

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**“INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A
CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE
MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL
ALMENARA DURANTE EL PERIODO ENERO A
DICIEMBRE DEL 2018”**

**TESIS PARA
OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
BACHILLER DIEGO ELMER RIVERA FERNANDEZ**

**ASESOR
DR. EDWIN R. CASTILLO VELARDE, PhD, Ms.**

**LIMA, PERÚ
2020**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de los docentes de la Universidad Ricardo Palma, en especial al doctor Edwin Castillo Velarde por sus consejos, enseñanzas y por su apoyo incondicional para la realización de la tesis.

Al servicio de microbiología del hospital Guillermo Almenara y al departamento de investigación del HNGAI quienes me brindaron las facilidades para llevar a cabo el presente estudio.

Agradezco a toda mi familia que fue un pilar importante para poder superar la etapa universitaria a través de la motivación y consejos que me brindaban.

Agradezco a la familia De Los Rios y, en especial, a Franca por su apoyo incondicional a lo largo de mi etapa universitaria.

A mis amigos con los cuales he compartido tantos momentos importantes y con los que puedo contar cuando sea necesario.

DEDICATORIA

A mis padres,
quienes han sido
mi ejemplo
a seguir y debido a
su sacrificio es
que puedo lograr
mis metas.

RESUMEN

Antecedentes: La resistencia antibiótica a carbapenemes es un problema de salud que ha tomado importancia en los últimos años debido a su incremento alarmante y difícil control, sin embargo, no hay muchos estudios nacionales sobre su asociación a morbimortalidad.

Objetivos: Analizar si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018.

Métodos: Estudio observacional, analítico y de cohorte retrospectivo. Se realizó a través del análisis de datos recolectados de las historias clínicas en una ficha de registro. La variable dependiente fue la mortalidad y disfunción multiorgánica, las variables independientes fueron la resistencia a carbapenemes, edad, sexo, tipo de bacteria (bacilo gram negativo fermentador y bacilo gram negativo no fermentador) y tipo de cultivo donde se aisló el germen (hemocultivo o urocultivo). Se realizó análisis estadístico por el programa STATA y SPSS, se consideró significativo el valor p menor a 0,005.

Resultados: De los 110 pacientes estudiados, un 58,2% fueron del sexo femenino; la mediana de la edad fue de 59 años. La resistencia a carbapenemes estuvo asociado a mortalidad ($p=0,033$) con un $RR=2,33$ IC95% (1,06-5,09) y a disfunción multiorgánica ($p=0,006$) con un $RR=4$ IC95% (1,50-10,65) respectivamente.

Conclusión: La resistencia a carbapenemes incrementa el riesgo de mortalidad en 2,3 veces y el de disfunción multiorgánica en 4 veces.

Palabras clave: resistencia a carbapenemes, mortalidad, disfunción multiorgánica, tipo de bacteria, tipo de cultivo.

ABSTRACT

Background: Antibiotic resistance to Carbapenems is a health problem that has been taking importance in the last years because of his alarming increase and difficult control. Nevertheless, there is not many national studies about his association to morbidity and mortality.

Objectives: Analyze if resistant bacterial infections to Carbapenems are a risk factor of infections morbidity and mortality at Almenara hospital during the period of January to December of 2018.

Methods: Is an observational, analytic and retrospective cohort study. It was realized through the analysis of data collected from the medical records on a registration file. Mortality and multiple organ failure were dependent variable. By the otherside, resistance to Carbapenems, age, sex, type of bacteria (fermentative and nonfermetative gram-negative bacilli), type of crop where the germ was isolated (blood culture and urine culture) were the independent variable. Statistic analysis was carried out by STATA and SPSS program, p value less than 5 was considered significant.

Results: From 110 studied patients, 58, 2% were females; the median age were 59 years old. The resistance to Carbapenems was associated to mortality ($p=0,033$) with a RR = 2, 33, IC95% (1, 06 – 5, 09) also to multiple organ failure ($p=0,006$) with a RR = 4, IC95% (1, 50 – 10, 65) respectively.

Conclusions: The resistance to Carbapenems increases the mortality risk on 2,3 times and the multiple organ failure on 4 times.

Keywords: resistance to carbapenemes, mortality, multiple organ failure, type of bacteria and type of crop.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es un problema de salud pública muy importante en el mundo la cual se ha ido incrementando exponencialmente en las últimas décadas. En América Latina se reporta gran cantidad de casos de resistencia debido al mal uso de antibióticos y un mal control de vigilancia sanitaria; en especial los países con un deficiente sistema sanitario como lo tienen los países subdesarrollados. El Perú no es ajeno a esta realidad adversa, ya que si bien se han reportado varios casos de resistencia a carbapenemes; hay muchos casos los cuales no llegan a ser reportados por falta de informes en los diversos nosocomios donde se presentan o por una falta de instrumentos para el aislamiento del germen y su respectivo antibiograma¹.

Actualmente el agotamiento de los tratamientos convencionales debido a la ineficacia genera el uso de nuevos antibióticos menos experimentados, más costosos, las cuales pueden generar mayores efectos adversos y a su vez facilita la aparición de resistencia ².

Es por todo lo mencionado anteriormente, que es un tema de relevancia siendo necesario su estudio. Se busca en este trabajo que este nosocomio tenga conocimientos sobre como la resistencia antibacteriana a carbapenemes se asociada a una mayor morbimortalidad infecciosa, debido a que existen escasos estudios minuciosos en el hospital.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3 JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	9
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	11
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.2 BASES TEÓRICAS	15
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLE	24
3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	24
3.2 VARIABLES	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGIA.....	25
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION	25
4.2 POBLACION Y MUESTRA.....	25
4.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	27
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS: 28	
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS	29
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
5.1 RESULTADOS.....	30
5.2 DISCUSIÓN	37
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
6.1 CONCLUSIONES:.....	42
6.2 RECOMENDACIONES	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos son actualmente un problema mundial. En Estados Unidos se estima que aproximadamente 2 millones de infecciones son provocadas por organismos con algún grado de resistencia, las cuales generan hasta 23 mil muertes en ese país.

Si se compara con unos países en América Latina donde los sistemas de salud son deficientes en el control para el uso de antibióticos y una mayor tasa de gérmenes resistentes incluso con un espectro de mayor resistencia las cifras resultan mayores. En relación al tipo de antibiótico resistencia, los casos de resistencia a carbapenem se han visto incrementados de manera alarmante en los últimos años; así se registra en países como Colombia, Chile, Brasil, Argentina y Perú ¹.

La resistencia de los gérmenes a los antibióticos convencionales, es un problema que se ha incrementado en los últimos años y los escasos avances sobre nuevos antibióticos capaces de eliminar a estas bacterias³. El inicio del tratamiento antibiótico suele ser empírico ya que no se sabe con qué germen estamos tratando. Por lo tanto, el antibiótico a elegir debe tener la cobertura adecuada para cubrir a todos los microorganismos que generen la infección presente por eso es importante escoger una adecuada dosis, frecuencia y vía de administración; teniendo en cuenta la clínica y factores epidemiológicos del paciente. Las guías y protocolos sobre el manejo empírico de patologías infecciosas cumplen una gran labor de ayuda ².

Las enterobacterias resistentes a carbapenemes corresponde a un grupo importante y emergente en el ámbito hospitalario; teniendo a su principal representante a la *Klebsiella* spp. que se caracteriza por su diseminación rápida. Además su infección se asocia a pacientes con dispositivos invasores o

internamiento prolongado. El CDC reportó en el 2007 que el 8% de aislamientos de Klebsiella fueron KPC en comparación a un 1% en el año 2000. Dentro de las recomendaciones de la OPS/OMS en pacientes portadores o infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas en los establecimientos de salud es el aislamiento de pacientes colonizados o infectados por su alta transmisibilidad y mortalidad asociada estimada en un 45 a 68%⁴.

En el año 2018 se realizó un estudio para conocer el perfil microbiológico y de sensibilidad a los antibióticos en los hospitales de referencia en Perú entre el año 2012 y 2016 donde se reporta un aumento de resistencia antibiótica a gérmenes asociados a infecciones intrahospitalarias teniendo un peor pronóstico. Además la resistencia dependía del servicio, encontrándose una mayor resistencia en el servicio de UCI. Los gérmenes más frecuentes a través de hemocultivo fueron *S. aureus*, *P. Aeruginosa* y *Candida* sp; mientras que en muestras respiratorias fueron *La P. Aeruginosa*, *Acinetobacter* sp y *S. aureus*. La sensibilidad en el caso de *Acinetobacter* y *Pseudomona* a carbapenémicos continúa disminuyendo cada año⁵.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cómo las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de morbilidad infecciosa en el hospital almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018?

1.3 JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Es un estudio que refleja la alarmante situación de la era antibiótica. La gran aceleración observada en las últimas décadas de la resistencia a los antimicrobianos está relacionado al uso inadecuado o mal uso de estos¹.

En relación a la resistencia bacteriana a carbapenemes donde la prevalencia viene en aumento. Los centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) notificó que en Estados Unidos la proporción de Enterobacterias

resistentes a carbapenemes fue del 1.2% en el 2001 y el aumentó al 4.2% para el 2011.

Las metaloB lactamasas es un tipo de carbapenemasa el cual se ha expandido rápidamente, a su vez hay una diversidad genética la cual tiene mayor expresión en *P. Aeruginosa*, *Acinetobacter* y gérmenes de la familia *Enterobacteriaceae*. Se ha reportado resistencia a los carbapenemes en Colombia, Perú, Chile, Argentina⁶.

