



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

**Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos
productores de carbapenemasas, asociados a la
pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la
unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III
de Essalud**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

AUTOR

Melany Faride MEDINA RAMOS

ASESOR

Dr. Jesús Mario CARRIÓN CHAMBILLA

Lima - Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Medina M. Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, asociados a la pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III de Essalud [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Melany Faride Medina Ramos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	71433389
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0009-2642-8754
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jesús Mario Carrión Chambilla
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09610565
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7215-6192
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Paola Lisett Rondan Guerrero
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	70077142
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luis Eduardo Pampa Espinoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	43190425
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	
Tipo de documento	
Número de documento de identidad	
Datos de investigación	

Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	<p> Pais: Peru Institucion: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Centro: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lugar: Av. Grau 600 Coordenadas: Latitud: -12.0595699 Longitud: -77.0223685874435 </p>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021
URL de disciplinas OCDE	https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: MEDINA RAMOS MELANY FARIDE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

*CAMBIOS EN LA RESISTENCIA DE BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE
CARBAPENEMASAS, ASOCIADOS A LA PANDEMIA COVID EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL
NIVEL III DE ESSALUD.*

AÑO DE INGRESO: 2020

ESPECIALIDAD: MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

SEDE: HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN

Lima 19 de marzo 2024

Doctor

JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

*El comité de la especialidad de MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES
ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*


SUSTENTADO Y APROBADO

OBSERVADO

NOTA:

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*


Dr. MARTINEZ HEREDIA JAIME TEODOCIO
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo **JESUS MARIO CARRION CHAMBILLA**, en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 000438-2024-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es “**Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, asociados a la pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III de Essalud**”, presentado por el médico **MELANY FARIDE MEDINA RAMOS** para optar el título de segunda especialidad Profesional en **ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **19%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 09610565

Nombres y apellidos del asesor: **Jesus Mario Carrion Chambilla**



Tabla de contenido

I. DATOS GENERALES	4
1.1. Título	4
1.2. Area de investigacion	4
1.3. Autor del responsable proyecto	4
1.4. Asesor	4
1.5. Institucion	4
1.6. Entidades o personas con las que se coordinara el proyecto	4
1.7. Duracion	4
II. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	5
2.1. Planteamiento del problema	5
2.1.1. Descripción del problema	5
2.2. Objetivos de la investigacion	16
2.3.1. Objetivo general	16
2.3.2. Objetivos especificos	16
2.4. Justificacion e importancia del problema	17
2.4.1. Justificacion teorica-cientifica	17
2.4.2. Justificacion practica	17
III. METODOLOGIA	18
3.1. Tipo de estudio	18
3.2. Diseño de investigacion	18
3.3. Universo de pacientes	19
3.4. Poblacion para estudiar	19
3.5. Muestra de estudio o tamaño muestral	19
3.6. Criterios de inclusion y exclusion	19
3.7. Variable de estudio	20
3.7.1. Independiente	20
3.7.2. Dependiente	21
3.8. Operacionalizacion de variables	21
3.9. Tecnicas e instrumentos de recoleccion de datos	23
3.10. Procesamiento y analisis de datos	23
IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	24
4.1. Plan de acciones	24
4.2. Asignacion de recursos	24

4.2.1.	Recursos Humanos	24
4.2.2.	Recursos Materiales	24
4.3.	Presupuesto o costo del proyecto	24
4.4.	Cronograma de actividades	25

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 26

VI. ANEXOS 29

6.1.	Definicion de terminos	29
6.2.	Consentimiento informado	31
6.3.	Matriz de consistencia	1
6.4.	Ficha de recoleccion de datos	2

I. DATOS GENERALES

1.1. Título

Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, asociados a la pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III de Essalud.

1.2. Area de investigación

Medicina Intensiva e Infectología

1.3. Autor del responsable proyecto

Melany Faride Medina Ramos

1.4. Asesor

Jesus Mario Carrion Chambilla

1.5. Institución

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

1.6. Entidades o personas con las que se coordinara el proyecto

Dra. Rosa Lopez Martinez (Jefa de servicio de Medicina Intensiva)

Dr. Ricardo Illescas Mucha (Jefe del servicio de Infectología)

1.7. Duración

12 Meses

II. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. Planteamiento del problema

2.1.1. Descripción del problema

En Diciembre 2019, se reportaron casos de neumonia de causa desconocida los cuales fueron aislados en un mercado en Wuhan, provincia de Hubei (Zhu et al., 2020). Luego, La CDC mando un equipo de respuesta rápida para investigar, lo demás se desencadenó en una pandemia global causada por el virus SARS COV2. En Perú se documentó el primer caso detectado el 6 de marzo del 2020, y 1 mes despues se realizaban 16518 pruebas diagnósticas (Acosta et al., 2020).

Previamente a la pandemia por SARS COV2, ya se encontraba en curso una crisis de resistencia antimicrobiana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que la resistencia a los antimicrobianos es un desafio mundial (Universidad de San Martin de Porres, Instituto de Gobierno y de Gestión Pública. Lima, Perú et al., 2018), y durante la pandemia se reportó que el 95% de pacientes recibio antibioticos en China (Zhou et al., 2020a), mientras que en Perú sucedió algo similar donde se recetó antibióticos a más del 70% de pacientes hospitalizados en Perú, teniendo en cuenta que el acceso a antibióticos no necesita prescripción médica en nuestro país (Acosta et al., 2020), asi aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias multidrogoresistentes.

