dos tipos, la resistencia natural y adquirida. La primera es una propiedad específica de aparición previa al uso de antibióticos, es propia de cada grupo bacteriano; aquí todas las bacterias de la misma especie no son sensibles a algunas familias de antibióticos y eso les otorga algunos privilegios con respecto a otras cepas, pudiendo sobrevivir en el caso que se emplee dicho antibiótico. Por ejemplo, la resistencia de los gram negativos a la vancomicina².

Por otro lado, la resistencia adquirida es la que posee mayor relevancia en el medio clínico, la que se detecta por pruebas de sensibilidad. Es debida a modificaciones en la genética bacteriana y pudiendo aparecer por mutación de cromosomas o por mecanismos de transferencia de genes procedentes de otros microorganismos a través de plásmidos, integrones o transposones^{11, 51}. Gran parte de los mecanismos de resistencia existentes pueden agruparse en tres categorías: inactivación enzimática, modificaciones en el sitio blanco y alteraciones en la permeabilidad. El primero fundamentalmente consistente en la inactivación del antibiótico por hidrólisis, como ocurre con las

betalactamasas y los betalactámicos, pero también existen las no hidrolíticas como es el caso de las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones; en el segundo se mencionan alteraciones en el gen que codifica el blanco del antibiótico, la obtención de genes que codifiquen sustitutos de los blancos originales, alteraciones del DNA girasa. Mientras que en las alteraciones en la permeabilidad, se pueden destacar alteraciones en las membranas bacterianas, alteraciones en los sitios de entrada dependientes de energía y mecanismos que favorecen la salida de antibióticos. La resistencia actual es descrita como un problema mundial; el uso de cualquier antibiótico puede desarrollar resistencia, tanto que mientras más antibióticos se usen, más probable es que los microorganismos desarrollen resistencia, esto asociado a la incorrecta utilización antibiótica, tanto en dosis, frecuencia y duración ⁵¹.

Carbapenémicos

Alberts-Shonberg y colaboradores, en 1976 descubrieron la estructura de la tienamicina, dando inicio con ello al desarrollo de los carbapenémicos. Son antibióticos pertenecientes al grupo de los β -lactámicos con mayor espectro, actividad y resistencia a las β lactamasas, presentando amplia actividad frente a bacterias Gram negativas, como Gram positivas. Debido a ello, son de gran importancia en el tratamiento de los patógenos multirresistentes productores de β -lactamasas de amplio espectro e infecciones nosocomiales graves²⁶.

Son medicamentos de uso parenteral, teniendo débil unión a proteínas en el caso del Imipenem y Meropenem. Poseen adecuada distribución corporal, especialmente a nivel de sistema nervioso central, peritoneo y riñón, teniendo una excreción principalmente por la orina y en menor medida por bilis y heces.

Al igual que otros betalactámicos, poseen actividad dependiente del tiempo, pero a diferencia de otros tienen un efecto post-antibiótico de mayor duración frente a bacilos gram negativos, por lo que en la terapéutica se emplea de seis a ocho horas.

Su mecanismo de acción, consiste en inhibir la síntesis de la pared de celular uniéndose a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominadas PBP (proteínas que fijan penicilinas), produciendo debilitamiento y lisis de la bacteriana^{23,51}.

Entre los efectos adversos que se describen más habitualmente se encuentran la cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, entre otros. Se describen otros efectos adversos poco habituales como convulsiones con Meropenem, Ertapenem y Doripenem, así como toxicidad neurológica con Imipenem y en el caso de Doripenem, necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Steven- Johnson. Se han descrito también alteraciones hematológicas como leucopenia, eosinofilia y trombocitosis y aumentos en los niveles de transaminasas o fosfatasa alcalina.

Como ya se ha descrito en el presente trabajo, existen mecanismos de resistencia actuales para este grupo de antibióticos, entre los que destacan la producción de carbapenemasas, lo que ayuda a las bacterias gram negativas a eludir sus efectos^{26, 51}.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Resistencia a carbapenémicos: Resistencia antibiótica a carbapenémicos en resultado de cultivo consignado en laboratorio.
- Edad: Número de años vividos consignados en historia clínica.
- Género: Género consignado en historia clínica
- Hospitalización previa: Estancia hospitalaria anterior a la actual que haya tenido lugar en los últimos seis meses, consignada en historia clínica.
- Tratamiento antibiótico previo: Tratamiento antibiótico previo que haya ocurrido en los últimos seis meses, consignado en historia clínica.
- Infección por otros patógenos: Presencia de otro cultivo positivo, diferente a *Acinetobacter Baumannii*, consignado en historia clínica.
- Diabetes Mellitus: Antecedente de Diabetes Mellitus, consignado en historia clínica.

- Enfermedad cerebro vascular: Antecedente de Enfermedad cerebro vascular, consignado en historia clínica.
- Cirrosis Hepática: Antecedente de Cirrosis, consignado en historia clínica.
- Catéter venoso central: Paciente portador de catéter venoso central, consignado en historia clínica
- Intubación endotraqueal: Paciente al que se le realizó intubación endotraqueal, consignado en historia clínica
- Sonda Foley: Paciente portador de sonda foley, consignado en historia clínica
- Cultivo: Tipo de cultivo de Acinetobacter Baumannii consignado en laboratorio.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL.

Existen factores de riesgo asociados para infección por *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

- Variable Dependiente
 - Resistencia de carbapenémicos
- Variables Independientes
 - Edad
 - Género
 - Hospitalización previa
 - Tratamiento antibiótico previo
 - Infección por otros patógenos
 - Diabetes Mellitus
 - Enfermedad cerebro vascular
 - Cirrosis Hepática
 - Catéter venoso central
 - Intubación endotraqueal
 - Sonda Foley

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño del estudio es de tipo observacional debido a que este se limita a la medición de variables planteadas, transversal porque se realiza la medición en un período concreto del tiempo, analítico debido a que estamos estudiando exposiciones (posibles factores de riesgo) y posibles efectos (presencia de resistencia).

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, a los que se les ha tomado un cultivo y ha sido positivo para *Acinetobacter Baumannii* durante el periodo de tiempo 2017 – 2019.

Criterios de inclusión:

Pacientes con cultivo positivo, mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

Criterios de exclusión:

- No se cuenta con Historia Clínica
- Referido de otro servicio con cultivo positivo para *Acinetobacter Baumannii*.

4.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para este estudio la recolección de información se realizó mediante la revisión de los cultivos del servicio de microbiología del hospital Hipólito Unanue.

Posteriormente a la identificación de los cultivos positivos, se hizo revisión de historias clínicas para la recolección de información.

Se elaborará ficha de estudio para manejo de las variables.

4.4. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se confeccionó una ficha de recolección de datos donde se procedió a registrar información concerniente a las variables planteadas en el estudio. Luego de ello, los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos en Excel Microsoft Office.