Existen algunos estudios que analizan la evolución clínica y mortalidad de los pacientes con infecciones por bacterias resistentes a carbapenem en diversas regiones del mundo, la mortalidad a causa de infección por este tipo de gérmenes es muy variable siendo de 10 a 72% lo que supone una heterogeneidad en los casos. Los factores relacionados con una mayor mortalidad según la literatura son las comorbilidades, empleo de antibióticos inapropiado, bacteriemias hasta complicaciones de sepsis como el shock séptico o disfunción multiorgánica⁷.

Por todo lo mencionado anteriormente es que a través del presente estudio se busca generar información sobre cómo la resistencia a carbapenemes juega un rol desfavorable para el paciente; además se busca generar información de un hospital de referencia en el país y así conocer de manera aproximada la cantidad de casos resistentes a carbapenemes y su pronóstico durante el periodo del 2018.

1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La línea de investigación del siguiente estudio se encuentra dentro del ámbito de infecciones intrahospitalarias, según su categoría corresponde al rubro de mediana prioridad de investigaciones en salud brindada por el Instituto Nacional de Salud del Perú en el período de 2016 – 2021.

La investigación de este estudio se llevará a cabo en el servicio de microbiología donde se recolectó los datos de los pacientes según el perfil de resistencia a carbapenem que presentaban, los pacientes estuvieron hospitalizados en servicios de medicina interna, cuidados intensivos o cirugía del hospital Almenara.

El espacio donde se planteó el problema de investigación fue en el hospital Guillermo Almenara. El tiempo en el cual se realizó este estudio fue durante el periodo de enero a diciembre del 2018.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Analizar si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018.

OBJETIVO ESPECIFICO

1. Determinar si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de mortalidad de causa infecciosa.
2. Estudiar si el tipo de germen gram negativo (bacilo gram negativo fermentador o no fermentador) es un factor de riesgo de la mortalidad de causa infecciosa.
3. Determinar si la bacteriemia constituye un factor de riesgo de mortalidad de causa infecciosa.
4. Establecer si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de disfunción multiorgánica de causa infecciosa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes Internacionales

1. Jorge Vélez, Gregory Celis, et al. Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas, 2014, Rev. Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):60-68, el cual contó con 102 pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas durante un año teniendo como resultado que el sexo femenino presenta OR: 1,59 para mujeres IC (95% 1,052-2,429). La estancia hospitalaria de más de 150 días fue un factor de riesgo, según la edad el grupo etario más afectado fue entre 20- 50 años; el 65% de pacientes ingresaron a UCI⁸.
2. Stefan E. Richter et al. «Risk factors for development of Carbapenem resistance among gram-negative rods » Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America. 2019, Jan 23;6(3):ofz027; Debido al gran aumento de gram negativos resistentes a carbapenem (CR–GNR) que dan una alta mortalidad y morbilidad, se realizó un estudio retrospectivo con el fin de determinar los factores de riesgo para la recuperación en el cultivo de CR-GNR, donde los pacientes tenían cultivos positivos en un período de 6 años que podrían estar en riesgo de infección con CR-GNR, con análisis separados con resistencia a Ertapenem (ER-GNR) y antipseudomonal de carbapenem (ACR-CNR). Fue realizado en 2 hospitales, Ronald Reagan UCLA Medical Center, con 520 camas en total, y el Centro Médico de Santa Monica, con 266 camas en total, dando como resultado. Se obtuvo un total de 30 951 aislamientos de GNR de 12 370 pacientes, donde 563 fueron RE y 1 307 fueron ACR; evidenciándose un riesgo elevado para desarrollar enfermedad renal⁹.
3. Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, Ovalle A. “Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemicos en adultos en un hospital de cuarto nivel Bogotá,

2018, D.C. Revista Cuarzo, 24(2), 13-19". Donde se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá (Colombia), para establecer la prevalencia de factores de riesgo en pacientes adultos con aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, donde se obtuvo 295 pacientes con aislamiento positivo para *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenémicos demostrado entre enero 2013 a diciembre 2015, de los cuales 84 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión. De estos, el 55% fueron mujeres de 66 años aproximadamente, las muestras fueron de orina, sangre, líquido peritoneal y secreción traqueal. Se obtuvo las siguientes cifras: hospitalización en sala general 91,6%, cirugía abdominal 47,8%, antibiótico terapia recibida con meropenem 59,1%, portador de catéter intravascular 70,2%; las cuales evidencian una alta prevalencia como factor de riesgo para infección de *K. pneumoniae* y se concluyó la necesidad de plantear estrategias de prevención para lograr disminuir las probabilidades de adquirir infección multirresistente¹⁰.

4. Morales J. Andrade J. "Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*". México. 2006. vol 63. Es un estudio retrospectivo donde se identificaron 108 eventos de bacteriemia por *P. Aeruginosa*. El 58% de casos fueron pacientes de sexo femenino. En un 65% el origen fue nosocomial. La mortalidad global fue de 19,4% siendo más alta en el grupo de infecciones nosocomiales. Como factor de riesgo de mayor mortalidad fue la presencia de shock séptico ($P < 0.0001$) y la terapia inapropiada de antibióticos antipseudomoniales de la bacteriemia ($P = 0.03$). Se observó una resistencia de 35 a 40 % a carbapenems¹¹.

Antecedentes Nacionales

1. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. "Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos". Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2017;34(4):660-5. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue describir los patrones de resistencia antibiótica de cepas de *Escherichia coli* aisladas en urocultivos para evaluar la presencia de multiresistencia y de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con infecciones urinarias, donde el principal agente fue *E. coli*, recolectando por 14 meses, 353 cepas provenientes de Emergencia y Hospitalización del Hospital Cayetano Heredia, donde se obtuvo 45,9% de cepas multirresistentes. Se obtuvo una incidencia de BLEE en población pediátrica de 16,3%, asociado a hospitalizaciones, mientras que en la población adulta fue de 31,1%, se asoció uso de pañal y vejiga neurogénica, el 63,6% provenía de pacientes ambulatorios. Se sugirió tener en cuenta estos factores cuando se prescriba tratamiento empírico. Se considera importante la realización del antibiograma para una óptima erradicación de la bacteria. Además, se sugirió modelos de prevención de factores de riesgo¹².
2. Milagros N. et al. "Multiresistencia y factores asociados a presencia de betalactamasas en infecciones urinarias realizado en el hospital Cayetano Heredia," Perú durante noviembre 2012 - diciembre 2013. Se realizó un estudio transversal donde la muestra fue el urocultivo contando con 353 muestras de *E. coli*, el 82% era de pacientes adultos, 78% del sexo femenino, 73% provienen de emergencia. La resistencia encontrada fue mayor para clotrimoxazol 88,9%, ampicilina 83%, en menor porcentaje a Ciprofloxacino, Cefalexina y Ceftriaxona (50-55%) aproximadamente. Para Imipenem o Meropenem la resistencia no fue tan elevada sin embargo 16% mostró resistencia antibiótica intermedia¹³.

2.2 BASES TEÓRICAS

Bacterias

Las bacterias forman parte de un grupo de organismos llamados procariotas, dentro de su morfología cabe mencionar que cuentan con una estructura que envuelve a la membrana celular denominada pared celular la cual brinda rigidez. La membrana celular actúa como una barrera osmótica y de transporte activo, manteniendo las concentraciones equilibradamente. Su material genético suele ser único y circular, en promedio presentan un tamaño de 0,5-20um. La forma de reproducción es de tipo asexual principalmente por fisión binaria y no cuenta con mitocondrias, aparato de Golgi, ni retículo endoplasmático. En relación a su clasificación suele dividirse en tres tipos: cocos (forma circular), bacilos (forma cilíndrica) y espiroquetas (forma espiral)¹⁴.

La clasificación según la tinción Gram divide a las bacterias en dos grupos: gram positivos (toman una coloración azul-violeta) y gram negativas (se decoloran y luego tiñen con safranina). Dicha división es según la afinidad que tenga la pared celular bacteriana con la tinción. En el caso de bacterias gram positivas tienen una pared gruesa y constituida principalmente por peptidoglucanos siendo además impermeable lo cual genera resistencia a la decoloración. A su vez las bacterias gram negativas tienen una capa delgada de peptidoglucano¹⁵.

Bacterias gram negativas

Como se detalló anteriormente las bacterias gram negativas son aquellas que tiñen de color rosa debido a su pared celular.

En relación a su estructura está compuesta por una membrana plasmática las cuales contienen proteínas, fosfolípido y enzimas las cuales participan en el sistema de transporte y la producción de energía para generar el potencial de membrana. Su pared celular tiene 10nm aproximadamente de espesor y está constituida a su vez por peptidoglucano, el cual representa un 5 a 10% del peso

de la pared celular y se forma a partir de cadenas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico unidas a través de puentes peptídicos. Otro de sus componentes, es la membrana externa que actúa como una barrera selectiva, impidiendo el paso de toxinas, peptidasas y sustancias hidrofóbicas. También, la pared celular presenta proteínas que actúan como poros (porinas) que permiten el paso de moléculas hidrófilas con un peso menor a 700Da, los lipopolisacáridos que son moléculas que estimulan las respuestas inmunitarias en procesos infecciosos. El peptidoglicano está unido a la membrana externa por enlaces covalentes. Los flagelos y fimbrias también son partes importantes ya que permiten la movilidad y adhesión a otras bacterias respectivamente¹⁶.

Dentro de los gram negativos existe un grupo denominado Enterobacteriaceae el cual es un grupo grande y heterogéneo. Este grupo cobra importancia ya que abarca más del 80% de los aislamientos en el laboratorio donde el resultado son bacilos gram negativos los cuales están asociados a diversos cuadros infecciosos como, por ejemplo, infección de vías urinarias, neumonía, infección del sistema nervioso central y septicemia¹⁷.

