

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



***FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL
NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 – 2020***

PRESENTADO POR LA BACHILLER:
MILUSKA FIORELLA LEÓN DE LA CRUZ

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS
VIRTUAL PARA**

OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA CIRUJANA

DIRECTOR

Jhony A. De La Cruz Vargas, PH.D., MCR, MD

ASESOR:

Dante Manuel Quiñones Laveriano, MD

LIMA - PERÚ

2021

DATOS GENERALES

Título del Proyecto:

Factores de riesgo asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2018 – 2020.

Autor:

León de la Cruz Miluska Fiorella

Asesor:

Dante Manuel Quiñones Laveriano, MD

Director de Tesis:

Jhony A. De La Cruz Vargas, PhD, MCR, MD

Diseño General del Estudio:

Estudio es de tipo observacional, analítico, retrospectivo tipo casos y controles.

Departamento y Sección Académica:

Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero”, Universidad Ricardo Palma.

Lima, Perú.

Lugar de Ejecución:

Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC).

AGRADECIMIENTOS

“No niegues la ayuda a quien la necesite, siempre que esté en tus manos darla”. Proverbios 3:27.

Agradezco a Dios, por ser mi fortaleza, por guiarme y encaminarme durante todo este proceso de constante aprendizaje de esta hermosa y digna profesión.

A mi amada madre Norma, quien fue mi ejemplo y que desde la gloria del Señor está presente en cada paso que doy. A mi amado padre Mario, agradecerle el apoyo incondicional y la confianza depositada en mi persona, ya que siempre me diste palabras de aliento cuando estuve a punto de rendirme. A mis hermanos Luis y Mijael, quienes sin darse cuenta me enseñaron a ser más fuerte.

A mi abuela Máxima, quien siempre estuvo presente en los momentos más difíciles y que ahora ya goza de la gloria del Señor. Así mismo, a mis abuelos Sixto y Emma, quienes siempre estuvieron alentándome a cumplir con mis objetivos y metas tal como les prometí al partir de mi ciudad natal.

A mi novio y mejor amigo Mark, quien siempre me motiva a ser perseverante con mis sueños y a ser mejor persona cada día.

A mis familiares, quienes estuvieron pendiente de mi proceso como estudiante de Medicina Humana. A mis amigos, por haberme brindado su hermosa y valiosa amistad, con los que pude de compartir de gratas experiencias y anécdotas las cuales llevare por siempre dentro de mi corazón.

Al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, por incentivarnos a realizar trabajos de investigación y por brindarnos las herramientas para poder culminar la ansiada tesis.

Al Dr. Jesús N. Chacaltana Huarcaya, coasesor de la sede hospitalaria, por el apoyo incondicional brindado y por ser pieza clave en la realización del presente trabajo de investigación.

Y en especial, agradezco a mi asesor Dr. Dante M. Quiñones Laveriano, por su tiempo, apoyo, paciencia, motivación y exigencia, durante todo el proceso de realización del presente trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A mis amados padres, Norma y Mario.

A mis hermanos, Luis y Mijael.

A mis abuelos, Máxima, Sixto y Emma.

A mi novio y mejor amigo, Mark.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en los años 2018 - 2020.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles; se usaron 180 historias clínicas de los pacientes hospitalizados con infección bacteriana, 90 con infección por bacterias multirresistentes fueron los casos y 90 con infección por bacterias no multirresistentes fueron los controles.

Resultados: Como resultado se encontraron asociaciones significativas para el sexo masculino OR: 4.29 IC 95% (2.19-8.39), la edad OR: 1.02 IC 95% (1.01-1.04), las áreas de cuidados críticos OR: 54.22 IC 95% (6.72-437.32), las áreas de hospitalización OR 6.77 IC 95% (3.38-13.57), Diabetes Mellitus OR: 2.06 IC 95% (1.06-4.00), Enfermedad Renal Crónica OR: 5.84 IC 95% (2.11-16.16), secuela neurológica OR: 4.53 IC 95% (1.74-11.80), Cáncer OR: 4.90 IC 95% (1.34-17.83), hospitalización previa OR: 4.56 IC 95% (1.86-11.20), cirugía previa OR: 4.86 IC 95% (1.73-13.6), uso previo de cefalosporinas OR: 12.57 IC 95% (2.84-55.62), uso previo de carbapenémicos OR: 8.68 IC 95% (1.06-70.93), uso previo de fluroquinolonas OR: 8.80 IC 95% (1.95-39.72), uso de sonda vesical OR: 10.72 IC 95% (4.65-24.71), uso de catéter venoso central OR: 25.43 IC 95% (3.33-194.12) y nutrición enteral OR: 5.38 IC 95% (2.09-13.90). Para el modelo multivariado fueron importantes tener Enfermedad Renal Crónica OR: 5.92 IC 95% (1.60-21.90), la hospitalización previa OR: 3.61 IC 95% (1.18-11.10) y la terapia antibiótica previa al evento OR 4.17 IC 95% (1.11-15.58).

Conclusión: La Enfermedad Renal Crónica, la hospitalización previa y la terapia antibiótica previa al evento son factores de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes.

Palabras clave: Multirresistencia bacteriana, factores de riesgo, uso previo de antibióticos.

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors associated with infection by multi-resistant bacteria at the Daniel Alcides Carrión National Hospital in the years 2018 - 2020.

Materials and methods: An observational, analytical, case-control study was carried out; 180 clinical records of hospitalized patients with bacterial infection were used, 90 with infection by multi-resistant bacteria were the cases and 90 with infection by non-multi-resistant bacteria were the controls.

Results: As a result, significant associations were found for male sex OR: 4.29 95% CI (2.19-8.39), age OR: 1.02 95% CI (1.01-1.04), critical care areas OR: 54.22 95% CI (6.72- 437.32), hospitalization areas OR 6.77 95% CI (3.38-13.57), Diabetes Mellitus OR: 2.06 95% CI (1.06-4.00), Chronic Kidney Disease OR: 5.84 95% CI (2.11-16.16), neurological sequela OR : 4.53 95% CI (1.74-11.80), Cancer OR: 4.90 95% CI (1.34-17.83), previous hospitalization OR: 4.56 95% CI (1.86-11.20), previous surgery OR: 4.86 95% CI (1.73-13.6)), previous use of cephalosporins OR: 12.57 CI 95% (2.84-55.62), previous use of carbapenems OR: 8.68 CI 95% (1.06-70.93), previous use of fluroquinolones OR: 8.80 CI 95% (1.95-39.72), use of urinary catheter OR: 10.72 95% CI (4.65-24.71), use of central venous catheter OR: 25.43 95% CI (3.33-194.12) and enteral nutrition OR: 5.38 95% CI (2.09-13.90). For the multivariate model, it was important to have Chronic Kidney Disease OR: 5.92 95% CI (1.60-21.90), prior hospitalization OR: 3.61 95% CI (1.18-11.10) and antibiotic therapy prior to the event OR 4.17 95% CI (1.11 -15.58).

Conclusion: Chronic Kidney Disease, prior hospitalization and antibiotic therapy prior to the event are risk factors for acquiring an infection by multidrug-resistant bacteria.

Key words: Bacterial multidrug-resistant, risk factors, previous use of antibiotics.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.1. Descripción de la realidad problemática:	11
1.2. Formulación del problema:	13
1.2.1. Pregunta General:	13
1.2.2. Preguntas Específicas:	13
1.3. Línea de investigación:	13
1.4. Justificación del estudio:	14
1.5. Objetivos:	15
1.5.1. Objetivo General:	15
1.5.2. Objetivos Específicos:	15
1.6. Delimitación:	15
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	16
2.1. Antecedentes de la investigación:	16
2.1.1. Internacional:	16
2.1.2. Nacional:	21
2.2. Bases teóricas:	25
2.2.1. Antibióticos betalactámicos:	25
2.2.2. Betalactamasas:	30
2.3. Definición de conceptos operacionales:	45
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	48
3.1. Hipótesis:	48
3.2. Variables principales de investigación:	48
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	51
4.1. Tipo y diseño de estudio:	51
4.2. Población:	51
4.3. Muestra:	52
4.3.1. Tamaño muestral:	52
4.3.2. Tipo y técnica de muestreo:	54
4.3.3. Criterios de selección de la muestra:	54
4.4. Operacionalización de variables:	54
4.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	55

4.6. Recolección de datos:	55
4.7. Procesamiento de datos y plan de análisis:	56
4.8. Aspectos éticos de la investigación:	56
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
5.1. Resultados:	57
5.2. Discusión de resultados:	75
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	82
6.1. Conclusiones:	82
6.2. Recomendaciones:	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	85
ANEXOS:	98
ANEXO 1: Acta de aprobación del proyecto de tesis.	98
ANEXO 2: Carta de compromiso del asesor de tesis.	99
ANEXO 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis, firmado por la secretaría académica.	100
ANEXO 4: Carta de aceptación de ejecución de la tesis por la sede hospitalaria con aprobación por el comité de ética en investigación.	101
ANEXO 5: Acta de aprobación del borrador de tesis.	102
ANEXO 6: Reporte de originalidad del turnitin.	103
ANEXO 7: Certificado de asistencia al curso taller.	104
ANEXO 8: Matriz de consistencia.	105
ANEXO 9: Operacionalización de variables.	107
ANEXO 10: Instrumento de recolección de datos.	114
ANEXO 11: Base de datos.	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura n°1: Diagrama de flujo de la población de estudio. _____ 53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla n°1: Comparación entre los grupos de estudio. _____ 57

Tabla n°2: Frecuencias y porcentajes del tipo de multirresistencia. _____ 59

Tabla n°3: Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y el aislamiento de una bacteria multirresistente. _____ 60

Tabla n°4: Tipo de infección y el aislamiento de una bacteria multirresistente. 61

Tabla n°5: Características sociodemográficas como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. _____ 63

Tabla n°6: Servicio de atención como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. _____ 64

Tabla n°7: Antecedentes clínicos como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. _____ 65

Tabla n°8: Terapia antibiótica previa al evento como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. _____ 68

Tabla n°9: Dispositivos médicos como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. _____ 70

Tabla n°10: Variables significativas en el modelo multivariado. _____ 72

Tabla n°11: Potencia estadística de las variables estudiadas. _____ 73

INTRODUCCIÓN

Hace una década, la carga global de resistencia antimicrobiana sigue vigente y es considerada como un grave problema de salud pública.

Los centros hospitalarios siguen reportando cepas bacterianas que son capaces de expresar diferentes tipos de resistencia, el cual confiere resistencia a múltiples familias de antibióticos lo que limita las opciones terapéuticas, este fenómeno es conocido como multirresistencia.

Se ha descrito que las infecciones por bacterias multirresistentes aumentan los índices de morbilidad y prolongan la estancia hospitalaria imponiendo así mayores costos a los sistemas de salud a nivel mundial.

Los ambientes hospitalarios se han convertido en escenarios idóneos para el desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes, debido al uso constante de antibióticos y la alta frecuencia del uso de catéteres que serían las puertas de entrada hacia órganos y sitios vitales del cuerpo. El empleo y mantenimiento de estos catéteres requiere un constante contacto con el personal de salud, ya que atienden a varios pacientes simultáneamente cuyas manos pueden servir como vectores para la transferencia de dichas bacterias. Los entornos contaminados y los equipos compartidos pueden ser reservorios y/o vectores que contribuyen con la adquisición de dichas bacterias. Las áreas críticas albergan a pacientes que presentan mayor comorbilidad y trastornos fisiológicos agudos más graves, por lo tanto, se encuentran relativamente inmunosuprimidos convirtiéndose en blancos ideales para el desarrollo de infección por bacterias multirresistentes. Sin embargo, se han reportado también cepas multirresistentes en infecciones adquiridas en la comunidad que cada vez son más frecuentes.

Se han descrito factores de riesgo generales asociados al desarrollo de infección por bacterias multirresistentes, el más asociado es el uso previo de antibióticos, la inmunosupresión, la hospitalización previa, la cirugía previa y días de estancia hospitalaria.

Por lo expuesto, es necesario conocer los factores de riesgo asociados para el control de la transmisión de estas cepas bacterianas multirresistentes.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Descripción de la realidad problemática:

La multirresistencia bacteriana a nivel mundial, se ha convertido en una de las amenazas para la salud pública, su aparición y propagación producen una mayor morbilidad, mortalidad, prolongan la estancia hospitalaria y limitan las opciones terapéuticas imponiendo mayores costos a los sistemas de salud ⁽²⁾. Como efectos adversos de la infección, la resistencia a los antimicrobianos son una preocupación creciente en los ambientes hospitalarios de todo el mundo ⁽¹⁾. El impacto de las infecciones por bacterias multirresistentes se puede determinar mediante el análisis de los resultados clínicos, de la mortalidad hospitalaria y la duración de la estancia hospitalaria ⁽¹⁾. Se ha reportado en diferentes estudios que las unidades de cuidados críticos son escenarios propicios para el desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes ⁽¹⁾. Esto puede deberse a que, en comparación con los pacientes de la población hospitalaria general, presentan mayor comorbilidad y trastornos fisiológicos agudos más graves y, por lo tanto, están se encuentran relativamente inmunosuprimidos. La alta frecuencia del uso de catéteres entre estos pacientes son puertas de entradas hacia órganos y sitios vitales del cuerpo. El uso y mantenimiento de estos catéteres requiere contacto frecuente con el personal de salud, que atienden simultáneamente a varios pacientes cuyas manos pueden servir como vectores para la transferencia de estos patógenos ⁽⁵⁰⁾. Los equipos compartidos y los entornos contaminados también pueden servir como reservorios y/o vectores que contribuyen a la adquisición de infecciones por bacterias multirresistentes en las unidades de cuidados intensivos ⁽³⁶⁾.

A nivel mundial existen estudios que reportan factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección por bacterias multirresistentes. En Arabia Saudita, en el año 2020, se encontró la pobreza y las privaciones materiales son factores de riesgo importantes para la aparición y transmisión de la resistencia a los antimicrobianos ⁽²⁾.

En Latinoamérica, Colombia, en el año 2015, se encontró que la hospitalización previa y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son factores de riesgo

independientes para adquirir infección por bacterias multirresistentes ⁽⁵⁾. En el año 2015, se encontró los factores de riesgo asociados a la IAAS por bacterias multirresistentes fueron estancia hospitalaria, uso previo de los betalactámicos y uso de ventilador mecánico.

En el Perú, en el 2020, se encontró que el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo asociado a la resistencia a los carbapenémicos en *Acinetobacter Baumannii* ⁽⁹⁾. En el año 2020, se encontró que la resistencia a los carbapenémicos incrementa el riesgo de mortalidad en 2,3 veces y la disfunción multiorgánica en 4 veces ⁽¹⁰⁾.

Por lo expuesto anteriormente, en el presente estudio buscará conocer y determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes en los pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, durante el periodo 2018 - 2020.

1.2. Formulación del problema:

1.2.1. Pregunta General:

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?

1.2.2. Preguntas Específicas:

- ¿Las características sociodemográficas son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?
- ¿El servicio de atención es un factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?
- ¿Los antecedentes clínicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?
- ¿La terapia antibiótica previa al evento es un factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?
- ¿El uso de dispositivos médicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?

1.3. Línea de investigación:

El presente trabajo de investigación pertenece a la línea de investigación de las Infecciones Intrahospitalarias, que es la prioridad número 8 según LA MATRIZ DE PRIORIDADES NACIONALES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2015-2021, que fue elaborada por el Instituto Nacional De Salud (INS).

1.4. Justificación del estudio:

Las infecciones por bacterias multirresistentes se han convertido en un grave problema de salud pública. El diagnóstico de una infección se basa en el cuadro clínico compatible y cultivo microbiológico, donde se aíslan bacterias que expresan diferentes tipos de resistencia, su aparición y propagación producen una mayor morbilidad, mortalidad, prolongan la estancia hospitalaria y limitan las opciones terapéuticas imponiendo mayores costos a los sistemas de salud.

A nivel mundial se han reportado numerosos estudios sobre este fenómeno; sin embargo, a nivel nacional existen muy pocos y en su mayoría no son actuales, a pesar de que este problema sigue vigente.

El presente trabajo de investigación se realizó por la necesidad de conocer y de determinar los posibles factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes, lo cual constituirá una fuente de información y una herramienta para la creación de nuevas estrategias de salud orientadas en la prevención, control y vigilancia epidemiológica; así mismo, para la creación e implementación de protocolos de antibioticoterapia específica para la toma de buenas decisiones terapéuticas y el uso racional de los antimicrobianos. Por lo que se espera disminuir la incidencia y propagación de este fenómeno, disminuir la morbilidad, la mortalidad y la prolongación de la estancia hospitalaria; y con ello, los costos de atención en salud.

1.5. Objetivos:

1.5.1. Objetivo General:

- Determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.

1.5.2. Objetivos Específicos:

- Determinar si las características sociodemográficas son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Determinar si el servicio de atención es un factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Determinar si los antecedentes clínicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Determinar si la terapia antibiótica previa al evento es un factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Determinar si el uso de dispositivos médicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

1.6. Delimitación:

En el presente estudio se incluyeron a los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020. Este es un hospital nacional de categoría de nivel III - 1, que se encuentra ubicado en la Av. Guardia Chalaca 2176, Bellavista. La presente investigación profundizo en los temas relacionados con las infecciones causadas por bacterias multirresistentes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación:

2.1.1. Internacional:

Siwakoti S., et al., en el año 2018, en Nepal, publicaron un estudio: **“Incidence and outcomes of multidrug-resistant gramnegative bacteria infections in intensive care unit from Nepal a prospective cohort study”**. Cuyo objetivo principal fue determinar la incidencia y el resultado clínico asociado de infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos en la unidad de cuidados intensivos de un centro de atención terciaria de Nepal. Con respecto a la metodología, se realizó un estudio de cohorte prospectiva entre pacientes adultos ingresados en la UCI, se dividió en un grupo de pacientes con infección por BGN MDR, con infección por BGN no MDR y sin infección. La identificación de BGN y su patrón de susceptibilidad antibiótica que se realizó con métodos microbiológicos estándar. Como resultado se encontró que la tasa de incidencia de infecciones por BGN MDR fue de 47 por 100 pacientes ingresados (64/137) con 128 episodios. La especie *Acinetobacter* (41%, 52/128) fue la más común seguida por *K. pneumoniae* (28%, 36/128) y *Pseudomonas spp* (21%, 27/128). Los pacientes con BGN MDR en comparación con las BGN no MDR tenían altas infecciones asociadas a la atención médica (95%, 61/64 versus 20%, 2/10; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue del 38% (24/64), 20% (2/10) y 10% (4/41) en el grupo multirresistente, no multirresistente y no infectado, respectivamente ($p = 0,007$). Los pacientes con infección resistente a múltiples fármacos tuvieron también una estancia más prolongada en la UCI y en el hospital; sin embargo, fue estadísticamente insignificante. Concluyendo que la incidencia de infecciones por BGN MDR fue notablemente alta en nuestra UCI y mostró una asociación significativa con las infecciones asociadas a la atención médica y la mortalidad hospitalaria.