4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

En esta investigación se realizó tanto análisis descriptivo, bivariado y multivariado para el estudio de las variables y buscar asociación.

En el análisis descriptivo, para las variables numéricas se halló la media y desviación estándar en el caso de una distribución normal; y la media y rango intercuartil en los casos donde no se obtuvo una distribución normal. Para evaluar normalidad, se hizo uso de Histogramas y la prueba para evaluar normalidad de Shapiro-Wilk, adicionalmente también se usó en los casos de no normalidad, la prueba no paramétrica de Test de Wilcoxon para hallar el valor de p. Mientras que para las variables categóricas se halló frecuencias y porcentajes.

En el análisis bivariado, para el estudio de las variables numéricas que presenten una distribución normal, se hizo uso de la prueba de T- students en caso de variables de distribución normal y U Mann Whitney en las que no tuvieron una distribución normal; mientras que para las variables categóricas se halló el chi cuadrado o prueba exacta de Fisher en caso de un número limitado de observaciones en las tablas de contingencia.

Para el análisis multivariado, se usó el modelo de regresión de Poisson con varianzas robustas. Se optó por usar este modelo debido a que, como lo sugieren Barros et al⁵² y Petersen et al⁵³ en sus respectivos estudios, en casos

de desenlaces binarios frecuentes en estudios transversales o de cohortes, el modelo de regresión de Poisson es una alternativa válida y superior a los métodos de regresión logística convencional, y se emplearía con el fin de evitar la sobreestimación que presentan estos últimos en desenlaces frecuentes.

Para el procesamiento de datos y plan de análisis se hizo uso del paquete estadístico STATA. Se consideró significativo un valor de p menor a 0.05.

El presente trabajo fue realizado en el V Curso Taller de Titulación por Tesis, según metodología publicada⁵⁴.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

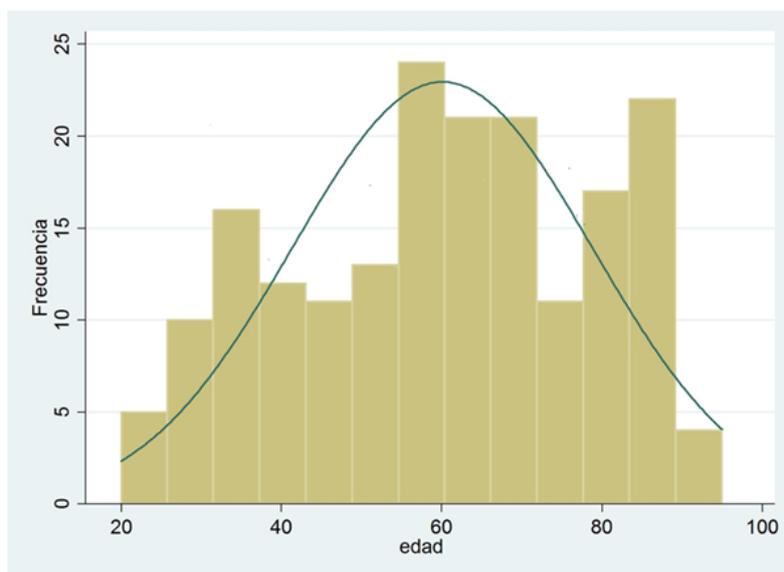
5.1. RESULTADOS

Este presente trabajo de investigación tuvo lugar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, se realizó identificando cultivos positivos del microorganismo y posteriormente haciendo revisión de historias clínicas.

Se identificaron 232 cultivos positivos de *Acinetobacter Baumannii* en pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna entre los años 2017-2019, de los cuales se pudo tener acceso a la revisión de 187 historias clínicas, no pudiéndose encontrar el número restante de historias por motivos diversos ajenos a la investigación.

En Tabla 1 se observa que del total de pacientes, con respecto a la edad, la mediana fue de 61 años, con un rango intercuartil entre 45 y 77. La distribución de edades no presentó una distribución normal, como puede observarse en el gráfico 1.

Gráfico N° 1. Distribución de edades de pacientes con cultivo positivo para *Acinetobacter Baumannii*



Fuente: Ficha de recolección de datos.

La mediana en los pacientes con resistencia a carbapenémicos fue de 63 años, con un rango intercuartil entre 47 y 78; y 53 en los que no se evidencia resistencia.

En cuanto a género, se encontró que un mayor porcentaje de los pacientes que presentaron cultivo positivo para *Acinetobacter Baumannii* fueron de sexo masculino, siendo en total 115, representando el 61.50% del total, de los cuales un 61.76% presentó resistencia a carbapenémicos y un 58.82% fueron sensibles; y únicamente un 38.50% fueron de sexo femenino con un 38.24% de pacientes resistentes.

También se evidenció que la mayor parte de los pacientes tuvieron hospitalización previa en los últimos seis meses, con un total de 170, que representaría un 90.91% del total, de los cuales un 94.71% tuvieron resistencia a carbapenémicos, mientras que solo un 52.94% de ellos fueron sensibles; y únicamente un pequeño número de ellos, 17 pacientes (9.09%) no tuvieron hospitalización previa.

Respecto a tratamiento antibiótico previo, un 81.82 % de los pacientes recibió tratamiento previo en los últimos seis meses, mientras que solo 18.18 % no lo recibió; del primer grupo, un 88.82% presentó resistencia a carbapenémicos y del segundo un 11.18 %. Por otro lado, un 54.01% de los pacientes estudiados tuvo infección por otro microorganismo, mientras que un 45.99% no lo tuvo; encontrándose resistencia en el 55.88% de los coinfectados y 44.12% en los no coinfectados. Con respecto a enfermedades asociadas, solo 47 de los pacientes, un 25.13% de ellos presentaron Diabetes Mellitus, de los cuales un 27.06% de ellos presentó resistencia y solo un 5.8 % fueron sensibles; y 74.87% del total no tienen de antecedente esta enfermedad, de los cuales un 72.94% presentó resistencia a carbapenemicos.

Un 21.93% del total de pacientes, presentó el antecedente de enfermedad cerebro vascular, de los cuales 40 de ellos, 23.53%, presentó resistencia a carbapenémicos. En el caso de cirrosis, 11.23 % del total de pacientes presentó la enfermedad, de los cuales un 12.35 % presentó resistencia.

Asimismo a un 33.69% de los pacientes durante su estancia hospitalaria, se le colocó un catéter venoso central, de los cuales un 33.88% de ellos presentó

resistencia. En cuanto a el factor intubación endotraqueal, el 33.69 % de los pacientes fue sometido a este procedimiento, de los cuales un 35.88% de ellos fue resistente y a un 42.25% del total durante su estancia se le colocó sonda Foley de los cuales un 43.53% presentó resistencia a carbapenémicos.