Con respecto a su distribución pueden encontrarse en la naturaleza, superficies y son colonizadores de los pacientes sanos como también pacientes que se encuentran en estado crítico, por ejemplo, en unidades de cuidado intensivo. Este grupo de enterobacterias puede ser dividido a su vez en 2 subgrupos: bacilos gram negativos fermentadores y bacilos gram negativos no fermentadores; dicha división se debe a la coloración que toman las colonias al crecer en el agar MacConkey, si las colonias tienen un color rosado serán bacilos gram negativos fermentadores porque son capaces de fermentar la lactosa que hay en el medio de cultivo, por el contrario en los bacilos gram negativos no fermentadores las colonias del agar MacConkey es incoloro^{17,18}.

Bacilos gram negativos no fermentadores

Son un grupo de bacterias aeróbicas las cuales no usan a la lactosa para generar energía, sino que lo degradan por vía oxidativa. La relevancia de este grupo de bacterias en el sector salud se debe a que se pueden aislar en zonas como los

ambientadores húmedos en el hospital, equipos hospitalarios, ventiladores respiratorios y soluciones acuosas lo que constituyen reservorios para infecciones humanas. Por lo tanto, suelen ser causantes de infecciones intrahospitalarias y en pacientes con inmunosupresión pueden causar infecciones oportunistas, además suelen mostrar elevada resistencia a antibióticos por lo que en la mayoría de veces son de difícil manejo. El 15% de los aislamientos en los laboratorios suelen corresponder a este grupo de bacterias, sin embargo, esta cifra suele variar de acuerdo a las medidas de prevención y control que se tengan establecidos en el centro hospitalario para así evitar su extensión^{18,19}.

Los géneros de interés clínico que se encuentran en este grupo son: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella* entre otros.¹⁹

Bacilos gram negativo fermentadores

Son un grupo de bacterias las cuales usan la vía de la fermentación que consiste en la producción de energía a partir de la fermentación de hidratos de carbono. Su frecuencia suele ser mayor a diferencia del grupo de bacilos gram negativo no fermentadores. Dentro de este grupo destacan bacterias del grupo *Escherichia*, *Klebsiella* los cuales suelen tener una asociación importante con infecciones comunitarias más frecuentemente y en menor proporción a nivel hospitalario, sin embargo, este último viene incrementándose.¹⁷

En el grupo de *Escherichia* destaca la *E. Coli* que forma parte de la flora normal del tracto digestivo, sin embargo, bajo ciertas circunstancias puede causar infecciones abdominales, meningitis y septicemias. Cabe resaltar que en su estructura posee el antígeno de envoltura K1 el cual da un alto potencial de ser invasivo y afectar a otros sistemas como el neurológico, además se describe la capacidad de producir adhesinas o enzimas que suelen favorecer las infecciones urinarias como las mismas gastrointestinales^{17,18}.

En el grupo de la *Klebsiella* destaca *La Klebsiella pneumoniae* que se encuentra distribuida ampliamente en la naturaleza, pero se suele aislar con más frecuencia

en heces de personas como animales, son bacilos gram negativos inmóviles, suelen poseer cápsula por lo cual tiene una mayor capacidad de colonización. Son patógenos oportunistas que pueden provocar infecciones urinarias, respiratorias y bacteriemias. Contiene en su estructura plásmidos de resistencia a los antibióticos los cuales suelen estar asociado a infecciones intrahospitalarias¹⁸.

Antibióticos B lactámicos

Los betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antibióticos, dentro de su composición cuentan con un anillo heterocíclico constituido por cuatro átomos, uno de nitrógeno y tres átomos de carbono. La diferencia en las moléculas se basa en la naturaleza de los radicales, las cadenas laterales complementarias son aquellas que están asociadas con la actividad microbiana, toxicidad y farmacocinética. El mecanismo de acción se basa en la capacidad de inhibir la síntesis de la pared bacteriana, limitando así la capacidad de síntesis del peptidoglicano por parte de la bacteria, además activa una enzima endógena bacteriana llamada autolisina la cual destruye al peptidoglicano, considerada como bactericida parcial ya que su eficacia depende del tiempo que se administre como también respetar el intervalo entre dosis. Su utilidad abarca cocos gram positivos (menos al grupo de staphylococcus resistente a meticilina), bacilos gram negativos fermentadores y no fermentadores. Este grupo de antibióticos abarca una gran variedad de sub-grupos como, por ejemplo: las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, y carbapenemes, este último de interés en el presente estudio²⁰.

Carbapenemes

Forman parte del grupo betalactámicos, son considerados los de mayor espectro además de alta resistencia a beta-lactamasas, asimismo son de gran eficacia ante bacterias gram negativas y gram positivas, se suelen usar ante la sospecha de gérmenes multirresistentes especialmente los gram negativos, infecciones severas hospitalarias o comunitarias.²⁰

La primera droga de este grupo que se usó en seres humanos fue el Imipenem en el año 1985, observándose que era hidrolizada por la enzima renal dehidropeptidasa-1, por lo cual se asocia a Cilastatina cuyo efecto es inhibir dicha enzima. En el año 1996, la FDA permite el uso del Meropenem, el cual presentaba similar espectro de acción que el Imipenem, además de ser estable ante la acción hidrolítica de la dehidropeptidasa-1, posteriormente en 2001, el Ertapenem comienza a tener utilidad clínica ya que era muy eficaz ante bacterias gram negativas productora de b-lactamasas de espectro extendido. El Doripenem es un carbapenémico relativamente reciente ya que en el 2009 se autoriza su uso clínico. Una clasificación práctica es aquella en relación a la acción contra la *P. aeruginosa*; como por ejemplo el Imipenem, Meropenem, Doripenem; por otro lado, el que no tiene actividad contra *P. aeruginosa* es el ertapenem^{20,21}.

Al ser parte del grupo de betalactámicos, los carbapenémicos tienen como mecanismo de acción inhibir la síntesis de la pared celular; esto es permitido debido a que presentan una alta afinidad a enzimas que intervienen en el ensamblaje del peptidoglucano, dichas enzimas se denominan "proteínas de unión a penicilina", en el caso de las bacterias gram positivas, las cuales no cuentan con una membrana externa, la acción del medicamento es más fácil; sin embargo, las bacterias gram negativas presentan una membrana externa dificultando el acceso del antibiótico a su sitio de acción, es por eso que deben ingresar por unas proteínas cuya función es actuar como poros denominadas porinas. Al encontrarse en la zona diana, se unen a los residuos de serina que son parte de las proteínas de unión a penicilina, generando una alteración en el ensamblaje de la pared celular²¹.

En relación a la farmacocinética, los carbapenémicos tienen como forma de administración la vía parenteral, en el caso del Imipenem y Meropenem tienen unión a proteínas plasmáticas de forma débil, en el caso de Doripenem y Ertapenem su unión es fuerte a estas proteínas. Su distribución corporal, principalmente a nivel renal, peritoneo y sistema nervioso central, es buena, la excreción es fundamentalmente por la orina, en menor proporción por las heces o la bilis. La vida media es variable según el medicamento, siendo la de menor

duración el Imipenem, en promedio 2 a 4 horas, o de una amplia duración como el caso de Ertapenem que en promedio dura 24 horas. La importancia de este grupo, al igual que los betalactámicos, es el tiempo que se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria, algo que los caracteriza, es el efecto post antibiótico que tienen ante gram negativos, prolongando así la vida media respectiva^{21,22}.

Los efectos adversos más frecuentes que presentan son náuseas, vómitos, flebitis y diarrea, también se describen trombocitosis, leucopenia como manifestaciones hematológicas, a nivel del sistema nervioso central se ha descrito la aparición de convulsiones, a pesar de presentarse raramente, suelen asociarse a la administración de Imipenem-Cilastatina. Con respecto a las limitaciones en su uso, no se recomienda usar si hay presencia de alergia al grupo de penicilinas o cefalosporinas, se indica la presencia de alergenidad cruzada; sobre su uso durante el embarazo no es recomendable porque no se han realizado estudios pertinentes²².

Resistencia bacteriana

Los mecanismos que presentan las bacterias gram negativas son múltiples, las cuales se pueden agrupar en 4 categorías²¹.

- a) **Modificación enzimática del antibiótico:** Consiste en la expresión de enzimas que inducen a cambios en la estructura del ATB, generando su ineficacia. Por ejemplo, las B-lactamasas son las más prevalentes, estas hidrolizan el anillo B-lactámico. Otro ejemplo, es la defensa ante los aminoglucósidos, modificando su estructura a través de reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación. Este mecanismo constituye la principal forma de defensa en BGN.
- b) **Bombas de expulsión:** Expulsan a los ATB del espacio periplasmático hacia el exterior evitando así que logren llegar a su sitio de acción.

- c) Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: En este mecanismo, pueden influir varios factores, por ejemplo, los cambios en la porina que constituye el factor principal de este mecanismo. La acción de las porinas son proteínas que actúan como canales expresados a través de la membrana y regulan la entrada de elementos. Si esta proteína se configura impedirá el paso de los ATB al espacio periplasmático.
- d) Alteración del sitio de acción: Si bien este mecanismo de defensa es empleado principalmente por las Gram Positivas, consiste en alterar el sitio de acción donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir la acción de antibióticos b-lactámicos a nivel de proteínas ligadas a penicilina.

Como se ha descrito, la producción de enzimas como defensa ante los antibióticos es el principal mecanismo; por ejemplo, las B-lactamasas rompen el anillo B-lactámico, inactivando así a los antibióticos. Este grupo de enzimas B-lactamasas se pueden clasificar en: Beta-lactamasas AmpC, B lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas).

