



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

Prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* multidrogo resistente aisladas de muestras de sangre de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo enero 2016 – diciembre 2018

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**

SHIRLEY KARINA MARTELL MEJÍA

LIMA, PERÚ

2019

ASESOR

Mg. Steev Orlando Loyola Sosa

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por permitirme seguir cumpliendo metas en mi vida; a mis padres por el apoyo incondicional a lo largo de estos años; a mi hermana por ser un ejemplo y motor en mi desempeño académico y a mi compañero de universidad y a la vez mi asesor Steev por la orientación y desarrollo de este proyecto.

A todos mis infinitas gracias.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Este proyecto de investigación surgió por el interés de entender la epidemiología de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de muestras de sangre de pacientes oncológicos atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El proyecto es original y se respetarán los lineamientos éticos de investigación.

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria aerobia no fermentadora que es frecuentemente encontrada en diversas superficies y ambientes. Según la evidencia científica, *Pseudomonas aeruginosa* representa una amenaza para las unidades de cuidados médicos debido a su gran capacidad de dispersión y persistencia en ambientes nosocomiales. Del mismo modo, la infección por esta bacteria genera escenarios de difícil tratamiento y manejo debido a su gran capacidad de adquisición de mecanismos de resistencia a antimicrobianos. Es claro que el tratamiento de personas infectadas con *Pseudomonas aeruginosa* representa un desafío para el personal médico, por lo cual una correcta y oportuna caracterización de la bacteria por parte del personal de laboratorio es necesaria para plantear un tratamiento efectivo.

La información con respecto a la epidemiología y sus tasas de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en países desarrollados es vasta. No obstante, la información a nivel regional y local sobre *Pseudomonas aeruginosa* es limitada, y casi nula en población oncológica. Esta investigación surge por el interés de aportar información local sobre el impacto de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes oncológicos.

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria

Declaraciones del autor

Resumen

1. Introducción	1
2. Objetivos	7
2.1 Objetivo Principal	7
2.2 Objetivo Secundario.....	7
3. Material y Métodos	7
3.1 Diseño de Estudio.....	7
3.2. Población.....	8
3.2.1 Criterios de inclusión	8
3.2.2 Criterios de exclusión.....	8
3.3 Muestra.....	8
3. 4 Definición Operacional de las variables	9
3. 5 Procedimientos y técnicas	11
3.5.1 Aislamiento de cepas.....	12
3.5.2 Identificación y pruebas de susceptibilidad.....	12
3.5.3 Control de calidad	13
3.5.4 Recopilación de la data	13
3.6 Aspectos éticos.....	14
3.7 Plan de análisis.....	14
4. Referencias Bibliográficas	16
5. Presupuesto	23
6. Cronograma.....	23

RESUMEN

Pseudomona aeruginosa es una bacteria de importancia clínica por su estancia en ambientes hospitalarios y el gran desafío que conlleva su control en infecciones debido al alto grado de mecanismos de resistencia que presenta. Aún mayor es el interés en pacientes oncológicos por su predisposición a contraer infecciones por esta bacteria, debido a la alta tasa de mortalidad que se reporta a nivel mundial. Motivo por el cual conocer sus características a nivel local es indispensable para conocer su epidemiología de *Pseudomona aeruginosa*. **Objetivo:** Estimar la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* aisladas de muestras de sangre provenientes de pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2016 – 2018. **Diseño de estudio:** Estudio analítico transversal. Análisis secundario de datos usando los registros del laboratorio entre los años 2016 y 2018. Los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* fueron identificados y caracterizados según los procedimientos y guías establecidas por el laboratorio de microbiología del Instituto y de acuerdo a lineamientos estándares internacionales. Se realizará un análisis descriptivo de acuerdo a la naturaleza y distribución de los datos, así como un análisis bivariado para explorar asociaciones.