Tabla N° 1. Factores de riesgo para resistencia a carbapenémicos.

Factores de riesgo	de Total n = 187	Resistentes n = 170	No resistentes n = 17	Valor de p
Edad	61(45-77)	63(47-78)	53(33-59)	0.023
Género	115(61.50%)	105(61.76%)	10(58.82%)	0.81
Masculino				
Hospitalización previa	170(90.91%)	161(94.71%)	9(52.94%)	0.000
Tratamiento previo	153(81.82%)	151(88.82%)	2(11.76%)	0.000
Coinfección	101 (54.01%)	95 (55.88%)	6 (32.29%)	0.104
Diabetes Mellitus	47 (25.13%)	46 (27.06%)	1 (5.88%)	0.055
Enfermedad Cerebro vascular	41 (21.93%)	40 (23.53%)	1 (5.88%)	0.094
Cirrosis	21 (11.23%)	21 (12.35%)	0 (0%)	0.12
Tubo endotraqueal	63 (33.69%)	61 (35.88%)	2 (11.76%)	0.04
Sonda Foley	79 (42.25%)	74 (43.53%)	5 (29.41 %)	0.26

Fuente: Ficha de recolección de datos

En el presente estudio se encontró que 170 de los pacientes, un 90.91% de ellos presentó resistencia a carbapenémicos y solo 17 de ellos, un 9.09% fueron sensibles.

Se realizó asimismo una revisión de la sensibilidad y resistencia de los principales antimicrobianos usados en el antibiograma de este nosocomio, usados en los cultivos de *Acinetobacter Baumannii* registrados en esta investigación; obteniéndose como resultado que no solo hay una elevada resistencia a carbapenémicos, sino que también hay cifras elevadas de resistencia a otros grupos de antibióticos. Un 90.91% de pacientes presentó resistencia a Meropenem y un 90.37% de ellos a Imipenem.

Asimismo, como se observa en la Tabla 2, un 72.73% de pacientes presentó resistencia a Amikacina, un 75.94% resistencia a Azitromicina, un 62.57% a Cefepime, Levofloxacino y Tobraciana en un 70.05%; encontrándose mayor porcentaje de resistencia en Gentamicina con un 88.24%, Ceftazidima (83.42%) y Trimetropim Sulfametoxazol (93.05%), hallándose también que aquellos que presentan resistencia a estos, presentan también de los mayores porcentajes de resistencia a carbapenémicos, con 92.53%, 90% y 96.47%, respectivamente.

Por otro lado, los niveles más bajos de resistencia fueron encontrados en Ampicilina Sulbactam con 27.81%, de los cuales un 30.59% también presentó resistencia a carbapenémicos y Colistina en un 2.14%; encontrándose un valor de $p < 0.05$ en todos los antimicrobianos descritos, a excepción de Colistina el cual no fue significativo con un valor de 0.088.

Tabla N° 2. Antimicrobianos, sensibilidad individual y asociada a resistencia a carbapenémicos.

Antimicrobianos	Resistencia individual total	Resistentes a carbapenémicos	No resistentes a carbapenémicos	Valor de p
Amikacina	136 (72.73%)	134 (78.82%)	2 (11.76%)	< 0.001
Azitromicina	142	140	2	< 0.00

	(75.94%)	(82.35%)	(11.76%)	1
Cefepima	117 (62.57%)	115 (67.65%)	2 (11.76%)	< 0.00 1
Gentamicina	165 (88.24%)	159 (92.53%)	6 (35.29%)	< 0.00 1
Trimetropin Sulfametoxazol	174 (93.05%)	164 (96.47%)	10 (58.82%)	< 0.00 1
Levofloxacino	131 (70.05%)	131 (77.06%)	0 (0%)	< 0.00 1
Tobramicina	131 (70.05%)	130 (76.47%)	1 (5.88%)	< 0.00 1
Ceftazidima	156 (83.42%)	153 (90%)	3 (17.65%)	< 0.00 1
Ampicilina/ Sulbactam	52 (27.81%)	52 (30.59%)	0 (0%)	0.00 8
Colistin	4 (2.14%)	4 (2.35%)	0 (0%)	0.08 8

Fuente: Ficha de recolección de datos

Adicionalmente se agrupó los cultivos de *A. Baumannii* en el tipo de muestra en el que fue hallado.

Como se muestra en la tabla 3, el mayor porcentaje aislamiento de *A. Baumannii* fue en secreción bronquial, encontrándose en 93 pacientes (49.73%), de los cuales un 52.35% de ellos presentó resistencia a carbapenémicos; también se aisló de manera importante en urocultivos y hemocultivos con un 24 y 23% respectivamente. Es importante recalcar que en el caso de los urocultivos, el mayor porcentaje de estos presentaron un microorganismo sensible a carbapenémicos (35.29%) y un 10.59% fueron

resistentes; mientras que por el otro lado, en los hemocultivos, la totalidad de ellos, 23 (13.53%), fueron resistentes a carbapenémicos.

Asimismo, se aisló *Acinetobacter Baumannii*, en menor porcentaje en otro tipo de muestras como en el cultivo de catéter (5.35%), úlcera (3.21%), herida no quirúrgica (2.67%), traqueostomía (4.28%) y secreción (5.35%); encontrándose en estos dos últimos también la totalidad de sus aislamientos resistentes a carbapenémicos. En el análisis bivariado se encontró significancia, obteniéndose un valor de $p=0.003$.

Tabla N° 3. Tipo de cultivo y su resistencia a carbapenémicos

Cultivo	Resistencia a carbapenémicos (n=170)	No resistencia a carbapenémicos (n=17)	Total
Aspirado Bronquial	89 (52.35%)	4 (23.53%)	93 (49.73%)
Urocultivo	18 (10.59%)	6 (35.29%)	24 (12.83%)
Hemocultivo	23 (13.53%)	0 (0%)	23 (12.30%)
Cultivo de catéter	8 (4.71%)	2 (11.76%)	10 (5.35%)
Úlcera	4 (2.35%)	2 (11.76%)	6 (3.21%)
Traqueostomía	8 (4.71%)	0 (0%)	8 (4.28%)
Secreción	10 (5.88%)	0 (0%)	10 (5.35%)
Herida no quirúrgica	4 (2.35%)	1 (5.88%)	5 (2.67%)
Otros	6 (3.53%)	2 (11.76%)	8 (4.28%)

Fuente: Ficha de recolección de datos

Como puede observarse en la tabla 1, posterior a el análisis bivariado, cinco de los factores de riesgo propuestos fueron significativos, con un valor de $p < 0.05$, edad (0.023), hospitalización previa (<0.001), tratamiento previa (<0.001), Diabetes Mellitus (0.05), tubo endotraqueal (0.04). Posteriormente debido a que el outcome fue frecuente debido a la elevada resistencia obtenida, se procedió a realizar en el análisis multivariado (Tabla 4), la regresión de Poisson, obteniéndose los siguientes resultados: Edad (RP: 1.000, IC 95%: 0.997-1.002; p : 0.780); tratamiento antibiótico previo (RP: 1.613, IC 95%: 1.128 - 2.307; p : 0.009); hospitalización previa (RP: 1.183, IC 95%: 0.702 - 1.994; p : 0.527); Diabetes Mellitus (RP: 1.026, IC 95%: 0.973 - 1.082; p : 0.340); tubo endotraqueal (RP: 1.016, IC 95%: 0.962 - 1.073; p : 0.553). Encontrándose significancia únicamente en el caso del tratamiento antibiótico previo, con un valor de $p= 0.009$, determinándose que el uso de tratamiento antibiótico previo, representa un 61% de riesgo para adquirir resistencia a carbapenémicos.