Las B lactamasas AmpC mediada por plásmidos como en el caso de la *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* spp., las cuales hidrolizan cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de B lactamasas. En cambio, las B lactamasas AmpC mediada a nivel cromosómico, no alteran de manera significativa la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, puede haber mutaciones espontáneas que generen enzimas con capacidad para hidrolizar los antibióticos mencionados. Las beta-lactamasas de espectro extendido se presentan en múltiples bacterias gram negativas como *Klebsiella* spp. y *Escherichia Coli* característicamente, brindando resistencia a Cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, penicilinas, pero por otro lado no hidrolizan cefamicinas y carbapenemes²⁰.

El otro tipo de enzimas, el cual nos interesa para este estudio, son las carbapenemasas las cuales hidrolizan a carbapenémicos y a otros B lactámicos; este espectro se añade que son resistentes a inhibidores de B lactamasas. Dentro de este grupo se pueden dividir en 2; las de clase molecular A o D de Ambler y

las metalo-B lactamasas que corresponden a la clase B de Ambler; se denomina así por su dependencia de metales como el zinc. Las diferencias se deben al mecanismo de hidrólisis, acción de inhibidores y el modo de transferencia²³.

Las carbapenemasas tipo metalo-B lactamasas son resistentes a todos los B-lactámicos excepto al Aztreonam, mientras que el otro grupo "serin carbapenemasas" tienen un espectro variable generando muchas dificultades para su detección en el campo de microbiología. Las serin carbapenemasas clase A hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, monobactámicos y carbapenémicos. Estas actúan a nivel del sustrato SME-3 y KPC-2. Las bacterias que con mayor frecuencia cuentan con este tipo de resistencia son las pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae; pero también se ha reportado aislamientos de *Pseudomona Aeruginosa*, *A. baumani*, *Klebsiella* spp ya sea en casos aislados o en brotes^{24,25}.

En relación a las metalo B lactamasas, constituyen el grupo más relevante por su distribución mundial y en diversas especies bacterias así como también su diversidad estructural. Se distinguen 8 grupos siendo las más importantes las VIM, IMP Y SMP1, las cuales se detectaron en cepas de *P. Aeruginosa*, *A. baumani* y Enterobacteriaceae²².

Disfuncion multiorganica

Es el fracaso de 2 o más órganos como respuesta a una agresión externa, infecciosa o no. "En Estados Unidos se ha cifrado que aproximadamente un 15% de los pacientes ingresados en una UCI, desarrollan SDMO en algún momento de su evolución. En el estudio de L. Cabré, que incluye 75 Unidades de cuidados intensivos en España y 4 latinoamericanas, la incidencia de este síndrome fue del 17%". Los pacientes enfermos con más comorbilidades evolucionan desfavorablemente con frecuencia a disfunción multiorgánica. También se observaron factores asociados a esto como la presencia de infección, el shock, la edad (mayor de 65 años) y la gravedad al ingreso entre otros²⁶.

La disfunción multiorgánica es la principal causa de muerte en pacientes críticos (50 a 80 % refiere "Rodríguez"). A su vez se asocia a un 30 -100% con mortalidad y está en relación al número de órganos o sistemas que disfuncionan. Actualmente existen múltiples score para evaluar la disfunción multiorgánica, habiendo demostrado eficacia similar; la más usada es la "Sequential Organ Failure Assessment" o SOFA siendo válida para evaluar disfunción orgánica de procesos infecciosos y no infecciosos²⁷.

En las infecciones por bacterias gram negativas se ha descrito que se encuentra asociada con mayor frecuencia a sepsis y sus complicaciones (sepsis severa, shock séptico y disfunción multiorgánica); esto se explica porque contienen como parte de su membrana al lipopolisacárido que es considerado el más fuerte desencadenante de la respuesta inflamatoria, la cual es reconocida por moléculas como "la proteína de unión al lipopolisacárido", complejo de receptores de membrana, por ejemplo: TLR4 , CD14; lo que genera la activación de vías de señalización que a su vez inducen cambios transcripcionales que favorece la producción de citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL1, IL2, IL8), la TNF-alfa y la IL-1 son los más representativos, estas actúan en sinergia provocando alteración en la permeabilidad vascular, edema pulmonar y hemorragia característicos del shock, además aumentan la respuesta inflamatoria activando citoquinas como la IL8,IL6. Como medida compensatoria se producen citoquinas antiinflamatorias (IL-10, TGF-B, IL4), siendo la IL-10 la más importante, dentro de sus funciones suprime la acción de TNF-alfa y IL-1. El primer grupo genera una mayor actividad fagocítica, lesión del endotelio vascular, incremento de proteínas de fase aguda, activación del sistema del complemento y activación de la cascada de coagulación; en el caso del segundo grupo de citoquinas, genera un efecto inhibitorio de citoquinas inflamatorias especialmente de TNF-alfa, IL1 y IL-6. Esta secuencia de activación de citoquinas inflamatorias y como respuesta, la activación compensatoria de citoquinas antiinflamatorias, se denomina "parálisis inmune", caracterizado por apoptosis de linfocitos, menor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II en los monocitos y macrófagos generando una disminución de la función fagocítica y linfocitaria. Según refiere Méndez en su artículo de revisión: "la parálisis inmune o Síndrome de respuesta antinflamatorio compensatorio" carece de terapéutica eficaz, esta secuencia SIRS-CARS se

puede encontrar como parte de la evolución en el síndrome de disfunción multiorgánica²⁸.

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLE

3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS GENERAL

La infección bacteriana resistente a carbapenemes es un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital Almenara.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La infección por bacterias resistentes a carbapenemes incrementa el riesgo de mortalidad.
- El tipo de germen gram negativo aislado en los cultivos de los pacientes es un factor de riesgo de mortalidad.
- Un resultado positivo en el hemocultivo aumenta el riesgo para disfunción multiorgánica de causa infecciosa.
- La infección por bacterias resistentes a carbapenemes es un factor de riesgo para disfunción multiorgánica.

3.2 VARIABLES

- RESISTENCIA A CARBAPENEMES
- EDAD
- SEXO
- TIPO DE CULTIVO
- TIPO DE GÉRMEN GRAN NEGATIVO
- MORTALIDAD

- DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

Las indicaciones de las variables se revisan en la operacionalización de las variables (4.3)

CAPÍTULO IV: METODOLOGIA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION

Estudio de tipo observacional, analítico, cohorte retrospectiva, para determinar si la infección bacteriana resistente a carbapenemes es un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital Guillermo Almenara.

4.2 POBLACION Y MUESTRA

POBLACION

Es un estudio de tipo observacional, analítico, cohorte retrospectiva que se divide en 2 grupos, en el grupo de expuestos constituido por 55 pacientes hospitalizados con cultivos donde el germen aislado es resistente a carbapenemes según el reporte del servicio de microbiología del Hospital Almenara en el periodo enero a diciembre del 2018, por medio de la revisión de historia clínica. Mientras que el grupo de los no expuestos serán 55 pacientes con cultivos sensibles a carbapenemes según el reporte del servicio de microbiología del Hospital Guillermo Almenara en el periodo de enero a diciembre del 2018.

MUESTRA

La muestra fue la misma población de estudio ya que se usó un muestreo de tipo probabilístico que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, contando con una muestra de 55 para el grupo de expuestos y 55 para el grupo de no expuestos; teniendo una relación de 1 a 1 respectivamente.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa estadístico OpenEpi de acceso libre en internet (<http://www.openepi.com/Menu/OE.Menu.htm>). Se coleccionó la opción de cálculo de tamaño muestral para estudios de tipo cohorte.

Para ello, se tomó como nivel de confianza al 95%, una potencia estadística del 90%, razón de controles por caso de 1, porcentajes de riesgo en expuestos del 41% y porcentaje de riesgo en no expuestos del 10%, basado en el estudio de Tumbarello M. realizado en Italia con una muestra de 125 pacientes causada por bacilo gram negativo resistente a carbapenemes entre el año 2010-2011. El cálculo final de tamaño muestral con dicha aplicación fue de 94 pacientes, cantidad mínima requerida de 47 para el grupo de expuestos y 47 para el grupo no expuestos. Sin embargo, en el presente estudio se contó con una cantidad de 55 personas para cada grupo respectivamente teniendo una muestra total de 110 pacientes.

Diseño de Cohortes	
<input type="checkbox"/> RIESGO EN EXPUESTOS	0.41
<input type="checkbox"/> RIESGO EN NO EXPUESTOS	0.1
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.9
BETA	0.1
<input type="checkbox"/> RAZÓN NO EXPUESTOS/EXPUESTOS	1
<input type="checkbox"/> TAMAÑO DE MUESTRA INICIAL	40
<input type="checkbox"/> TAMAÑO DE MUESTRA CON LA CORRECCIÓN DE YATES	47
TAMAÑO MUESTRA EXPUESTOS	47
TAMAÑO DE MUESTRA NO EXPUESTOS	47
TAMAÑO MUESTRA TOTAL	94

Fuente: Alonso A., "Estudios de Cohortes", Departamento de Estadística Universidad Carlos III Madrid

Tipo de muestreo

Probabilístico que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Expuestos: Aquellos pacientes con infección demostrada por cultivos positivos con resistencia a carbapenemes según el reporte del servicio de microbiología del Hospital Guillermo Almenara realizado durante la estancia hospitalaria en el periodo enero a diciembre del 2018.
- No expuestos: Aquellos pacientes con infección demostrada por cultivos positivos sensibles a carbapenemes según antibiograma registrado en la historia clínica realizada durante la estancia hospitalaria en el periodo enero a diciembre del 2018.
- Pacientes que cuenten con historia clínica.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no estuvieron hospitalizados en el hospital Guillermo Almenara.
- Pacientes sin resultado del cultivo debido a error a la toma de muestra o error en el registro.
- Pacientes menores de 18 años

