



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA.

“RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE GERMENES GRAMNEGATIVOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2019.”

Nombre del Autor: ANGELO GIOVANNI SANCHEZ LINARES

Nombre del Asesor: JOSEF SEGUNDO VALLEJOS ACEVEDO

Co-Asesor: CESAR ALDO RIVAS CAMPOS

LIMA – PERÚ  
2020

## RESUMEN

El presente Proyecto de Investigación tiene como objetivo evaluar la frecuencia y patrón de resistencia de infecciones por gérmenes gramnegativos en pacientes Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza, mediante un estudio Descriptivo-Observacional realizado en el periodo de enero a diciembre del 2019, Se tomó como muestra a todos los pacientes que presenten cultivos con antibiograma positivos a gérmenes Gram-negativos. No se incluyó en la muestra a pacientes con cultivos positivos sin antibiograma y sin clínica compatible con infección. Se procedió al análisis de los resultados según el grado de resistencia (Multirresistencia; Extrema-resistencia y Pan-resistencia), el tiempo de estancia en la UCI y el sitio de toma de cultivos, con estos resultados se evaluó mediante el análisis estadístico además de la frecuencia y el patrón de resistencia, su asociación con el tiempo de estancia en la UCI y el sitio de toma de cultivos.

Al final de este estudio se espera encontrar el patrón de resistencia XDR como el más frecuente, así como su relación proporcional directa con la estancia hospitalaria además de incluir como aspecto importante y novedoso el tiempo de tratamiento antibiótico requerido para obtener cultivos negativos, lo que traerá como resultado un mejor y actualizado mapa microbiológico, que servirá como guía para un mayor uso racional de antibióticos de amplio espectro y menor probabilidad de tratamientos empíricos inapropiados.

Palabras Clave: Gramnegativos, Resistencia Antibiótica, Antibiograma, Cultivos.

## INTRODUCCION

Desde la introducción de los primeros antimicrobianos en la década del '30, los microorganismos han desarrollado sistemáticamente mecanismos de resistencia altamente efectivos y transmisibles, lo que les ha permitido escapar al control de estas drogas (1). El tiempo transcurrido entre la introducción de un nuevo antimicrobiano y la aparición de un mecanismo de resistencia transmisible se ha ido acortando en los últimos años debido a la globalización así como también al uso excesivo de alguno de estos agentes (2).

Anualmente se vierten 200.000 toneladas de antimicrobianos al medio ambiente de los cuales 50% son utilizados en la producción de alimentos y el resto en la industria veterinaria y en la salud. El 95% de este porcentaje se usa en forma ambulatoria y el 5% a nivel hospitalario (3). Una revisión publicada por Safdar y Maki en el 2002, mostraron que los factores asociados a las infecciones por microorganismos MDR dependen de las características del paciente, de los procesos asistenciales, de la realización de procedimientos invasivos y del uso previo de antimicrobianos (4).

En el año 2008 Rice acuñó el término EKAPE para identificar los microorganismos más relevantes desde el punto de vista de la resistencia. Sin embargo en el año 2009 Peterson reconfiguró el acrónimo identificando como ESCAPE a los siguientes microorganismos problema: *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus aureus*; *Clostridium difficile*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; Enterobacterias (*E. coli*; *K. pneumoniae*; *Enterobacter* spp. (3).

En el 2012 un consenso estableció el alcance de los siguientes términos: Multirresistencia; Extrema-resistencia y Pan-resistencia<sup>4</sup>. Es importante tener en cuenta que estos términos aplican a los mecanismos de resistencia trasmisibles entre gérmenes (plásmidos y trasposones) y no a los mecanismos de adaptación propios de un microorganismo de un particular (impermeabilidad, bombas de eflujo) (5).

En un estudio realizado en el 2015 en Colombia, Castro y cols. Identificaron que la *E. coli* es el microorganismo predominante a partir de los aislamientos que presentan un fenotipo multirresistente, con gran frecuencia de brotes intrahospitalarios por su tendencia a diseminarse rápidamente (6). Ese mismo año en Perú un estudio realizado por el instituto de salud del niño encontró que la producción de BLEE es el principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos presentado por *E. coli* y *K. pneumoniae*. De los aislamientos de muestras hospitalarias, el 31,3% de las *E. coli* y el 47,8% de *K. pneumoniae* fueron productoras de BLEE, estudios anteriores en Perú mostraron una frecuencia de 2,9% y 44,4% para *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente (7). En el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en 2005 se reportó una frecuencia de 40,78% en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. En 2012 la publicación de García et al. Muestra que el 75,1% y el 76,8% de *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente, eran productores de BLEE.