Palabras clave: *Pseudomona aeruginosa*, Bacteremia, Resistencia, Pacientes oncológicos

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es el crecimiento y la diseminación descontrolada de las células, pudiendo surgir en cualquier parte del organismo (1). A nivel mundial, el cáncer es una de las principales causas de muerte. En el 2012, se reportó 8,2 millones de muertes de las cuales el 70% de las defunciones se produjeron en África, Asia, América Central y Sudamérica (2). En el 2016, se han reportado más de un millón de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos y se estima que en los demás países se detectaron más de 14 millones (3). En el Perú, se diagnostican más de 66 000 casos nuevos de cáncer, de los cuales más del 40% fallecen por esta enfermedad, motivo por el cual el cáncer es considerado como un problema de salud pública. En el 2015, Perú declaró al cáncer como primera causa de muerte, reportando 130 fallecimientos por cada mil habitantes. Los cánceres con mayor mortalidad reportados son cáncer de próstata, de estómago, de mama, de cuello uterino y de pulmón (4).

El paciente oncológico, debido a su condición médica, se encuentra en mayor riesgo de adquirir una infección por características propias de la enfermedad así como por los procedimientos quirúrgicos o de tratamiento a los cuales están expuestos (3,5). Los tratamientos más comunes para pacientes oncológicos son el trasplante de médula ósea, quimioterapia y cirugía de resección (6). El paciente oncológico, al encontrarse inmunosuprimido tiende a estar más propenso a contraer infecciones. Mientras más tiempo se tome en recuperar, es mayor el riesgo a desarrollar una infección. En tal sentido, las infecciones representan la principal comorbilidad asociada a muerte.

La bacteriemia es una de las infecciones más frecuentes en el paciente oncológico. El principal método diagnóstico es el hemocultivo, y está fundamentado en aislar la bacteria para luego caracterizarla y determinar su perfil de susceptibilidad con el objetivo de determinar el óptimo tratamiento (7). Los microorganismos comúnmente aislados son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomona aeruginosa* (PAE) con reportes que oscilan entre 40 a 60% (7). PAE es un agente patógeno frecuentemente aislado, causante de infecciones en el paciente oncológico (8-11).

PAE es un bacilo gram negativo aerobio no fermentador, que se puede aislar de diversas fuentes como agua, plantas y suelos (12,13). En el ámbito médico, PAE es un patógeno humano que causa frecuentemente infecciones de difícil tratamiento a nivel urinario, respiratorio y en torrente sanguíneo (13,14). Las personas con quemaduras o con inmunodeficiencias, así como los pacientes hospitalizados y pacientes oncológicos son grupos poblaciones susceptibles a infecciones por PAE (15). En el Perú, se reporta a PAE como el principal patógeno en pacientes con enfermedades crónicas como fibrosis quística, presentando una frecuencia de 32% (16). El nivel de resistencia a antibióticos en PAE aislado de pacientes inmunosuprimidos es variado, evidenciándose incluso falla en la terapia administrada por carbapenémicos (17).

En el 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de microorganismos que representan una amenaza por su capacidad de resistir a los tratamientos antibióticos y transmitir material genético a otros microorganismos (18). Existe particular interés por el estudio y caracterización de patógenos que presentan

resistencia a los carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, los cuales son antibióticos utilizados para el tratamiento de microorganismos multirresistentes. PAE es posee frecuentemente resistencia a carbapenémicos (18).

Las bacteriemias en pacientes oncológicos están asociadas a mayor mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y complicación clínica (13, 19). El esquema de tratamiento y el manejo de las infecciones causadas por PAE es complejo, debido a que PAE es una bacteria que posee una variedad de mecanismos de resistencia asociados a alteración de la membrana celular externa, producción de enzimas cromosómicas inducibles y otras mediadas por plásmidos, bombas de flujo y mutaciones en membrana bacteriana (12, 13, 20, 21).