4.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Escala de medición	Categoría	Indicador
Resistencia carbapenem	Cepas refractarias al efecto inhibitorio o letal del antibiótico, ya que poseen enzimas que hidrolizan los carbapenemes.	Germen detectado en cultivo que resulta resistente a carbapenemes en antibiograma con informe en historia clínica	Cualitativa	Nominal-dicotómico	1-Si 2-No	Historia clínica
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona	Según fecha de nacimiento en historia clínica	Cuantitativa	Discreta	1-Mayor o igual 60 años 2-Menores de 60 años	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica desde el nacimiento	Según el registro en historia clínica	Cualitativa	Nominal-dicotómica	1-Masculino 2-Femenino	Historia clínica
Mortalidad	Cese de la actividad cardíaca en un organismo viviente	Condición en la que egresa el paciente, siendo registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal-dicotómica	1-Si 2-No	Historia clínica
Disfunción multiorgánica	Distinción fisiológica progresiva y potencialmente reversible en 2 o más órganos como: respiratorio (PaO2/FiO2), renal (Creatinina), Hepático (bilirrubina), cardiovascular (PAM), hematológico(plaquetas), neurológico (Glasgow) según score SOFA con puntaje > 3	Diagnóstico planteado en la historia clínica que coincide con el proceso infeccioso	Cualitativa	Nominal-dicotómica	1-Si 2-No	Historia clínica
Tipo de germen gram negativo	Bacterias que presentan una membrana celular con doble capa y una capa fina de peptidoglucano entre ellas la cual no tiñe con tinción gram.	Informe de germen gram negativo aislado en cultivo registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal-politómica	1-BGN fermentador 2-BGN no fermentador	Historia clínica
Tipo de muestra para cultivo	Es aquella que se obtiene del organismo ya sea sanguíneo, orina, heces o secreciones respiratorias; para su posterior análisis microbiológico	Informe de cultivo (urocultivo o hemocultivo) positivo registrado en clínica	Cualitativa	Nominal-dicotómica	1-hemocultivo 2-Urocultivo	Historia clínica

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se empleó una ficha donde se encontraban las variables de estudio para así poder recolectar los datos, dicha ficha fue presentada en el protocolo de investigación siendo aprobada por el área respectiva en la Universidad Ricardo Palma.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Con el proyecto de investigación aprobado se presentó la solicitud al comité de ética e investigación, así como al director del hospital Almenara para su evaluación y aceptación.

El procedimiento de recolección de datos, consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados en los servicios de cirugía, unidad de cuidados intensivos, medicina interna y otras áreas clínicas durante el 2018, las cuales se encuentran actualmente en el área de archivos del hospital.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS

La información recolectada en las fichas de datos preparadas fue registrada en el programa SPSS para su tabulación y presentación de datos (tablas). También el uso del programa estadístico STATA para realizar el estadístico porcentual, análisis bivariado para ver la asociación entre las variables estudiadas.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes los cuales fueron divididos en 2 grupos: el grupo de los expuesto y no expuesto. En el primer grupo, los expuestos, se encontró que el rango de edad fue de 32 como mínimo y 88 como máximo, hubo 28 pacientes del sexo femenino, el grupo de gérmenes aislados con más frecuencia fueron el de bacilos gram negativos fermentadores (38 pacientes) donde se destacó la presencia de *Klebsiella pneumoniae*, en el caso de bacilos gram negativos no fermentadores destacó *P. Aeruginosa*. Por otro lado, en el segundo grupo de los no expuestos se encontró un rango de edad entre 29 años como mínimo y 82 años como máximo, hubo 33 pacientes del sexo femenino, el grupo de gérmenes aislados con más frecuencia fue el de los bacilos gram negativo fermentadores (43 pacientes) donde la mayor prevalencia fue de *Escherichia coli*, en el caso de bacilos gram negativo no fermentadores el de mayor prevalencia fue *P. Aeruginosa*.

Los servicios más frecuentes a los cuales pertenecían el grupo de pacientes expuestos fueron: unidad de cuidados intensivos, cirugía de emergencia, medicina interna; mientras que en el grupo de los no expuestos, los servicios que más predominaron fueron: medicina interna, cirugía general, urología, nefrología entre otras áreas clínicas.

TABLA N°1: Resistencia carbapenemes – Mortalidad

VARIABLE	MORTALIDAD		TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
	SI	NO			
Resistente	21(38,2 %)	34 (61,8%)	55	0,033	2,33(1,06-5,09)
Sensible	9 (16,4 %)	46 (83,6%)	55		

En relación al primer objetivo específico, se interpreta la tabla 1, donde la resistencia a carbapenemes incrementó en 2,33 veces el riesgo de mortalidad, siendo significativamente estadística ($p=0,033$). La mortalidad en el grupo de pacientes con resistencia a carbapenemes fue del 38,2% mientras que el grupo con sensibilidad a carbapenemes fue del 16,4%. t. (RR=2,33 IC95%: 1,06-5,09).

TABLA N°2: Tipo de germen – Mortalidad

VARIABLE	MORTALIDAD		TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
	SI	NO			
BGN NO FERMENTADOR	14(50 %)	14 (50%)	28	0,010	2,56(1,25-5,25)
BGN FERMENTADOR	16(19,5%)	66(80,5%)	82		

En la tabla N°2 se interpreta que los cultivos donde se aislaron gérmenes pertenecientes al grupo de bacilo gram negativo no fermentador aumentó en 2,56 veces el riesgo de mortalidad, siendo significativamente estadístico ($p=0,010$). La mortalidad en el grupo de cultivos donde se aislaron bacilos gram negativos no fermentadores fue del 50%; sin embargo, en el grupo de bacilos gram negativos fermentadores fue del 19,5%. (RR=2,56 IC95%: 1,25-5,25).

TABLA N°3: Tipo de cultivo – Mortalidad

VARIABLE	MORTALIDAD		TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
	SI	NO			
HEMOCULTIVO	28(43,7%)	36(56,3%)	64	0,002	10.06(2,39-42,23)
UROCULTIVO	2(4,4%)	44(95,6%)	46		

En la tabla n°3 se observa que el hemocultivo positivo aumentó en 10 veces el riesgo para mortalidad, siendo significativamente estadístico ($p=0,002$). La mortalidad en el grupo de pacientes con hemocultivo positivo para algún germen bacilo gram negativo fue del 43,7% y en los casos donde el germen aislado mediante urocultivo se obtuvo un 4,4% de mortalidad. (RR=10,06 IC95%:2,39-42,23).

TABLA N°4 Resistencia a carbapenemes - Disfunción multiorgánica

VARIABLE	Disfunción multiorgánica		TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
	SI	NO			
Resistente	20(36,4 %)	35 (63,6%)	55	0,006	4 (1,50-10,65)
Sensible	5(9,1 %)	50(90,9%)	55		

En la tabla n°4 se observa que la resistencia a carbapenemes incrementó en 4 veces el riesgo para disfunción multiorgánica, siendo significativamente estadístico ($p=0,006$). El 36,4% de los casos con un cultivo con resistencia a carbapenemes cursó con disfunción multiorgánica; mientras que en el grupo de sensibilidad a carbapenemes el porcentaje fue del 9,1%. (RR=4 IC95%:1,50-10,65)

TABLA N°5: Análisis univariado - descriptivo

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RESISTENCIA CARBAPENEMES	55	50 %
SENSIBLE CARBAPENEMES	55	50 %
EDAD	59 AÑOS	RANGO INTERCUARTIL (21)
SEXO		
FEMENINO	64	58,2%
MASCULINO	46	41,8%
CULTIVO		
HEMOCULTIVO	64	58,2%
UROCULTIVO	46	41,8%
MORTALIDAD		
SI	30	27,3%
NO	80	72,7%
DISFUNCION MULTIORGANICA		
SI	25	22,7%
NO	85	77,3%
TIPO DE GERMEN		
BGN FERMENTADOR	82	74,5%
BGN NO FERMENTADOR	28	25,5%

En la Tabla 5 se puede apreciar que, de una muestra total de 110 pacientes, 55 pacientes (50%) tuvo el resultado de cultivo, resistencia a carbapenemes. Una edad media de 59 años con un rango intercuartil de 21 años. El sexo femenino representa el 58,2% (64 pacientes) y el sexo masculino un 41,8% (46 pacientes). El tipo de cultivo con resultado positivo para el aislamiento de algún germen patógeno fue: hemocultivo 58,2% (64 pacientes) y 41,8% (42 pacientes) para el urocultivo. De los 110 pacientes, 27,3% falleció mientras que 72,7% no falleció durante el periodo de hospitalización. Un 22,7% de la totalidad de pacientes presentó disfunción multiorgánica; mientras que el tipo de germen aislado en los cultivos fue en un 74,5% para bacilo gram negativo fermentador y 25,5% para bacilo gram negativo no fermentador.

