



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE  
PACIENTES CON AISLAMIENTOS DE ENTEROBACTERIAS  
PRODUCTORAS DE DOBLE CARBAPENEMASA EN UN HOSPITAL DE  
REFERENCIA EN LIMA – PERÚ,**

**PERIODO 2022 – 2023**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF  
PATIENTS WITH ISOLATES OF DOUBLE CARBAPENEMASE-  
PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN A REFERENCE HOSPITAL  
IN LIMA - PERU, PERIOD 2022 - 2023**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

AUTOR

ANGEL ANDREÉ ALTAMIRANO BELTRAN

ASESOR

LUIS RICARDO ILLESCAS MUCHA

LIMA – PERÚ

2023

Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con aislamientos de Enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en un hospital de referencia en Lima – Perú, periodo 2022 - 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>17%</b> INDICE DE SIMILITUD	<b>16%</b> FUENTES DE INTERNET	<b>7%</b> PUBLICACIONES	<b>4%</b> TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>revistas.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>www.researchgate.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>hejcu.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Universidad Santiago de Cali</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
	<b>worldwidescience.org</b>	
<b>6</b>	Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>www.ncbi.nlm.nih.gov</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Universidad Científica del Sur</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>9</b>	<b>doaj.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>10</b>	<b>www.coursehero.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>11</b>	<b>Submitted to Universidad Carlos III de Madrid</b> Trabajo del estudiante	<b>&lt;1%</b>
<b>12</b>	<b>Submitted to Universidad Europea de Madrid</b> Trabajo del estudiante	<b>&lt;1%</b>
<b>13</b>	<b>cybertesis.unmsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>14</b>	<b>ddd.uab.cat</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>

15	Diana C. Quintero-González, José Mauricio Ocampo, Carlos A. Reyes-Ortiz. "Factores asociados con la letalidad por neumonía en una unidad de atención del paciente geriátrico agudo: una cohorte retrospectiva", Biomédica, 2020 Publicación	<1 %
16	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
18	reliefweb.int Fuente de Internet	<1 %
19	www.osakidetza.euskadi.eus Fuente de Internet	<1 %
20	Marta Ruiz del Pino, Antonio Rosales-Castillo, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández. "Importancia clínica del aislamiento de Haemophilus spp. (excluyendo H. ducreyi) en muestras genitales. Revisión sistemática", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2022 Publicación	<1 %
21	digibuo.uniovi.es Fuente de Internet	<1 %
22	linuxadicto.org Fuente de Internet	<1 %
23	www.who.int Fuente de Internet	<1 %
24	aprenderly.com Fuente de Internet	<1 %
25	lareferencia.info Fuente de Internet	<1 %
26	moam.info Fuente de Internet	<1 %
27	revincientifica.sld.cu Fuente de Internet	<1 %
28	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	<1 %
29	Marlon Alexis Gallego, Lorena Salazar-Ospina, Judy Natalia Jimenez Quiceno MSc, PhD.. "The Modified Carbapenem	<1 %

Inactivation Method (mCIM): Highly sensitive and specific low-cost tool to assess carbapenemase-producing and non-producing in Gram-negative bacilli", Hechos Microbiológicos, 2022

Publicación

30

es.slideshare.net

Fuente de Internet

<1%

31

Hugo Fernando Romo-Castillo. "Uso de antibióticos en un hospital Ecuatoriano de tercer nivel, ocho años de seguimiento", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020

Publicación

<1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

## RESUMEN

Las enterobacterias productoras carbapenemasas, son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de los patógenos de vigilancia con prioridad crítica (2). En octubre del 2021, la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) brindó una alerta en los países de la región por el incremento y detección de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasa con expresión de 2 o más de estas enzimas; en el contexto de la pandemia de COVID-19 (3).

El presente estudio descriptivo, transversal busca describir las características clínicas, epidemiológicas y desenlaces clínicos en pacientes con aislamientos y/o infecciones por enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en el periodo 2022-2023 admitidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

Se incluirá todos los casos consecutivos de pacientes, tanto infectados como colonizados, con aislamientos clínicos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa que fueron detectados inicialmente en el laboratorio de microbiología del HNGAI. Las variables de interés serán recopiladas a través de la revisión del registro electrónico de historia clínica con el que cuenta EsSalud (SGSS). No se realizará secuenciación genómica por no estar disponible.