Resistencia antibiótica en PAE

En PAE la membrana externa tiene como función actuar como barrera selectiva con el objetivo de evitar la absorción de los antibióticos (22). La membrana es una bicapa de fosfolípidos y lipopolisacáridos con presencia de porinas. Las porinas pueden pertenecer a una de las cuatro clases; a) las no específicas que permiten el paso de pequeñas moléculas hidrofílicas (OprF); b) porinas específicas que poseen sitios para localizar ciertas moléculas (OprB, OprD, OprE, OprO, OprP); c) porinas cerradas que absorben los complejos iónicos (OprC, OprH); o d) porinas de eflujo fundamentadas en bombas de eflujo (OprM, OprBN, OprJ) (22). Otro mecanismo frecuente en PAE es el sistema de eflujo basado en compuestos de proteínas que se encuentran en la envoltura de la bacteria (23). La función del sistema es expulsar material tóxico y a la

mayor cantidad de antimicrobianos. PAE tiene cuatro sistemas de eflujo los cuales son MexAB-OprM, MexXY / OprM (OprA), MexCD-OprJ y MexEF-OprN. Se reporta que los sistemas MexAB-OprM y MexXY / OprM (OprA) son de importancia debido a que se ha detectado en cepas de ambientes clínicos, ya que ocasiona el flujo de betalactámicos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclina y aminoglucósidos (22, 23).

La producción de enzimas es otro mecanismo intrínseco en la que la expresión cromosómica y producción de betalactamasas de tipo AmpC se presenta baja expresión en la resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas (13).

La resistencia adquirida es consecuencia de mutaciones, adquisición de mecanismos de resistencia por medio de plásmidos, por debido a ambos procesos (24). Las mutaciones pueden presentarse en la codificación de porinas, bombas de flujo, proteínas de unión a penicilina, modificación de la B- lactamasa y aminoglucósidos. La adquisición de resistencia es la más común en PAE MDR.

La resistencia adaptativa es un mecanismo de resistencia que se manifiesta de forma transitoria y que es inducido por la presión antibiótica y por el estrés que los microorganismos experimentan en ambientes con presión selectiva (24). Este mecanismo se produce por alteraciones genómicas y producción de proteínas o cambio en el sitio de acción.

La capacidad de poder adquirir mecanismos de resistencia, sumada al poco control de antimicrobianos de amplio espectro, ha ocasionado la emergencia y

adquisición de múltiples mecanismos de resistencia a opciones terapéuticas de última generación, resultando en escenarios de difícil tratamiento o de falta de opción terapéutica (19, 25-27).

Epidemiología de PAE en ambientes nosocomiales

Los aislamientos bacterianos provenientes tanto del ambiente clínico como de la comunidad manifiestan diferentes niveles de resistencia por lo que su estudio es de gran importancia (28). El ambiente hospitalario, debido a sus características, es el ambiente ideal para la emergencia de microorganismos resistentes a fármacos debido a su amplio uso, administración constante y dosificación.

Debido a la emergencia de PAE con perfiles de resistencia variados, en el 2012 se propuso estandarizar la clasificación de resistencia para patógenos de interés público, el cual incluyó a PAE (29). Para aislamientos de PAE, el estado de MDR fue definido como la resistencia a 3 agentes en 3 o más categorías de antimicrobianos, la extremadamente resistencia (XDR) como la resistencia a un agente antimicrobiano en dos o menos categorías, la pan-resistencia (PDR) como la resistencia total a todos los antimicrobianos disponibles.

En Estados Unidos, el Centro de Control y Prevención de enfermedades reporta millones de personas que contraen una infección con microorganismos resistentes a múltiples drogas, de las cuales cerca de 23 mil se asocian con muerte (26). La frecuencia de bacteriemia causada por PAE en pacientes oncológicos es variable, pudiendo incluso representar un tercio de los casos (30), ser uno de los más frecuentes

agentes etiológicos (27,32) y mostrar tendencias al aumento en función al tiempo (27,32). Los aislamientos bacterianos de PAE pueden presentar diversos patrones de resistencia y pueden alcanzar elevadas tasas de multidrogo resistencia (MDR) (32). En un estudio desarrollado en China; se observó la frecuencia de bacteriemia en pacientes con leucemia de 60% para bacilos gram negativo en los que se incluye PAE, de los cuales presenta entre un 20 – 65% de resistencia a antibióticos de opción terapéutica (10). Otro estudio, desarrollado en Italia y enfocado en evaluar PAE causantes de bacteriemia en adultos con enfermedad hematológica, se determinó que el 70% de los casos de PAE fueron MDR (33,34).