Allel K., et al., en el año 2020, en Chile, publicaron un estudio titulado: **“Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008 - 2017)”**. Cuyo objetivo principal fue Identificar factores socioeconómicos asociados a la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en hospitales chilenos

(2008-2017). Con respecto a la metodología, se revisó la bibliografía científica acerca de los factores socioeconómicos relacionados con la aparición y el incremento de la resistencia a los antimicrobianos. Mediante la regresión con múltiples variables se examinaron los resultados de la bibliografía respecto a un conjunto de datos longitudinales sobre resistencia a los antimicrobianos de 41 hospitales privados y públicos importantes, así como una encuesta domiciliaria representativa a nivel nacional en Chile (2008-2017). Como resultado se encontró que según la evidencia de la revisión bibliográfica es indicativa de que la pobreza y la privación material suponen importantes factores de riesgo para la aparición y transmisión de la resistencia a los antimicrobianos. Este análisis ha indicado una tasa general de resistencia a los antimicrobianos de 32,5%, con las tasas más elevadas para *S. aureus* (40,6%) y las más bajas para *E. coli* (25,7%). Se muestra una asociación negativa mínima, aunque uniforme, entre los factores socioeconómicos (ingresos, educación y ocupación) y la resistencia general a los antimicrobianos en un análisis de variable única ($p < 0,01$) y análisis multifactoriales ($p < 0,01$), impulsadas por las bacterias *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistentes. Concluyendo que los factores socioeconómicos no relacionados con la atención de la salud y los entornos hospitalarios pueden afectar la aparición y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos.

Tian L., et al., en el año 2018, en China, publicaron un estudio titulado: **“Antimicrobial resistance of pathogens causing nosocomial bloodstream infection in Hubei Province, China, from 2014 to 2016: a multicenter retrospective study”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los principales patógenos que causan infecciones asociadas a los servicios de la salud (IAAS) y caracterizar su resistencia a los antimicrobianos. Con respecto a la metodología, se analizaron retrospectivamente los datos del Sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de China (CARSS) del 2014 al 2016. Como resultado se encontró que la *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae* fueron los patógenos más comunes responsables de la infección del torrente sanguíneo nosocomial. Los sujetos de 0 a 5 años y ≥ 40 años fueron los principales grupos demográficos en riesgo de infección por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *E. cloacae*, y mientras que los sujetos de 0 a 5 años fueron los principales grupos demográficos en riesgo de infección por *S. aureus*, *E. faecalis*,

E. faecium, *S. pneumoniae* y *S. maltophilia*. Las frecuencias de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefotaxima fueron 59,1% y 24,3%, respectivamente, y las frecuencias de aislamientos resistentes a ceftazidima fueron 42,9% y 27,2%, respectivamente. De 2014 a 2016, la frecuencia de *E. coli* positiva betalactamasas de espectro extendido (BLEE) disminuyó del 29,07 al 24,5%, y la frecuencia de *K. pneumoniae* BLEE positivas disminuyó del 18,64 al 12,33%. La frecuencia de *E. coli* resistente a carbapenémicos (CR) fue inferior al 0,5%, pero del 1 al 10% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron CR. Concluyendo que la aparición de *S. aureus* resistente a la meticilina y la expansión de la resistencia a las BLEE y las fluoroquinolonas entre las enterobacterias gramnegativas aumentaron la gravedad de la RAM. Las cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas responsables de la BSI nosocomial aumentaron año tras año y se deben tomar medidas de control de infecciones eficaces para evitar que se propaguen.

Alabdullatif M., et al., en el año 2020, en Arabia Saudita, publicaron un estudio titulado: **“Three Years of Evaluation to Determine Reduction of Antibiotic Resistance in Gram Negative Bacteria by the Saudi National Action Plan”**. Con respecto a la metodología, es un estudio retrospectivo incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de infección bacteriana gramnegativo desde enero de 2017 a diciembre de 2019. La identificación de cepas bacterianas se realizó mediante tarjetas VITEK 2 ID-GNB, mientras que la AR, BLEE y MDR se determinaron mediante AST número de 12 tarjetas, ambas utilizadas según las recomendaciones del fabricante. Las tarjetas se cargaron en un sistema VITEK 2 para su examen. Como resultado se encontró que Se recolectaron un total de 4760 bacterias gramnegativas aisladas. El organismo más aislado fue *E. coli*, con 2585/4760 (54,30%) cepas, y el menor fue *Providencia stuartii*, con 55/4760 (1,16%) cepas. Un total de 1328/4760 (27,90%) aislados clínicos fueron positivos para BLEE y 851/4760 (17,88%) poseían MDR. *E. coli* también fue la más frecuentemente aislada por tener actividad BLEE y MDR, con 772/1328 (58,13%) y 292/851 (34,31%) aislados, respectivamente. Entre el 2017 y el 2019, las tasas de BLEE y MDR se redujeron significativamente ($p < 0.05$) para la mayoría de las bacterias, excepto para *Salmonella*. especies, que mostraron mayor resistencia a los antibióticos.

Concluyendo que nuestros hallazgos revelaron que las tasas de RA, BLEE y MDR se redujeron con el tiempo, lo que sugiere que el SNAP es eficaz para superar el riesgo de resistencia antibiótica.

Saldarriaga E., et al., en el año 2015, en Colombia, publicaron un estudio titulado: **“Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los factores clínicos asociados a infección por bacterias multirresistentes en un hospital de alta complejidad. Con respecto a la metodología, fue un estudio observacional, analítico, retrospectivo tipo casos y controles (1 a 1); la muestra total fue de 268 pacientes, de los cuales 134 con infecciones por bacterias multirresistentes que fueron los casos y 134 con infección por bacterias no multirresistentes que fueron los controles. Como resultado se encontró que hay asociación significativa para trasplante OR: 2.88 IC 95% (1.28-6.48), inmunosupresión medicamentosa OR: 2.58 IC 95% (1.14-5.87), hospitalización OR: 1.73 IC 95% (1.05-2.86) o cirugía OR: 1.78 IC 95% (1.09-2.88) en los 3 meses previos a la infección, diálisis OR: 3.53 IC 95% (1,36-9,13), catéter venoso central OR: 2.16 IC 95% (1.13-4.12), nutrición parenteral OR: 2.06 IC 95% (1,82-2,34) y la terapia antibiótica en las 48 horas previas a la infección OR: 1.86 IC 95% (1.05-3.28). En el modelo multivariado fueron importantes el tener EPOC OR: 3.07 IC 95% (1.20-7.82) y la hospitalización previa OR: 1.83 IC 95% (1.03-3.28). Concluyendo que el tener EPOC y la hospitalización previa son factores de riesgo independientes para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Londoño J., et al., en el año 2016, en Colombia, publicaron un estudio titulado: **“Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011 - 2014”**. Cuyo objetivo principal fue establecer los factores de riesgo clínicos relacionados con IAAS por bacterias multirresistentes en una institución clínica de Medellín, entre los años 2011 y 2014. Con respecto a la metodología, fue un estudio observacional, analítico, retrospectivo tipo casos y controles (1 a 3); la muestra total fue de 200 pacientes, de los cuales 50 con IAAS por bacterias resistentes que fueron los casos que es el total de casos de la institución, y 150 con IAAS por bacterias sensibles por muestreo estratificado. La información se obtuvo de los registros

del sistema de vigilancia epidemiológica, las historias clínicas y el laboratorio. Como resultado se encontró que las ISO y las ITU fueron las más frecuentes; las bacterias con mayor resistencia fueron *P. aeruginosa*, seguida por *S. aureus* y las enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*). Se encontró que hay asociación significativa para la Hipertensión arterial OR: 2.07 IC 95% (1.08-3.98), Enfermedad crónica OR: 2.26 IC 95% ((1.17-4.38), estancia en UCI OR: 3.37 IC 95% (1.71-6.65), días en UCI ≥ 6 días OR: 5.67 IC 95% (2.76-11.67), estancia hospitalaria ≥ 6 días OR: 6.30 IC 95% (2.66-14.92), sonda vesical ≥ 7 días OR: 7.15 IC 95% (3.53-14.50), ventilador mecánico ≥ 5 días OR: 11.66 IC 95% (5.10-26.68), catéter central ≥ 7 días OR: 5.80 (2.89-11.64), el uso de betalactámicos OR: 37.47 IC 95% (5.04-278.55), el uso de quinolonas OR: 3.38 IC 95% (1.20-9.55) y el uso de macrólidos OR: 5.524 IC 95% (1.71-9.55). En el análisis multivariado, se encontraron como factores de riesgo la estancia hospitalaria ≥ 6 días OR: 3.01 IC 95% (1.14-7.94), el uso previo de betalactámicos OR: 22.54 IC 95% (2.95-171.75) y la conexión a VM por más de 5 días OR: 4.59 IC 95% IC: (1.83-11.49). Concluyendo que los factores de riesgo encontrados son similares a los de la literatura internacional, excepto la edad.

Asimbaya D., en el año 2016, en Ecuador, publicaron un estudio titulado: **“Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital de Especialidad de las Fuerzas Armadas N°1 en el periodo enero a septiembre 2015”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los factores clínicos asociados a la multirresistencia bacteriana en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1. Con respecto a la metodología, es un estudio de tipo descriptivo, analítico; la muestra fue seleccionada por muestreo aleatorio simple que incluyó a 382 casos. Como resultado se encontró el 60.36% eran mujeres, el grupo etario más común fue de 70-78 años, según el tipo de muestra el 52.59% pertenece a muestras de orina. De los 382, se aislaron 254 bacterias representa el 100%, de los cuales el 47.24% fue *E. coli*, 16.93% *K. pneumoniae*, el 6.3% *S. aureus*, el 2.76% *P. aeruginosa* y el 26.77% otros. De los 382, se aislaron de 110 bacterias resistentes, en donde según el tipo de resistencia, el 79.09% BLEE, el 8.18% AmpC, el 5.45% KPC y el 7.27% SARM. Se evaluaron 110 casos que han sido expuestos a diferentes factores clínicos en donde el 40.91% son por el uso previo de antimicrobianos, el 21.82% son por antecedentes clínicos, el 20.91%

son por el uso de dispositivos médicos y el 16.36% son por una hospitalización prolongada. Concluyendo que el primer factor clínico asociado a multirresistencia bacteriana son el uso previo de antimicrobianos.

2.1.2. Nacional:

Vera V., et al., en el año 2016, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Factores predictivos de no efectividad a betalactámicos en pacientes hospitalizados por infección del tracto urinario en el Hospital Santa Rosa De Lima”**. Cuyo objetivo principal fue determinar cuáles son los factores de riesgo predictivos para la no efectividad del uso de betalactámicos en pacientes hospitalizados por infección del tracto urinario. Con respecto a la metodología, es un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles; la muestra total fue de 280 pacientes con infección del tracto urinario, de los cuales 140 son pacientes que se les da un tratamiento y no existe respuesta y persiste la ITU (casos) y 140 son pacientes que se les da tratamiento existe respuesta y remite la ITU (controles). Como resultado se encontró asociaciones significativas para Diabetes Mellitus OR: 7.79 IC 95% (4.58-13.28), Enfermedad Renal Crónica OR: 24.06 IC 95% (12.04-48.08), Hospitalización previa OR: 3.93 (2.38-6.51). Concluyendo que los factores predictivos para la no efectividad a los betalactámicos son tener el antecedente de Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica y hospitalización previa.

Taco P., en el año 2020, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“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”**. Cuyo objetivo principal fue determinar la resistencia a carbapenémicos y factores asociados en los casos de infección por Acinetobacter baumannii en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna. Con respecto a la metodología, es un estudio de tipo observacional, transversal y analítico; la muestra total fue de 187 historias clínicas, de los cuáles 170 presentaron Acinetobacter baumannii resistente a los carbapenémicos y 17 Acinetobacter baumannii no resistente a los carbapenémicos. Como resultados se encontró que los factores asociados son la edad ($p=0.023$), el tratamiento antibiótico previo ($p=0.000$), la hospitalización previa ($p=0.000$), Diabetes Mellitus ($p=0.055$) e intubación

orotraqueal ($p=0.040$). En el análisis multivariado fueron importantes el tratamiento antibiótico previo RP: 1.61 IC 95% (1.13-2.31). Concluyendo que el tratamiento antibiótico previo es el factor asociado a infección por *Acinetobacter Baumannii* en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Rivera D., en el año 2020, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Infecciones bacterianas resistentes a carbapenems como factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el Hospital Almenara durante el periodo enero a diciembre del 2018”**. Cuyo objetivo principal fue analizar si las infecciones bacterianas resistentes a carbapenems son un factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa. Con respecto a la metodología, se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, cohorte retrospectiva; la muestra total fue de 110 pacientes, de los cuales 55 son expuestos (resistente a los carbapenems) y 55 no expuestos (sensibilidad a los carbapenems) siendo la variable dependiente y las variables dependientes fueron la mortalidad y la disfunción orgánica. Como resultados se encontró que la resistencia a carbapenems estuvo asociado a mortalidad RR: 2.33 IC 95% (1.06-5.09) y a disfunción multiorgánica RR:4 IC 95% (1.50-10.65). Concluyendo que los pacientes con resistencia a los carbapenémicos tienen un riesgo incrementado de mortalidad de 2.3 veces y de disfunción orgánica de 4 veces respectivamente.

Calle A., et al., en el año 2017, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los factores asociados al desarrollo de infecciones del tracto urinario causadas por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Con respecto a la metodología, es un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles realizado en el Hospital Cayetano Heredia (HNCH); la muestra total fue de 280 pacientes con urocultivo positivo a *E. coli*, de los cuales 150 fueron pacientes con urocultivo positivo para *E. coli* BLEE (casos) y 150 fueron pacientes con urocultivo positivo para *E. coli* no BLEE (controles). Como resultados se encontró que se encontró asociaciones significativas para sexo masculino OR: 5.13 IC 95% (2.37-11.07), edad mayor a 45 años OR: 2.65 IC 95% (1.61-4.38), hospitalización previa OR: 2.57, procedimiento urológico previo OR: 3.48, uso de

dispositivo urológico OR: 4.72. En el análisis multivariado fueron importantes la edad 45 años, el sexo masculino y la hospitalización previa. Concluyendo que el sexo masculino, la edad mayor a 45 años y la hospitalización previa son factores asociados a infecciones urinarias por E. coli BLEE en dicha población.

Arista N., en el año 2017, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en infecciones urinarias con urocultivo positivo en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (abril – junio del 2017)”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los factores asociados a resistencia bacteriana en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017. Con respecto a la metodología, es un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles; la muestra total fue de 83 pacientes con urocultivos positivos por bacterias resistentes (casos) y 83 pacientes con urocultivos por bacterias sensibles (controles). Como resultados se encontró que se encontró asociaciones significativas para tratamiento antibiótico previo OR: 3.53 IC 95% (1.66-7.52), hospitalización ≥ 6 días OR: 2.98 IC 95% (1.23-7.22), anemia OR: 2.76 IC 95% (1.37-5.57), Diabetes Mellitus OR: 3.33 IC 95% (1.49-7.47). En el análisis multivariado fueron importantes la Diabetes Mellitus, la hospitalización previa y el tratamiento antibiótico previo. Concluyendo que la Diabetes Mellitus, la hospitalización previa y el tratamiento antibiótico previo son factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana.

Yábar M., et al., en el año 2017, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli provenientes de urocultivos”**. Cuyo objetivo principal fue El objetivo del estudio fue describir los patrones de resistencia antibiótica de cepas de Escherichia coli aisladas en urocultivos y los factores clínico-epidemiológicos asociados a la presencia de BLEE en un grupo pediátrico y adulto. Se recolectaron durante 14 meses, 353 cepas provenientes de Emergencia y Hospitalización del Hospital Cayetano Heredia, 45,9% fueron cepas multirresistentes. La incidencia de BLEE en población pediátrica fue 16,3% vs. 31,1% en la adulta, el 63,6% provenía de pacientes ambulatorios. La presencia de BLEE se asoció con encontrarse

hospitalizado en pediatría, así como al uso de pañal y vejiga neurogénica en adultos.

Pimentel J., en el año 2018, en Perú, publicaron un estudio titulado: **“Factores clínicos y epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados al Hospital de Ventanilla 2016”**. Cuyo objetivo principal fue determinar los factores clínicos-epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados al Hospital de Ventanilla 2016. Con respecto a la metodología, es un estudio analítico, retrospectivo y transversal; la muestra total fue de 202 historias clínicas, de los cuales son 101 pacientes con multirresistencia antibiótica y 101 sin multirresistencia antibiótica. Como resultados se encontró que se encontró asociaciones significativas para la edad >70 años OR 3.79 IC 95% (1.79-8.06), el sexo OR: 0.29 IC 95% (0.14-0.62), Diabetes Mellitus OR: 0.43 IC 95% (0.24 - 0.765), Litiasis Renal OR: 4.84 IC 95% (1.02-23.00), colocación de Sonda Foley OR: 1.53 IC 95% (0.73-3.24). Concluyendo que los factores clínicos y epidemiológicos que están asociados a infección urinaria multirresistente fueron la edad >70 años, el sexo, el tener como antecedente clínico de Diabetes Mellitus, Litiasis Renal y el uso de Sonda Foley.

2.2. Bases teóricas:

2.2.1. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS:

2.2.1.1. CLASIFICACIÓN:

Los antibióticos betalactámicos son entre los más comúnmente recetados, están agrupados en función a su característica estructural compartida y a su anillo betalactámico.

Incluyen:

- Penicilinas.
- Cefamicinas.
- Cefalosporinas.
- Carbapenémicos.
- Monobactams.
- Inhibidores de betalactamasas.

2.2.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN:

Los antibióticos betalactámicos van a inhibir el crecimiento las bacterias que son sensibles inactivando a enzimas ubicadas en la membrana celular bacteriana, que participan en la tercera etapa de la síntesis de la pared celular. Durante esta etapa las hebras lineales de peptidoglicano se van a entrecruzar en un polímero muy similar a una red que va a rodear a la célula bacteriana que va a conferir estabilidad osmótica en el medio hipertónico de un paciente infectado ⁽³⁶⁾.

Estos antibióticos no solo inhiben a una enzima involucrada en la síntesis de la pared celular, sino también a una familia de enzimas relacionadas (entre cuatro a ocho en las diferentes bacterias), cada una se encuentra involucrada en los diferentes aspectos de la síntesis de la pared celular. Estas enzimas se pueden detectar a través de su unión covalente de penicilina marcada radiactivamente (u a otras betalactámicas) y, por lo tanto, se le han denominado proteínas de unión a penicilina (PBP) ⁽³⁶⁾.

Los diferentes tipos de PBP parecen tener diferentes funciones para las células bacterianas. Por ejemplo, la PBP2 en E. Coli, es importante para poder mantener

su forma de varilla del bacilo, mientras que la PBP3 de la tabicación durante la división celular ⁽³⁶⁾.

Los diferentes antibióticos betalactámicos tienen la capacidad de unirse e inhibir de preferencia ciertas PBP más que otras. Por lo tanto, los diferentes agentes van a producir efectos característicos sobre la morfología bacteriana y así tener diferentes eficacias para inhibir el crecimiento bacteriano o matar al organismo ⁽³⁷⁾.