Este estudio busca ser la base para recopilar más datos en relación a este creciente aumento en identificación de enterobacterias productoras de doble carbapenemasas.

Palabras Clave: *Enterobacteriaceae*, carbapenemasa, Enterobacteriaceae resistentes Carbapenémicos

## 1. INTRODUCCION

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública cada vez mayor, se estima que en el 2019 hubo 1,27 millones de muertes directamente atribuibles a la resistencia antimicrobiana (RAM) y 4,95 millones de muertes asociadas con la RAM en todo el mundo (1).

Las enterobacterias resistentes a múltiples antimicrobianos, son una amenaza actual a la salud pública (2). La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia y al que mayor importancia se le brinda por que puede transmitirse de bacteria a bacteria. Dentro de este grupo las carbapenemasas, presentan un fenotipo de resistencia complejo y las opciones terapéuticas frente a este mecanismo de resistencia son limitadas en la actualidad (3). Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de los patógenos de vigilancia con prioridad crítica (2).

En Perú, en el 2013, se identificó por primera vez una enterobacteria productora de carbapenemasa (KPC) en el Hospital Loayza (4). Desde entonces la propagación y expresión de los 3 tipos de carbapenemasas ha ido en aumento. Angles et al (5) reportaron 103 casos de aislamientos de EPC en el periodo 2000 al 2019, de los cuales el 59,2% presentaba genes *bla*<sub>NDM</sub>, el 37,8% *bla*<sub>KPC</sub> y el 3% *bla*<sub>IMP</sub> 3.

Sin embargo, entre los años 2009 a 2011 ya existían reportes en el mundo de enterobacterias productoras de doble carbapenemasas principalmente en países como Grecia y Alemania (6). En el 2015 en India, Kazi, M et al (7) reportaron 74 aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas de las cuales el 23% co-albergaban doble carbapenemasas, principalmente NDM + OXA.

Durante la pandemia de COVID- 19, que ha conllevado al uso desproporcionado de antimicrobianos, la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) brindó una alerta en octubre del 2021, que los países de la región como Argentina, Uruguay, Ecuador, Paraguay, Guatemala y Chile notificaron aislamientos bacterianos de bacilos gram negativos con doble producción de carbapenemasas, tales como: KPC+NDM, NDM+OXA, KPC e IMP y OXA-48 (8).

El Instituto Nacional de Salud - Perú reportó en diciembre del 2021 los primeros aislamientos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa: *K pneumoniae* KPC + NDM y *E. coli* NDM + OXA 48 (9). Sin embargo, estudios más completos, que incluyan la tipificación molecular, así como desenlaces clínicos no se han realizado hasta el momento en el país.

Algunos estudios en la región nos brindan datos poco alentadores. M Avery et al (10) reportaron en el 2020 en EE.UU. 15 aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas, de las cuales 6 de estos aislamientos co-albergaban dos carbapenemasas, principalmente NDM + OXA. Pasterán et al (11) reportaron en el 2022 en Argentina, un total de 822 aislados de enterobacterias productoras de carbapenemasas, posteriores al

inicio de la pandemia, de las cuales el 8.7% eran productoras de doble carbapenemasa.

Tadese B et al (12) reportaron en Texas, EEUU, 4 aislamientos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa, de los cuales el 100% fueron *K. pneumoniae* que co-albergaban principalmente KPC + MBL (VIM o NDM).

Facone et al. (13) reportaron en un estudio realizado en Argentina, un total de 82 aislados de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa, de las cuales el 100% albergaron el gen KPC, el 94% de estas co-albergaban el gen NDM y el 5% co-albergaban el gen IMP, además reportan un aislado productor de triple carbapenemasa: KPC+NDM+OXA48. A esto se agrega, que la susceptibilidad encontrada a colistina, una de las posibles opciones de tratamiento, solo estaba presente en el 60% de los aislados.

Dentro de estos estudios se presenta otro desafío, la dificultad para la identificación fenotípica en hasta el 80% de los aislados mediante las pruebas clásicas de sinergia con discos de EDTA y discos de ácido borónico colocados cerca de discos de carbapenémicos. (13,14)

Con respecto a las opciones terapéuticas para este tipo de aislamientos, el desafío es aún mayor. Estudios *in vitro* como el de Bianco G et al (15) reportaron un total de 10 aislamientos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasas durante el periodo del 2019 al 2021 en el norte de Italia, de las cuales el 20% presentaban susceptibilidad reducida a cefiderocol, 100% a ceftazidima/avibactam, 70% a meropenem/vaborbactam y el 80% a aztreonam.