TABLA N°6: Análisis bivariado de mortalidad

VARIABLE	MORTALIDAD		TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
	SI	NO			
RESISTENCIA					
SI	21(38,2 %)	34 (61,8%)	55	0,033	2,33 (1,06-5,09)
NO	9 (16,4 %)	46 (83,6%)	55		
SEXO					
FEMENINO	19(29,9%)	45(70,3%)	65	0,567	1,24 (0,59-2,60)
MASCULINO	11(23,9%)	35(76,1%)	46		
EDAD					
> O = 60 AÑOS	23(37,7%)	38(62,3%)	61	0,025	2,63 (1,13-6,15)
< 60 AÑOS	7 (14,3%)	42 (85,7 %)	49		
CULTIVO					
HEMOCULTIVO	28(43,7%)	36(56,3%)	64	0,002	10,06 (2,39-42,23)
UROCULTIVO	2(4,4%)	44(95,6%)	46		
TIPO DE GERMEN					
BGN FERMENTADOR	16(19,5%)	66(80,5%)	82	0,010	2,56 (1,25-5,25)
BGN NO FERMENTADOR	14(50 %)	14 (50%)	28		

En la tabla n°6 se observa el análisis bivariado en relación a la variable de mortalidad. La resistencia a carbapenemes tuvo una asociación significativa ($p=0,03$); encontrándose que los cultivos resistentes a carbapenemes aumentan en 2,33 veces el riesgo de mortalidad ($RR = 2,33$ $IC_{95\%}: 1,06-5,09$). La edad mayor o igual a 60 años aumentó en 2,63 veces el riesgo de mortalidad, siendo significativamente estadístico, $p=0,025$ ($RR=2,63$ $IC_{95\%}:1,13-6,15$). El resultado de un hemocultivo positivo a un bacilo gram negativo aumentó en 10 veces el riesgo de mortalidad, siendo significativamente estadístico, $p=0,002$ ($RR =10,06$ $IC_{95\%}: 2,39-42,23$). El aislamiento de un germen bacilo gram negativo no fermentador aumentó en 2,65 veces el riesgo de mortalidad, siendo significativamente estadístico, $p=0,010$ ($RR=2,56$ $IC_{95\%}:1,25-5,25$).

El sexo aumentó el riesgo de mortalidad en 1,24 veces a diferencia del sexo masculino; sin embargo, esta asociación no es significativamente estadística, $p=0,567$. $RR=1,24$ $IC_{95\%}:0,59-2,60$.

TABLA N°7: Análisis bivariado de disfunción multiorgánica

VARIABLE	DMO	SIN DMO	TOTAL	VALOR p	RR (IC 95 %)
RESISTENCIA					
SI	20(36,4 %)	35 (63,6%)	55	0,006	4 (1,50-10,65)
NO	5(9,1 %)	50(90,9%)	55		
SEXO					
FEMENINO	20(31,3%)	44(68,7%)	64	0,035	2,87(1,07-7,66)
MASCULINO	11(23,9%)	35(76,1%)	46		
EDAD					
> O = 60 AÑOS	18(29,5%)	43(70,5%)	61	0.103	2,06(0,86-4,94)
< 60 AÑOS	7(14,3%)	42 (85,7%)	49		
CULTIVO					
HEMOCULTIVO	23(35,9%)	41(64,1%)	64	0,004	8,26(1,94-35,05)
UROCULTIVO	2(4,4%)	44(95,6%)	46		
TIPO DE GERMEN					
BGN FERMENTADOR	12(14,6%)	70(85,4%)	82	0,004	3,17(1,44-6,95)
BGN NO FERMENTADOR	13(46,4 %)	15 (53,6%)	28		

En la tabla n°7 se observa el análisis bivariado en relación a la variable de disfunción multiorgánica. La resistencia a carbapenemes aumenta en 4 veces el riesgo de disfunción multiorgánica, siendo significativamente estadístico=0,006 (RR=4, IC=95%, 1,50 – 10,65). El sexo femenino incrementó el riesgo de disfunción multiorgánica en 2,06 veces, siendo significativamente estadístico, p=0,035 (RR = 2,87, IC = 95%, 1,07 – 7,66). El resultado de un hemocultivo positivo a un bacilo gram negativo incrementó en 8,26 veces el riesgo de disfunción multiorgánica, siendo significativamente estadística, p=004 (RR = 8,26, IC = 95%, 1,94 – 35,05). Los bacilos gram negativos no fermentadores aumentaron en 3,17 veces el riesgo de disfunción multiorgánica, siendo significativamente estadística, p=0,004 (RR = 3,17, IC = 95%, 1,44 – 6,95).

La edad mayor a 60 años aumentó el riesgo de disfunción multiorgánica en 2,87 veces; sin embargo, no fue estadísticamente significativa. RR=2,06 IC95%:0,86-4,94.

TABLA N°8: Análisis multivariado de mortalidad

	Valor p	RRa (IC 95%)
Resistencia		
Si	0,033	2,33 (1,06 - 5,09)
No		
Cultivo		
Hemocultivo	0,002	10,06 (2,39 - 42,23)
Urocultivo		
Edad		
Edad > 60	0,025	2,63 (1,13 - 6,15)
Edad < 60		
Tipo de germen		
BGN no fermentador	0,010	2,56 (1,25 - 5,25)
BGN fermentador		

En el análisis multivariado para defunción se obtuvo una asociación significativa con las variables resistencia a carbapenemes con un valor $p=0,033$ y un riesgo relativo atribuible de 2,33 con un IC95% entre 1,06 - 5,09.

Para la asociación con hemocultivo se encontró un $p=0,002$ y un RRA 10,06 con un IC95% entre 2,39 - 42,23. La edad mayor a 60 años mostró asociación significativa con un valor $p=0,025$, un RRA de 2,63 con un IC95% entre 1,13-6,15. A su vez, el aislamiento del germen de tipo bacilo gram negativo de tipo no fermentador mostró una asociación significativa con un $P=0,01$ y un RRA 2,56 con un IC95% con un valor entre 1,25-5,25.

TABLA N°9: Análisis multivariado de disfunción multiorgánica

	Valor p	RRa (IC 95%)
Resistencia		
Si	0,006	4 (1,50-10,65)
No		
Cultivo		
Hemocultivo	0,004	8,26(1,94-35,05)
Urocultivo		
Tipo de germen		
BGN no fermentador	0,004	3,17(1,44-6,95)
BGN fermentador		
Sexo		
Femenino	0,035	2,87(1,07-7,66)
Masculino		

En el análisis multivariado en relación a la variable de disfunción multiorgánica se encontró que la variable de resistencia a carbapenemes mostraba asociación con un valor de $P=0,006$, un RRa de 4 con un IC95% entre 1,5 y 10,65. En relación, al hemocultivo se encontró un valor de $p=0,004$ con un RRa de 8,26 con un IC95% entre 1,44 y 6,95. El sexo mostró asociación con un $P=0,035$ y un RRa de 2,8 con un IC95% 1,07-7,66.

5.2 DISCUSIÓN

La resistencia antibiótica ha sido descrita como un factor de riesgo para mortalidad, esta asociación se encuentra ya desde hace mucho tiempo evidenciada en diversas publicaciones, principalmente estudios realizados en Europa y EEUU, por ejemplo, Víctor Rojo⁷ en su estudio de casos y controles de infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenem (Bacilo gram negativo fermentador) presentó una mortalidad de 25 % en el grupo de casos. En un estudio realizado en Ecuador por el autor Jorge Velez⁸ se encontró una mortalidad del 46% en el grupo de pacientes con resistencia a carbapenemes.

En nuestro estudio el porcentaje de mortalidad en pacientes con resistencia fue del 38,2%, cifra similar al de los reportes comentados anteriormente, aumentando en 2,33 veces el riesgo de mortalidad (RR=2,33, IC95%:1,06-5,09), siendo significativamente estadístico (p=0,033).

Cabe comentar que los pacientes con resistencia a carbapenem presentaban en la mayoría de casos comorbilidades, estancia hospitalaria programada que pudieron empeorar el pronóstico del paciente, con estancia hospitalaria prolongada y otros factores no estudiados en el presente estudio.

Se encontró asociación entre el aislamiento de bacilos gram negativo no fermentadores como un factor que incrementa la mortalidad. En un estudio realizado por Sabatier²⁴ en España donde se aislaron gérmenes en hemocultivos, las bacteriemias a nivel intrahospitalario causadas por estafilococo coagulasa negativo presentaba una mortalidad del 13%, los enterococos una mortalidad aproximada de 31%. Sin embargo, añade que la *E. Coli* se asocian a una menor mortalidad a diferencia de los gram positivos donde se asocian a casos de sepsis grave, shock séptico produciendo a su vez una mayor mortalidad y sostiene como conclusión que los bacilos gram negativos que estuvieron asociados a los cuadros más severos y por ende a una mayor mortalidad fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*.

En un artículo de revisión de Fariñas²⁹, sostiene que la tasa de mortalidad asociada a *A. baumannii* es de aproximadamente 52%, cabe resaltar que este germen suele ofrecer un patrón de multiresistencia y a su vez esta asociada a

brotos hospitalarios. La *Pseudomona aeruginosa*, a su vez, también está asociada a una alta morbimortalidad, principalmente en pacientes con factores de inmunodepresión. En un estudio sobre mortalidad y factores asociados a infecciones gram negativas se observó que el germen más aislado fue la *E. Coli* con un 42,1%, en segundo lugar, *Pseudomona Aeruginosa* con un 23,7%, en tercer lugar, *Klebsiella pneumoniae* con un 19,5% y por último *Acinetobacter baumannii* con un 6,9%. Sin embargo, no encontró asociación entre el tipo de bacteria aislada con la mortalidad.

En nuestro estudio los bacilos gram negativos incrementaban en 2,56 veces el riesgo de mortalidad (RR=2,56 IC95%:1,25-5,25), siendo estadísticamente significativo (p=0,010). Una explicación del porque los gérmenes gram negativos no fermentadores suelen asociarse a una mayor mortalidad es debido a que tienen escasos requerimientos nutricionales, sobreviven a condiciones adversas y tienen diversos mecanismos para generar resistencia a antibióticos convencionales.

Se encontró asociación entre un resultado positivo para hemocultivo con la variable mortalidad, esto se podría explicar ya que la presencia de bacteriemia indica la presencia del germen en el torrente sanguíneo con alto potencial de diseminación, estudios de revisión comentan que un porcentaje nada despreciable termina padeciendo de shock séptico si es que dicho germen tiene un perfil de multiresistencia, por ejemplo, resistencia a carbapenemes. El Pitt score, donde la presencia de bacteriemia representa un factor de riesgo para infección resistente a carbapenemes, empeorando así el pronóstico del paciente²⁸.