Por lo general los antibióticos betalactámicos son bactericidas, el mecanismo de destrucción de las células bacterianas es a consecuencia indirecta de inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana ⁽³⁷⁾. Las enzimas que median la autólisis que están presentes normalmente en la pared celular bacterianas, pero están estrictamente reguladas en permitir la degradación del peptidogluano solo en los puntos de crecimiento. Los betalactámicos al inhibir la síntesis de la pared bacteriana conduce a una activación del sistema autolítico a través de un sistema de dos componentes VncR/S, que inicia un programa de muerte celular ⁽³⁷⁾.

Existen bacterias que son deficientes de estas enzimas autolíticas o que tienen mutaciones en los genes reguladores; dichas cepas muestran el “fenómeno de tolerancia” a los antibióticos betalactámicos, es decir que, el antibiótico va inhibir su crecimiento, pero las bacterias no mueren ⁽³⁷⁾.

2.2.1.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA:

Se han caracterizado bien tres mecanismos generales de resistencia bacteriana a los antibióticos, incluidos los betalactámicos: disminución de la penetración o aumento de la salida del sitio objetivo; alteración del sitio objetivo; e inactivación del antibiótico por una enzima bacteriana ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾.

DISMINUCIÓN DE LA PENETRACIÓN EN EL SITIO DIANA:

La membrana externa de los bacilos gramnegativos proporciona una barrera eficaz para la penetración de los antibióticos betalactámicos en las PBP diana de la membrana plasmática bacteriana. Por lo general, los betalactámicos deben

pasar a través de los canales de las proteínas porinas hidrófilas ubicadas en la membrana externa de los bacilos gramnegativos para poder alcanzar el espacio periplásmico y la membrana plasmática. La barrera de permeabilidad de la membrana externa representa un factor importante en desarrollo de resistencia en la *P. aeruginosa* y muchos otros antibióticos betalactámicos ⁽³⁹⁾.

ALTERACIÓN DEL SITIO OBJETIVO:

El sitio objetivo de los antibióticos betalactámicos son las PBP que se encuentran en la membrana citoplasmática. Las alteraciones de las PBP pueden influir en su afinidad a la unión con los antibióticos betalactámicos y, por lo tanto, en el perfil de sensibilidad de la célula bacteriana a la inhibición por dichos antibióticos. Este mecanismo será el responsable de la resistencia a las penicilinas en los *S. pneumoniae* ⁽⁴⁰⁾, la resistencia a la meticilina (oxacilina) en los estafilococos ⁽⁴¹⁾ y en las bacterias con resistencia intrínseca creciente a los betalactámicos, como el caso de los gonococos, enterococos y *H. influenzae*.

INACTIVACIÓN POR UNA ENZIMA BACTERIANA:

La producción de betalactamasa representa un mecanismo importante de resistencia a los antibióticos betalactámicos en los aislados clínicos. Pueden escindir predominantemente en penicilinas (penicilinasas), en cefalosporinas (cefalosporinasas) o ambas (betalactamasas) ⁽⁴²⁾.

Su producción puede estar codificada dentro del cromosoma bacteriano (y por ende ser característico de una especie entera) o los genes pueden adquirirse en un plásmido o transposón (y por ende ser característico de una cepa individual más que de la especie). Las bacterias pueden sintetizar la betalactamasa de forma constitutiva (como ocurre con muchas enzimas mediadas por plásmidos) o la síntesis puede ser inducible en presencia de antibióticos (como ocurre con muchas enzimas cromosómicas). Es posible que las betalactamasas inducibles no se detecten de forma fiable mediante las pruebas de susceptibilidad iniciales, especialmente con los métodos rápidos más nuevos ^{(43) (44)}.

Betalactamasa cromosómica:

Todos bacilos gramnegativos poseen un gen de betalactamasas cromosómicas, ciertas especies expresan cantidades muy insignificantes de estas enzimas y su susceptibilidad a los betalactámicos está determinada en gran medida por las betalactamasas mediadas por plásmidos y la permeabilidad a los antibióticos. Estos van a incluir a *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *H. influenzae*. *K. pneumoniae* produce una betalactamasa cromosómica (es una penicilinas); por lo tanto, estas cepas suelen ser más susceptibles a las cefalosporinas.

El último grupo de especies dentro de las Enterobacteriaceae, incluyendo a la *Morganella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Proteus* indol positivos, producen una betalactamasa cromosómica inducible tipo AmpC, que puede ser difícil de detectar en las pruebas iniciales de susceptibilidad, pero puede mediar resistencia a todos los antibióticos betalactámicos que se encuentran disponibles con excepción de los carbapenémicos y quizás cefepime ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾. Además de la elaboración inducible de esta enzima cromosómica, estas especies pueden ser capaz de dar lugar a mutantes reguladores que se “desreprimen” y producen elevados niveles de esta enzima cromosómica de amplio espectro de manera constitutiva ⁽⁴⁴⁾.

El plásmido mediado por betalactamasa:

La mayoría de los plásmidos están mediado por betalactamasas comunes de las bacterias gramnegativas (como TEM-1, TEM-2 y SHV-1). Confieren resistencia a penicilinas, a cefalosporinas de primera generación y algunas de segunda generación. Pero no, a cefuroxima, a cefamicinas, a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, o a los carbapenémicos o el aztreonam ⁽⁴⁵⁾.

Más reciente, han surgido betalactamasas mediadas por plásmidos de espectro extendido (derivadas de las enzimas comunes TEM y SHV), capaces de escindir de cefalosporinas de generación posterior y del aztreonam ⁽⁴⁵⁾. Fueron descritas originalmente en cepas de *Klebsiella* en Europa, estas betalactamasas se han encontrado actualmente en gran variedad de bacilos gramnegativos en muchas

áreas de los Estados Unidos y su diseminación se han documentado entre los pacientes de las unidades de cuidados intensivos.

Un estudio realizado en Chicago documentó que los pacientes residentes en los hogares de ancianos pueden ser un reservorio muy importante de cepas de Enterobacteriaceae que producen betalactamasas mediadas por plásmidos de espectro extendido ⁽⁴⁶⁾. Por ejemplo, en un asilo de ancianos, 18 de 39 ancianos fueron colonizados con dichas cepas, y en un hospital de cuidados agudos, 55 pacientes estaban colonizados por *E. coli* o *K. pneumoniae*, 35 habían sido ingresos procedentes de asilos de ancianos y 31 fueron colonizados al ingreso. Aunque las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* ambas resistentes diferían, en su mayoría albergaba un plásmido común que codificaba a una betalactamasa de espectro extendido, sugiriendo una transferencia intraespecie e interespecie del plásmido entre cepas, en lugar de la transferencia de una sola cepa entre los pacientes. Todas las cepas fueron resistentes a ceftazidima, tobramicina y gentamicina, y el 96% fue también resistente a trimetoprim-sulfametoxazol y el 41% fue también resistente a ciprofloxacina ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾.

Existen muchas variedades de estas enzimas, median resistencia de alto nivel a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y al aztreonam, pero no a las cefamicinas (cefexitina y cefotetan), ni a los carbapenémicos. Sin embargo, el uso de las cefamicinas contra las cepas que contienen estas nuevas enzimas está limitado por el desarrollo de mutantes de la permeabilidad en la proteína porina llamada OmpF. Los inhibidores de betalactamasas como el clavulanato, sulbactam, tazobactam y avibactam; han conservado su capacidad de inhibir estas betalactamasas mediadas por plásmidos más recientes ⁽⁴³⁾.

Otra betalactamasa mediada por plásmidos llamada MIR-1, ha sido descrita en *Klebsiella*, que es homóloga a la betalactamasa cromosómica tipo AmpC del *Enterobacter cloacae* ⁽⁴⁷⁾. Esta betalactamasa que está mediada por plásmidos es capaz de escindir de todos los antibióticos betalactámicos que actualmente se encuentran disponibles (con excepción de los carbapenémicos) y su actividad no es inhibida por el clavulanato, sulbactam o tazobactam. Esta betalactamasa mediada por plásmidos va a conferir un patrón de resistencia amplio similar a los mutantes desreprimidos de forma estable de *Enterobacter* ⁽⁴⁸⁾.

Durante las últimas dos décadas, se han descrito enzimas hidrolizantes para los carbapenémicos en *K. pneumoniae* y otros miembros de las Enterobacteriaceae. Que están codificados en plásmidos transmisibles, que facilitan su propagación. La resistencia a los carbapenémicos en estas cepas no siempre se detecta por los métodos de susceptibilidad automatizados actualmente disponibles ⁽⁴⁷⁾.

La metalobetalactamasa 1 de Nueva Delhi (NDM-1) es otra enzima mediada por plásmidos que confieren una amplia resistencia a todos los antibióticos betalactámicos que actualmente se encuentran disponibles (incluidos a los carbapenémicos) y, además, está vinculada con otros genes de resistencia en el plásmido que confieren resistencia a todos los antibióticos, a excepción de la colistina y la tigeciclina ⁽⁴⁸⁾. Esta enzima se encontró originalmente en varias Enterobacteriaceae Pakistán e India, al igual que en personas que regresan al Reino Unido y los Estados Unidos. Estos organismos se han denominado en los medios laicos como "superbacterias" debido a su amplia resistencia ⁽⁴⁸⁾.

2.2.2. BETALACTAMASAS:

Las betalactamasas son enzimas que abren el anillo betalactámico, inactivando el antibiótico. La primera betalactamasa mediada por plásmidos en bacterias gramnegativas se descubrió en Grecia en la década de 1960. Recibió el nombre de TEM por el paciente del que se aisló (Temoniera) ⁽⁴⁹⁾. Posteriormente, se descubrió una enzima estrechamente relacionada y se denominó TEM-2. Era idéntico en propiedades bioquímicas al TEM-1 más común, pero se diferenciaba por un solo aminoácido con un cambio resultante en el punto isoeléctrico de la enzima ⁽⁴⁹⁾.

Estas 2 enzimas son las betalactamasas mediadas por plásmidos más comunes en las bacterias gramnegativas, incluidas Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. La TEM-1 y TEM-2 hidrolizan a las penicilinas y a las cefalosporinas de espectro estrecho, tales como cefalotina o cefazolina. Sin embargo, no van a ser eficaces contra las cefalosporinas de generación superior que poseen una cadena lateral oximiino, como la cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime. Cuando se introdujeron por primera vez, fueron efectivos en contra de un amplio grupo de bacterias que de otro modo serían resistentes.

Una enzima que está relacionada, pero menos común se denominó SHV, porque reactivos sulfhidrilo tenían un efecto variable sobre la especificidad del sustrato.

2.2.2.1. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO:

Estas enzimas son capaces de hidrolizar a todas las penicilinas, aztreonam y todas las cefalosporinas. Son susceptibles a los inhibidores de betalactamasas (clavulanato, sulbactam y tazobactam).

Pero no pueden atacar las cefamicinas (cefotaxima, cefotetan y cefmetazol) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem).

Poco después de que entro en vigencia el uso clínico de la cefotaxima en Europa, se descubren cepas de *K. pneumoniae* en Alemania con resistencia transferible de oximiinocefalosporinas (por ejemplo; cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona)⁽⁵⁰⁾. La enzima responsable estaba relaciona con SHV y se le denominó SHV-2. En Francia en el año de 1984 y en los Estados Unidos en el año de 1988, se descubrieron las betalactamasas de espectro extendido relacionadas con TEM (BLEE).

La familia de las BLEE es heterogénea, las BLEE de tipo SHV y TEM surgieron por sustituciones de aminoácidos que permitieron que enzimas de espectro más estrecho atacaran las nuevas oximinobetalactámicas. En particular miembros de la familia CTX-M, representan la adquisición de plásmidos de betalactamasas de amplio espectro originalmente determinadas por genes cromosómicos⁽⁵¹⁾.

Las BLEE se han encontrado exclusivamente en los organismos gramnegativos, principalmente en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*, pero también en *Proteus*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella* spp, *Citrobacter*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*⁽⁵²⁾.

La infección por *E. coli* productora de BLEE se ha generalizado en hospitales de todo el mundo⁽⁵¹⁾. La infección asociada a la comunidad debido a BLEE también se ha reconocido como un problema clínico importante en Estados Unidos y Europa. Además, se ha observado una parte sustancial de la infección de inicio en la comunidad debida a *E. coli* productora de BLEE entre pacientes sin factores de riesgo discernibles asociados a la atención sanitaria⁽⁵²⁾.

VARIEDADES DE BLEE:

TEM betalactamasas:

Las sustituciones de aminoácidos responsables del fenotipo BLEE se agrupan alrededor del sitio activo de la enzima y cambian su configuración, lo que permite el acceso a sustratos de oximinobetalactámicos ⁽⁵²⁾. El remplazo de un solo aminoácido en las posiciones 104, 164, 238 y 240 producen el fenotipo BLEE, pero las BLEE con el espectro más amplio suelen tener más de una sustitución de un solo aminoácido. En base a las diferentes combinaciones de cambios, actualmente se han descrito más de 220 enzimas de tipo TEM. No todas se comportan como BLEE, y algunas, como la TEM-1 y la TEM-2, solo hidrolizan betalactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas de espectro estrecho ⁽⁵²⁾. No obstante, la mayoría son BLEE, otras son resistentes a los inhibidores de la betalactamasa y algunas son tanto BLEE como resistentes a los inhibidores. Las TEM-10, TEM-12 y TEM-26 son los más comunes en los Estados Unidos ⁽⁵³⁾.

Betalactamasas de SHV:

Las BLEE de esta familia también tienen cambios de aminoácidos alrededor del sitio activo, es más común en las posiciones 238 o 238 y 240. Se conocen más de 190 variedades de SHV y se encuentran en todo el mundo. SHV-2, SHV-5, SHV-7 y SHV-12 se encuentran entre los más comunes ⁽⁵³⁾. No todos los SHV son BLEE y algunos, como el SHV-1, solo hidrolizan los betalactámicos como las penicilinas y las cefalosporinas de espectro estrecho ⁽⁵²⁾.

Betalactamasas CTX-M:

Se nombraron por tener mayor actividad contra la cefotaxima que otros sustratos de oximinobetalactámicos (por ejemplo, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime). A pesar del nombre, unos son más activos con ceftazidima que con cefotaxima. En vez de surgir por mutación, representan ejemplos de adquisición de plásmidos de genes de betalactamasa que normalmente se encuentran en el cromosoma de la especie *Kluyvera*, que son un grupo de organismos comensales raramente patógenos ⁽⁵⁷⁾. Se han descrito más de 160 enzimas CTX-M ⁽⁵⁴⁾, y se encuentran en muchas *Enterobacteriaceae* diferentes, donde se incluye a la *Salmonella*, que

son el tipo de BLEE más comúnmente aislado en todo el mundo ⁽⁵⁵⁾ y son cada vez más frecuentes en los Estados Unidos ⁽⁵⁶⁾. La proliferación de enzimas CTX-M no es que sean mejores betalactamasas que las variedades TEM o SHV, sino a la captura y diseminación de genes CTX-M por elementos genéticos móviles que median la diseminación rápida y eficiente entre replicones y de célula a célula. Especialmente en los linajes de gran éxito como *E. coli* ST131 y ST405, *K. pneumoniae* CC11 y ST147 ⁽⁵⁷⁾.

OXA betalactamasas:

Las OXA betalactamasas son reconocidas desde antes como una variedad de betalactamasas menos común, pero que también esta mediada por plásmidos y son capaces de poder hidrolizar a la oxacilina y penicilinas antiestafilocócicas relacionadas. Las sustituciones de aminoácidos en las enzimas OXA pueden también producir el fenotipo BLEE. Estas enzimas se han encontrado en aislados de *P. aeruginosa* de Turquía y Francia. Se han descrito también betalactamasas tipo OXA con actividad carbapenemasa. No todas las enzimas OXA son BLEE y solo algunas hidrolizan a los antibióticos betalactámicos, como las penicilinas, las penicilinas antiestafilocócicas y las cefalosporinas de espectro estrecho ⁽⁵²⁾.

Otros:

Se han descrito otras familias de BLEE que son mediadas por plásmidos, como el PER, GES y VEB, pero son menos frecuentes y han encontrado en aislados principalmente de *P. aeruginosa* y en un limitado número de sitios geográficos ⁽⁵⁸⁾. Además de que confieren un alto nivel de resistencia a los betalactámicos antipseudomonas, dichas BLEE degradan también a las cefalosporinas y los monobactamas. Otras BLEE raras que se encuentran en *Enterobacteriaceae* son BES, SFO y TLA.

EPIDEMIOLOGÍA:

Distribución:

Se ha informado de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en todo el mundo, con mayor frecuencia en muestras de hospitales, pero también en muestras de la comunidad. Las tasas de prevalencia

varían de un hospital a otro y de un país a otro, como lo ilustran las siguientes observaciones:

En una muestra de 5739 aislamientos de 72 hospitales de EE. UU. Recopilados en 2012, la frecuencia general de BLEE fue del 16 por ciento en *K. pneumoniae*, 11,9 por ciento en *E. coli*, 10 por ciento en *K. oxytoca* y 4,8 por ciento en *P. mirabilis*. CTX-M-15 fue la BLEE más común identificada, seguida de las enzimas de tipo SHV y TEM. Se identificaron dos o más genes de betalactamasa en el 63 por ciento de los aislamientos, incluidas las no BLEE y las carbapenemasas.

La prevalencia de BLEE es incluso mayor en los aislados de Asia, América Latina y Oriente Medio ⁽⁵⁹⁾, alcanzando el 60% en los aislados de *K. pneumoniae* de Argentina y el 48% en los aislados de *E. coli* de México ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁶¹⁾.

El aumento de las infecciones por BLEE adquiridas en la comunidad condujo al descubrimiento de tasas elevadas y en aumento concomitantes de colonización fecal por bacterias productoras de BLEE en todo el mundo ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾.

Los niños también se ven afectados cada vez más por organismos productores de BLEE ⁽⁶⁴⁾. En un estudio de vigilancia de EE. UU., la prevalencia de cepas de bacilos gramnegativos productores de BLEE en muestras pediátricas aumentó del 0,28 por ciento en 1999 a 2001 al 0,92 por ciento en 2010 a 2011 ⁽⁶⁵⁾.

Cuando la frecuencia de aislamientos positivos para BLEE es alta en una sola institución, es más probable que esté involucrado un solo tipo de BLEE. Los brotes se han debido tanto a una única cepa productora de BLEE como a un solo plásmido de BLEE transportado por cepas no relacionadas. Una cepa o plásmido resistente puede causar problemas en varios hospitales a nivel local o involucrar un área geográfica grande. Las clínicas comunitarias y los hogares de ancianos también se han identificado como posibles reservorios de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE ⁽⁶⁶⁾.

Transmisión:

Aunque los organismos productores de BLEE son una causa creciente de infecciones y brotes nosocomiales, así como de infecciones adquiridas en la comunidad, los datos sobre el riesgo real de transmisión de BLEE dentro y fuera del entorno hospitalario son limitados.