Ante el creciente aumento en la identificación de estas enterobacterias productoras de doble carbapenemasa y la poca información existente sobre las características, tratamiento y pronóstico clínico, sumado a ello la dificultad para su identificación y pocos estudios realizados en el país sobre identificación molecular de carbapenemasa este estudio descriptivo busca ser la base para recopilar más datos para estudios posteriores, así como el reforzamiento en las medidas de prevención y control de infecciones para evitar la propagación y diseminación de posibles plásmidos que ya se encuentran presentes en nuestro país.

## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y desenlaces clínicos en pacientes con aislamientos y/o infecciones por Enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en el periodo 2022 - 2023 admitidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir el perfil fenotípico de resistencia de las enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en el periodo 2022 - 2023 en

pacientes con aislamientos y/o infecciones admitidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

- Describir las opciones de terapia antimicrobiana que recibieron los pacientes con aislamientos y/o infecciones por Enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en el periodo 2022 - 2023 admitidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Evaluar si existen posibles diferencias en los desenlaces clínicos de pacientes infectados versus colonizados por Enterobacterias productoras de doble carbapenemasa en el periodo 2022 - 2023 admitidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### a) **Diseño del Estudio:**

Se realizará un estudio descriptivo, tipo serie de casos.

#### b) **Población:**

Todos los casos consecutivos de pacientes con aislamientos clínicos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa que fueron detectados inicialmente en el laboratorio de microbiología del HNGAI en el periodo de 2022 a 2023

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Aislamiento de enterobacterias productoras de doble carbapenemasas confirmadas por métodos inmunocromatográficos

Criterios de exclusión:

- Pacientes con registro incompletos de los desenlaces clínicos en estudio
- Identificación de doble carbapenemasas en otros estudios moleculares llevados a cabo en la institución (protocolo en ejecución)

**c) Definición operacional de variables**

Variable	Definición operacional		Forma de registro	Tipo	Escala
Enterobacteria aislada	Eubacteria perteneciente a la familia de las <i>Enterobacteriaceae</i>	Cualquier enterobacteria productora de doble carbapenemasa	Descripción de la enterobacteria aislada	Categórica	Nominal
Carbapenemasas	Enzima de la familia de las betalactamasas que inhibe la actividad de los carbapenémicos	Detección de dobles carbapenemasas mediante el método de inactivación modificado [mCIM], y la prueba inmunocromatográfica rápida (K-set CORIS Bio-Concept RESIST-4 O.K.N.V)	0= KPC + NDM 1= KPC + IMP 2= KPC + VIM 3= KPC + OXA48 4= OXA48 + NDM 5= OXA48 + VIM 6= OXA48 + IMP	Categórica	Nominal
Edad	Edad cronológica	Edad según fecha de nacimiento, en años, al momento del aislamiento	Valor mínimo=18	Cuantitativa	De razón
Sexo	Condición de un ser que distingue entre masculino y femenino	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre.	0=Masculino 1=Femenino	Categórica	Nominal

Comorbilidad	Enfermedad o trastorno subyacente previa del paciente	Enfermedad o trastorno subyacente previa del paciente ya sea controlada o no.	0=Ninguno 1=Diabetes mellitus 2=EPOC/EPID 3=Enfermedad hepática 4=Terapia reemplazo renal 5=HIV/AIDS 6=Enfermedad cerebrovascular 7= Infarto de miocardio 8= Enfermedad periférica arterial 9= Insuficienciacardiaca crónica 10=Hipertensión arterial 11=Enfermedad tejido conectivo 12= Estado postquirúrgico 13= Neoplasia de órgano solido 14= Neoplasia hematológica	Categorica	Nominal
--------------	---	---	--	------------	---------