Tabla N° 4. Análisis Multivariado de factores de riesgo asociados con resistencia a carbapenémicos.

Factores de riesgo	RP	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Edad	1.000	0.997- 1.002	0.780
Tratamiento antibiótico previo	1.613	1.128 - 2.307	0.009
Hospitalización previa	1.183	0.702 - 1.994	0.527
Diabetes Mellitus	1.026	0.973 - 1.082	0.340
Tubo endotraqueal	1.016	0.962 - 1.073	0.553

Fuente: Ficha de recolección de datos

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio realizado en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, en el pabellón de Medicina Interna tiene como finalidad ampliar los escasos estudios realizados en el Perú sobre la resistencia antibiótica en microorganismos multi resistentes.

La introducción antibiótica hace varias décadas atrás, supuso un gran paso para el control y tratamiento de las enfermedades de carácter infeccioso, llegando a beneficiar a millones de pacientes¹. Sin embargo, la resistencia antibiótica es un fenómeno que ha presentado un aumento exponencial, representando una gran amenaza, con la consiguiente disminución de la efectividad medicamentosa. Así pues, en las últimas décadas se ha venido reportando resistencia en las diversas familias de antimicrobianos, entre ellas el preocupante aumento de resistencia a los carbapenémicos, betalactámicos de amplio espectro que han sido por muchos años opción de tratamiento para bacterias multirresistentes y enfermedades infecciosas graves, y que hoy en día también presentan disminución en su efectividad, haciendo problemático el manejo de infecciones bacterianas en el ámbito clínico²⁶.

La resistencia a carbapenémicos reportada a nivel mundial es variable en cada país, en cada hospital. Por ejemplo, en el principal hospital clínico- quirúrgico de Cuba, en un estudio del 2010, se encontró una resistencia de 90% a Meropenem y 82.5% para Imipenem¹¹; mientras que Vakili et al⁴⁹ en un hospital de Irán encontraron una resistencia de 76.6% a Imipenem y superior al 85% a Meropenem y Sinirtaş et al⁴⁸ un 100% de resistencia en un nosocomio de Turquía. Esta elevada resistencia es influenciada por diversos factores; entre ellos uno de los más estudiados y al que se le otorga mayor relevancia es el tratamiento antibiótico previo. Diversas investigaciones en los últimos años concluyen que en parte, la resistencia vista hoy en día, es un efecto del inadecuado uso de los antibióticos en la práctica clínica, tanto en duración, dosis y frecuencia. La sobreexposición de una bacteria frente a diversos grupos de antimicrobianos, ha contribuido a la diversificación de genes y posterior creación de mecanismos de resistencia para la supervivencia de estas, así como la presión selectiva⁵¹.

Este estudio no fue la excepción, se encontró que de la población estudiada, un 90.91% de ellos presentó resistencia a carbapenémicos y solo un 9.09% fueron sensibles. Altos niveles de resistencia a carbapenémicos también fueron encontrados en el estudio de Levy⁵⁰, el cual estudió en dos hospitales nivel III de Lima, la resistencia en carbapenémicos y los mecanismos moleculares implicados, realizando la identificación antimicrobiana por difusión de discos y micro dilución, mientras que los genes que confieren resistencia fueron hallados por PCR, encontrando que un 97.5% de las cepas presentaban resistencia a carbapenémicos, estando implicados en los mecanismos, la producción de oxacilinas. En otro estudio, este realizado en Colombia, de Saavedra-Trujillo et al³⁹, en cual se evalúa la resistencia a diferentes grupos de antibióticos, también se obtiene de resultado elevadas cifras de resistencia a carbapenémicos, entre 98 y 99% para Imipenem y Meropenem.

En este estudio fue posible encontrar asociación significativamente estadística con tratamiento antibiótico previo. Otros autores también encontraron asociación de este factor con la resistencia antibiótica a carbapenémicos, como Saavedra-Trujillo et al³⁹, en su estudio de casos y controles realizado en Bogotá, en el área de cuidados intensivos, en el cual se tomó a 165 personas como muestra, dividiéndolos en 135 con cepas resistentes y 30 sensibles; en donde se encontró asociación con cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos en el análisis bivariado, hallándose significancia estadística únicamente con la exposición previa a carbapenémicos por más de tres días, (OR 10.36; IC 95%: 1.73–61.95, p: 0.00). Cisneros et al⁴⁰, en su estudio de cohorte realizado en 25 hospitales de España, también encontró asociación significativa, concluyendo que el tratamiento previo con carbapenémicos, cefalosporinas, aminoglucósidos tiene 4.3 veces más riesgo para el desarrollo de *Acinetobacter Baumannii* resistente a Imipenem. Asimismo, Jung-Jr et al⁴¹, en su estudio caso control en el que estudia factores asociados para que pacientes con cepas inicialmente detectadas como sensibles de *Acinetobacter Baumannii*, adquieran resistencia, encontró que el único factor significativo para la aparición de cepas multirresistente fue la exposición a carbapenemicos, ya sea Imipenem o meropenem, con 1.8 veces más riesgo de desarrollo.

De la misma manera, otros estudios, también apoyan lo encontrado en nuestro trabajo, como el de Yi-Hsuan et al⁴³, en el que se concluye que la exposición previa a agentes antimicrobianos como piperacilina/ tazobactam, Amikacina y Meropenem provocaría 2.5, 2.5 y 4.99 veces más riesgo de desarrollo de resistencia en *A. Baumannii*, respectivamente; el de Ching-Mei et al⁴⁴, el que concluye que la exposición previa a las quinolonas tiene 10.47 veces más riesgo de desarrollar resistencia a carbapenémicos; o el trabajo de Jamultrat et al⁴⁷, en el que se encuentra significancia con el uso de previo de más de tres antibióticos (OR:2.92; IC:1.61-5.31, p: <0.001) y el uso previo de Imipenem, que tiene 2.12 veces más riesgo para desarrollo de resistencia.