La epidemiología de PAE en pacientes oncológicos con bacteriemia ha sido poco estudiada a nivel local. El estudio de PAE es de prioridad, de acuerdo a la OMS (18) y por estar asociada a mayor mortalidad. El estudio de los perfiles de susceptibilidad y mecanismos de resistencia permite obtener información actualizada para identificar potenciales opciones terapéuticas, para plantear programas de control y racionalización de antibióticos, así como la identificación de mecanismos emergentes o re-emergentes. Este estudio plantea estimar la prevalencia de PAE en pacientes oncológicos con bacteriemia, así como conocer el perfil de resistencia a antimicrobianos de elección terapéutica y monitorizar la tasa de resistencia para el periodo de estudio. Los resultados podrían ser usados como parte de una línea basal de información que permita adoptar medidas de racionalización de antimicrobianos, así como de intervenciones enfocadas a la vigilancia epidemiológica para el control de la resistencia antimicrobiana.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estimar la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* multidrogo resistente aislada de muestras de sangre provenientes de pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo enero 2016 – diciembre 2018.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la frecuencia de PAE extremadamente resistente y pan-resistente aislada de muestras de sangre provenientes de pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo enero 2016 – diciembre 2018.
- Explorar diferencias de las tasa de resistencia por año para cada antimicrobiano evaluado
- Explorar asociación entre el aislamiento de PAE en relación a la edad, sexo, diagnóstico del paciente y departamento de atención
- Explorar asociación entre el nivel de resistencia (MDR, XDR o PDR) del aislamiento de PAE en relación a la edad, sexo, diagnóstico del paciente y departamento de atención

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio analítico transversal. Análisis secundario de datos.

3.2 POBLACION

La población está conformada por todos los pacientes oncológicos que se realizaron un hemocultivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2018 y que dieron positivos para aislamiento de PAE.

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente oncológico atendido en el INEN entre enero del 2016 a diciembre del 2018
- Paciente oncológico con aislamiento positivo para PAE en una muestra de sangre y con reporte de antibiograma

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- El no cumplimiento de un criterio de inclusión será motivo de exclusión

3.3 MUESTRA

Este estudio propone trabajar con el total de los aislamientos procedentes de los pacientes oncológicos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, por lo cual, no se realizará un cálculo de tamaño de muestra ni se aplicará una técnica de muestreo. De esta forma, este estudio asegura captar la máxima variabilidad posible de los aislamientos de PAE, asegurando así captar incluso las características de aislamientos infrecuentes. La unidad de análisis del estudio está representada por el paciente oncológico positivo a PAE en una muestra de sangre.

3.4 DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Las siguientes variables serán recolectadas del sistema informático o de los registros del laboratorio de microbiología del INEN.

- Edad; se define como años de vida del paciente al momento del hallazgo del patógeno. Variable numérica, continua, de razón. Forma de registro: número de años.
- Sexo; se define como el género biológico. Variable categórica, dicotómica, nominal. Forma de registro: Masculino, Femenino.
- Departamento médico; se define como la especialidad médica del cual se solicitó el hemocultivo. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Medicina, Neumología, Tórax, Pediatría, Ginecología, Neurología, Abdomen, Cabeza y cuello, Urología, Infectología, Cardiología, Nefrología y Gastroenterología.
- Diagnóstico; se define como la enfermedad detectada al paciente. Variable: Categórica, politómica, nominal. Forma de registro: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma hogdkin, linfoma no hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de mama, cáncer de piel.
- Colistina, se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.

- Amikacina; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Gentamicina; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Ciprofloxacino; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Ceftazidima; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Sensible dosis Dependiente, Intermedio y Resistente.
- Cefepime; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Aztreonam; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Imipenem; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.