Índice de Charlson	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto.	Puntaje al calcular el índice de Charlson. Se divide en 3 grupos: * Sin comorbilidad: 0-1 punto * comorbilidad baja: 2 puntos * Comorbilidad alta > 3 puntos	0 = 0 -1 punto 1= 2 puntos 2= >3 puntos	Categórica	Ordinal
Score de Pitt bacteriemia	Índice que evalúa el pronóstico de pacientes con bacteriemia	Puntaje de Score de Pitt de aquellos pacientes que presentan bacteriemia, parámetros evaluados el día de la toma de hemocultivos.	Valores de 0 a 14 puntos	Categórica	Ordinal
Diagnóstico de admisión	Enfermedad que presenta el paciente por el cual es admitido en la hospitalización	Enfermedad que presenta el paciente por el cual es admitido en la hospitalización	Descripción del diagnóstico de ingreso	Categórica	Nominal
Servicio de hospitalización	Área de atención a pacientes con patologías específicas dentro de un sector del hospital	Servicio seleccionado donde el paciente está ubicado al momento del aislamiento	0= Emergencia 1= Hospitalización de cirugía 2= Hospitalización de medicina	Categórica	Nominal

			3= UCI		
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización anterior al evento	Antecedente de hospitalización previa en el último año	0= Si 1= No	Catagórica	Nominal
Uso de antibióticos previo	Historia de uso de antibióticos previo al evento	Historia previa de uso de antibióticos en los últimos 6 meses	0= Si 1= No	Catagórica	Nominal
Muestra de cultivo	Tipo de muestra obtenida para realizar el estudio microbiológico	Tipo de muestra obtenida para realizar el estudio microbiológico	0= Orina 1= Sangre 2= Respiratorio 3= Intra-abdominal 4= Piel y tejidos blandos 5= Relacionado con el catéter 6= Hueso/articulación 7= Líquido cefalorraquídeo 8= Hisopado rectal 9=Otros	Catagórica	Nominal
Tiempo desde ingreso hasta aislamiento	Tiempo considerado en días desde el momento en que	Tiempo considerado en días desde el momento en que paciente ingresa al hospital hasta el día	Valor mínimo = 1	Cuantitativa	De razón

	paciente ingresa al hospital hasta el día en que se toma el cultivo que aísla la enterobacteria productora de doble carbapenemasa	en que se toma el cultivo que aísla la enterobacteria productora de doble carbapenemasa			
Antecedente de colonización por Enterobacteria productora de carbapenemasa (CRE)	Historia previa de colonización por enterobacteria productora de carbapenemasa	Historia previa de colonización por enterobacteria productora de carbapenemasa en el último año previo a evento	0= Si 1= No	Categórica	Nominal
Admisión a UCI	Ingreso a Unidad de cuidados intensivos	Ingreso de paciente a unidad de cuidados intensivos en cualquier momento de la hospitalización previo a aislamiento	0= Si 1= No	Categórica	Nominal
Ventilación mecánica invasiva	Recurso terapéutico de soporte vital	Uso de ventilación mecánica invasiva en cualquier momento de la hospitalización previo al aislamiento	0= Si 1= No	Categórica	Nominal

Colonización/Infección	<p>Colonización: presencia, crecimiento y multiplicación de una bacteria en un huésped sin ocasionar una respuesta inmune específica</p> <p>Infección: presencia, crecimiento y multiplicación de una bacteria en un huésped que ocasiona una respuesta inmune específica ocasionando un</p>	Estado de colonización/infección será determinado por la evaluación de infectología	0= Colonización 1= Infección	Categorica	Nominal
Score INCREMENT	Score que predice la mortalidad a los 14 días en pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de	Score INCREMENT será estimado al momento del aislamiento de la enterobacteria productora de doble carbapenemasa	0= ≤7 puntos 1= ≥8 puntos	Categorica	Ordinal

	carbapenemasas (CPE)				
Tratamiento antibiótico empírico	Terapia antibiótica iniciada antes de que se disponga de información completa de los resultados de los cultivos	Tratamiento antibiótico designado por el servicio tratante previo al aislamiento	Descripción del tratamiento antibiótico empírico	Categoría	Nominal
Días de tratamiento antibiótico empírico	Tiempo considerado en días en que el paciente recibe terapia antibiótica iniciada sin que se disponga de información completa de los resultados de los cultivos	Tiempo considerado en días en que el paciente recibe terapia antibiótica por el servicio tratante previo al aislamiento	Valor mínimo = 1	Cuantitativa	De razón
Tratamiento antibiótico definitivo	Tratamiento antibiótico específico, seleccionado en base a los resultados de los	Tratamiento antibiótico designado por el servicio de Infectología con el resultado del aislamiento	Descripción del tratamiento antibiótico dirigido	Categoría	Nominal