En un estudio observacional de un hospital de atención terciaria en Suiza, se realizaron cultivos de vigilancia activa para el transporte de BLEE en pacientes que compartieron una habitación de hospital durante al menos 24 horas (pacientes de contacto, n=133) con pacientes que se encontraron infectados o colonizados con un Organismo productor de BLEE (pacientes índices, n=93) ⁽⁶⁷⁾. Se encontró que solo siete contactos (5.3 por ciento) estaban colonizados con un organismo productor de BLEE, y solo dos albergaban una cepa que era genéticamente idéntica a la del paciente índice, lo que sugiere una baja tasa de transmisión general (1.5 por ciento).

Un estudio de un hospital de atención terciaria independiente en Suiza informó tasas de transmisión intrahospitalaria ligeramente más altas de 4.5 por ciento para *E. coli* productora de BLEE (4 de 88 contactos expuestos a 40 pacientes índice) y 8.3 por ciento para *K. pneumoniae* productora de BLEE (2 de 24 contactos expuestos a 8 pacientes índice) ⁽⁶⁸⁾. Se observaron tasas de transmisión aún más altas entre los contactos domésticos de los pacientes índice (23 y 25 por ciento para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente). Un informe describió un hogar en el que dos niños pequeños tenían infecciones del tracto urinario por *E. coli* productoras de BLEE, y los otros cuatro miembros del hogar tenían colonización intestinal con la misma cepa ⁽⁶⁹⁾.

Además, la contaminación ambiental, animal y de los alimentos con organismos gramnegativos productores de BLEE ha sido ampliamente documentada. Como ejemplos, se han detectado productores de BLEE en ríos urbanos (p. Ej., El río Támesis en Londres, Inglaterra), aguas residuales ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾, sumideros, gaviotas salvajes (p. Ej., En Oporto y Miami Beach), ganado y animales de compañía. Es alarmante que también se hayan identificado organismos gramnegativos productores de BLEE en la carne al por menor obtenida en los supermercados ⁽⁷²⁾ ⁽⁷³⁾. Un brote nosocomial transmitido por alimentos entre 156 pacientes en España proporcionó evidencia de que los alimentos pueden ser un vector de transmisión de Enterobacteriaceae productoras de BLEE. Hasta el 35 por ciento de las superficies de la cocina estaban colonizadas y el 14 por ciento de los manipuladores de alimentos eran portadores fecales de una sola cepa de SHV-1 y CTX-M-15 productora de *K. pneumoniae*.

Factores de riesgo:

El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de enterobacterias productoras de BLEE, y la colonización con tales organismos es un factor de riesgo importante para la posterior infección por ellos. La mayoría de los factores clínicos asociados con la colonización y la infección por organismos productores de BLEE implican exposición a la asistencia sanitaria, como hospitalización, residencia en un centro de cuidados a largo plazo, uso de hemodiálisis y presencia de un catéter intravascular. Sin embargo, las infecciones extrahospitalarias no son infrecuentes; Los factores de riesgo para estos incluyen la terapia con antibióticos recientes, el uso de corticosteroides y la presencia de una sonda de alimentación percutánea ⁽⁷⁴⁾.

2.2.2.2. BETALACTAMASAS TIPO AmpC:

Estas enzimas están determinadas por genes plasmídicos y cromosómicos, pudiendo proporcionar resistencia a los oximinobetalactámicos ⁽⁴²⁾.

Son resistentes a los inhibidores de betalactamasas (clavulanato, sulbactam y tazobactam), y a las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan y cefmetazol) ⁽⁴³⁾.

No tienen efecto, por sí solas, sobre las cefalosporinas de cuarta generación, ni sobre carbapenémicos, siendo estos últimos de elección en cepas productoras de AmpC ⁽⁴⁴⁾.

Las AmpC son serinbetalactamasas que pertenecen al grupo 1 según la clasificación de Bush Jacob y Medeiros. Son también llamadas cefalosporinasas, aunque su espectro de acción hidrolítica no sólo incluya cefalosporinas, según se verá más adelante.

Ciertas enterobacterias poseen de manera natural betalactamasas tipo AmpC, tal es el caso de *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei*; al igual que bacilos gramnegativos no fermentadores de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa*. Las AmpC producidas por los microorganismos antes mencionados, son de naturaleza cromosómica inducible y explican la resistencia natural a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas (cefoxitina, cefotetán) y aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasas

(amoxicilina más ácido clavulánico y ampicilina más sulbactam), expresada por estos agentes bacterianos. *E. coli*, *Shigella* spp. y *Acinetobacter baumannii*, también poseen betalactamasas AmpC cromosómicas pero constitutivas (no inducibles). Por otra parte, existen AmpC de codificación plasmídica que pueden ser inducibles o no. Una característica de las enzimas AmpC es que no tienen efecto, por sí solas, sobre cefalosporinas de cuarta generación, ni sobre carbapenémicos, siendo estos últimos los betalactámicos de elección en cepas productoras de AmpC. Por otra parte, las AmpC no son inhibidas por los clásicos inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), aunque algunas pueden ser inhibidas por sulbactam o tazobactam.

CLASIFICACIÓN:

AmpC cromosómicas inducibles:

Se producen a bajos niveles de manera natural y aumentan su síntesis en presencia de inductores (betalactámicos). Como se mencionó anteriormente, pueden derreprimirse, perdiendo así la característica de inducción. Son ejemplos de bacterias productoras: *Enterobacter* spp., *M. morgani*, *Providencia* spp. *P. aeruginosa*, entre otras.

AmpC cromosómicas no inducibles (constitutivas):

Su expresión a niveles muy bajos no muestra resistencia. Cuando se encuentran hiperproducidas pueden conferir resistencia a todos los betalactámicos a excepción de cefalosporinas de 4ta generación y carbapenémicos. La bacteria representativa es *E. coli*.

AmpC plasmídicas inducibles y AmpC plasmídicas constitutivas:

La evidencia molecular sugiere que los genes que codifican a estas enzimas, derivan de los genes AmpC cromosómicos que naturalmente poseen las enterobacterias arriba mencionadas. Estos genes han sido integrados en elementos genéticos transferibles facilitando la diseminación a diferentes microorganismos. Los genes AmpC mediados por plásmidos han sido encontrados en bacterias como *Salmonella* spp., *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis* que naturalmente no poseen estos genes. Hasta el presente se han

descrito más de 20 familias de AmpC plasmídicas entre las cuales se destacan: ACC, FOX, MOX (incluyen tipo CMY), DHA, CIT y EBC. De estas, 5 son de expresión inducible: DHA-1, DHA-2, ACT-1, CMY-13 y CFE-1. Al igual que las betalactamasas AmpC cromosómicas hiperproducidas, las enzimas AmpC plasmídicas confieren resistencia a un amplio espectro de betalactámicos incluyendo penicilinas, oxyminocefalosporinas, cefamicinas y, de manera variable, al aztreonam.

2.2.2.3. CARBAPENEMASAS:

Los antibióticos carbapenémicos tienen un nicho antibiótico importante, ya que retienen la actividad contra las cefalosporinas cromosómicas y las betalactamasas de espectro extendido que se encuentran en muchos patógenos gramnegativos ⁽⁵²⁾ ⁽⁷⁷⁾. La aparición de betalactamasas hidrolizantes de carbapenémicos ha amenazado la utilidad clínica de esta clase de antibióticos y nos acerca un paso más al desafío de la "resistencia extrema a los fármacos" en los bacilos gramnegativos ⁽⁷⁸⁾.

CLASIFICACIÓN:

Las carbapenemasas son betalactamasas hidrolizantes de carbapenémicos que confieren resistencia a un amplio espectro de sustratos betalactámicos, incluidos los carbapenémicos. Este mecanismo es distinto de otros mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, como la alteración de la permeabilidad debido a mutaciones de la porina, aunque los patrones de susceptibilidad para los aislados con una carbapenemasa y aquellos con mutaciones de porina pueden ser idénticos.

Las carbapenemasas se han organizado basándose en la homología de aminoácidos en el sistema de clasificación molecular de Ambler. Todas las betalactamasas de clase A, C y D comparten un residuo de serina en el sitio activo, mientras que las enzimas de clase B requieren la presencia de zinc para su actividad (y, por lo tanto, se denominan metalobetalactamasas). Las clases A, B y D son de gran importancia clínica entre los patógenos nosocomiales.

Betalactamasas de clase A:

Betalactamasas de clase A se caracterizan por sus mecanismos hidrolíticos que requieren una serina del sitio activo en la posición 70 ⁽⁷⁹⁾. Estos incluyen penicilinasas y cefalosporinasas en los grupos de tipo TEM, SHV y CTX-M (que no hidrolizan los carbapenémicos), así como grupos adicionales que poseen actividad beta-lactamasa (incluida la carbapenemasa) ^{(52) (80)}.

Las betalactamasas de clase A con actividad carbapenemasa pueden estar codificadas en cromosomas o plásmidos. Las enzimas codificadas cromosómicamente incluyen la enzima *Serratia marcescens* (SME), NMC (carbapenemasa no metaloenzima) e IMI (hidrolizante de imipenem) betalactamasas. Se han recuperado SME en un pequeño número de aislados de *S. marcescens*, mientras que se han identificado IMI y NMC entre los aislados de *Enterobacter*. Las enzimas codificadas por plásmidos incluyen *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) y Guayana de espectro extendido (GES). GES se ha descrito en *Pseudomonas aeruginosa* y *K. pneumoniae*.

Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*:

La más importante clínicamente de las carbapenemasas de Clase A es el grupo de carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC). Estas enzimas residen en plásmidos transmisibles y confieren resistencia a la mayoría de los betalactámicos ⁽⁸¹⁾. Se han identificado varias variantes diferentes de enzimas KPC. Algunas de las variantes hidrolizan los betalactámicos a velocidades variables, lo que puede contribuir a diferentes perfiles de susceptibilidad en las bacterias productoras de KPC cuando se prueban in vitro ^{(82) (83)}. KPC se puede transmitir de *Klebsiella* a otros géneros, incluidos *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia* y *Enterobacter* spp ^{(84) (85)}. Se ha detectado otra carbapenemasa, BKC-1, en raros aislados clínicos de *K. pneumoniae* en Brasil ⁽⁸⁶⁾.

Clase B betalactamasas:

Clase B betalactamasas son también conocidos como las metalobetalactamasas (MBLs), que se nombran por su dependencia de zinc para la hidrólisis eficiente

de betalactámicos. Como resultado, las MBL pueden ser inhibidas por EDTA (un quelante de iones); sin embargo, no son inhibidos por inhibidores de beta-lactamasa como tazobactam, clavulanato, sulbactam y avibactam. El primer MBL, IMP-1, se describió en Japón en 1991 ⁽⁸⁷⁾. Posteriormente, se han identificado grupos adicionales de MBL adquiridos: IMP, VIM, GIM, SPM y SIM. Hay una serie de variantes dentro de cada grupo de MBL (por ejemplo, hay más de 50 variantes de IMP dentro del grupo de IMP) ^{(88) (89)}.

Existen MBL tanto naturales como adquiridas. Las MBL de origen natural están codificadas cromosómicamente y se han descrito en *Aeromonas hydrophilia*, *Chryseobacterium* spp y *Stenotrophomonas maltophilia* ⁽⁸⁸⁾. Las MBL adquiridas consisten en genes codificados en integrones que residen en plásmidos grandes que son transferibles entre especies y géneros ^{(90) (91)}. En un brote hospitalario que involucró a 62 pacientes (incluidos 40 pacientes de la unidad de cuidados intensivos), por ejemplo, un gen MBL (bla-IMP-4) se propagó entre siete géneros gramnegativos diferentes (*Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* y *Enterobacter*) ^{(90) (92)}.

Metalobetalactamasa de Nueva Delhi (NDM-1):

Los aislados de enterobacterias llevan un nuevo gen MBL, la metalobetalactamasa de Nueva Delhi (NDM-1), se describieron por primera vez en diciembre de 2009 en un paciente sueco hospitalizado en India con una infección debida a *K. pneumoniae* ⁽⁹³⁾.

El gen que codifica esta MBL se encuentra en un elemento genético muy móvil, y el patrón de propagación parece ser más complejo y más impredecible que el del gen que codifica KPC ^{(93) (94)}. Además, el gran número de determinantes de resistencia en los aislamientos estudiados plantea la preocupación de que este gen sea un rasgo de resistencia emergente importante ⁽⁹⁵⁾. En general, las bacterias que contienen NDM-1 han probado ser susceptibles a la colistina o tigeciclina, aunque dicha susceptibilidad puede ser de corta duración.

Además de *K. pneumoniae*, NDM-1 también se ha identificado en otros Enterobacterales (incluidos *E. coli* y *Enterobacter cloacae*) ⁽⁹⁶⁾, así como no Enterobacterales (incluido *Acinetobacter*) ⁽⁹⁷⁾.

Clase D betalactamasas:

Clase D betalactamasas también se denominan enzimas de tipo OXA debido a su capacidad para hidrolizar preferencial oxacilina (en lugar de la penicilina). Las enzimas de este grupo se ven afectadas de forma variable por los inhibidores de la betalactamasa clavulanato, sulbactam o tazobactam. Se han identificado carbapenemasas OXA en *Acinetobacter baumannii* y Enterobacterales (especialmente *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae*)⁽⁹⁸⁾.

Entre el grupo heterogéneo de OXA (que incluye más de 100 enzimas), se han identificado seis subgrupos con diversos grados de actividad hidrolizante de carbapenémicos: OXA-23, OXA-24 / OXA40, OXA-48, OXA-58, OXA-143, y OXA-51. Los primeros cinco grupos se transportan en plásmidos transmisibles, mientras que el último grupo, OXA-51, está codificado cromosómicamente. Si bien la mayoría de los aislados de *A. baumannii* que poseen una carbapenemasa de tipo OXA-23, -24/40 o -58 son resistentes a los carbapenémicos, los enterobacterales con enzimas de tipo OXA-48 tienen una susceptibilidad variable a estos agentes. Es probable que la expresión de un elemento de inserción de promotor (ISAba1) en OXA-23 y OXA-51 contribuya a la resistencia a los carbapenémicos⁽⁹⁹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA:

Distribución de las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae*:

La carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC) es la carbapenemasa más común en los Estados Unidos. Tras la primera descripción de KPC de un aislado clínico de *K. pneumoniae* a finales de la década de 1990 en Carolina del Norte, se ha identificado la producción de KPC en aislamientos de casi todos los estados⁽¹⁰⁰⁾. En una revisión de 4440 aislamientos de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos presentados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en 2017, el 32 por ciento producía una carbapenemasa y, entre ellos, el 88 por ciento poseía la betalactamasa KPC⁽¹⁰¹⁾.

Los aislados que poseen KPC se han recuperado cada vez más de otras regiones del mundo, incluida Europa, Asia, Australia y América del Sur.

Distribución de las metalobetalactamasas:

Las metalobetalactamasas (MBL) se describieron inicialmente en Japón en 1991. Desde entonces, las MBL se han descrito en otras partes de Asia, Europa, América del Norte, América del Sur y Australia. La transferencia de pacientes entre hospitales y el aumento de los viajes internacionales pueden ser factores importantes en la diseminación geográfica de los genes MBL.

El gen MBL, la metalo-beta-lactamasa de Nueva Delhi (NDM-1), se describió por primera vez en diciembre de 2009 en un aislado de *K. pneumoniae* de un paciente sueco que había sido hospitalizado en la India. Los informes posteriores han incluido pacientes que han viajado y se han sometido a procedimientos (el llamado "turismo médico") en India y Pakistán, así como casos notificados en Asia, Europa, América del Norte, el Caribe y Australia ^{(102) (103) (104)}.

En Estados Unidos, los informes iniciales de aislamientos de Enterobacterales con producción de NDM-1 se habían realizado entre pacientes que habían viajado a la India o Pakistán. Sin embargo, en 2017, se encontró NDM-1 en el 3,2 por ciento de los enterobacterales resistentes a carbapenémicos presentados a la Red Nacional de Seguridad Sanitaria de los CDC, lo que sugiere que esta beta-lactamasa se ha establecido en América del Norte ⁽¹⁰⁴⁾.

También se han descrito aislamientos de *P. aeruginosa* que albergan genes tanto para KPC como para NDM. *P. aeruginosa* que alberga carbapenemasas VIM e IMP (otras betalactamasas de clase B) también se ha recuperado en los Estados Unidos ⁽¹⁰⁴⁾.

Distribución de las carbapenemasas de clase D:

Mientras que *A. baumannii* que transporta carbapenemasas de tipo OXA-23-, OXA-24/40- y OXA-58 son especialmente problemáticas en Europa, también se han recuperado de centros médicos en Asia oriental, Oriente Medio, Australia, América del Sur y Estados Unidos. El primer aislamiento de *K. pneumoniae* con OXA-48 se identificó en Turquía; desde entonces, se han notificado brotes hospitalarios en ese país ⁽¹⁰⁵⁾. Posteriormente se han recuperado

enterobacteriales con enzimas de tipo OXA-48 en Estados Unidos, Europa, Oriente Medio y África del Norte. En 2017, el 1,6% de los enterobacteriales resistentes a carbapenémicos en los Estados Unidos se encontró que poseían OXA-48 ⁽¹⁰⁵⁾.

Factores de riesgo:

Los organismos productores de carbapenemasas pueden surgir de cepas previamente negativas a las carbapenemasas mediante la adquisición de genes de otras bacterias. El uso de cefalosporinas y/o carbapenémicos de amplio espectro es un factor de riesgo importante para el desarrollo de colonización o infección por tales patógenos. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles, el 86 por ciento de los pacientes con un aislado de Enterobacteriales productor de KPC (n=91) tenían antecedentes de uso de cefalosporinas en los últimos tres meses, en comparación con el 69 por ciento de aquellos con beta de espectro extendido aislados productores de lactamasa y el 27 por ciento de los que tienen aislados totalmente susceptibles ⁽¹⁰⁶⁾.

Aunque es un factor de riesgo, la recepción previa de carbapenémicos no es esencial para la adquisición de estas cepas. El uso de carbapenem informado entre pacientes antes del aislamiento de MBL, por ejemplo, varía del 15 al 75%.

Los factores de riesgo adicionales que se han asociado con la infección o colonización con un organismo productor de carbapenemasa incluyen los siguientes ⁽¹⁰⁷⁾ ⁽¹⁰⁸⁾ ⁽¹⁰⁹⁾: Trauma, diabetes, malignidad, trasplante de órgano, ventilación mecánica, catéteres venosos o urinarios permanentes, estado funcional deficiente en general o enfermedad grave.

Transmisión:

Muchas carbapenemasas residen en elementos genéticos móviles, como los transposones o plásmidos, y tienen el potencial de transmisión generalizada a otros aislamientos y géneros de bacterias. Además, los enterobacteriales, que pueden albergar genes que codifican la carbapenemasa, pueden transmitirse de persona a persona.

Se ha informado de un clon particular de *K. pneumoniae* que porta el gen KPC como el aislado predominante en varias áreas geográficas, lo que sugiere una infección cruzada dentro y fuera de los sistemas de atención de la salud.