En nuestro estudio, el 43,7% de los hemocultivos con resultado positivo estuvo asociado a mortalidad; en cambio, el 4,4% de los urocultivos con resultado positivo se asoció a mortalidad. Se incrementó en 10,06 veces el riesgo de mortalidad ante un resultado de hemocultivo positivo (RR=10,06 IC95%: 2,39 - 42,23), siendo significativamente estadístico (p=0,002).

Se encontró asociación entre la resistencia a carbapenemes y disfunción multiorgánica, en un estudio realizado por Montufar F.²⁵ en Colombia, basado en *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas se obtuvo que el 38,5% (20

pacientes) cursaron con disfunción multiorgánica como complicación de la infección, cabe resaltar que en dicho estudio más del 50% de la población tenía comorbilidades (inmunosupresión, cirugías gastrointestinales, enfermedad hepática crónica o ser trasplantado, hospitalización previa en UCI). Por lo tanto, se habla de una población susceptible a descompensación ante una infección.

En un estudio, realizado por Vélez J.⁸ en Ecuador, llamado "enterobacterias productoras de carbapenemasas y factores de riesgo de mortalidad" en donde sostiene que un shock séptico o disfunción multiorgánica representó el mayor impacto de riesgo para mortalidad, la resistencia asociada a choque séptico o disfunción multiorgánica representó un OR=2,18, IC95% entre 1,8 - 5,9 y un p=0,001 mostrando ser significativamente estadístico.

En nuestro estudio, el 36,4% de los pacientes con cultivo con resistencia a carbapenemes cursó con disfunción multiorgánica a diferencia de los cultivos sensibles a carbapenemes que se asociaron tan solo en un 9,1%.

En relación a las características epidemiológicas, se encontró una prevalencia de 58,2% del sexo femenino, además de una edad media de 59 años en la población estudiada.

Se encontró asociación entre la edad mayor a 60 años con defunción; esto concuerda con un estudio en EEUU donde sostiene que los pacientes de mayor edad tienen un mayor riesgo para la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas y, a su vez, un peor pronóstico para el paciente³⁰.

En un estudio en Colombia, la edad media de pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes fue de 66 años con una supervivencia a 5 años (según escala de Charlson) del 18%.¹⁰ Se explica porque a mayor edad suelen presentarse más comorbilidades, deficiencia del estado de inmunidad, menor tolerancia ante infecciones en el peor de los casos intrahospitalarias y mayor tendencia a padecer disfunción multiorgánica y fallecimiento.

En relación, al predominio según el sexo como factor de mal pronóstico para defunción o disfunción multiorgánica es variable, estudios en la mayoría no evidencian que sea un factor de riesgo para mortalidad, no se encontró una asociación significativamente estadística⁶. A diferencia del estudio de Guano Toaquiza³¹ en Ecuador, donde predominaba el sexo masculino (68%) afectando predominantemente al grupo de edad adulta seguida de los adultos mayores asociado a un peor pronóstico.

En nuestro estudio. hubo una asociación significativa entre el sexo femenino y disfunción multiorgánica, además hubo una mayor prevalencia del sexo femenino en total; un 36,4% a dicha complicación. Además, se encontró asociación entre el hemocultivo positivo y la disfunción multiorgánica; siendo el 35% de los casos con hemocultivo positivo asociado a dicha complicación, mientras que en los casos de urocultivos positivo solo el 4,4%. Esto se explica porque las bacteriemias pueden ser tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad generando en ambos casos una infección grave, en el caso de las nosocomiales, la bacteriemia junto con las neumonías asociadas a dispositivos invasivos presentan una alta morbimortalidad, en el caso de las bacteriemias comunitarias, hasta un 30% de las bacteriemias en pacientes críticos, de este grupo el 70% se presentan asociada a complicaciones como sepsis grave, shock séptico o disfunción multiorgánica lo cual está asociado a una alta mortalidad²⁴.

En el estudio de Guevara C.³² donde se encontró que hubo una mayor prevalencia de urocultivos positivos asociados a infecciones urinarias (50 casos), a diferencia de los hemocultivos positivos asociado a una condición clínica (34 casos) donde ambos grupos tenían similar proporción de casos asociados a defunción o complicaciones. Sin embargo, no había una asociación significativamente estadística.

En nuestro estudio se encontró que la asociación entre el hemocultivo y la disfunción multiorgánica tuvo un $p=0,04$, con un $RRa=8,26$ con un $IC95\%$ (1,94 - 35,05). Mientras que para un hemocultivo positivo asociado a defunción se encontró un valor de $p=0,002$ con un $RRa=10,05$ a un $IC95\%$ (2,39 - 42-22), siendo en ambos casos estadísticamente significativo.

Se encontró asociación entre los bacilos gram negativos no fermentadores y la disfunción multiorgánica, en el estudio realizado por Guevara C.³², se encontró que los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron: en primer lugar *E. coli* (42,1%), en segundo lugar *P. aeruginosa* (23,7%) y en tercer lugar *K. pneumoniae* (19,5%). Se presentaron complicaciones asociadas a dicha infección como, por ejemplo, la falla orgánica múltiple en 51 pacientes con un OR=25,84, un valor de $p < 0,001$ con IC95% 11,33-58.93. En este estudio, no detallan con qué tipo de germen se presenciaron mayor número de complicaciones, incluyendo la disfunción multiorgánica.

En el estudio de Iñigo M.²³ refiere que los bacilos gram negativos generalmente presentan baja virulencia y las complicaciones que presentan por la infección de estas (dentro de ellas disfunción multiorgánica) está asociado a las diversas comorbilidades que pueden tener los pacientes.

Sabatier C.²⁴ por su parte analiza la bacteriemia en el paciente crítico; concluyendo que las bacteriemias son producidas por gram negativos en un 30-40% aproximadamente. Sin embargo, se asocian con un mayor porcentaje de complicaciones (sepsis grave, shock séptico o disfunción multiorgánica) a los gérmenes gram positivos.

En el presente estudio, se obtuvo la asociación entre los bacilos gram negativo no fermentador y disfunción multiorgánica con un valor de $p = 0,004$, un RRa=3,17 y un IC 95 % (1,44 - 6,95).

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES:

- Las infecciones por bacterias resistentes a carbapenemes aumentan en 2,33 veces el riesgo de mortalidad.
- El grupo de bacterias de tipo bacilo gram negativo no fermentador mostró aumentar en 2,56 veces el riesgo de mortalidad.
- El resultado de un hemocultivo positivo incrementó en 10 veces el riesgo de mortalidad.
- La resistencia a carbapenemes aumentó en 4 veces el riesgo de disfunción multiorgánica.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda hacer más estudios con respecto a infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes como factor de riesgo de morbimortalidad. Principalmente con el fin de concientizar en el personal de salud la importancia de evitar acciones que generen un mayor número de afectados con este tipo de resistencia antibiótica.
- Se recomienda realizar estudios en diversos nosocomios del país para así poder obtener una visión general sobre el perfil de resistencia antibiótica a carbapenemes y establecer un protocolo estandarizado sobre su control y manejo.
- Se recomienda implementar en todos los nosocomios de referencia, una unidad de vigilancia sanitaria para así poder realizar un monitoreo sobre nuevos pacientes con infecciones resistentes a carbapenemes y así emitir periódicamente un informe para tener conocimiento, ya que mucha información de este tipo queda archivada sin ser de conocimiento por el personal de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha C, Nathanael D, Simons M. Resistencia emergente a los antibióticos; una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Perú Med Salud Publica* .2015;32(1):139-145
2. Organización Mundial de la Salud. -Nota descriptiva. Resistencia a los antimicrobianos. Septiembre de 2016.
3. Winokur P,Canton R,Casellas J,Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype of isolates from Europe the Americas and the Western Pacific Region. *Low. Clin Infect Dis*. 2001;32(2):94-105.
4. Ministerio de Salud. Enterobacterias resistentes a carbapenemes, un desafío para la atención hospitalaria. *Bol epid*.2014;23(34):1-2.
5. Instituto de evaluación de tecnología en salud e investigación-Essalud.Perfil microbiológico y de sensibilidad a los antibióticos en dos hospitales de alta complejidad del seguro social de salud del Perú. *RRI*.2018.4(4):4-5.
6. Oliveros A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenemes. Un estudio transversal. *Rev Infectio* .2015;19(2): 60-66.
7. Rojo V, Vásquez P, Reyes S. Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31(5):427–434.
8. Vélez J, Gregory Celis, et al. Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas, 2014, *Rev Fac Cien Med (Quito)*, 2014 ; 39(1) :60-68.
9. Stefan E. Richter et al. Risk factor for development of Carbapenem resistance among gram-negative rods Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America. 2019;6(3):25-27.
10. Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, Ovalle A. “Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel Bogotá, D.C. *Revista Cuarzo*,2018;24(2):13-19.
11. Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Med Hosp Infant-México*.2006;63:291-296.