En nuestro estudio, el análisis bivariado se encontró significancia con factores de riesgo como hospitalización previa, Diabetes Mellitus, que en el multivariado no resultaron ser significativos. Esto difiere a lo reportado en otros estudios como el de Saavedra-Trujillo et al³⁹, el cual también encuentra significancia con hospitalización previa (OR 11.9; IC 95%: 1.59-89, p: 0.01) o el estudio de caso control de Jamultrat, et al⁴⁷, realizado en el hospital de Songklanagarind, en el que se encuentra significancia con admisión previa a la unidad de cuidados intensivos (OR: 1.63; IC: 1.18-2.25, p: 0.003). De modo similar, en el estudio de Yi-Hsuan⁴³, se encuentra de modo significativo que los pacientes con Diabetes Mellitus tienen un 6.26 veces más riesgo de presentar infecciones por *Acinetobacter* tanto sensibles como resistentes a carbapenémicos. Otro factor analizado en nuestro estudio, fue el uso catéter urinario, que no fue significativo en el análisis bivariado inicial; pero que en el estudio de Cisneros et al⁴⁰ sí es un factor de riesgo significativo, generando 2.7 veces más riesgo de desarrollar resistencia.

Asimismo, la edad fue un factor no significativo en el análisis bivariado y fue llamativo que un mayor porcentaje de los pacientes en los que se encontró *A. Baumannii* fueron de sexo masculino, (61.50%), en otros estudios como el de Del Mar et al⁴⁵ y Jung-Jr et al⁴¹, tampoco se encontró significancia estadística, obteniendo también un porcentaje mayor de infecciones en varones, 80% y 66% respectivamente.

Es importante destacar que en otros estudios se encontró significancia a factores de riesgo que no fueron tomados en cuenta en este presente estudio.

En el ya mencionado estudio de Cisneros et al⁴⁰, se encontró que la dimensión del hospital es un factor importante, un tamaño mayor de 500 camas resultó ser significativo (OR: 6.5; IC: 1.8—23, $p < 0.05$) y también la cirugía previa (OR: 2; IC: 1.07--3.8). Por otro lado, en los estudios como el de Yi-Hsuan et al⁴³, se encontró que pacientes con uso de ventilación mecánica tienen 4.72 veces más riesgo de desarrollar resistencia a carbapenémicos; en Del Mar et al⁴⁵, la presencia de catéter arterial tiene 1.13 veces más riesgo y en la investigación de Saavedra-Trujillo et al³⁹, la infección o colonización por el genotipo Ab22 (OR 449; IC 95%: 25-798).

Los cultivos en los que se halló *Acinetobacter Baumannii* tomados para estudio fueron divididos de acuerdo a la secreción en la que fueron encontrados. En este estudio la mayoría de aislamientos fue a nivel de secreción bronquial, encontrándose en 93 pacientes, representando el 49.73% del total, de los cuales, 89 (52.35%) fueron resistentes; del mismo modo Jung-Jr et al⁴¹, en su estudio obtuvo la mayoría de aislamientos en el tracto respiratorio, de los cuales un 87.8% fueron resistentes; Huang et al⁴⁶ en su investigación también encontró predominantemente aislamientos en secreción bronquial, un 72.31% de los cuales fueron resistente y Jamulitrat et al⁴⁷ al un 61.9%.

En nuestro estudio como se comentó, además de la elevada resistencia a carbapenepemicos, también se encontró niveles importantes de resistencia a otros grupos de antimicrobianos. En nuestro estudio se encontró una resistencia a Amikacina del 72.73%, Gentamicina 88.24% y Ampi/sulbactam 27.81%, mientras que en el estudio Apostolopoulou et al⁴² realizado en un hospital de Grecia, se encontraron porcentajes similares de resistencia a Amikacina (72%), Gentamicina (72%); pero diferente a Ampicilina/Sulbactam (64%); asimismo en el estudio de Saavedra-Trujillo et al³⁹, se encontró una resistencia Ampi/Sulbactam mucho mayor a la encontrada en nuestro estudio, 56%. Por otro lado en el estudio de Jamulitrat et al⁴⁷, realizado en un centro de salud de Tailandia, se encontró una sensibilidad a Sulbactam de 41.2 % en cepas resistentes a carbapenémicos. En el caso de la Colistina, en nuestro estudio se encontró una resistencia baja, de solo el 2.14%, siendo también resistente en solo el 2.35% de los *A. Baumannii* resistentes a carbapenémicos. Otros estudios, realizados en cepas

de *Acinetobacter Baumannii* con elevada resistencia medicamentosa, como el de Saavedra-Trujillo et al³⁹, Sinirtaş et al⁴⁸, Vakili et al⁴⁹, tienen hallazgos similares. En el primero, solo se encontró una resistencia del 1%, en el segundo se encontró una sensibilidad del 100% y en el último, realizado en cuidados intensivos de un hospital de Irán se encontró una resistencia del 11.6%.

Como se ha observado, el tratamiento antibiótico es un importante factor para que las bacterias adquieran resistencia a los antibióticos, en este caso para que el *Acinetobacter Baumannii* se vuelva resistente a carbapenémicos. En este estudio, se obtuvo un valor significativo y hay diversos estudios realizados en diversos países que lo respaldan, viéndolo también como un factor de riesgo importante.

Se ha descrito que los antibióticos son responsables de la creación de mutaciones en genes en los microorganismos, los cuales son transferidos entre diversas especies, confiriéndoles mecanismos para eludirlos; así como también un fenómeno denominado presión selectiva, que sería el responsable del aumento de las tasas de resistencia. Este fenómeno consistiría en que el uso de tratamiento antibiótico no solo afectaría a microorganismo patógeno causante de la enfermedad, sino que también barrería con los microorganismos sensibles de la flora normal. Esto conllevaría a la proliferación de cepas resistentes, condicionando infecciones por microorganismos resistentes en el futuro.

En el caso de los carbapenems destacan los mecanismos enzimáticos en el cual se describen las carbapenemasas, siendo las metalo β -lactamasas las más ligadas a la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii*²⁸.

Entre las fortalezas del estudio se encuentran el estar basado en la práctica clínica habitual, enfocándose en uno de los problemas más relevantes y con mayor impacto en la salud país. Debido a que se trata de un nosocomio de tercer nivel el que cubre la atención médica de alrededor de más 2 millones de personas procedentes de diferentes distritos de Lima Este, es un estudio de relevancia para poder estudiar la resistencia a carbapenémicos y evaluar los factores asociados con la infección por *Acinetobacter Baumannii* en una importante población..