Los factores identificados asociados a la mayor mortalidad que ocasionan los MMDR son: la condición del paciente (severidad de la enfermedad de base, con-morbilidades), la virulencia propia del microorganismo y los factores asociados al tratamiento (retraso en el inicio de un tratamiento apropiado, escasez de recursos terapéuticos) (8)

En general las infecciones por MMDR tienen mayor mortalidad que las infecciones por microorganismos no multirresistentes debida al propio microorganismo (RR 1,78; IC95% 1,45–2,19) y a la mayor probabilidad de tratamientos empíricos inapropiados (RR 1,37; IC95% 1,25–1,51) (9). Sin embargo cuando las medidas no pueden ser sostenidas en el tiempo suele suceder un repunte de las infecciones por este tipo de MMDR como lo demuestran varios estudios llevados a cabo en una UCI donde la implementación inicial de un paquete de medidas (higiene de manos, Vigilancia semanal a través de hisopados rectales, Aislamiento de contacto, Identificación de los pacientes colonizados/infectados, Educación al personal) permitió reducir en forma significativa la incidencia de Bacteriemia primaria asociada a Enterobacterias Resistentes a los Carbapenems (ERC) (10). Sin embargo esta reducción no pudo ser sostenida debido a pérdida de adherencia por parte del personal de salud a las medidas implementadas.

Las instituciones en particular la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza frecuentemente se ve afectada por la derivación de pacientes colonizados/infectados desde otras instituciones lo que dificulta mantener bajo control el propio nivel de endemia, esto asociado a las insuficientes medidas adoptadas y su insostenibilidad en el tiempo hacen a los gérmenes Gram negativos causa frecuente de infecciones resistentes en el paciente crítico.

## OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar el patrón de resistencia antimicrobiana de Gérmenes Gramnegativos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de Enero a Diciembre del 2019.

Objetivos específicos:

1. Determinar las características demográficas de los pacientes con infecciones por gérmenes gramnegativos resistentes.
  2. Determinar el sitio más frecuente donde se obtienen cultivos positivos por gérmenes Gram negativos resistentes en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza en el periodo de enero a diciembre del 2019.
  3. Determinar el grado de asociación entre el nivel de resistencia antimicrobiana y el tiempo de estancia en la en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza en el periodo de enero a diciembre del 2019.
  4. Identificar los Gérmenes Gram Negativos más frecuentes asociados a resistencia antimicrobiana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza en el periodo de enero a diciembre del 2019.
3. Establecer el periodo de tratamiento antimicrobiano requerido hasta presentar mejoría clínica y cultivos negativos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Arzobispo Loayza en el periodo de enero a diciembre del 2019.

## MATERIAL Y METODO

- a) Diseño del estudio es Descriptivo – Observacional.
- b) Población: Serán todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Loayza en el periodo de Enero a Diciembre del 2019.

Muestra: Será la población que cumpla con los criterios de Inclusión y Exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Serán incluidos todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Loayza en el periodo de Enero a Diciembre del 2019, con cultivos más antibiograma positivos para gérmenes gramnegativos.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos referidos de otro establecimiento de salud con estancia hospitalaria mayor de 48 horas con o sin cultivos positivos
- Pacientes con antecedentes de Infecciones por gérmenes Gramnegativos resistentes y de estancias prolongadas anteriores en Unidades Críticas.

c) Definición operacional de variables

Variable Asociada	Indicador	Tipo de Variable	Definición
Edad	Años	Cuantitativa Independiente	Tiempo cronológico de vida cumplido hasta el momento del diagnóstico
Sexo	Masculino Femenino	Normal Dicotómica Independiente	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino
Sitio de Cultivo	Secreción Bronquial Urocultivo Hemocultivo	Cualitativa Continua	Lugar del cuerpo humano de donde se obtuvo el cultivo en estudio
Estancia en UCI	Días Semanas Meses	Cuantitativa Independiente	Tiempo cronológico de permanencia en UCI cumplido hasta el momento del diagnóstico
Variables de Supervisión	Indicador	Tipo de Variable	Definición
Germen Gram Negativo	Acinetobacter baumannii Pseudomonas aeruginosa Escherichia. coli K. pneumoniae Enterobacter spp	Nominal	Aquellas que no se tiñen de azul oscuro o de violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue
Patrón de Resistencia	Multirresistencia Extrema-resistencia Pan-resistencia	Nominal	Grado de resistencia de un microorganismo a una o más clases de antibióticos.
Periodo de tratamiento	Días Semanas Meses	Cuantitativa Independiente	Tiempo cronológico de tratamiento antimicrobiano cumplido hasta la mejoría clínica y cultivos negativos.

- a) Procedimientos y Técnicas : Todo paciente que ingrese a la Unidad de Cuidados Intensivos será evaluado por el médico residente de guardia quien verificara que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión, luego indicara los cultivos necesarios para ser tomados previa administración de tratamiento antibiótico; los cultivos serán tomados al ingreso luego semanalmente ; posteriormente llenara la Ficha clínica Múltiple (Anexo1), donde se incluirán las variables a analizar con los datos que figuren en la Historia Clínica , si es necesario se tomaran datos de los familiares presentes; los datos recolectados en dichas fichas serán ingresados a una base de datos donde se irán incluyendo progresivamente los resultados de los cultivos junto con el antibiograma , al finalizar el periodo de recolección de datos el 31 de

Diciembre 2019 se procederá al análisis estadístico a través de porcentajes , cálculos de frecuencia y asociaciones para lo cual se utilizara el programa SPSS para Windows con una computadora portátil Acer Aspire, Core i5 inside.