Los datos limitados que utilizan huellas dactilares de ADN y electroforesis en gel de campo de pulso también sugieren la transmisión cruzada de bacterias con MBL dentro de los hospitales. Esto se ilustró en un estudio de 66 aislamientos positivos para MBL de 54 pacientes hospitalizados en un brote hospitalario. El cribado ambiental aisló organismos productores de MBL de sumideros y estetoscopios, sugiriendo estos como posibles reservorios ambientales; Curiosamente, no hubo cultivos positivos de las manos de los 10 trabajadores de la salud examinados. El brote se redujo tras una limpieza ambiental intensiva con hipoclorito, la sustitución de lavabos mal diseñados y el desmontaje y limpieza de estetoscopios. Otro brote de *E. coli* productora de NDM afectó a endoscopios contaminados ⁽¹¹⁰⁾.

Se han identificado bacterias positivas para NDM-1 en los suministros públicos de agua en la India, lo que destaca el potencial de diseminación ambiental y la importancia de la vigilancia ambiental. Además, también se han detectado dos aislamientos de *P. aeruginosa* que contienen un gen MBL (*bla* VIM) de fuentes acuáticas (uno aislado de un río y el segundo de aguas residuales), lo que aumenta la posibilidad de que existan reservorios acuáticos para estos organismos ⁽¹¹¹⁾.

Los propios pacientes también pueden servir como un reservorio importante de Enterobacterales resistentes, ya que se ha informado de colonización intestinal con organismos productores de carbapenemasas.

2.3. Definición de conceptos operacionales:

MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA:

En los gramnegativos se consideraron *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasa tipo AmpC o resistencia a cualquiera de los carbapenémicos.

BACTERIA GRAMNEGATIVA:

Pared Celular:

La membrana externa sirve como la principal barrera de permeabilidad de la célula y ayuda a retener proteínas en el espacio periplásmico (Algunos autores no consideran a esta membrana como parte de la pared celular).

Porinas son canales llenos de agua en la membrana externa que facilitan el transporte de nutrientes y sustancias de bajo peso molecular dentro de la célula, incluyendo agentes antimicrobianos. Las bacterias varían en el número y tipo de porinas que contienen.

Lipopolisacáridos se encuentran en la superficie de la célula y son el componente esencial de las endotoxinas. Ellos contribuyen a la capacidad de la bacteria para causar enfermedad y dan a las bacterias gramnegativas su carga negativa neta.

La capa de péptidoglicano de las bacterias gramnegativas es un polímero relativamente delgado que consiste de ácido N-acetil murámico y N-acetil glucosamida entrelazados. Esta se conoce con frecuencia como la capa de mureína o pared celular y es responsable de mantener la forma del organismo. Está localizado dentro del espacio periplásmico.

El espacio periplásmico se encuentra entre la membrana externa y la membrana citoplasmática. Las proteínas periplásmicas incluyen proteínas de enlace para sustratos específicos, enzimas hidrolíticas y enzimas detoxificantes.

Lipoproteínas adhieren la membrana externa a la capa de mureína.

BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO:

Estas enzimas son capaces de hidrolizar a todas las penicilinas, aztreonam y todas las cefalosporinas. Son susceptibles a los inhibidores de betalactamasas (clavulanato, sulbactam y tazobactam).

Pero no pueden atacar las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan y cefmetazol) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem).

BETALACTAMASAS TIPO AmpC:

Estas enzimas están determinadas por genes plasmídicos y cromosómicos, pudiendo proporcionar resistencia a los oximinobetalactámicos. Son resistentes a los inhibidores de betalactamasas (clavulanato, sulbactam y tazobactam), y a las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan y cefmetazol).

No tienen efecto, por si solas, sobre las cefalosporinas de cuarta generación, ni sobre carbapenémicos, siendo estos últimos de elección en cepas productoras de AmpC.

RESISTENCIA A LOS CARBAPENÉMICOS:

La resistencia a los carbapenémicos, puede surgir por una simple mutación que da como resultado la pérdida de una porina específica de carbapenémicos, OprD. Que principalmente confiere una resistencia al imipenem, pero también confiere un grado bajo de resistencia al meropenem.

Las carbapenemasas son betalactamasas que tienen la capacidad de hidrolizar a las penicilinas, cefalosporinas, monobactam y carbapenémicos.

Estas son miembros de las betalactamasas de clases moleculares A, B y D. Las enzimas de clase A y D tienen un mecanismo hidrolítico a base de serina, mientras que las enzimas de clase B son metalobetalactamasas que contienen zinc en el sitio activo.

El grupo de carbapenemasas de clase A, las KPC son las más prevalentes y se encuentran principalmente en los plásmidos de *Klebsiella pneumoniae*.

Las carbapenemasas de clase D consisten en betalactamasas de tipo OXA que se detectan con frecuencia en *Acinetobacter baumannii*.

Las metalobetalactamasas pertenecen a las familias IMP, VIM, SPM, GIM y SIM y se han detectado principalmente en *Pseudomonas aeruginosa*.

INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS):

Aquella condición local o sistémica resultante de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o a su(s) toxina(s), que ocurre en un paciente en un escenario de atención de salud (hospitalización o atención ambulatoria) y que no estaba presente en el momento de la admisión, a menos que la infección esté relacionada a una admisión previa.

La infección que se produjo >48 h después del ingreso al hospital.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Hipótesis:

El investigador del presente trabajo de investigación presenta las siguientes hipótesis a ser evaluadas:

H₀: Existen factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias multirresistentes, con respecto de aquellos con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias no multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.

H_a: No existen factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias multirresistentes, con respecto de aquellos con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias no multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.

3.2. Variables principales de investigación:

VARIABLE DEPENDIENTE: Multirresistencia Bacteriana (Diagnóstico clínico y microbiológico).

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Características sociodemográficas:

1. Sexo.
2. Edad.

Servicio de atención:

3. Cuidados críticos (UCI, UCIN y UCYME).
4. Hospitalización.
5. Emergencia.

Antecedentes clínicos:

6. Diabetes Mellitus.
7. Hipertensión arterial.
8. EPOC o EPID.
9. Enfermedad Renal Crónica.
10. Cirrosis hepática.
11. Insuficiencia cardíaca.
12. Secuela neurológica.
13. Uropatía obstructiva.
14. Cáncer.
15. VIH.
16. Trasplante.
17. Diálisis.
18. Hospitalización previa.
19. Cirugía previa.
20. Inmunosupresión medicamentosa.
21. Terapia antibiótica previa al evento.
22. Gestación.

Terapia antibiótica previa al evento:

23. Cefalosporinas.
24. Carbapenémicos.
25. Fluoroquinolonas.
26. Aminoglucósidos.
27. Tetraciclinas.
28. Lincosamidas.
29. Betalactámicos/Inhibidores de betalactamasas.
30. Polimixinas.

Uso de dispositivos médicos:

31. Sonda vesical.
32. Ventilación mecánica.
33. Tubo orotraqueal.
34. CVC.

- 35. Nutrición enteral.
- 36. Nutrición parenteral.
- 37. Tubo de traqueostomía.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de estudio:

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles.

La relación entre el número de casos y controles, fue de 1 a 1.

DEFINICIÓN DE CASO:

- Paciente con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacteria multirresistente procedente de los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.

DEFINICIÓN DE CONTROL:

- Paciente con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacteria no multirresistente procedente de los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.

4.2. Población:

La población de estudio corresponde a todos los pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con diagnóstico clínico y microbiológico de infección bacteriana, durante el periodo 2018 - 2020.

4.3. Muestra:

4.3.1. Tamaño muestral:

El cálculo de la muestra se realizó haciendo uso del software estadístico EPIDAT 4.2 con un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%. Se utilizó una proporción de exposición a Hipertensión Arterial en los casos 60,0% y en los controles 42,0%, con un OR estimado de 2,07 según el estudio “Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014” de Londoño J. et al. ⁽⁶⁾ y se obtuvo un tamaño total 240 historias clínicas, conformadas por 120 casos y 120 controles. Sin embargo, el tamaño total final es de 180, conformadas por 90 casos y 90 controles según los criterios de inclusión y exclusión.

Ver la Figura n°1, donde se explica detalladamente.

TAMAÑO DE MUESTRA: Estudios de casos y controles.

Datos:

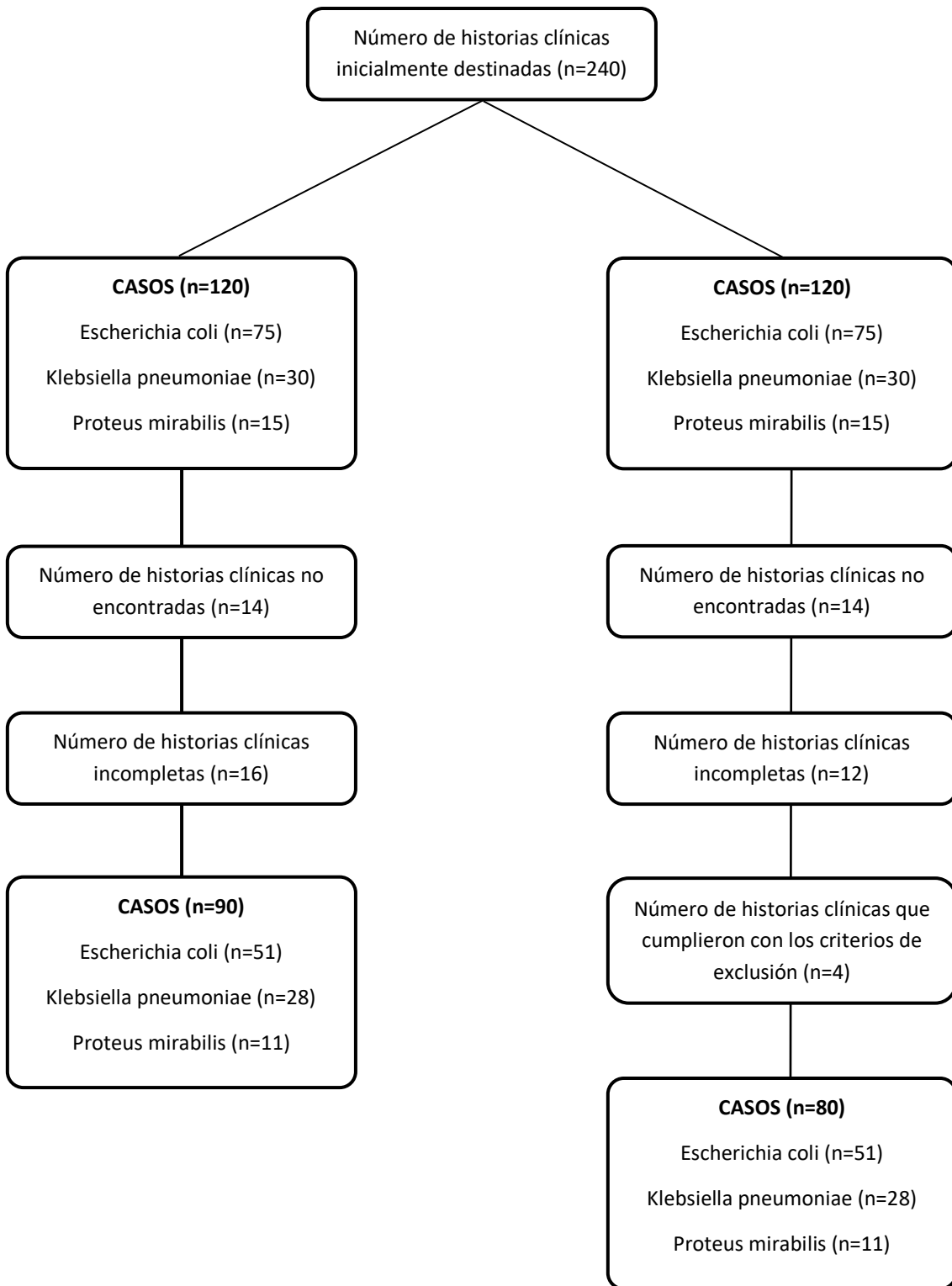
- Proporción de casos expuestos: 60,000% (Paciente que desarrollo una infección por bacteria multirresistente con Hipertensión arterial).
- Proporción de controles expuestos: 42,000% (Paciente que desarrollo una infección por bacteria no multirresistente con Hipertensión arterial).
- Odds ratio a detectar: 2,071
- Número de controles por caso: 1
- Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*			
Potencia (%)	Casos	Controles	Total
80,0	120	120	240

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Figura n°1: Diagrama de flujo de la población de estudio.



4.3.2. Tipo y técnica de muestreo:

El tipo de muestreo fue probabilístico y la técnica de muestreo fue el muestreo aleatorio estratificado según la especie bacteriana aislada en los cultivos (*E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis*).

4.3.3. Criterios de selección de la muestra:

4.3.3.1. Criterios de inclusión:

CASOS:

- Paciente mayor de 15 años de edad.
- Paciente con cultivo positivo para *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis* multirresistentes de cualquier tipo.
- Paciente con historia clínica con los datos completos y legibles.

CONTROLES:

- Paciente mayor de 15 años de edad.
- Paciente con cultivo positivo para *E. coli*, *K. pneumoniae* o *P. mirabilis* no multirresistente.
- Paciente con historia clínica con los datos completos y legibles.

4.3.3.2. Criterios de exclusión:

- Historia clínica con datos ilegibles e incompletos.
- Cultivos de origen extrahospitalario.

4.4. Operacionalización de variables:

Ver el Anexo n°9, donde se explica detalladamente.

4.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

- El proyecto de investigación se presentó al Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas (INICIB), para su respectiva aprobación y ejecución.
- Se solicitó a la Dirección General del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, la autorización para la ejecución del proyecto de investigación.
- Se solicitó al Comité de Control de Infecciones, la base de datos electrónica en donde se tenía registrado el tipo de microorganismo y los patrones de resistencia y susceptibilidad.
- Una vez detectado a los pacientes se realizó la búsqueda de las historias clínicas, previa autorización por parte del jefe de la oficina de estadística informática.
- La técnica de la recolección de datos fue la documentación basada en la revisión de las historias clínicas.

4.6. Recolección de datos:

- La recolección de datos del presente trabajo de investigación se realizó a través de una ficha de recolección de datos. Ver el Anexo n°10, donde se explica detalladamente. El instrumento fue elaborado por el investigador en base a la revisión bibliográfica, los objetivos y la operacionalización de las variables.
- Finalmente, la información recolectada fue digitada en una base de datos electrónica creada en el programa EXCEL 2016; asimismo, fue analizada en el software estadístico StataMP14.0.

4.7. Procesamiento de datos y plan de análisis:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

- Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas (n) y las relativas (%).
- Para las variables cuantitativas se estimaron las medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartílico).

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

- Se usaron la regresión logística para hallar los OR crudos y ajustados con un intervalo de confianza al 95%.

4.8. Aspectos éticos de la investigación:

- Para la recolección de los datos no se requirió la participación directa de los participantes, únicamente se realizó la revisión de las historias clínicas.
- La revisión de los registros médicos y estadísticos se realizó bajo estricta confidencialidad.
- La revisión del proyecto de investigación se realizó por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma y del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados:

Se incluyeron a 180 pacientes como parte de estudio, donde se obtuvieron 90 casos y 90 controles.

Tabla n°1: Comparación entre los grupos de estudio

Con respecto a la variable mortalidad hospitalaria, se halló que la proporción fue similar en ambos grupos ($p=0.388$).

Con respecto a la variable estancia hospitalaria prolongada, se halló diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso ($p=0.000$).

Sin embargo, no se determinó si ambas consecuencias fueron por la infección o por la patología de fondo.

Según su distribución la proporción de los aislamientos bacterianos es igual en ambos grupos ($p=1.000$), dentro de ellas en su mayoría se aislaron *Escherichia coli*.

Según su distribución en su mayoría fueron muestras de orina y muestras de secreción bronquial.

Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 1.

Tabla 1: Comparación entre los grupos de estudios

Variable	Casos		Controles		p
	n	%	n	%	
Mortalidad hospitalaria:					
Sí	8	8.9	5	5.6	0.388
No	82	91.1	85	94.4	
Estancia hospitalaria prolongada:					
Sí	55	61.1	24	26.7	0.000
No	35	38.9	66	73.3	
Tipo de muestra:					
Absceso	0	0.0	3	3.3	0.013
Secreción bronquial	13	14.4	1	1.1	
Cerebro	1	1.1	1	1.1	
Espujo	1	1.1	0	0.0	
Fístula	1	1.1	0	0.0	
Úlcera	2	2.2	0	0.0	
Herida quirúrgica	2	2.2	0	0.0	
Tejido óseo	1	1.1	0	0.0	
Orina	65	72.2	82	91.1	
Tendón	0	0.0	1	1.1	
Secreción de herida	4	2.2	2	2.2	
Especie bacteriana:					
Escherichia coli	51	56.7	51	56.7	1.000
Klebsiella pneumoniae	28	31.1	28	31.1	
Proteus mirabilis	11	12.2	11	12.2	

Tabla n°2: Frecuencias y porcentajes del tipo de multirresistencia

Se muestra las frecuencias y porcentajes, se halló que *Escherichia coli* presenta una mayor proporción de cepas BLEE (96.1%, 49/51), seguido de cepas AmpC (4.2%, 2/51). *Klebsiella pneumoniae* presenta una mayor proporción de cepas BLEE (82.1%, 23/28), seguido de cepas resistentes a los carbapenémicos (10.7%, 3/28) y en menor proporción cepas AmpC (7.1%, 2/28). *Proteus mirabilis* presenta una mayor proporción de cepas BLEE (90.9%, 10/11), seguido de cepas resistentes a los carbapenémicos (9.1%, 1/10).

Tabla 2: Frecuencias y porcentajes del tipo de multirresistencia								
Variable	Escherichia coli		Klebsiella pneumoniae		Proteus mirabilis		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Tipo de multirresistencia:							
BLEE	49	96.1	23	82.1	10	90.9	82	91.1
AmpC	2	3.9	2	7.1	0	0.0	4	4.4
CPR	0	0.0	3	10.7	1	9.1	4	4.4

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

AmpC: Betalactamasas tipo AmpC.

CPR: Resistencia a los carbapenémicos.

Tabla n°3: Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y el aislamiento de una bacteria multirresistente

Se muestra el análisis bivariado entre las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) con el aislamiento de una bacteria multirresistente, dicha variable tiene un OR de 8.58 con un intervalo de confianza entre 3.72 a 19.79, y con un valor de p significativo ($p=0.000$).

Tabla 3: Análisis bivariado de las IAAS								
Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
IAAS:								
Sí	41	45.5	8	8.9	0.000	8.58	3.72	19.79
No	49	54.4	82	91.1		1.00		

IAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud.

Tabla n°4: Tipo de infección y el aislamiento de una bacteria multirresistente

Se muestra el análisis bivariado entre el tipo de infección con el aislamiento de una bacteria multirresistente, se halló que salieron significativas las siguientes; con respecto a la variable sepsis o shock séptico tiene un OR de 5.35 con un intervalo de confianza entre 2.20 a 13.06, y con un valor de p significativo ($p=0.000$). La variable infecciones respiratorias tiene un OR de 16.39 con un intervalo de confianza entre 2.11 a 127.57, y con un valor de p significativo ($p=0.008$).

Con respecto a la variable bacteriuria asintomática se halló asociación negativa, tiene un OR de 0.22 con un intervalo de confianza entre 0.84 a 0.58, y con un valor de p significativo ($p=0.02$).