	cultivos y pruebas de sensibilidad				
Tiempo de Estancia hospitalaria	Tiempo considerado en días en que el paciente se encuentra hospitalizado durante el evento en estudio	Tiempo considerado en días en que el paciente se encuentra hospitalizado durante el evento en estudio	Valor mínimo = 1	Cuantitativa	De razón
Tiempo de Estancia en UCI	Tiempo considerado en días en que el paciente se encuentra en Unidad de cuidados intensivos previo al aislamiento	Tiempo considerado en días en que el paciente se encuentra en Unidad de cuidados intensivos previo al aislamiento	Valor mínimo = 1	Cuantitativa	De razón
Reingreso a los 30 días	Reingreso por cualquier causa dentro de los primeros días posteriores al alta del evento en estudio	Reingreso por cualquier causa dentro de los primeros días posteriores al alta del evento en estudio	0= Si 1= No	Categorica	Nominal

Mortalidad Hospitalaria	Muerte por cualquier causa durante el evento en estudio	Muerte por cualquier causa durante el evento en estudio	0= Si 1= No	Categorica	Nominal
Resistencia fenotípica	Expresión de los mecanismos causantes de resistencia bacteriana, expresada mediante concentraciones mínimas inhibitorias en el antibiograma	Concentraciones mínimas inhibitorias de los principales antimicrobianos de la enterobacteria productora de doble carbapenemasa aislada como: Ertapenem (ETP), Meropenem (MEM), Imipenem (IMP), colistina (COL), Tigeciclina (TIG), Amikacina (AMK), Ciprofloxacino (CIP), Fosfomicina (FOS), Ceftolozano/tazobactam (TOL/TAZ) y Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI)	Valor de MIC reportada de acuerdo al antibiótico	Cuantitativa	De razón

#### **d) Procedimientos y técnicas**

Este estudio incluirá a todos los casos consecutivos de pacientes con aislamientos clínicos de enterobacterias productoras de doble carbapenemasa. La detección inicial se realizará en el laboratorio de microbiología del HNGAI. Esta identificación inicial y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST) se realizarán mediante el equipo automatizado VITEK2. La presencia de carbapenemasas se detectará mediante el método de inactivación de carbapenémicos modificado [mCIM], y la prueba inmunocromatográfica rápida (K-set CORIS Bio-Concept RESIST-4 O.K.N.V). No será posible realizar la secuenciación genómica de los aislados debido a la falta de equipo adecuado y recursos limitados del hospital.

Se considerarán tanto pacientes infectados y colonizados. Una vez que se cuente con la aprobación institucional para la ejecución del proyecto se procederá a revisar las historias clínicas de los pacientes seleccionados en base al listado proporcionado por el servicio de microbiología. Los pacientes que no cuenten con todos los desenlaces de interés, así como la confirmación inmunocromatográfica serán excluidos.

Las variables de interés serán recopiladas a través de la revisión del registro electrónico de historia clínica con el que cuenta EsSalud (SGSS). Estas variables serán recopiladas en el software Excel v 2016, sin hacer uso de identificadores personales. El investigador principal del estudio tendrá acceso a la base de datos y puede proporcionar la misma al comité de ética e investigación en cualquier momento del estudio si así lo requiriese.

El análisis estadístico posterior se realizará mediante el software Stata versión 15.0

#### **e) Aspectos éticos del estudio**

El presente estudio será un análisis secundario de datos, por lo que no se tendrá contacto alguno con sujetos humanos. Para el uso de los datos y con el fin de mantener la confidencialidad se solicitará la aprobación a la universidad antes de iniciar con la ejecución del estudio de investigación de acuerdo a la directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019: “Directiva que regula el desarrollo de la investigación en salud” v.1 que rige en EsSalud.

Se respetarán los principios éticos dictados en la Declaración de Helsinki durante todo el estudio.

Con la aprobación del protocolo por parte de la universidad, se presentará la solicitud de aprobación al presidente del Comité

Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen para su revisión y posteriormente ejecución del estudio.

Los pacientes serán registrados mediante números consecutivos en cada registro con el fin de garantizar el anonimato y confidencialidad.

Solo el investigador principal tendrá acceso a la base de datos mediante el uso de una contraseña personal, así se evitará alguna manipulación de la información.