Entre las limitaciones de la investigación encontramos en que es un estudio tipo observacional. Así como también que no se logró tener acceso a la totalidad de las historias de pacientes con cultivo de *Acinetobacter Baumannii* positivo, por lo que la supuesta revisión de material faltante, los resultados podrían variar. Asimismo los resultados encontrados en este estudio, podrían no ser extrapolables a otros centros clínicos como EsSalud, Fuerzas Armadas y clínicas privadas.

Como se ha visto en esta investigación, la resistencia a carbapenémicos es elevada no solo en Perú, sino también en otros hospitales de otros países, manteniendo esta tendencia en los últimos años. A pesar de lo problemático que se ha tornado el tratamiento de las infecciones por microorganismo multirresistentes como el *Acinetobacter*, aún existen opciones terapéuticas, como el Colistin y Ampicilina Sulbactam que no solo obtuvieron elevada sensibilidad en nuestro estudio, sino que a pesar que es variable en cada región, aún no tienen elevadas tasas de resistencia, especialmente el Colistin^{35,49}. Como se mencionó previamente en este trabajo, ambos medicamentos, son remarcados en la literatura como buenas opciones de tratamiento para infecciones nosocomiales graves en la actualidad. Asimismo deberá valorarse su uso teniendo en cuenta los valores de sensibilidad y resistencia mencionada, su farmacocinética, farmacodinámica, así como los efectos adversos descritos, especialmente del Colistin, que un principio lo hicieron salir del ámbito clínico³⁴.

Finalmente también debe hacerse uso racional de estos, pues ya se han reportado aunque pequeños, niveles de resistencia a Colistin³⁷; por lo que deberá enfatizarse el uso correcto de estos en servicio de Medicina Interna para continuar teniendo antibióticos eficaces en el día a día de la práctica clínica.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento antibiótico previo es el factor de riesgo para la resistencia a carbapenémicos en pacientes con infección por *Acinetobacter Baumannii* en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.
2. La resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii* es elevada en el área de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue.
3. Medicamentos como Colistina y Ampicilina-Sulbactam son probablemente las alternativas terapéuticas más adecuadas para el tratamiento de infección por *Acinetobacter Baumannii* resistente a carbapenémicos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue.
4. La hospitalización previa, la edad, Diabetes Mellitus, haber sido sometido a intubación endotraqueal no se asocian con la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii* en el en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que en las instituciones hospitalarias se fomente un uso racional de antibióticos, mediante actividades y políticas sanitarias que ayuden a concientizar sobre los peligros y consecuencias de la resistencia antibiótica
2. Mejorar el saneamiento en los hospitales e instaurar políticas sanitarias de higiene de lavado de manos en el personal asistencial, para evitar la propagación de microorganismos resistentes y evitar la posibilidad de infecciones.
3. Fomentar la mejoría de métodos diagnósticos, que ayuden a determinar sensibilidad y resistencia de microorganismos en el menor tiempo posible para que de esta manera el tratamiento sea más específico y dirigido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perozo A. Resistencia a los Antibióticos ¿Amenaza Global, estamos llegando a la era Post-antibiótico? (Internet) 2014. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.42 No.1. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222014000100001
2. Rocha C, Reynolds N, Simons M. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. Rev. perú. med. exp. Salud pública (Internet) 2015. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 32. No.1. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100020
3. Quiñones D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud" Rev Cubana Med Trop (Internet) 2017. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.69 No.3. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009
4. Rada J. Acinetobacter, un patógeno actual. Rev. Boliviana. Ped. (Internet) 2016. (Consultado 04 de Marzo de 2020). Vol. 15, No 1. Disponible: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752016000100006
5. Reyes A. Acinetobacter Baumannii amenaza para la salud humana. Revista arch. Méd. Camaguey. (Internet) 2018. Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol 22 No. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000600695&lng=es&nrm=iso
6. Silva J. Resistencia a antimicrobianos en diferentes biotipos de Acinetobacter baumannii aislados en el norte de Chile. (Internet) 1999. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol 127º No. 8. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999000800006

7. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Rev Chil Infect (Internet) 2005. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 22 no. 4: pag 298-320. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v22n4/art03.pdf>
8. Talbot G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Rev. Clinical infectious diseases society of America (Internet) 2006. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 42. no. 4: pag 298-320. Disponible: <https://academic.oup.com/cid/article/42/5/657/316652>
9. Marroquín, J. Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter Baumannii* y su respuesta a los antibióticos a partir de muestras de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales de Enero a diciembre de 2017. Tesis doctoral. El Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador. 2018. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/19314/>
10. Barletta R, Perez L, Castro G, Pujol M, Barletta E, Dueñas Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Revista Scielo (Internet) 2018. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 16, Nº.2. páginas 322-334. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n2/ms15216.pdf>
11. Hart M. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Rev cubana med (Internet) 2010. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.49 n.3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300001
12. Fariñas M. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.

- Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Internet) 2013. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.31 n. (6) Páginas: 402-409. Disponible en: <https://medes.com/publication/82161>
13. Fournier, P. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Rev. Clin Infect Dis.* 2006. (Internet) 2006. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 42: Pag: 692-699. Disponible: <https://academic.oup.com/cid/article/42/5/692/2052763>
 14. Zeina A. Souja S. *Acinetobacter* infection. (Internet) 2018. Uptodate (Consultado 04 de Marzo de 2020). Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention#H2>
 15. Gordón, M. (2015). Estudio de la trascendencia clínica de la colonización por *Acinetobacter Baumannii*. Tesis de maestría. Alicante, España. 2015. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bf83/da265b5597ddc5fae0ee489fec39d13800c.pdf>
 16. Lemos E, De la Hoz F, Alvis N, Quevedo E, Cañón O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Rev Panam Salud Pública* (Internet) 2011. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.30 no 4: 287–94. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v30n4/v30n4a01.pdf
 17. Salazar de Vegasa E, Nieves B. *Acinetobacter* spp.: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida (Internet) 2005. (Consultado 04 de Marzo de 2020). Disponible en: <https://medicina.ufm.edu/wp-content/uploads/2017/03/Acinetobacter.pdf>
 18. Cuentas J. *Acinetobacter* un patógeno actual. *Revista Scielo.* (Internet) 2016. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 55 no.1. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752016000100006