- Meropenem; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Piperacilina/Tazobactam; se define como antibiótico de elección terapéutica tamizado en el laboratorio de microbiología. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: Sensible, Intermedio y Resistente.
- Nivel de resistencia, se define como el grado de resistencia del microorganismo según la lectura interpretada el antibiograma. Variable categórica, politómica, nominal. Forma de registro: MDR, XDR y PDR.

3.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se incluirá los hemocultivos procesados del Servicio de Microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de enero 2016 a diciembre del 2018. Las muestras de sangre fueron tomadas de forma estándar y siguiendo las buenas prácticas de laboratorio. La incubación de los hemocultivos fue realizada en el sistema BD BACTEC FX 100. La identificación bacteriana fue realizada con el sistema MALDI – TOF y la susceptibilidad antimicrobiana determinada en el sistema PHOENIX 100 y M50. Los procesos de aislamiento, detección y caracterización bacteriana no forman parte de este estudio, siendo procesos desarrollados por el INEN.

3.5.1 Aislamiento de las cepas

Los frascos de hemocultivos son incubados en el sistema BD BACTEC FX 100 por un periodo de 5 días como máximo para muestras de sangre periférica o proveniente de catéter venoso central. En caso de frascos de hemocultivos positivos, el sistema reporta una alarma sonora y visual, indicando presencia de crecimiento y se procede a realizar un extendido de la muestra. Luego se colorea la lámina con la coloración de GRAM, y se realiza la lectura respectiva. Finalmente, se siembra en los medios de cultivos adecuados. Los agares utilizados son agar sangre y agar Mac Conkey. Las placas se incuban en una estufa a 35 +/- 2°C por 24 horas.

3.5.2 Identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

El crecimiento bacteriano recuperado se utilizó para realizar la identificación y susceptibilidad antimicrobiana por el sistema PHOENIX M100 y M50 (35,36), se realizaron los procedimientos según indican en las guías respectivas (37). En algunos casos las identificaciones fueron confirmadas mediante el sistema de identificación MALDI-TOF (38).

La susceptibilidad antimicrobiana se determinó por el método de microdilución y/o por disco difusión teniendo como guía las indicaciones de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se incluyeron los siguientes antibióticos: amikacina, aztreonam, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem y piperacilina/tazobactam. La interpretación se realizó según los puntos de corte del CLSI (39).

3.5.3 Control de calidad

Todos los procesos, a diferentes niveles de procesamiento, fueron controlados de forma rutinaria para asegurar la calidad y confiabilidad de los resultados. Estos procedimientos están detallados en la documentación del sistema de gestión de calidad del servicio de microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas.

Para la verificar el funcionamiento del sistema BD BACTEC FX, se realizó la inoculación de cepas a ATCC a las botellas de hemocultivos para corroborar las alarmas de positividad y crecimiento bacteriano (40, 41).

Para la identificación y susceptibilidad antimicrobiana se trabajó cepas ATCC (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218; *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603) para la verificación de la preparación de medios de cultivos, paneles de identificación y susceptibilidad por microlucción, así como para los discos de antibióticos según las recomendaciones de las guías de la CLSI para su procedimiento y reporte (42,43)

3.5.4 Recopilación de data

Este proceso es el único que será ejecutado por los investigadores. Se recopilará la información de los hemocultivos positivos para PAE. Dicha información será obtenida de los registros de resultados del laboratorio de microbiología del INEN (44). Los datos demográficos se obtendrán del sistema informativo de la Institución. Toda la

información recolectada se compilará en una base de datos en Excel 2010 para su posterior análisis estadístico.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto será presentado para aprobación y registro en la Facultad Integrada de Medicina, Estomatología y Enfermería. Posteriormente será presentado al comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su evaluación y aprobación. Luego, el proyecto será presentado al INEN para que pueda revisado y aprobado.

Este proyecto no plantea tener contacto directo con pacientes, por lo cual los posibles riesgos para los sujetos son mínimos, y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad. Los investigadores recolectarán información anonimizada y codificada, asegurando así la no identificación de los pacientes o datos que permitan identificarlos. Los datos serán manejados únicamente por el grupo de investigadores.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis univariado, las variables categóricas serán resumidas como frecuencias, proporciones e intervalos de confianza al 95%. Las variables numéricas serán descritas usando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de sus datos.