**f) Plan de análisis**

Se utilizará estadística descriptiva para las variables de interés. Todos los cálculos serán a través del software Stata versión 15.0. Para establecer diferencias entre los grupos de infectados versus colonizados se utilizará el test de diferencia de proporciones  $\chi^2$  o exacto de Fisher acorde a los supuestos estadísticos requeridos. De igual manera para las variables cuantitativas se utilizará la prueba de t-student o U Mann Whitney acorde a los supuestos. Se utilizará el valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
2. World Health Organization. (27 February 2017). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med*. 2017 Jun;37(2):303-315. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.005. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28457352; PMCID: PMC5412586.
4. Velásquez, J., Hernández, R., Pamo, O., Candiotti, M., Pinedo, Y., Sacsquispe, R., Suárez, L., & Fernández, N. (2019). *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 26(4), 192-196.
5. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e61. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
6. Meletis, G., Chatzidimitriou, D., & Malisiovas, N. (2015). Double- and multi-carbapenemase-producers: the excessively armored bacilli of the current decade. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(8), 1487–1493. doi:10.1007/s10096-015-2379-9
7. Kazi, M., Shetty, A., & Rodrigues, C. (2015). The Carbapenemase Menace: Do Dual Mechanisms Code for More Resistance? *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36(01), 116–117. doi:10.1017/ice.2014.33
8. Pan American Health Organization Epidemiological Alert: Emergence and Increase of New Combinations of Carbapenemases in Enterobacteriales in Latin America and the Caribbean. Oct 22, 2021. [(accessed on 17 March 2023)]. pp. 1–8. Available online: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
9. Alerta Epidemiológica CODIGO: AE-001-2022. Riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud causadas por Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. coproductoras de carbapenemasas en el Perú , CDC Perú. 05-ene -2022
10. Avery, L. M., Mullane, E. M., & Nicolau, D. P. (2019). Evaluation of the in vitro activity of WCK 5222 (cefepime/zidebactam) and currently available combination therapies against single- and double-carbapenemase producing Enterobacteriaceae: Expanding the zone of

- hope. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105863. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.10
11. Pasteran F, Echegorry M, Oliviere L, Faccione D, Albornoz E, Lucero C, Rapoport M, Ceriana P, Menocal a, De Mendieta J, RECAPTAR group, Corso A. Prevalencia Nacional de Enterobacte. XXII CONGRESO SADI 2022, 15-17 SEPTIEMBRE 2022, BUENOS AIRESrales Productoras de Carbapenemasas (CPE) en la era COVID-19 en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo (RECAPT-AR)
  12. Tadese, B., Olumuyiwa, T., & Darkoh, C. (2022). Emergence of dual and multcarbapenemase coproducing organisms in the United States. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 2(1), E19. doi:10.1017/ash.2022.6
  13. Faccione D, Gomez SA, de Mendieta JM, Sanz MB, Echegorry M, Albornoz E, Lucero C, Ceriana P, Menocal A, Martino F, De Belder D; Carbapenemase Working Group; Corso A, Pasterán F. Emergence of Hyper-Epidemic Clones of Enterobacterales Clinical Isolates Co-Producing KPC and Metallo-Beta-Lactamases during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens*. 2023 Mar 18;12(3):479. doi: 10.3390/pathogens12030479. PMID: 36986401; PMCID: PMC10052147.
  14. Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología INEI-ANLIS “Dr. Carlos G Malbran”. Emergencia de Enterobacterales Doble Productores de Carbapenemasa. Apr, 2021. [(accessed on 17 March 2023)]. pp. 1–12. Available online: <http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta/>
  15. Bianco, G., Boattini, M., Comini, S. et al. Ocurrencia de productores de carbapenemasas múltiples entre Enterobacterales productores de carbapenemasas y actividad in vitro de combinaciones que incluyen cefiderocol, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam y aztreonam en la era COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 41 , 573–580 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04408-5>

## 5. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El presente estudio estará a cargo del investigador, conforme se realice los avances se irán publicando los resultados preliminares.

El presente estudio contará como recursos humanos y materiales:

- Investigador responsable (01) que se encargara también del llenado de recopilación de datos.
- Asesor estadístico y metodológico (01)
- Computadora
- Impresora
- Memoria portátil
- Material de escritorio

ESTRATEGIAS/MESES *	1	2	3	4	5	6	7
Designación del proyecto							
Revisión de la literatura							
Elaboración del proyecto							
Presentación al comité ética local							
Evaluación y aprobación por el comité de ética local							
Ejecución del proyecto							
Análisis de los resultados							
Elaboración del informe							

### a. Presupuesto o Costo del Proyecto

El presente estudio será costado por el investigador principal, por lo que no implica gasto alguno para Essalud ni para la Universidad Cayetano Heredia.