19. Cruz, C. Infecciones por *Acinetobacter Baumannii* y su perfil de resistencia en egresados del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" del 1 de Enero del 2010 al 21 de Diciembre del 2014. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (2015). Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/7127/>
20. Asensio, A. Prevalencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en España (1999-2005) Rev. Elsevier. (Internet). 2008; Vol.26 no 4: 199 – 204 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prevalencia-infecciones-por-acinetobacter-baumannii-S0213005X08726910> DOI: 10.1016/S0213-005X(08)72691-0
21. Fernández D, García C, Zegarra J, Granados, L. Susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima. Revista Médica Herediana. (Internet) 2017. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 28 Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2017000400004
22. Rodriguez,R. *Acinetobacter Baumannii*: patógeno multirresistente emergente. Rev. Médicas (Internet) 2016. (Consultado 04 de Marzo de 2020); vol.29, n.2: pp.113-135. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192016000200011&script=sci_abstract&lng=es
23. Muñoz-Ponce L. Infecciones por *Acinetobacter*. Rev. Chilena de infectología (Internet) 2008. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol 25 No. 5. Pag: 397-399. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000600695&lng=es&nrm=iso DOI: 10.4067/S0716-10182008000500016
24. Rodriguez,R. *Acinetobacter Baumannii*: patógeno multirresistente emergente. Rev. Médicas (Internet) 2016. (Consultado 04 de Marzo de

- 2020); vol.29, No.2. Pag: 113-135. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192016000200011&script=sci_abstract&lng=es
25. Rodríguez-Baño. Bacteremias por *Acinetobacter Baumannii*: características clínicas y pronósticas. Rev. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (Internet) 2003. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.21, No.5.Pag: 242-247. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-bacteriemias-por-acinetobacter-baumannii-caracteristicas-S0213005X03729309> DOI: 10.1016/S0213-005X(03)72930-9
26. Moreno K. CARBAPENÉMICOS: Tipos y resistencia de mecanismos antibacterianos. Rev.Médica de Costa Rica y CentroAmérica. (Internet) 2013. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.70, No.608. Pag: 599 – 605. Disponible: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8.pdf>
27. Suarez, C. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Rev. Infectología (Internet) 2006. (Consultado 04 de Marzo de 2020); vol.10, n.2. Pag: 85-93. Disponible: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-939220060002000006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
28. Vanegas-Múnera J, Roncancio-Villamil G, Jiménez J. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. Rev CES Med (Internet) 2014. (Consultado 04 de Marzo de 2020); 28(2). Pag: 233-246. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a08.pdf>
29. Akers K, Chaney C, Barsoumain A, Beckius M, Zera W, Yu X, et al Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. Rev. J. Clin. Microbiology. (Internet) 2010. (Consultado 04 de Marzo de 2020); 48(4). Pag: 1132–1138. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849581/> DOI: 10.1128/JCM.02006-09

30. Prado A, Arias N, Chávez M, Cabrera C, Gómez R. Caracterización fenotípica de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en una institución de salud de alta complejidad de Cali. *Rev Biomédica (Internet)* 2014. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 34. No. 1- Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1666>
31. Castillo A, Zuviette Y, Nieto F. Detección molecular de los genes que confieren resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii* aislados de hemocultivos procedentes de hospitales de Lima durante el período 2008-2013. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2017. Lima, Perú. Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/747?locale-attribute=en>
32. Salas J, Fernandez T, Álvarez-Ossorio R, Rogado M, Delgado M, Díez F. Infección/colonización nosocomial de las vías respiratorias por *Acinetobacter baumannii* en una planta de Medicina Interna. *Rev. An.Med. Interna Madrid (Internet)* 2002. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 19. No10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001000004
33. Wood G, Hanes S, Croce M, Fabian C, Boucher A. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. *Rev.Clin Infect Dis (Internet)* 2002. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 34. Pag: 1425-1430. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/34/11/1425/367156>
34. Urrutia J, Rueda A, Rojas C, Silva M, Méndez Y. Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. *Univ Med.* 2016; 57(2) Pag: 215-25. Disponible: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/17036>
DOI: <http://dx.doi.org/1011144/Javeriana.umed57-2. ectp>
35. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón M, Sakurada A, Sáez E. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes.

Rev. Chil Infect (Internet) (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.24 (5):
Pag: 360-367. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000500002 DOI:10.4067/S0716-10182007000500002

36. Pérez-Pedrero M, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Rev. Med. Intensiva. (Internet) 2011. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.35 no.4. Disponible: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912011000400005
37. Gerson S, Betts J, Lucaßen K, Silva C, Wille J, Josten M. Investigation of Novel *pmrB* and *eptA* Mutations in Isogenic *Acinetobacter baumannii* Isolates Associated with Colistin Resistance and Increased Virulence In Vivo. Rev. Antimicrob Agents Chemother. (Internet) 2019. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol 63. No (3). Pag: 1586-18. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6395940/> DOI:10.1128/AAC.01586-18
38. Diomedi A. Tigeciclina. Una revisión sistemática de la experiencia clínica en sus primeros años de uso. Rev Chil Infect (Internet) 2009. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.26. No.2. Pag: 114-125. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000200002 Doi: 10.4067/S0716-10182009000200002
39. Saavedra-Trujillo C, Arias- León G, Gualtero- Trujillo S, Leal A, Saavedra-Rojas S, Murcia M. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia. Rev. Infectio. (Internet) 2016. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 20, no. 4: Páginas 238-249. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v20n4/0123-9392-inf-20-04-00238.pdf>
40. Cisneros J, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Vila J, Pascual A. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. Rev CMI (Internet) 2005. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 11 no. 11: páginas 874-879

Disponibile en:

[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62601-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62601-X/fulltext) DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01256.x

41. Jung-Jr J; Ching-Tai H, Shian-Sen S, Po-Yen H, Lin-Hui S, Cheng-Hsun Ch Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors for Appearance of Imipenem Resistant Strains on Patients Formerly with Susceptible Strains. Rev. PloS (Internet) 2010. (Consultado 04 de Marzo de 2020) Vol. 5 no.4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846922/> DOI: 10.1371/journal.pone.0009947
42. Apostolopoulou E, Vasilis R, Prokopis Z, Aikaterini T, Dimitrios V, Konstantinos T. Risk factors and attributable mortality of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* infections. Health Science Journal. (Internet) 2010 (Consultado 04 de Marzo de 2020). Disponible: <http://www.hsj.gr/medicine/risk-factors-and-attributable-mortality-of-carbapenemresistant-acinetobacter-baumannii-infections.php?aid=2761>
43. Yi-Hsuan C, Chuang C, Yuar-Jang L. Risks factors of carbapenem resistance *Acinetobacter Baumannii* infection among hospitalized patients. Rev. J Exp Clin. Med (Internet) 2014. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 6 No.4. Disponible en: <https://tmu.pure.elsevier.com/zh/publications/risk-factors-of-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-infe>
44. Ching-Mei Y, Chia-Jung L, Rui-Xin W, Ching-Hsun W. Risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex at a district hospital in Taiwan. Journal of Medical Science. (Internet) 2018. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 38. No. 5. Pag. 222-227. Disponible: <http://www.jmedscindmc.com/article.asp?issn=1011-4564;year=2018;volume=38;issue=5;spage=222;epage=227;aui=Yu>
45. Del Mar M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and