Con respecto a la variable infecciones abdominales la proporción en el grupo casos fue del (0.0%, 0/90) en comparación con el grupo control (2.2%, 2/90), y con un valor de p no significativo ($p=0.155$).

Con respecto a la variable neuroinfección la proporción en el grupo casos fue del (0.0%, 0/90) en comparación con el grupo control (1.1%, 1/90), y con un valor de p no significativo ($p=0.316$).

Se consideró a las variables bacteriemia primaria y artritis séptica; sin embargo, no se hallaron casos y controles.

Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 4.

Tabla 4: Análisis bivariado del tipo de infección

Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Infección del tracto urinario:								
Sí	59	65.5	60	66.7	0.875	0.96	0.51	1.76
No	31	34.4	30	33.3		1.00		
Infecciones respiratorias:								
Sí	14	15.6	1	1.1	0.008	16.39	2.11	127.57
No	76	84.4	89	98.9		1.00		
Infección de sitio operatorio:								
Sí	5	5.6	1	1.1	0.134	5.24	0.60	45.74
No	85	94.4	89	98.9		1.00		
Infección de piel y tejidos:								
Sí	5	5.6	3	3.3	0.474	1.71	0.40	7.36
No	85	94.4	87	96.7		1.00		
Sepsis o shock séptico:								
Sí	28	31.1	7	7.8	0.000	5.35	2.20	13.06
No	62	68.9	83	92.2		1.00		
Osteomielitis:								
Sí	2	2.2	3	3.3	0.652	0.66	0.11	4.04
No	88	97.8	87	96.7		1.00		
Bacteriuria asintomática:								
Sí	6	6.7	22	24.4	0.002	0.22	0.84	0.58
No	84	93.3	68	75.6		1.00		

Tabla n°5: Características sociodemográficas como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Se muestra el análisis bivariado entre las características sociodemográficas con la presencia de infección por bacterias multirresistentes, se halló que salieron significativos los siguientes; con respecto a la variable sexo tiene un OR de 4.29 con un intervalo de confianza entre 2.19 a 8.39, y con un valor de p significativo ($p=0.000$). La variable edad tiene un OR de 1.02 con un intervalo de confianza entre 1.01 a 1.04, y con un valor de p significativo ($p=0.007$). Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 5.

Tabla 5: Análisis bivariado de las características sociodemográficas								
Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Sexo:								
Varón	45	50.0	17	18.9	0.000	4.29	2.19	8.39
Mujer	45	50.0	73	81.1		1.00		
Edad:								
Mediana (RI)	60	(48 - 71)	50	(36 - 64)	0.007	1.02	1.01	1.04
						1.00		

Tabla n°6: Servicio de atención como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Se muestra el análisis bivariado entre el servicio de atención con la presencia de infección por bacterias multirresistentes, se halló que salieron significativos los siguientes; con respecto a la variable áreas de cuidados críticos tienen un OR de 54.22 con un intervalo de confianza entre 6.72 a 437.32, y con un valor de p significativo ($p=0.000$). Con respecto a la variable áreas de hospitalización tiene un OR de 6.77 con un intervalo de confianza entre 3.38 a 13.57 y con un valor de p significativo ($p=0.000$).

Tabla 6: Análisis bivariado del servicio de atención

Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Servicio de atención:								
Cuidados críticos	16	17.8	1	1.1	0.000	54.22	6.72	437.32
Hospitalización	56	62.2	28	31.1	0.000	6.77	3.38	13.57
Emergencia	18	20.0	61	67.8		1.00		

Tabla n°7: Antecedentes clínicos como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Se muestra el análisis bivariado entre los antecedentes clínicos con la presencia de infección por bacterias multirresistentes, se halló que salieron significativos los siguientes; con respecto a la variable Diabetes Mellitus tiene un OR de 2.06 con un intervalo de confianza entre 1.06 a 4.00, y con un valor de p significativo ($p=0.033$). La variable Enfermedad Renal Crónica tiene un OR de 5.84 con un intervalo de confianza entre 2.11 a 16.16, y con un valor de p significativo ($p=0.001$). La variable secuela neurológica tiene un OR de 4.53 con un intervalo de confianza entre 1.74 a 11.80, y con un valor de p significativo ($p=0.002$). La variable cáncer tiene un OR de 4.90 con un intervalo de confianza entre 1.34 a 17.83, y con un valor de p significativo ($p=0.016$). La variable hospitalización previa tiene un OR de 4.56 con un intervalo de confianza entre 1.86 a 11.20, y con un valor de p significativo ($p=0.001$). La variable cirugía previa tiene un OR de 4.86 con un intervalo de confianza entre 1.73 a 13.6, y con un valor de p significativo ($p=0.003$). La variable terapia antibiótica previa al evento tiene un OR de 11.33 con un intervalo de confianza entre 4.19 a 30.67, y con un valor de p significativo ($p=0.000$).

Con respecto a la variable gestación se halló asociación negativa, tiene un OR de 0.16 con un intervalo de confianza entre 0.05 a 0.50, y con un valor de p significativo ($p=0.001$).

Con respecto a la variable VIH la proporción en el grupo casos fue del (0.0%, 0/90) en comparación con el grupo control (2.2%, 2/90), y con un valor de p no significativo ($p=0.155$).

Fue considerado dentro del estudio la variable trasplante; sin embargo, no se hallaron casos y controles.

Con respecto a la variable diálisis la proporción en el grupo casos fue del (4.4%, 4/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p significativo ($p=0.043$). Todos los que se incluyeron en el presente trabajo de investigación fueron hemodiálisis.

Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 7.

Tabla 7: Análisis bivariado de los antecedentes clínicos

Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Diabetes Mellitus:								
Sí	32	35.6	19	21.1	0.033	2.06	1.06	4.00
No	58	64.4	71	78.9		1.00		
Hipertensión arterial:								
Sí	32	35.6	22	24.4	0.105	1.71	0.89	3.25
No	58	64.4	68	75.6		1.00		
EPOC o EPID:								
Sí	1	1.1	2	2.2	0.568	0.49	0.04	5.55
No	89	98.9	88	97.8		1.00		
Enfermedad Renal Crónica:								
Sí	23	25.6	5	5.6	0.001	5.84	2.11	16.16
No	67	74.4	85	94.4		1.00		
Cirrosis hepática:								
Sí	5	5.6	4	4.4	0.733	1.26	0.33	4.87
No	85	94.4	86	95.6		1.00		
Insuficiencia cardíaca:								
Sí	6	6.7	1	1.1	0.090	6.36	0.74	53.92
No	84	93.3	89	98.9		1.00		
Secuela neurológica:								
Sí	22	24.4	6	6.7	0.002	4.53	1.74	11.80
No	68	75.6	84	93.3		1.00		
Uropatía obstructiva:								
Sí	11	12.2	4	4.4	0.070	2.99	0.92	9.79
No	79	87.8	86	95.6		1.00		
Cáncer:								
Sí	13	14.4	3	3.3	0.016	4.90	1.34	17.83
No	77	85.6	87	96.7		1.00		
Hospitalización previa:								
Sí	25	27.8	7	8.8	0.001	4.56	1.86	11.20

No	65	72.2	83	92.2		1.00			
Cirugía previa:									
Sí	20	22.2	5	5.6	0.003	4.86	1.73	13.6	
No	70	77.9	85	94.4		1.00			
Inmunosupresión medicamentosa:									
Sí	3	3.3	2	2.2	0.652	1.52	0.25	9.30	
No	87	96.7	88	97.8		1.00			
Terapia antibiótica previa al evento:									
Sí	36	40.0	5	5.6	0.000	11.33	4.19	30.67	
No	54	60.0	85	94.4		1.00			
Gestación:									
Sí	4	4.4	20	22.2	0.001	0.16	0.05	0.50	
No	86	95.6	70	77.8		1.00			

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Tabla n°8: Terapia antibiótica previa al evento como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Se muestra el análisis bivariado entre la terapia antibiótica previa al evento con la presencia de infección por bacterias multirresistentes, se halló que salieron significativos los siguientes; con respecto a la variable cefalosporinas tiene un OR de 12.57 con un intervalo de confianza entre 2.84 a 55.62, y con un valor de p significativo ($p=0.001$). La variable carbapenémicos tiene un OR de 8.68 con un intervalo de confianza entre 1.06 a 70.93, y con un valor de p significativo ($p=0.004$). La variable fluoroquinolonas tiene un OR de 8.80 con un intervalo de confianza entre 1.95 a 39.72, y con un valor de p significativo ($p=0.005$).

Con respecto a la variable lincosamidas tiene un OR de 16.40 con un intervalo de confianza entre 2.11 a 127.57, y con un valor de p significativo ($p=0.008$). Sin embargo, esta variable fue significativa porque en la institución donde se realizó el presente trabajo de investigación al iniciar terapia antibiótica empírica se suele asociar betalactámicos más lincosamidas o fluoroquinolonas más lincosamidas.

Con respecto a la variable tetraciclinas la proporción en el grupo casos fue del (0.0%, 0/90) en comparación con el grupo control (1.1%, 1/90), y con un valor de p no significativo ($p=0.316$).

Con respecto a la variable betalactámicos más inhibidores de betalactamasas la proporción en el grupo casos fue del (6.7%, 6/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p significativo ($p=0.013$).

Con respecto a la variable polimixinas la proporción en el grupo casos fue del (2.2%, 2/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p no significativo ($p=0.115$).

Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 8.

Tabla 8: Análisis bivariado de la terapia antibiótica previa

Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Cefalosporinas:								
Sí	20	22.2	2	2.2	0.001	12.57	2.84	55.62
No	70	77.8	88	97.8		1.00		
Carbapenémicos:								
Sí	8	8.9	1	1.1	0.004	8.68	1.06	70.93
No	82	91.1	89	98.9		1.00		
Fluoroquinolonas:								
Sí	15	16.7	2	2.2	0.005	8.80	1.95	39.72
No	75	83.3	88	97.8		1.00		
Lincosamidas:								
Sí	14	15.6	1	1.1	0.008	16.40	2.11	127.57
No	76	84.4	89	98.9		1.00		
Aminoglucósidos:								
Sí	3	3.3	1	1.1	0.336	3.07	0.31	30.07
No	87	96.7	89	98.9		1.00		

Tabla n°9: Dispositivos médicos como factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.

Se muestra el análisis bivariado entre los dispositivos médicos con la presencia de infección por bacterias multirresistentes, se halló que salieron significativos los siguientes; con respecto a la variable sonda vesical tiene un OR de 10.72 con un intervalo de confianza entre 4.65 a 24.71, y con un valor de p significativo ($p=0.000$). La variable catéter venoso central tiene un OR de 25.43 con un intervalo de confianza entre 3.33 a 194.12, y con un valor de p significativo ($p=0.002$). La variable nutrición enteral tiene un OR de 5.38 con un intervalo de confianza entre 2.09 a 13.90, y con un valor de p significativo ($p=0.001$).

Con respecto a la variable uso de sonda vesical, todos los que se incluyeron en el presente trabajo de investigación fueron sonda vesical permanente.

Con respecto a la variable nutrición enteral, todos los que se incluyeron en el presente trabajo de investigación fueron por el uso de sonda nasogástrica.

Con respecto a la variable ventilación mecánica la proporción en el grupo casos fue del (11.1%, 10/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p significativo ($p=0.001$).

Con respecto a la variable tubo orotraqueal la proporción en el grupo casos fue del (10.0%, 9/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p significativo ($p=0.002$).

Con respecto a la variable tubo de traqueostomía la proporción en el grupo casos fue del (11.1%, 10/90) en comparación con el grupo control (0.0%, 0/90), y con un valor de p significativo ($p=0.001$).

Fue considerado dentro del estudio la variable nutrición parenteral; sin embargo, no se hallaron casos y controles.

Las demás variables se explican detalladamente en la tabla 9.

Tabla 9: Análisis bivariado de los dispositivos médicos

Variable	Grupo				p	OR _c	IC 95%	
	Casos		Controles				Inf.	Sup.
	n	%	n	%				
Sonda vesical:								
Sí	46	51.1	8	8.9	0.000	10.72	4.65	24.71
No	44	48.9	82	91.1		1.00		
Catéter venoso central:								
Sí	20	22.2	1	1.1	0.002	25.43	3.33	194.12
No	70	77.8	89	98.9		1.00		
Nutrición enteral:								
Sí	25	27.8	6	6.7	0.001	5.38	2.09	13.90
No	65	72.2	84	93.3		1.00		

Tabla n°10: Variables significativas en el modelo multivariado.

Tabla 10: Variables significativas en el modelo multivariado						
Variable	OR	IC 95%		OR	IC 95%	
	crudo	Inferior	Superior	ajustado	Inferior	Superior
Enfermedad Renal Crónica:						
Sí	5.84	2.11	16.16	5.92	1.60	21.90
No	1.00			1.00		
Hospitalización previa:						
Sí	4.56	1.86	11.20	3.61	1.18	11.10
No	1.00			1.00		
Terapia antibiótica previa al evento:						
Sí	11.33	4.19	30.67	4.17	1.11	15.58
No	1.00			1.00		

Tabla n°11: Potencia estadística de las variables estudiadas.

Tabla 11: Potencia estadística de las variables estudiadas		
VARIABLE	POTENCIA (%)	POBLACIÓN (n)
IAAS	100.0%	180
ITU	3.7%	180
Infecciones abdominales	-	180
Infecciones respiratorias	94.7%	180
ISO	38.8%	180
Infección de piel y tejidos	11.2%	180
Bacteriemia primaria	-	180
Sepsis o shock séptico	98.8%	180
Neuroinfección	-	180
Osteomielitis	6.6%	180
Artritis séptica	-	180
Bacteriuria asintomática	91.3%	180
Sexo	99.5%	180
Área crítica	98.1%	180
Hospitalización	99.0%	180
Diabetes Mellitus	58.0%	180
Hipertensión arterial	37.3%	180
EPOC o EPID	8.3%	180
ERC	96.5%	180
Cirrosis hepática	5.6%	180
Insuficiencia cardíaca	49.2%	180
Secuela neurológica	91.3%	180
Uropatía obstructiva	47.4%	180
Cáncer	75.0%	180
VIH	-	180
Trasplante	-	180
Diálisis	-	180
Hospitalización previa	91.6%	180

Cirugía previa	91.3%	180
Inmunosupresión medicamentosa	6,6%	180
Terapia antibiótica previa al evento	100.0%	180
Gestación	94.7%	180
Cefalosporinas	98.8%	180
Carbapenémicos	67.3%	180
Fluoroquinolonas	92.1%	180
Aminoglucósidos	16.9%	180
Tetraciclinas	-	180
Lincosamidas	94.7%	180
Betalactámicos/Inhibidores de betalactamasas	-	180
Polimixinas	-	180
Sonda vesical	100.0%	180
Ventilación mecánica	-	180
Tubo orotraqueal	-	180
CVC	99.5%	180
Nutrición enteral	96.9%	180
Nutrición parenteral	-	180
Tubo de traqueostomía	-	180

5.2. Discusión de resultados:

La multirresistencia bacteriana es considerada una de las amenazas para la salud pública mundial más urgentes que requiere la vigilancia y el control constantes para limitarlo y mitigarlo ⁽²⁾ ⁽⁵⁾. Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes producen una mayor morbilidad y mortalidad, complican los tratamientos y, a menudo, provocan hospitalizaciones más prolongadas, lo que impone mayores costos a los sistemas de salud ⁽²⁾. Motivo por el cual, ya forma parte de los programas de salud pública a nivel mundial ⁽⁵⁾.

El presente trabajo de investigación se centró su estudio en los factores de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes. Los resultados contribuirán a dar conocimiento sobre este fenómeno ya que en nuestro país existen muy pocos trabajos de investigación respecto a este tema.

Se estudió 180 pacientes, 90 fueron infecciones por bacterias multirresistentes (casos) de los cuales la bacteria *Escherichia coli* representa el (56.7%, 51/90), *Klebsiella pneumoniae* representa el (31.1%, 28/90) y *Proteus mirabilis* representa el (12.2%, 11/90), y 90 fueron infecciones por bacterias sensibles (controles) de los cuales la bacteria *Escherichia coli* representa el (56.7%, 51/90), *Klebsiella pneumoniae* representa el (31.1%, 28/90) y *Proteus mirabilis* representa el (12.2%, 11/90).

Respecto a los resultados de la mortalidad hospitalaria, se halló que la proporción fue similar en ambos grupos y con un valor de p no significativo ($p=0.465$), los resultados mostraron semejanza al estudio de ⁽¹⁾ ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, no se pudo determinar si fue a consecuencia de la infección o a la patología de fondo, ya que estos pacientes suelen estar enfermos de forma crónica o aguda y corren el riesgo de morir a causa de enfermedades médicas graves y complejas subyacentes. Las infecciones causadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos se asocian con un aumento de la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y los costes hospitalarios ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾.

En el presente estudio se incluyeron tanto a las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y a las que fueron adquiridas en la comunidad, respecto

a los resultados del análisis bivariado se halló una fuerte asociación entre una IAAS y el aislamiento de una bacteria multirresistente; los resultados mostraron semejanza al estudio “Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel” de Saldarriaga E. et al. ⁽⁵⁾, porque fue mayor la proporción de IAAS multirresistente (61.9%) en comparación a las IAAS sensibles (54.5%) y con un valor de p no significativo ($p=0.22$). Según la “Situación epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS)” del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) ⁽¹¹⁾, la notificación de los establecimientos que reportan infecciones intrahospitalarias desde el año 2005 hasta el 2019 incrementó cada año, reportándose el pico más alto en el año 2015.

Respecto a los resultados del análisis bivariado de las características sociodemográficas como factor de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes; se halló asociación entre el género masculino y la presencia de infección por bacterias multirresistentes, los resultados no mostraron semejanza al estudio “Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014” de Londoño J. et al. ⁽⁶⁾, porque no se halló asociación entre el género femenino y la presencia de IAAS por bacterias multirresistentes, tiene un OR de 1.57 con un intervalo de confianza entre 0.83 a 3.00. Un estudio “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” de Taco P. et al. ⁽⁹⁾, los resultados mostraron cierta semejanza porque fue mayor la proporción de varones con infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (61.76%) en comparación a los que tuvieron infección por *Acinetobacter baumannii* no resistente a carbapenémicos (58.82%) y con un valor de p no significativo ($p= 0.810$).

El estudio de Saldarriaga E. et al. ⁽⁵⁾, los resultados no mostraron semejanza porque fue menor la proporción de varones con infección por bacterias multirresistentes (53.0%) en comparación a los que tuvieron infección por bacterias sensibles (56.0%) y con un valor de p no significativo ($p=0.62$).