- b) Aspectos Éticos: Este estudio antes de su ejecución será evaluado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Institucional de Ética del Hospital Arzobispo Loayza para su aprobación. Al ser un estudio Descriptivo – Observacional, no ocasionara algún daño o perjuicio, ni físico, ni mental a los pacientes incluidos en este estudio y su ejecución será regida bajo los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki. La información obtenida en las ficha Clínicas Múltiple serán guardados en un archivo dentro de la unidad con acceso solamente al personal médico y la información ingresada en la base de datos requerirá de una clave de acceso. Toda la información será mantenida en estricta reserva por el personal médico que recabe la información y por el equipo de investigación bajo el principio de confidencialidad que rige a la profesión médica, por lo que la información se mantendrá en estricta reserva, manteniendo así la confidencialidad durante todo el proceso de investigación. No se reporta posibles conflictos de intereses ya que el financiamiento del estudio será propio.
- c) Plan de Análisis: Se recolectara información de las Historias Clínicas con la Ficha Clínica Múltiple del servicio de Cuidados Intensivos (Anexo1), las cuales luego serán ingresados a una base de datos con el programa SPSS para Windows. Se espera obtener los datos de los cultivos de laboratorio Central del Hospital. Las variables categóricas se reportaran como porcentajes, cálculos de frecuencia, mientras que las variables continuas en desviación estándar y media aritmética. Las variables nominales con Chi cuadrado y la prueba T de student cuando se comparen medias. Se representaran todos los resultados mediante graficas de barras, grafica de pastel y tablas. Se establecerá para todas las pruebas un nivel de significancia ( $p < 0,0005$ ).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ursula Theuretzbacher. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Oct; 39:106-112. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.028.
2. Wang HP, Zhang HJ, Liu J, Dong Q, Duan S, Ge JQ, et al. Antimicrobial resistance of 3 types of gram-negative bacteria isolated from hospital surfaces and the hands of health care workers. *Am J Infect Control [Internet].* 2017; 45(11):e143–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2017.06.002>
3. Quiros R. Infecciones asociadas al cuidado de la salud : Previniendo la emergencia y transmision de microorganismos multirresistentes. 2017. Obtenido del modulo 1 del taller del Proyecto PROA en Latinoamerica.
4. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(7):524–34.
5. Ruiz J, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, Saez I, Rodríguez A, et al. Daily bathing strategies and cross-transmission of multidrug-resistant organisms: Impact of chlorhexidine-impregnated wipes in a multidrug-resistant gram-negative bacteria endemic intensive care unit. *Am J Infect Control [Internet].* 2017; 45(10):1069–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2017.06.029>
6. Myrand B, Chevarie L, Tremblay R. Mecanismo De Resistencia a Los Antibioticos-Bacterias Gramnegativas. *J Shellfish Res.* 2012; 31(2):39–48.
7. Gonzales E, Patiño L, Ore E, Martínez V, Moreno S, Cruzado NB, et al.  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido tipo CTX-M en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú. *Rev Medica Hered.* 2020; 30(4):242–8.
8. Wang W, Jiang T, Zhang W, Li C, Chen J, Xiang D, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: 4 years of collection. *Am J Infect Control [Internet].* 2017; 45(1):59–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.08.008>
9. Agarwal M, Shiau S, Larson EL. Repeat gram-negative hospital-acquired infections and antibiotic susceptibility: A systematic review. *J Infect Public Health [Internet].* 2018; 11(4):455–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.09.024>
10. Castro Gutierrez LT, Torres Caycedo MI, Castañeda Orduz LMA, López DP, Quiroga CFP. Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. *Rev Investig en Salud Univ Boyacá.* 2015;2(2):116.
11. Navarro Risueño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Interpretive reading of the antibiogram of enterobacteria | Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(5):1–9.

## PRESUPUESTO

Presupuesto en Soles	
Honorarios Investigador	0 soles
Honorarios Asesor	0 soles
Honorarios Estadístico	200 soles
Gastos en Fotocopias	20 soles
Gastos en Impresiones	35 soles
Utilería de escritorio	30 soles
Transporte	80 soles
Computadora	0 soles
Gasto Total	365 soles

- Fuente de Financiamiento: Remuneración Mensual como Médico Residente.

## CRONOGRAMA

Actividad	Enero a Diciembre del 2019					Enero. 2020
Recogida de Datos						
Introducción de Información a la base de datos						
Análisis estadísticos de Datos						
Redacción del Informe						
Informe Final						