- infection. Rev. Clin Microbiol Infect. (Internet) 2005. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.11. No. 7. Pag: 540-6. Disponible: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62173-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62173-X/fulltext) DOIT: 10.1111/j.1469-0691.2005.01184.x
46. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (Internet) 2018. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 18. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756379/> DOIT: 10.1186/s12879-017-2932-5
47. Jamulitrat S, Thongpiyapoom S, Suwalak N. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* at Songklanagarind Hospital: the risk factors and patient prognosis. Rev. J Med Assoc Thai. (Internet) 2007. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol.90. No10. Pag: 2181-91. Disponible: <http://medinfo2.psu.ac.th/commed/research/silom/silom-30102007.pdf>
48. Sinirtaş M, Akalin H, Gedikoğlu S. Investigation of colistin sensitivity via three different methods in *Acinetobacter baumannii* isolates with multiple antibiotic resistance. Rev. Int J Infect Dis (Internet) 2009. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 13. No. 5. Pag: 217-20. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(09\)00021-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(09)00021-6/fulltext)
49. Vakili B, Fazeli H, Shoaie P, Yaran M, Ataei B, Khorvash F. Detection of colistin sensitivity in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Iran. Rev. J Res Med Sci (Internet) 2014. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 19. No. 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4078383/>
50. Levy-Blitchtein 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, Perú. Rev. Emerg Microbes Infect. (Internet) 2018. (Consultado 04 de Marzo de 2020); Vol. 7. No.119. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030224/>

DOI:

10.1038/s41426-018-0127-9

51. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. (Internet) (Consultado 04 de Marzo de 2020). Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf>
52. Barros A, Hirakata V. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. Rev: BMC Med. Res Methodol. (Internet) 2003. (Consultado 09 de Marzo de 2020); Vol. 3. No. 21. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC521200/> DOI: 10.1186/1471-2288-3-21
53. Peterson M, Deddens J.A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. Rev: BMC Med. Res Methodol. (Internet) 2008. (Consultado 09 de Marzo de 2020); Vol. 8. No. 9. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292207/> DOI: 10.1186/1471-2288-8-9
54. De La Cruz Vargas JA, Correa López LE, Alatrística Vda. De Bambarem M del S. Sánchez Carlessi HH y Asesores participantes. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. Educación Médica. 2019. SCOPUS. DOI 10.1016/j.edumed.2018.06.003

ANEXOS

ANEXO NºA.1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problemas	Objetivos	Hipótesis	VARIABLES	Diseño metodológico	Población y muestra	Técnicas e instrumentos	Plan de análisis de datos
Resistencia a carbapenémicos y los factores de riesgo asociados para la infección por Acinetobacter Baumannii en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019	-Determinar la resistencia a carbapenémicos y sus factores asociados en casos de infección por Acinetobacter Baumannii. -Determinar la frecuencia de Acinetobacter Baumannii resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue. -Determinar la asociación de procedimientos invasivos con la	Existen factores de riesgo asociados para infección por Acinetobacter Baumannii resistente a carbapenémicos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 – 2019	- Resistencia a carbapenémicos -Edad -Género - Hospitalización previa - Tratamiento previo con carbapenems -Infección por otros patógenos -Diabetes Mellitus - Enfermedad cerebrovascular -Cirrosis Hepática -Cateter venoso central -Intubación endotraqueal -Sonda foley	Tipo Observacional Transversal analítico.	Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, a los que se les ha tomado un cultivo y ha sido positivo para Acinetobacter Baumannii durante el periodo de tiempo 2017 – 2019	La recolección de información se hará mediante la revisión de los cultivos del servicio de microbiología del hospital Hipólito Unanue, asimismo se hará revisión de historias clínicas.	En el estudio para el procesamiento de datos y plan de análisis se hará uso del programa STATA.

infección
por
Aynectobac
ter
Baumanii
resistente a
carbapené
micos.

-Determinar
la
asociación
de
hospitalizac
ión previa
con la
infección
por
Acinetobact
er
Baumanii
resistente a
carbapené
micos.

-Determinar
la
asociación
de
tratamiento
previo con
antibióticos
con la
infección
por
Acinetobact
er
Baumanni
resistente a
carbapené
micos.

ANEXO N°A.2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLE

	Nombre de variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Resistencia a carbapenémicos	Resistencia antibiótica a carbapenémicos en resultado de cultivo consignado en laboratorio.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Resistencia antibiótica a carbapenémicos	0: No 1: Sí
2	Edad	Número de años vividos consignados en historia clínica.	Independiente	Cuantitativa	De Razón	Años biológicos	Años
3	Género	Género consignado en historia clínica	Independiente	Cualitativa	Nominal	Género orgánico	0: Masculino 1: Femenino
4	Hospitalización previa	Estancia hospitalaria clínica previa consignada en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Estancia hospitalaria anterior	0: No 1: Sí
7	Tratamiento previo con carbapenems	Tratamiento antibiótico previo consignado en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Tratamiento previo	0: No 1: Sí
8	Infección por otros patógenos	Infección por otros microorganismos consignado en historia	Independiente	Cualitativa	Nominal	Infección por otros microorganismos	0: No 1: Sí

		clínica.					
9	Diabetes Mellitus	Paciente con glicemia en ayunas mayor a 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada mayor a 6.5 consignado en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nivel de glucosa en sangre elevada en pruebas de diagnóstico.	0: No 1: Sí
10	Enfermedad cerebro vascular	Paciente con enfermedad cerebro vascular isquémico o hemorrágico consignado en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Daño cerebro vascular crónico.	0: No 1: Sí
11	Cirrosis Hepática	Paciente con criterios clínicos y/o por imágenes para cirrosis consignado por historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Daño hepático crónico, con criterios para cirrosis.	0: No 1: Sí
12	Catéter venoso central	Colocación de catéter venoso central consignado en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Portador de catéter venoso central	0: No 1: Sí
13	Intubación endotraqueal	Colocación de intubación endotraqueal consignado en historia clínica.	Independiente	Cualitativa	Nominal	Portador de intubación endotraqueal	0: No 1: Sí

ANEXO NºA.3. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID:			
EDAD:			
GÉNERO	MASCULINO		FEMENINO
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	Si		No
TRATAMIENTO PREVIO	Si		No
ANTECEDENTES	Diabetes	ECV	Cirrosis
DIAGNÓSTICO:			
INFECCIÓN POR OTROS PATÓGENOS	Si		No
PROC.	CVC	TET	SF

ANTIOBIOGRAMA		
ANTIOBIÓTICO	SENSIBLE	RESISTENTE
AMIKACINA		
MEROPENEM		
CIPROFLOXACINO		
VANCOMICINA		
IMIPINEM		
COLISTIN		
CEFTRIAXONA		
CEFTAZIDIMA		
AMPI/SULBACTAM		