12. Yábar M, Curi B, Torres C, Calderón R, Riveros M, Ochoa T. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):660-665.
13. Milagros N. et al. Multirresistencia y factores asociados a presencia de betalactamasas en infecciones urinarias realizado en el hospital Cayetano Heredia, [dissertation] Perú. 2013. 80p.
14. Perea L. Clasificación y estructura bacteriana. Ed. Morales Gruis Gómez T. *Bacteriología basada en problemas*, México: El Manual Moderno. 2014;2(2):23-30.
15. Rodríguez P, Arenas R. Hans Christian Gram y su tinción. *Rev Dermatología Médica y Quirúrgica*. 2018;16(2):166-167.
16. Mollinedo M. Villalobos C. Bacterias gram negativas. *Rev. Actualización Clínica*. México. 2014. 49:2609-2611.
17. Tovar K. Gérmenes gram negativos. En: Abraham Ali Munive. Arango A. et al, editores. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Vol1 ed Colombia: Distribuna, 2013. p.53-57.
18. Algorta G, Schelotto. Principales grupos de bacilos gram negativos no exigentes. *Bach y virología médica*. 2015. 36(2):316-320.
19. Pérez B. Gonzales F. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: Agentes etiológicos de infecciones asociadas a la atención sanitaria. México. *CCM*. 2017;4:1197-1198.
20. Gómez. E. García-Vázquez, a. Hernández-torres. "los betalactámicos en la práctica médica" 2015, *Rev Esp quimioter* 2015;28(1): 1-9.
21. Monge, Karla Marcela Moreno. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Rev. Med. Costa Rica Centroamérica*. 2013, 6(8):599-605.
22. Tafur J, Torres Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas, 2015. 3(10):10-15
23. Iñigo M, Del Pozo J. Infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* Y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Medicine*. 2018;12(50):2931-35.
24. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2015;33(7):336-345.

25. Montúfar F, et al. Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Rev Infectio*,2016;20(1):17-24.
26. Arenal L. Síndrome de disfunción multiorgánica; análisis de morbilidad o mortalidad, evaluación funcional a largo plazo. [pregrado]. Universidad Complutense de Madrid.2012.
27. Rodríguez J. Lesión endotelial en la disfunción multiorgánica de la sepsis grave. [Tesis doctorado] Universidad Autónoma de Barcelona. 2015.p261.
28. Méndez Y. Barrera M. Fisiopatología de la sepsis por bacterias gram negativas: bases moleculares. *Rev Fundación Universitaria*. España. 2015; 21(2):92-96
29. Fariñas M, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gram negativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2013;31(6):402-409.
30. Paño J, Serrano S, Ramos J, Pintado V. Infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas: factores de riesgo, características clínicas y pronóstico. *Enferm, Infec.Microbiol Clin*.2014;32(4),41-48.
31. Guano A. Infección nosocomial: Prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en aislamientos microbiológicos y su resistencia a los Carbapenémicos en pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo Julio - diciembre 2016. [Pregrado]. Universidad Central del Ecuador .2017.
32. Guevara C. Mortalidad y factores asociados a infecciones por bacterias gram negativas productoras de beta lactamasas de espectro extendido en pacientes del centenario hospital Miguel Hidalgo [Postgrado]. Universidad Autónoma de Aguas Calientes-México.2017.

**ANEXO A:
ANEXO N°A.1. MATRIZ DE CONSISTENCIA**

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIONES DE ESTUDIO Y MUESTRA	TECNICAS E INSTRUMENTO	PLAN DE ANALISIS DE DATOS
¿Cómo las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018?	Analizar si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes son un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018.	La infección bacteriana resistente a carbapenemes es un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el hospital Almenara.	<p>Variables Independientes</p> <ul style="list-style-type: none"> RESISTENCIA A CARBAPENEMES EDAD SEXO TIPO DE CULTIVO TIPO DE GÉRMEN GRAN NEGATIVO <p>Variables dependientes</p> <ul style="list-style-type: none"> MORTALIDAD DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA 	Estudio de tipo observacional, analítico, cohorte retrospectiva, para determinar si la infección bacteriana resistente a carbapenemes es un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa del hospital Guillermo Almenara en el periodo enero-diciembre 2018	La población del estudio estará constituida por los pacientes con infección bacteriana resistente a carbapenemes. La muestra será de 110 pacientes divididos en 2 grupos :expuestos(resistencia a carbapenemes) y no expuestos (sensibles a carbapenemes)	Se tomarán los datos según la ficha de recolección de datos a partir de historias clínicas	Se creará una base de datos de las fichas de recolección y posteriormente el análisis por el programa SPSS STATISTICS 22 Y STATA.

ANEXO N°A.2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
SERVICIO:		
N°		
1-Resistencia a carbapenem:	SI ()	No ()
2-Edad :		
3-Sexo :	Masculino ()	Femenino ()
4-Defunción :	Si ()	No ()
5-Disfunción multiorgànica :	Si ()	No ()
6-Especie de germen gram negativo :	Cocos G- ()	BGN fermentador ()
	BGN no fermentador ()	
7-Tipo de muestra de cultivo :	Orina ()	Hemocultivo ()

Anexo N°A.3: Presupuesto

MATERIALES	CANTIDADES	COSTO
Viáticos	refrigerios	S/. 40
Prueba de instrumentos	1 impresión	S/. 2
Impresión de instrumentos	100 impresiones	S/. 10
Materiales de escritorios	varios	S/. 30
Solicitud de la URP	1	\$/ . 10
Reproducción de informe	2	S/. 60
Anillados	2	S/. 10
Imprevistos	varios	S/. 40
Total		S/. 202

Anexo N°A.4: Cronograma de actividades

	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Fase de Validación del protocolo							
Fase de ejecución							
Informe final del trabajo							

ANEXO N°B.1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL ALMENARA DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE DEL 2018", que presenta el Sr. DIEGO ELMER RIVERA FERNANDEZ, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Edwin Castillo Velarde
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Johnny A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

2 de Mayo del 2019

ANEXO N°B.2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

Carta de compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente, acepto el compromiso para desempeñarme como Asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr Diego Elmer Rivera Fernandez de acuerdo a los siguientes principios;

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como el Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos

Lima, 24 de Abril de 2019

Dr Edwin Castillo Velarde
ASESOR

**ANEXO N°B 3: CARTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS,
FIRMADO POR EL SECRETARIO ACADÉMICO**



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD



Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°1702-2019-FMH-D

Lima, 06 de mayo de 2019

Señor
DIEGO ELMER RIVERA FERNANDEZ
Presente.-

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL ALMENARA DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE 2018." presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 02 de mayo de 2019.

Por lo tanto queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,



Menandro
Dr. Menandro Ortíz Pretel
Secretario Académico

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco - Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú Anexos: 6010
E-mail: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina Telefax: 708-0106

ANEXO N° B.4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA



"Año de La Lucha Contra la Corrupción y la Impunidad"

CARTA N° 5729 GRPA-ESSALUD-2019

Lima, 04 OCT. 2019

Investigador Principal
DIEGO ELMER RIVERA FERNÁNDEZ
Interno de Medicina
Universidad Ricardo Palma

Co-investigador Responsable:
Dr. EDWIN ROLANDO CASTILLO VELARDE
Servicio de Nefrología - HNGAI
Red Prestacional Almenara - EsSalud
Presente. --

Asunto: Autorización de proyecto de investigación observacional

Referencia: CARTA N° 3321 OlyD-GRPA-ESSALUD-2019

De mi consideración:



Mediante la presente me dirijo a usted en atención al documento de la referencia en el cual usted solicita la autorización para desarrollar el **Protocolo de Investigación observacional N° 53-2019 "Infecciones bacterianas resistentes a Carbapenemes como factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el Hospital Almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018"**

Al respecto, habiendo el mencionado proyecto de investigación sido evaluado y revisado como aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación Red Prestacional Almenara, los cuales velan por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, incluyendo las Buenas Prácticas Clínicas, los principios de protección de los sujetos de investigación contenidos en la Declaración de Helsinki, y de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V,1 "Directiva que regula el desarrollo de la investigación en Salud" y habiendo cumplido con presentar la documentación correspondiente, incluido el documento de aprobación del comité respectivo y el proyecto de investigación observacional, esta Gerencia **AUTORIZA** la realización del protocolo de investigación observacional señalado.

Sin otro particular, quedo a usted.

Muy, atentamente.

RED PRESTACIONAL ALMENARA
Dr. JORGE L. ALVARADO CASTAÑEDA
GERENTE
ESSALUD

JAC/JDQL/ecf
NIT: 753-2019-1217

www.essalud.gob.pe

Av. Grau 800
La Victoria
Lima 13, Perú
T. 3242983

ANEXO N° B.5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos

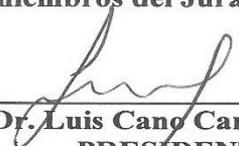
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL ALMENARA DURANTE EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018", que presenta: **Diego Elmer Rivera Fernandez** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:



Dr. Luis Cano Cardenas.
PRESIDENTE



Dr. Gino Patrón Ordoñez
MIEMBRO



Dr. Jhony De La Cruz Vargas
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis



Dr. Edwin Rolando-Castillo Velarde
Asesor de Tesis

Lima, 10 de Febrero de 2020

ANEXO N°B.6: INFORME DEL ÍNDICE DE SIMILITUD TURNITIN

"INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL ALMENARA DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE DEL 2018"

ORIGINALITY REPORT

21%	16%	3%	16%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.urp.edu.pe Internet Source	3%
2	Submitted to Universidad Ricardo Palma Student Paper	2%
3	creativecommons.org Internet Source	1%
4	dspace.ucuenca.edu.ec Internet Source	1%
5	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Student Paper	1%
6	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca Student Paper	1%
7	Submitted to Universidad San Francisco de Quito Student Paper	1%

ANEXO N° B.7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

V CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

DIEGO ELMER RIVERA FERNANDEZ

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses marzo, abril, mayo, junio y julio del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

**“INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES A
CARBAPENEMES COMO FACTOR DE RIESGO DE RIESGO
DE MORBIMORTALIDAD INFECCIOSA EN EL HOSPITAL
ALMENARA DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE
2018”**

Se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por **06 conferencias académicas** para el Bachillerato, que considerándosele apto para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° del Reglamento vigente de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018

Lima, 11 de julio del 2019



Dr. Jhon De La Cruz Vargas
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alarista-Gutiérrez Vda. de Bambarén
Decana