La multidrogo resistencia, resistencia extrema y pan resistencia será determinada de acuerdo a la definición estándar propuesta por Magiorakos y colaboradores (29). La asociación de la las características del paciente y la positividad para PAE, así como su

clasificación por resistencia será explorada usando la prueba exacta de Fisher. Del mismo modo, se explorará la asociación de la resistencia individual para cada antimicrobiano con respecto a la condición de resistencia establecida por Magiorakos y coladores (29). De acuerdo a la distribución de la variable edad y de los supuestos estadísticos evaluados, se optará por la prueba de T de Student o U de Mann-Whitney para explorar su asociación con la resistencia para PAE. Se construirán modelos de regresión para estimar razones de prevalencia (RP) usando modelos lineales generalizados para aquellas variables que muestren asociación a nivel bivariado. Se reportará intervalos de confianza al 95% y se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Todos los análisis serán realizados con Stata v14 (StataCorp, TX, US)

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization, 2019. Health topics Cancer. [Consultado el 12 de Agosto] Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/en/>
2. World Health Organization, 2019. Cancer, Key facts about cáncer. [Consultado el 08 de Agosto] Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/en/>
3. Kenneth V, Rolston I. Infections in cancer patients with Solid tumors: A review. *Infect Dis Ther.* 2017; 6(1):69–83
4. Centro Nacional de Epidemiología. Prevención y control de Enfermedades, 2019. CDC presenta la situación de cáncer en el Perú [Consultado el 12 de Agosto] Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/notas_prensa/2019/notaprensa0012019.pdf
5. Mvalo T, Eley B. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War memorial childrens hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *Int J Infect Dis.* 2018; 77(1):40-47
6. Sylvester R. Infection in patients with cáncer. *Pharmacotherapy Self – Assessmeny Program.* 5th Edition. [Consultado el 12 de Agosto] Disponible en: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p5b10sample03.pdf>

7. Babady E. Laboratory Diagnosis of Infections in Cancer Patients: Challenges and Opportunities. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(11): 2635–2646.
8. Al-Otaibi F, Bukhari E, Badr M. Prevalence and risk factors of Gram-negative bacilli causing blood stream infection in patients with malignancy. *Saudi Med* 2016; 37: 9
9. Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1): 72
10. Yao J, Li N, Jiang J. Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute leukemia: A single-center experience with 231 patients. *Chin Med J.* 2017; 130(17): 2076-2081
11. Maham S, Fallah F, Gholinejad Z. Bacterial etiology and antibiotic resistance pattern of pediatric bloodstream infections: A multicenter based study in Tehran, Iran. *Ann Ig.* 2018; 30(4): 337- 345.
12. Aghamiri S, Amirmozafari N, FallahMehrabadi J. Antibiotic resistance pattern and evaluation of metallo-Beta lactamase genes including bla-IMP and bla-VIM types in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients in Tehran Hospitals. *ISRN Microbiology.* 2014; 1-6

13. Alnour T, Ahmed-Abakur E. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Medical impact, pathogenicity, resistance mechanisms and epidemiology. *JSM Microbiology* 2017; 5(3): 1046
14. Jin Hong D, Kwon Bae I, Jang I. Epidemiology and characteristics of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Chemother* 2015; 47(2):81-97
15. Perez F, Adachi A., Bonomo R. Antibiotic resistant Gram negative bacterial infections in patients with cancer. *Clinical Infectious Disease*. 2014; (Suppl 5) 1:59
16. Aquino R, Gonzáles E, Samaniego S. Caracterización molecular de bacterias patógenas de las vías respiratorias de pacientes peruanos con fibrosis quística. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017;34 (3):423
17. Ríos P, Rocha C, Castro W. Extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* identified in Lima, Peru co-expressing a VIM-2 metallo- β -lactamase, OXA-1 β -lactamase and GES-1 extended-spectrum β -lactamase. *JMM Case Reports*. 2018;5 (7)
18. World Health Organization, 2019. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. [Consultado el 10 de Agosto] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