Respecto a los resultados del análisis bivariado con respecto al servicio de atención como factor de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes; se halló una fuerte asociación entre la estancia en unidades de cuidados críticos y la presencia de infección por bacterias multirresistentes, los resultados mostraron semejanza al estudio de Londoño J. et al. ⁽⁶⁾, porque se halló asociación entre la estancia en UCI y la presencia de IAAS por bacterias multirresistentes, tiene un OR de 3.37 con un intervalo de confianza entre 1.71 a 6.65. El estudio de Saldarriaga E. et al. ⁽⁵⁾, los resultados no mostraron semejanza porque fue menor la proporción de pacientes atendidos en UCI con infección por bacterias multirresistentes (20.1%) en comparación a los que tuvieron infección por bacterias sensibles (21.6%) y con un valor de p no significativo (p=0.52). El estudio de Siwakoti S., et al. ⁽¹⁾, los resultados mostraron semejanza porque fue mayor la proporción de pacientes con estancia en UCI con infección por bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (BGNMDR) (14/64) en comparación a los que tuvieron infección por BGN no MDR (9/10) y a los pacientes con estancia en UCI sin infección (11/41) y con un valor de p no significativo (p=0.43). Aunque las unidades de cuidados intensivos (UCI) representan menos del 10 por ciento del total de camas en la mayoría de los hospitales, más del 20 por ciento de todas las infecciones nosocomiales se adquieren en las UCI ⁽¹²⁾. Ciertas características aumentan el riesgo de infecciones con patógenos resistentes a múltiples fármacos en las UCI al contribuir a una mayor presión selectiva (que conduce a la aparición de organismos resistentes a múltiples fármacos) y/o una mayor presión de colonización (que conduce a una contención ineficaz de estos). organismos) ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾. Específicamente, los factores de riesgo de infecciones resistentes notificados en las UCI incluyen los siguientes: Edad avanzada, falta de independencia funcional y/o cognición disminuida, presencia de condiciones comórbidas subyacentes e índices de enfermedad aguda de mayor gravedad, larga duración de la hospitalización antes de la admisión a la UCI, contacto frecuente con el personal médico que atiende simultáneamente a varios pacientes, presencia de dispositivos permanentes, cirugía reciente u otros procedimientos invasivos y la recepción de terapia antimicrobiana antes de la admisión a la UCI que crea una presión selectiva que promueve la aparición de bacterias multirresistentes ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾.

Respecto a los resultados del análisis bivariado de los antecedentes clínicos como factor de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes; se halló asociación entre Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, secuela neurológica, cáncer, hospitalización previa, cirugía previa y la presencia de infección por bacterias multirresistentes, los resultados mostraron cierta semejanza al estudio de Saldarriaga E. et al. ⁽⁵⁾, porque se halló asociación entre la inmunosupresión medicamentosa, trasplante, hospitalización previa, cirugía previa, diálisis y la presencia de infección por bacterias multirresistentes. El estudio de Londoño J. et al. ⁽⁶⁾, los resultados mostraron cierta semejanza porque se halló asociación entre la hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y la presencia de IAAS por bacterias multirresistentes. El estudio de Taco P. et al. ⁽⁹⁾, los resultados mostraron cierta semejanza porque fue mayor la proporción de pacientes con Diabetes Mellitus, enfermedad cerebro vascular y cirrosis hepática con infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (27.06%, 23.53%, 12.35%) respectivamente en comparación a los que tuvieron infección por *Acinetobacter baumannii* no resistente a carbapenémicos (5.88%, 5.88%, 0%) respectivamente y con un valor de p no significativo ($p=0.055$, $p=0.094$, $p=0.120$) respectivamente.

La exposición principal de este estudio era la terapia antibiótica previa al evento, una variable que es constantemente es reportada como factor de riesgo para adquirir una infección por cualquier tipo de bacteria multirresistente. Se obtuvo un OR de 9.34 con un intervalo de confianza entre 3.42 a 25.49, y con un valor de p significativo ($p=0.000$), los resultados mostraron gran semejanza al estudio de ⁽¹⁾ ⁽⁵⁻⁹⁾ ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾, dicha asociación se mantuvo en el análisis multivariado. La asociación entre la recepción previa de antibióticos y la infección por organismos resistentes a los medicamentos se ha demostrado en varios estudios y mediante diversas metodologías. En los estudios de casos y controles, la exposición a antibióticos se ha asociado sistemáticamente con la aparición de resistencia a esa misma clase de agente antimicrobiano o a una diferente ⁽²¹⁾. Como ejemplo, la recepción de fluoroquinolonas se ha relacionado con la aparición de *P. aeruginosa* resistente a la piperacilina ⁽²³⁾. En un estudio de pacientes con neumonía asociada al ventilador, los infectados con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la piperacilina tenían más probabilidades de haber recibido

fluoroquinolonas antes de la neumonía (OR 4,6; IC del 95%: 1,7-12,7). En un estudio separado, la exposición a los antibióticos fue el predictor individual más fuerte de infección por patógenos gramnegativos ampliamente resistentes a los fármacos) ⁽²⁴⁾.

En el presente trabajo de investigación también realizó el análisis bivariado del tipo de terapia antibiótica previa al evento; se halló una fuerte asociación entre la exposición previa a betalactámicos, carbapenémicos, fluoroquinolonas, lincosamidas y la presencia de infección por bacterias multirresistentes, los resultados mostraron semejanza al estudio de ⁽¹⁾ ⁽⁶⁾. La exposición previa a los betalactámicos y fluoroquinolonas son hallazgos consistentes con otros estudios reportados en la literatura; sin embargo, las lincosamidas (clindamicina) no se han reportado como factor de riesgo en infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes. Este hallazgo puede deberse a que en nuestra institución al iniciar terapia antibacteriana empírica, se suele asociar un betalactámico o fluoroquinolona más clindamicina. Los mecanismos de resistencia expresados constitutivamente se expresan continuamente, mientras que la expresión inducible se produce después de la exposición a un agente incitante particular. Por ejemplo, el uso de cefalosporinas de tercera generación para infecciones causadas por ciertas Enterobacteriaceae puede inducir la producción de una betalactamasa AmpC codificada cromosómicamente, lo que da como resultado resistencia a este subgrupo de antimicrobianos betalactámicos ⁽²⁵⁾. La terapia previa con antibióticos de amplio espectro es el principal factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos (no limitada a BLEE) ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾. En el estudio prospectivo anterior de bacteriemia nosocomial por *K. pneumoniae*, por ejemplo, la administración previa de antibióticos betalactámicos con un grupo oximino (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima o aztreonam) fue el principal factor de riesgo independiente de infección por BLEE (cociente de riesgo 3.9) ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾. El uso de cefalosporinas y/o carbapenémicos de amplio espectro es un factor de riesgo importante para el desarrollo de colonización o infección por tales patógenos, aunque la recepción previa de carbapenémicos no es esencial para la adquisición de estas cepas ⁽³²⁾. Uno de los factores de riesgo de infección por cepas de *P. aeruginosa* resistentes son el uso previo de ciertos antibióticos, incluidas cefalosporinas de amplio espectro,

aminoglucósidos, carbapenémicos, fluoroquinolonas ⁽³³⁾. El uso previo de carbapenems, incluido ertapenem (que no tiene actividad antipseudomona), se ha identificado repetidamente como un factor de riesgo para la resistencia a carbapenems ⁽³⁴⁾.

Respecto a los resultados del análisis bivariado de los dispositivos médicos como factor de riesgo para adquirir una infección por bacterias multirresistentes; se halló asociación entre uso de sonda vesical, catéter venoso central, nutrición enteral y la presencia de infección por bacterias multirresistentes, los resultados mostraron cierta semejanza al estudio de ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾. La alta frecuencia de catéteres permanentes entre los pacientes de la UCI proporciona una puerta de entrada de organismos a los órganos y sitios vitales del cuerpo. El uso y mantenimiento de estos catéteres requiere un contacto frecuente con el personal sanitario, lo que predispone a los pacientes a la colonización e infección por patógenos nosocomiales. Además, los equipos asociados con el mantenimiento adecuado de estos dispositivos pueden servir como reservorios y vectores de patógenos y estar relacionados con la transmisión horizontal de patógenos de paciente a paciente ⁽³⁴⁾.

En el modelo multivariado las variables que se mantuvieron significativas fueron la Enfermedad Renal Crónica, la hospitalización previa y la terapia antibiótica previa al evento, los resultados mostraron gran semejanza al estudio de ⁽¹⁾ ⁽⁵⁻⁹⁾ ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾, que ya se ha explicado anteriormente.

En el presente trabajo de investigación, la principal limitación fue tamaño de muestra pequeño y que, al ser un estudio de fuentes secundarias, fue difícil la manipulación de las variables estudiadas. Además de que existió información incompleta para alguna de las variables estudiadas.

Por otro lado, una limitación importante de los estudios de casos y controles es que la medida de asociación utilizada para este diseño de estudio, podría sobrestimar la magnitud del efecto de la asociación en comparación con el riesgo relativo (RR) ⁽¹¹⁶⁾. El Odds Ratio (OR) siempre tiene un valor más extremo que el riesgo relativo (RR), haciendo que la diferencia sea más evidente ya que los valores se alejan más de la unidad; tal como se pudo apreciar en el presente estudio en donde los Odds Ratio (OR) de las variables significativas fueron

grandes y su intervalo de confianza al 95% fue muy amplio, porque para algunas asociaciones significativas la proporción de controles fue muy pequeña. Es por ello que se debe interpretar con precaución los resultados de dichas variables.

Finalmente, el cribado genotípico de genes de resistencia no se pudo realizar porque la institución donde se realizó el presente trabajo de investigación no contaba con estos métodos de detección.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones:

- Los factores de riesgo más asociados para adquirir infección por bacterias multirresistentes fueron la Enfermedad Renal Crónica, la hospitalización previa y la terapia antibiótica previa al evento.
- Con respecto a las características sociodemográficas el género masculino y la edad fueron factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Con respecto al servicio de atención las áreas de cuidados críticos y las áreas de hospitalización fueron factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Con respecto a los antecedentes clínicos la Diabetes Mellitus, la enfermedad renal crónica, la secuela neurológica, el cáncer, la hospitalización previa, la cirugía previa y la terapia antibiótica previa al evento fueron factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- El uso previo de cefalosporinas, carbapenémicos y fluroquinolonas fueron factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- El uso de sonda vesical, catéter venoso central y nutrición enteral fueron factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.
- Existe mayor asociación entre las infecciones asociadas a la atención en salud y el aislamiento de una bacteria multirresistente.
- Existe mayor asociación entre las infecciones respiratorias y el aislamiento de una bacteria multirresistente.

- Existe mayor asociación entre la sepsis o shock séptico y el aislamiento de una bacteria multirresistente.
- La mortalidad hospitalaria fue similar en ambos grupos; sin embargo, no se determinó si es consecuencia de la infección o de la patología de fondo.
- La estancia hospitalaria se prolongó en el grupo que desarrolló infección por bacterias multirresistentes; sin embargo, no se determinó si es consecuencia de la infección o de la patología de fondo.
- El tipo de multirresistencia más expresado fueron las betalactamasas de espectro extendido.
- El microorganismo que expresó todos los tipos de multirresistencia fue la *Klebsiella pneumoniae*.
- La bacteria más frecuentemente aislada fue la *Escherichia coli*.
- La muestra más frecuentemente procesada fue la de orina.

6.2. Recomendaciones:

- Se recomienda realizar estudios con un mayor tamaño muestral, porque en el presente trabajo de investigación existen algunos factores de riesgo que se esperaban que fueran significativos; sin embargo, no lo fueron y si podrían tener una asociación real con el evento de interés.
- Se recomienda realizar estudios en donde se haga distinción entre la IAAS y las infecciones adquiridas en la comunidad.
- Se recomienda realizar estudios en donde los casos y controles sean lo más homogéneos posible, una forma de hacerlo es aparearlos en función a las variables que se encuentran relacionadas al resultado de interés, como es el caso del servicio de atención en la que la proporción de controles fue muy pequeña.
- Se recomienda realizar estudios con un diseño de cohorte prospectiva, ya que, en el presente trabajo de investigación, por ser de casos y controles, puede sobreestimarse el riesgo que da la medida de asociación Odds Ratio (OR); en comparación con la medida de asociación de un estudio longitudinal como el riesgo relativo (RR). Además, este diseño le permitiría al investigador medir las variables de manera más completa y precisa.
- Se recomienda el fortalecimiento de las políticas de control, prevención y vigilancia epidemiológica de las IAAS a nivel institucional.
- Se recomienda la implementación y monitoreo de buenas prácticas del uso de los antimicrobianos, con el objetivo de evitar su uso de forma innecesaria o indiscriminada.
- Se recomienda mejorar el saneamiento de los establecimientos de salud e instaurar políticas sanitarias de higiene de lavado de manos del personal de salud, con el objetivo de evitar la propagación de bacterias multirresistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, Baral R, Bhattarai NR, Khanal B. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal- a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 114.
2. Allel K, García P, Labarca J, Munita JM, Rendic M, Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana, et al. Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008–2017). *Revista Panamericana de Salud Pública*. 23 de septiembre de 2020; 44: 1.
3. Tian L, Sun Z, Zhang Z. Antimicrobial resistance of pathogens causing nosocomial bloodstream infection in Hubei Province, China, from 2014 to 2016: a multicenter retrospective study. *BMC Public Health*. diciembre de 2018;18(1):1121.
4. Alabdullatif M, Alrehaili J. Three Years of Evaluation to Determine Reduction of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria by the Saudi National Action Plan. *IDR*. octubre de 2020; Volume 13:3657-67.
5. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. octubre de 2015;19(4):161-7.
6. Londoño Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. abril de 2016;20(2):77-83.
7. Asimbaya D. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital de Especialidad de las Fuerzas Armadas N°1 en el periodo enero a septiembre 2015”, en Ecuador, en el año 2016.
8. Vera-Ponce VJ, Castillo-Velarde E. FACTORES PREDICTIVOS DE NO EFECTIVIDAD A BETALACTÁMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL SANTA ROSA DE LIMA. *Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]*. 28

de diciembre de 2017 [citado 28 de agosto de 2021];17(4). Disponible en: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1210>.

9. Taco P. 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, en Perú, en el año 2020.
10. Rivera D. Infecciones bacterianas resistentes a carbapenemes como factor de riesgo de morbimortalidad infecciosa en el Hospital Almenara durante el periodo enero a diciembre del 2020, en Perú, en el año 2020.
11. Lineamientos para la Vigilancia, Prevención, y Control de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, MINSA, Perú.
12. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. MAGNITUDE AND PREVENTION OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 de junio de 1997;11(2):479-96.
13. Bonten MJ. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Critical Care*. 31 de julio de 2012;16(4):142.
14. Baquero F, Negri M-C, Morosini M-I, Blázquez J. Antibiotic-Selective Environments. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de agosto de 1998;27 (Supplement_1):S5-11.
15. Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The Prevalence and Significance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Admission in the General ICU Setting: A Meta-Analysis of Published Studies*. *Critical Care Medicine*. febrero de 2014;42(2):433-44.
16. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 de diciembre de 2009;302(21):2323-9.
17. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de septiembre de 2009;49(5):682-90.
18. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. junio de 2000;14(2):293-319.

19. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Critical Care Medicine*. octubre de 2000;28(10):3456-64.
20. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*. 17 de enero de 1996;275(3):234-40.
21. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. agosto de 2012;33(8):817-30.
22. Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E, Navon-Venezia S, Schwaber MJ. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 de julio de 2011;70(3):367-72.
23. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia: Comparison of Episodes Due to Piperacillin-Resistant versus Piperacillin-Susceptible Organisms. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de abril de 2002;34(8):1047-54.
24. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. agosto de 2012;33(8):817-30.
25. Jones RN. Important and Emerging β -Lactamase-mediated Resistances in Hospital-based Pathogens: The Amp C Enzymes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 de julio de 1998;31(3):461-6.
26. Kang C-I, Kim S-H, Bang J-W, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, et al. Community-Acquired versus Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Clinical Features, Treatment Outcomes, and Clinical Implication of Antimicrobial Resistance. *Journal of Korean Medical Science*. 1 de octubre de 2006;21(5):816-22.
27. Paterson DL, Ko W-C, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective Study of *Klebsiella pneumoniae*

- Bacteremia: Implications of Extended-Spectrum β -Lactamase Production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 6 de enero de 2004;140(1):26-32.
28. Miguel LGS, Cobo J, Valverde A, Coque TM, Diz S, Grill F, et al. Clinical variables associated with the isolation of *Klebsiella pneumoniae* expressing different extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 de mayo de 2007;13(5):532-8.
29. Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, Franklin C, Harrington G, Spelman D. Large Outbreak of Infection and Colonization with Gram-Negative Pathogens Carrying the Metallo- β -Lactamase Gene bla IMP-4 at a 320-Bed Tertiary Hospital in Australia. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* enero de 2007;28(1):98-101.
30. Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FLPC, Moreira BM. Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing SPM Metallo- β -Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 de septiembre de 2005;49(9):3663-7.
31. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 1 de marzo de 2008;52(3):1028-33.
32. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact [Internet]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>.
33. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact [Internet]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>.
34. Nakamura A, Miyake K, Misawa S, Kuno Y, Horii T, Kondo S, et al. Meropenem as predictive risk factor for isolation of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Hospital Infection.* 1 de febrero de 2013;83(2):153-5.

35. Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction Regulators: A Potential Vector for Hospital-Acquired Pathogens. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. julio de 2010;31(7):772-4.
36. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis*. agosto de 1988;10(4):699-711.
37. Novak R, Charpentier E, Braun JS, Tuomanen E. Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. *Mol Cell*. enero de 2000;5(1):49-57.
38. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-Drug Resistance. *New England Journal of Medicine*. 7 de noviembre de 1996;335(19):1445-53.
39. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med*. julio de 1997;103(1):51-9.
40. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther*. mayo de 2017;24(3):e361-9.
41. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med*. marzo de 1993;94(3):313-28.
42. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis*. noviembre de 1995;21(5):1107-13.
43. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, et al. The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. septiembre de 2013;57(6):781-8.
44. Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of Enterobacter species bacteremia - PubMed [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647022/>.
45. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases - Buscar con Google [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021].

46. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA*. 10 de febrero de 1999;281(6):517-23.
47. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. noviembre de 1990;34(11):2200-9.
48. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2010;10(9):597-602.
49. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2001;14(4):933-51, table of contents.
50. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. agosto de 1985;28(2):302-7.
51. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2005;18(4):657-86.
52. Las nuevas betalactamasas - PubMed [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673804/>.
53. Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of β -lactamase-encoding genes among *Enterobacteriaceae* bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother*. julio de 2013;57(7):3012-20.
54. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2001;14(4):933-51, table of contents.
55. The CTX-M beta-lactamase pandemic - PubMed [Internet]. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942899/>.
56. Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel β -lactamases: a snapshot of extended-spectrum β -lactamases

- throughout the world - PubMed [Internet]. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322349/>
57. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol.* agosto de 2013;303(6-7):305-17.
 58. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis.* 16 de marzo de 2006;6:52.
 59. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011 - PubMed [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287460/>.
 60. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents.* abril de 2014;43(4):328-34.
 61. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* agosto de 2012;73(4):354-60.
 62. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* octubre de 2013;26(4):744-58.
 63. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 1 de agosto de 2016;63(3):310-8.
 64. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;60(9):1389-97.
 65. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R, CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and

- Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* diciembre de 2014;3(4):320-8.
66. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 10 de febrero de 1999;281(6):517-23.
67. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation - PubMed [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955436/>.
68. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting - PubMed [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718774/>.
69. Madigan T, Johnson JR, Clabots C, Johnston BD, Porter SB, Slater BS, et al. Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131. *Clin Infect Dis.* 1 de julio de 2015;61(1):e5-12.
70. Korzeniewska E, Harnisz M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. *J Environ Manage.* 15 de octubre de 2013;128:904-11.
71. Gomi R, Matsuda T, Matsumura Y, Yamamoto M, Tanaka M, Ichiyama S, et al. Occurrence of Clinically Important Lineages, Including the Sequence Type 131 C1-M27 Subclone, among Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Wastewater. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2017;61(9):e00564-17.
72. Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect.* enero de 2010;16(1):33-8.
73. Kluytmans JAJW, Overdeest ITMA, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MFQ, van der Zwaluw K, Heck M, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison

- of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis*. febrero de 2013;56(4):478-87.
74. Lee J, Kang C-I, Joo E-J, Ha YE, Kang S-J, Park SY, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. junio de 2011;17(2):267-73.
75. Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica [Internet]. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-2556200900200003.
76. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. julio de 2007;20(3):440-58, table of contents.
77. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. julio de 2007;20(3):440-58, table of contents.
78. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 1 de noviembre de 2007;45(9):1179-81.
79. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol*. diciembre de 2003;41(12):5407-13.
80. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. septiembre de 2007;60(3):470-82.
81. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 2001;45(4):1151-61.
82. Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou M-FI, Goering RV, Hanson ND. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrob Agents Chemother*. febrero de 2009;53(2):557-62.
83. Hidalgo-Grass C, Warburg G, Temper V, Benenson S, Moses AE, Block C, et al. KPC-9, a novel carbapenemase from clinical specimens in Israel. *Antimicrob Agents Chemother*. noviembre de 2012;56(11):6057-9.

84. Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2006;50(9):3098-101.
85. Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2006;50(9):3098-101.
86. Martins WMBS, Nicoletti AG, Santos SR, Sampaio JLM, Gales AC. Frequency of BKC-1-Producing *Klebsiella* Species Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 60(8):5044-6.
87. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 1991;35(1):147-51.
88. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* abril de 2005;18(2):306-25.
89. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* septiembre de 2006;12(9):826-36.
90. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis.* 1 de diciembre de 2005;41(11):1549-56.
91. Houang ETS, Chu Y-W, Lo W-S, Chu K-Y, Cheng AFB. Epidemiology of rifampin ADP-ribosyltransferase (arr-2) and metallo-beta-lactamase (blaIMP-4) gene cassettes in class 1 integrons in *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures in 1997 to 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2003;47(4):1382-90.
92. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2009;53(12):5046-54.
93. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a

- novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2009;53(12):5046-54.
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 de junio de 2010;59(24):750.
 95. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother.* abril de 2011;66(4):689-92.
 96. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2010;10(9):597-602.
 97. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/67/7/1569/730009>.
 98. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* julio de 2012;67(7):1597-606.
 99. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAbal1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett.* mayo de 2006;258(1):72-7.
 100. Seguimiento de CRE en los Estados Unidos | HAI | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. 2021 [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/tracking_cre.html.
 101. Woodworth KR. Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms - United States, 2006–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 [citado 28 de agosto de 2021];67. Disponible en: <https://www.facebook.com/cdcmwr>.
 102. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, et al. Carbapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Due to the New Delhi Metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis.* 15 de febrero de 2011;52(4):481-4.

103. Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos que contienen metalo-beta-lactamasa de Nueva Delhi en dos pacientes - Rhode Island, marzo de 2012 [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6124a3.htm>.
104. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 1 de julio de 2011;53(1):60-7.
105. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. octubre de 2011;17(10):1791-8.
106. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. agosto de 2012;33(8):817-30.
107. Deshpande P, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R, Rodrigues C. New Delhi metallo 1: have carbapenems met their doom? *Clin Infect Dis*. 15 de noviembre de 2010;51(10):1222.
108. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 27 de junio de 2005;165(12):1430-5.
109. Toleman MA, Biedenbach D, Bennett DMC, Jones RN, Walsh TR. Italian metallo-beta-lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. enero de 2005;55(1):61-70.
110. New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes - PubMed [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25291580/>.
111. Quinteira S, Peixe L. Multiniche screening reveals the clinically relevant metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* far from the hospital setting: an ongoing dispersion process? *Appl Environ Microbiol*. mayo de 2006;72(5):3743-5.

112. Calle Núñez A, Colqui Campos KA, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Médica Herediana*. julio de 2017;28(3):142-9.
113. Arista N. Factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en infecciones urinarias con urocultivo positivo en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (abril – junio del 2017), en Perú, en el año 2017.
114. 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. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. octubre de 2017;34(4):660-5.
115. Pimentel J. Factores clínicos-epidemiológicos asociados a la multirresistencia en pacientes adultos con infección urinaria ingresados al Hospital de Ventanilla 2016, en Perú, en el año 2018.
116. Soto A, Cvetkovic-Vega A. Estudios de casos y controles. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(1):1-1.

ANEXOS:

ANEXO 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 DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 - 2020”**, que presenta la Srta. **Miluska Fiorella León de la Cruz**, 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. Dante Manuel Quiñones Laveriano
ASESOR DE LA TESIS

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

Lima, 8 de diciembre de 2020

ANEXO 2: Carta de compromiso del asesor de tesis.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis de la estudiante de Medicina Humana, Srta. Miluska Fiorella León de la Cruz, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y 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 al 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.

Atentamente,

Dr. Dante Manuel Quiñones Laveriano

Lima, 08 de diciembre del 2020

ANEXO 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis, firmado por la secretaría académica.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDUCD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°769-2021-FMH-D

Lima, 14 de mayo de 2021

Señorita
LEÓN DE LA CRUZ MILUSKA FIORELLA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis.

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para hacer conocimiento que el proyecto de tesis "**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 - 2020.**" Presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médica Cirujana ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha 13 de mayo de 2021.

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

Sin otro particular,

Atentamente,



Mg. Hilda Jurupe Chico.
Secretaría Académica

ANEXO 4: Carta de aceptación de ejecución de la tesis por la sede hospitalaria con aprobación por el comité de ética en investigación.



GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

OFICIO N° 1109 -2021/HN.DAC-C-DG/OADI

Callao,

Sr. Dr.
Jhony De la Cruz Vargas
Director del Instituto de investigación en Ciencias Biomédicas
Universidad Ricardo Palma
Presente.-

Asunto: Autorización para Ejecutar Proyecto de Investigación

Referencia: Carta S/N (06 de diciembre del 2020)

De mi mayor consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, saludándolo cordialmente y en atención al documento de la referencia, mediante el cual solicitan la aprobación para realizar el Proyecto de Investigación titulado:

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018-2020"**

Proyecto evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI), no habiéndose encontrado objeciones en dicha investigación de acuerdo a los estándares considerados en el Reglamento y Manual de procedimientos del mencionado comité, la versión aprobada se encuentra en los archivos de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) y que se ejecutara bajo su responsabilidad.

En tal sentido, la Dirección General contando con la opinión técnica favorable del CEI adscrito a la OADI, da la **autorización** para la ejecución del proyecto de investigación en el área solicitada. La aprobación tendrá vigencia de 12 (doce meses) contados desde la fecha de la presente autorización.

Sin otro particular, hago llegar a usted las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,


GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"
.....
Dr. Timoteo Rolando Fritas Urbán
C.M.P. 25393 R.N.E. 16252
DIRECCIÓN GENERAL

TRFU/JMK/roz
CC. OADI
Archivo

ANEXO 5: Acta de aprobación del borrador de tesis.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad 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 "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 – 2020", que presenta la Señorita MILUSKA FIORELLA LEÓN DE LA CRUZ para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, 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. Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

Dra. Sonia Indacochea Cáceda
MIEMBRO

Dr. Edwin Castillo Velarde
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

Dr. Dante Quiñones
Laveriano
Asesor de Tesis

Lima, 26 de agosto del 2021

ANEXO 6: Reporte de originalidad del turnitin.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 – 2020

INFORME DE ORIGINALIDAD

20% INDICE DE SIMILITUD	20% FUENTES DE INTERNET	2% PUBLICACIONES	4% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	es.slideshare.net Fuente de Internet	4%
2	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	4%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	www.scielo.org.ve Fuente de Internet	2%
5	core.ac.uk Fuente de Internet	2%
6	www.elsevier.es Fuente de Internet	2%
7	iris.paho.org Fuente de Internet	1%
8	1library.co Fuente de Internet	1%

ANEXO 7: Certificado de asistencia al curso taller.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**VI CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS
CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que la Srta.

MILUSKA FIORELLA LEÓN DE LA CRUZ

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis durante los meses de agosto, setiembre octubre, noviembre, diciembre del 2019, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN 2018 - 2020

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Titulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 14 de mayo de 2021



Miluska Fiorella León de la Cruz Vargas
Decana del Curso Taller



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

ANEXO 8: Matriz de consistencia.

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	POBLACIÓN Y MUESTRA	DISEÑO Y METODOLOGÍA	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<p>GENERAL: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020?</p>	<p>GENERAL: Determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.</p> <p>ESPECÍFICOS: Determinar si las características sociodemográficas son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. Determinar si el servicio de atención es un factor de riesgo para adquirir</p>	<p>HIPÓTESIS NULA: Existen factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias multirresistentes, con respecto de aquellos con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias no multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.</p> <p>HIPÓTESIS ALTERNA: No existen factores de riesgo en los</p>	<p>VARIABLES DEPENDIENTES: Infección por bacteria multirresistente.</p> <p>VARIABLES INDEPENDIENTES: Características sociodemográficas. Servicio de atención. Antecedentes clínicos. Terapia antibiótica previa al evento. Uso de dispositivos médicos.</p>	<p>La población de estudio corresponde a todos los pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con diagnóstico clínico y microbiológico de infección bacteriana, durante el periodo 2018 - 2020.</p> <p>El cálculo de la muestra se realizó haciendo uso del software estadístico EPIDAT 4.2 con un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%.</p> <p>Se utilizó una proporción de exposición a</p>	<p>Se realizará un estudio analítico, retrospectivo de casos y controles.</p> <p>La relación entre el número de casos y controles, será de 1 a 1.</p>	<p>La recolección de datos del presente trabajo de investigación se realizó a través de una ficha de recolección de datos. Ver el Anexo n°10, donde se explica detalladamente. El instrumento fue elaborado por el investigador en base a la revisión bibliográfica, los objetivos y la operacionalización de las variables. Finalmente, la información recolectada fue digitada y recolectada en una base de datos</p>

	<p>infección por bacterias multirresistentes. Determinar si los antecedentes clínicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. Determinar si la terapia antibiótica previa al evento es un factor de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes. Determinar si el uso de dispositivos médicos son factores de riesgo para adquirir infección por bacterias multirresistentes.</p>	<p>pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias multirresistentes, con respecto de aquellos con diagnóstico clínico y microbiológico de infección por bacterias no multirresistentes, en los pacientes hospitalizados del HNDAC, durante el periodo 2018 - 2020.</p>		<p>Hipertensión Arterial en los casos 60,0% y en los controles 42,0%, con un OR estimado de 2,07 según el estudio “Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014” de Londoño J. et al. ⁽⁶⁾ y se obtuvo un tamaño total 240 historias clínicas, conformadas por 120 casos y 120 controles. Sin embargo, el tamaño total final es de 180, conformadas por 90 casos y 90 controles según los criterios de inclusión y exclusión.</p>		<p>electrónica creada en el programa EXCEL 2016; asimismo, fue analizada en el software estadístico StataMP 14.0.</p> <p>Para la estadística descriptiva se usaron las frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas.</p> <p>Para la estadística analítica se usaron la regresión logística para hallar los OR crudos y ajustados con un intervalo de confianza al 95%.</p>
--	--	---	--	--	--	--

ANEXO 9: Operacionalización de variables.

Tabla n°12: Operacionalización de la variable dependiente.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Multirresistencia Bacteriana	En los gramnegativos se consideraron Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Proteus mirabilis por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasa tipo AmpC o resistencia a cualquiera de los carbapenémicos.	Nominal Dicotómica	Dependiente Cuantitativa	Infección por bacteria multirresistente = 1 Infección por bacteria no multirresistente = 0

Tabla n°13: Operacionalización de las variables independientes.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Sexo	Género orgánico que fue registrado al momento del ingreso.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Masculino = 1 Femenino = 0
Edad	Edad en años que fue registrado al momento del ingreso.	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos

SERVICIO DE ATENCIÓN				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Servicio de atención	Ambiente hospitalario en donde el paciente fue atendido y que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Politómica	Independiente Cuantitativa	Áreas críticas (UCI, UCIN y UCYME) = 2 Hospitalización = 1 Emergencia = 0

ANTECEDENTES CLÍNICOS				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Diabetes Mellitus	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Hipertensión arterial	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
EPOC	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
EPID	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
ERC	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Cirrosis hepática	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Insuficiencia cardíaca	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Secuela neurológica	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Uropatía obstructiva	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Cáncer	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
VIH	Antecedente clínico que fue registrado en la historia clínica.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0

Trasplante	Se definió dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Diálisis	Se definió dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Hospitalización previa	Se definió dentro de los 90 días previos a la actual hospitalización en donde se diagnosticó una infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Cirugía previa	Se definió dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Inmunosupresión medicamentosa	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Terapia antibiótica previa al evento	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0

TERAPIA ANTIBIÓTICA PREVIA AL EVENTO				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Cefalosporinas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Carbapenémicos	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Fluoroquinolonas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Aminoglucósidos	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Tetraciclinas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Lincosamidas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Betalactámicos/ Inhibidores de betalactamasas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Polimixinas	Se definió su uso dentro de los 90 días previos al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0

USO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Sonda vesical	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Ventilación mecánica	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Tubo orotraqueal	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
CVC	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Nutrición enteral	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Nutrición parenteral	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Tubo de traqueostomía	Se definió su uso al menos 48 horas previas al diagnóstico de la infección.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0

COMPARACIÓN DE GRUPOS				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Mortalidad hospitalaria	Defunción del paciente como consecuencia de la infección o de la patología de fondo que fue registrado en la hoja de defunción.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Estancia hospitalaria prolongada	Para definirlo como consecuencia de la infección o de la patología de fondo debe cumplir al menos 9 días de estancia hospitalaria, y se incluyeron tanto a las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) y las adquiridas en la comunidad.	Nominal Dicotómica	Independiente Cuantitativa	Sí = 1 No = 0
Tipo de muestra	Muestra obtenida del paciente que fue recolectada para el análisis.	Nominal Politémica	Independiente Cuantitativa	Absceso = 0 Secreción Bronquial = 1 Cerebro = 2 Espujo = 3 Fístula = 4 Úlcera = 5 Herida quirúrgica = 6 Tejido óseo = 7 Orina = 8 Tendón = 9 Sangre = 10 Secreción de herida = 11 Piel = 12 Secreción traqueal = 13

ANEXO 10: Instrumento de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Ficha N°:	
FECHA DE INGRESO:	
FECHA DE EGRESO:	
A. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:	
1. EDAD:	
2. SEXO:	
- Masculino: Sí () No ()	- Femenino: Sí () No ()
3. ESTADO CIVIL:	
- Soltero: Sí () No ()	- Divorciado: Sí () No ()
- Conviviente: Sí () No ()	- Viudo: Sí () No ()
- Casado: Sí () No ()	
4. GRADO DE INSTRUCCIÓN:	
- Analfabeta: Sí () No ()	- Secundaria incompleta: Sí () No ()
- Primaria completa: Sí () No ()	- Superior técnica: Sí () No ()
- Primaria incompleta: Sí () No ()	- Superior universitaria: Sí () No ()
- Secundaria completa: Sí () No ()	
5. LUGAR DE PROCEDENCIA:	
B. FALLECIMIENTO:	
- Sí: ()	- No: ()
C. SERVICIO DE ATENCIÓN:	
D. IAAS:	
- Sí: ()	- No: ()
E. TIPO DE INFECCIÓN:	
1. ITU:	
- Sí: ()	- No: ()
2. Infecciones abdominales:	
- Sí: ()	- No: ()
3. Infecciones respiratorias:	
- Sí: ()	- No: ()
4. ISO:	
- Sí: ()	- No: ()
5. Infección de piel y tejidos:	
- Sí: ()	- No: ()
6. Bacteriemia primaria:	
- Sí: ()	- No: ()
7. Sepsis o shock séptico:	
- Sí: ()	- No: ()
8. Neuroinfección:	
- Sí: ()	- No: ()
9. Osteomielitis:	
- Sí: ()	- No: ()

10. Artritis séptica: - Sí: ()	- No: ()
11. Otros:	
F. ANTECEDENTES CLÍNICOS:	
1. Diabetes Mellitus: - Sí: ()	- No: ()
2. Hipertensión arterial: - Sí: ()	- No: ()
3. EPOC o EPID: - Sí: ()	- No: ()
4. ERC: - Sí: ()	- No: ()
5. Cirrosis hepática: - Sí: ()	- No: ()
6. Insuficiencia cardíaca: - Sí: ()	- No: ()
7. Secuela neurológica: - Sí: ()	- No: ()
8. Uropatía obstructiva: - Sí: ()	- No: ()
9. Cáncer: - Sí: ()	- No: ()
10. VIH: - Sí: ()	- No: ()
11. Trasplante: - Sí: ()	- No: ()
12. Tipo de trasplante: - Hepático: Sí () No () - Renal: Sí () No ()	- Intestino: Sí () No ()
13. Diálisis: - Sí: ()	- No: ()
14. Tipo de diálisis: - Hemodiálisis: Sí () No ()	- Peritoneal: Sí () No ()
15. Hospitalización previa: - Sí: ()	- No: ()
16. Cirugía previa: - Sí: ()	- No: ()
17. Inmunosupresión medicamentosa: - Sí: ()	- No: ()
18. Terapia antibiótica previa al evento: - Sí: ()	- No: ()
19. Si la anterior respuesta es sí, ¿Cuál es?:	
20. Otros:	

G. USO DE DISPOSITIVOS: Sí () No ()	
1. Sonda vesical: - Sí: ()	- No: ()
2. Tipo de sonda vesical: - Permanente: Sí () No ()	- Intermitente: Sí () No ()
3. Ventilación mecánica: - Sí: ()	- No: ()
4. Tubo orotraqueal: - Sí: ()	- No: ()
5. CVC: - Sí: ()	- No: ()
6. Nutrición enteral: - Sí: ()	- No: ()
7. Nutrición parenteral: - Sí: ()	- No: ()
8. Tubo de traqueostomía: - Sí: ()	- No: ()
9. Otros:	
H. TIPO DE MUESTRA:	
I. AGENTE AISLADO:	
J. MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA: Sí () No ()	
1. BLEE: - Sí: ()	- No: ()
2. AmpC: - Sí: ()	- No: ()
3. Resistencia a carbapenémicos: - Sí: ()	- No: ()
4. MRSA: - Sí: ()	- No: ()

ANEXO 11: Base de datos.

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1_xlFtheCbmlfSB_e5vVuK0WIWRE0PjtC/edit?usp=sharing&oid=103703788348328730220&rtpof=true&sd=true.