Rubro	Concepto	Costo unitario S/. (soles)	Cantidad	Costo S/. (soles)
<b>Instrumentos para la recolección de datos</b>	Papelería (millar)	6	1	6
	Lapiceros	2	15	30
	USB (2 unidades)	30	2	60
	Impresiones	0.3	500	150

	Fotocopias	0.1	600	60
<b>Internet – Teléfono</b>	Acceso a Internet – para coordinaciones entre los miembros del equipo. (mes)	120	3	360
<b>Transporte</b>	Servicio de taxi	20	5	100
	Imprevistos	30	2	60
<b>Personal científico</b>	Horas/médico invertidas (investigador principal)	Exonerado	0	0
	Asesorías estadísticas	Exonerado	1	800
<b>MONTO TOTAL (SOLES)</b>				1626

## 6. ANEXO

N	Identificator	Sex	Age	Comorbidities 1	Comorbidities 2	Comorbidities 3	Charlson index	Pitt bacteremia score (PBS)	Admitting diagnosis	Ward of hospitalization (during isolation)	Date of admission
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											

### MONITORING DATABASE OF DOUBLE CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIA

Culture sample	Isolation date	Previous hospitalizations in the last year	Antibiotics used in previous hospitalization	Time from admission to isolation	Previous history of colonization by CRE	Polymicrobial infection	Microorganism 1	intercurrent infections	Admission to ICU	Mechanic ventilation	Colonization / infection	Carbapenemases	INCREMENT Score	ID consult

Empirical treatment	Days of empirical treatment before definitive treatment	Definitive treatment	ICU, LOS	LOS	Readmission within 30 days (overall causes)	In-hospital mortality (all cause)	RESISTANCE PHENOTYPE (MIC)							
							ETP	MEM	IMP	COL	TIG	AMK	CIP	FOS

## FFICHA DE RECOLECCION DE DATOS

### CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES CON AISLAMIENTOS DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE DOBLE CARBAPENEMASA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN LIMA, PERU PERIODO 2022 – 2023

Código: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de alta hospitalaria: \_\_\_\_\_ Fallecido: Si  No

Servicio de Hospitalización: Emergencia  UCI  Cirugía  Medicina

Comorbilidades:

Ninguno  Diabetes mellitus  EPOC/EPID  Enfermedad hepática

Terapia reemplazo renal  HIV/AIDS  Enfermedad cerebrovascular

Infarto de miocardio  Enfermedad periférica arterial  ICC

HTA  Enfermedad tejido conectivo  Estado post-quirúrgico

Neoplasia de órgano solido  Neoplasia hematológica  Otros: \_\_\_\_\_

Antecedentes previos:

- Hospitalización previa: Si  No
- Uso de antibióticos previo: Si  No
- Colonización previa por Enterobacteria productora de carbapenemasa: Si  No

Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

Score de Pitt bacteremia: \_\_\_\_\_ Score de Charlson: \_\_\_\_\_

Admisión a UCI: Si  No  Fecha ingreso UCI: \_\_\_\_\_ Fecha alta UCI: \_\_\_\_\_

Ventilación mecánica invasiva: Si  No

Aislamiento microbiológico:

- Tipo de muestra:  Orina  Sangre  Respiratorio  Intra-abdominal  Piel y tejidos blandos   
Relacionado con el catéter  Hueso/articulación  LCR  Hisopado rectal   
Otros: \_\_\_\_\_

• Enterobacterias aisladas: \_\_\_\_\_ Fecha de aislamiento: \_\_\_\_\_

• Carbapenemasa aisladas: KPC  NDM  VIM   
IMP  OXA 48

• Tratamiento antibiótico empírico: \_\_\_\_\_ Días: \_\_\_\_\_

• Tratamiento antibiótico definitivo: \_\_\_\_\_

• Score INCREMENT: \_\_\_\_\_

Reingreso a los 30 días: Si  No

#### RESISTENCIA FENOTIPICA:

Colistina:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Ertapenem:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Meropenem:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Imipenem:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Tigeciclina:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Amikacina:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Ciprofloxacino:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Fosfomicina:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Ceftolozano/tazobactam:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____
Ceftazidima/avibactam:	S <input type="checkbox"/>	R <input type="checkbox"/>	MIC: _____