19. Bassetti M, Vena A, Croxatto A. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*. 2018; 7: 212527. DOI: 10.7573/dic.212527
20. Dantas R, Silva R, Ferreira M. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: the relevance of intrinsic resistance mechanisms. *PLoS ONE*. 2017; 12(5): e0176774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176774>
21. Shyamasree N, Ayan Kumar D, Mridu D. Prevalence of metallo beta lactamase in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *Int J Community Med Public Health*. 2015 Nov; 2(4): 566-569
22. Moradali M, Ghods S, Rehm B. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017. 7:39. Doi: 10.3389/fcimb.2017.00039
23. Streeter K, Katouli M. *Pseudomonas aeruginosa*: A review of their Pathogenesis and Prevalence in Clinical Settings and the Environment. *Infect Epidemiol Med*. 2016 Winter; 2(1): 25-32
24. Bhagirath A, Li Y, Patidar R. Two Component Regulatory Systems and Antibiotic Resistance in Gram-Negative Pathogens. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(1): 1781

25. Hashem H, Hanora A, Shawky A, Carbapenem susceptibility and multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Egypt. Jundishapur J Microbiol. 2016; 9(11): e30257.
26. Murat A. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. Virulence. 2017; 7(3): 252-266
27. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. PLoS ONE. 2018; 13(6): e0199531.
28. Rocha C., Reynolds N., Simons M. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015; 32(1): 139-145
29. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(3):268-81.
30. El-Mahallawy H, Hassan S, El-Wakil M, Bacteremia due to ESKAPE pathogens: An emerging problem in cancer patients. Journal of the Egyptian National Cancer Institute. 2016; 28: 157–162

31. Yang M, Lee J, Choi E. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in children over ten consecutive years: Analysis of clinical characteristics, risk factors of multidrug resistance and clinical outcomes. J Korean Med Sci. 2011; 26: 612-618
32. Kim H, Park B, Kim S. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in Febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. BMC Infectious Diseases. 2017; 17:500
33. Trecarichi E., Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis. 2014; 27(2): 200-10
34. Cuellar L, Fernandez-Maldonado E, Rosenthal V, Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. Revista Panamericana de Salud Pública. 2008; 24(1):16-24.
35. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th, 27th, 28th Edition. CLSI Supplement. M100. Clinical and Laboratory Standards Institute.
36. Manual de calidad. Instructivo. Control de calidad del equipo automatizado de hemocultivo. Servicio de Microbiología – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

37. Manual de calidad. Instructivo para el control de calidad del equipo automatizado de cultivo de muestras biológicas. Servicio de Microbiología – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
38. Manual de calidad. Instructivo para la activación, repique, conservación y eficiencia de cepas ATCC. Manual de calidad del Servicio de Microbiología – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
39. Manual de calidad. Registro de informe de antibiogramas automatizado de hemocultivos. Servicio de Microbiología – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

5. PRESUPUESTO

El presente estudio será autofinanciado por el investigador.

ARTÍCULO O RECURSO	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	TOTAL
Lapiceros	10	1.50	15.00
Hojas Bond A4	100	12.00	12.00
Movilidad	10	5	50.00
Folder Manila	10	1.5	15.00
Sobres Manila	10	1.5	15.00
Corrector	3	3.5	10.50
Copias	100	0.10	100.00
Impresiones	100	0.50	50.00
Asesoría		Ad Honorem	
Estadística		Ad Honorem	
Recursos Humanos		Ad Honorem	
TOTAL	--	--	S/. 277.5

6. CRONOGRAMA

Actividad / Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Inscripción y evaluación (FAMED)	X	X								
Correcciones		X								
Reporte final (FAMED)			X							
Comité ética (Universidad)			X	X						
Registro de Proyecto (Hospital)				X	X					
Correcciones (Hospital)					X	X				
Aprobación (Hospital)						X	X			
Recopilación de datos								X		
Análisis de datos									X	
Informe final									X	X