Las bacterias resistentes a carbapenems son una gran causa de mortalidad y morbilidad en países europeos (Pascale et al., 2021); en Latinoamerica se reportan tasas altas de uso de carbapenems, ceftriaxona y vancomicina, por consecuencia, nuestra región presenta una tasa alta de bacilos gram negativos multiresistentes (Pérez-Lazo, Abarca-Salazar, et al., 2021) , detectandose *K. pneumoniae* tipo IMP 1, tipo KPC y *A. baumannii* OXA 23, 58, 72 y NDM-1, VIM-1 en nuestra region (Nordmann & Poirel, 2019).

La gran problemática en esta pandemia fue el tratar con antibióticos un problema viral, una razón siendo que la infección por SARS COV2 es algo difícil de distinguir de una neumonía intrahospitalaria o asociada a ventilador, ya que ambas se presentan con fiebre, síntomas respiratorios y cambios en la radiografía de tórax; cuando se ha demostrado que la tasa de coinfecciones bacterianas es variable, en China reportándose 15% de infección bacteriana secundaria en pacientes hospitalizados por COVID (Zhou et al., 2020b) y 6% casos de bacteremia en pacientes hospitalizados por COVID en los hospitales de Nueva York (Goyal et al., 2020). Dentro de los microorganismos identificados en coinfecciones fueron *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia spp.*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* (Fattorini et al., s. f.) según un estudio italiano, mientras que en Perú se aisló *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* predominantemente (Pérez-Lazo, Silva-Caso, et al., 2021). Este problema aumenta en las unidades de cuidados intensivos, donde las tasas de infecciones nosocomiales han aumentado con un incremento de bacterias multidrogoresistentes, debido a que pacientes COVID en UCI presentan un mayor tiempo de hospitalización y mayor tiempo de ventilación mecánica (Pérez-Lazo, Soto-Febres, et al., 2021).

Es crucial dar más poder a los Programas de Uso Racional de Antibióticos durante esta pandemia, ya que diversos estudios coinciden en que este programa disminuye el uso indiscriminado de antibióticos en hospitales, aunque durante la pandemia no se activaron estos servicios.

2.1.2. Antecedentes del problema

2.1.2.1. Antecedentes internacionales

El estudio "Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in

Brazil” fue un estudio retrospectivo que comparo densidad de incidencia de infecciones nosocomiales causadas por bacterias MDR en epoca pre COVID (2017-2019) y durante la pandemia (2020) en pacientes hospitalizados y en UCI, se encontro que hubo un aumento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems en 108% ($P < .005$), *Staph. Aureus* meticilin resistente en 94% ($P < .005$) y una disminucion de densidad de incidencia en *Enterococo* resistente a vancomicina y *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenems en todas las areas de hospitalizaciones, incluido UCI (Polly et al., 2022).

En el estudio “Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary” se evaluaron 13 estudios con un total de 733 pacientes donde las coinfecciones bacterianas ocurrían en 11.7%, los mas prevalentes siendo *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia* spp., *S. pneumoniae*, *A. baumannii*. En UCI desarrollaron superinfecciones con *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, y *A. baumannii* resistentes. (Fattorini et al., s. f.).

“A Study in a Regional Hospital of a Mid-Sized Spanish City Indicates a Major Increase in Infection/Colonization by Carbapenem-Resistant Bacteria, Coinciding with the COVID-19 Pandemic” fue un estudio donde se evaluaron desde Enero 2015 a Diciembre 2020 los hisopados nasales y rectales de pacientes de un hospital de tercer nivel donde se obtuvo 320 episodios de bacterias productoras de carbapenemasas: *K. pneumoniae* (37.19%), seguido de *A. baumannii* (23.10%) y *E. cloacae* (16.25%). Se apreció un aumento de *A. baumannii* y *E. cloacae* e infecciones fueron más frecuente que colonizaciones en todas las epocas. Entre los subgrupos de carbapenemasas estuvieron identificados OXA, VIM, KPC, y NDM (Cano-Martín et al., 2021).

2.1.2.2. Antecedentes nacionales

En el estudio “Identification of Coinfections by Viral and Bacterial Pathogens in COVID-19 Hospitalized Patients in Peru: Molecular Diagnosis and Clinical Characteristics”, concluyo que mas del 50% de pacientes infectados con SARS COV2 presentaron coinfeccion con otros patogenos, el mas prevalente siendo *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. se utilizo PCR para identificacion, con edad media de presentación 58 años, siendo la mayoría hombres (70.9%), pacientes coinfectados eran más propensos a desarrollar sepsis que los no coinfectados (Pérez-Lazo, Silva-Caso, et al., 2021).

2.1.2.3. Antecedentes locales

El estudio “Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006”, se encontro que la mayoría de aislados fueron bacilos gram negativos (52.9%), dentro de los germenos mas prevalentes fueron *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (24.2%), *P. aeruginosa* 14,8%, *Acinetobacter spp* 10,3%, *S. epidermidis* 9,9%, *K. pneumoniae* 8.,4%, *E. faecalis* 2,6%, *E. faecium* 3%. Dentro de los hemocultivos los mas prevalentes fueron *S. aureus* (23.9%), *Candida spp*, *Acinetobacter spp*; en cultivos de vias respiratorias fueron *Staph. Aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Enterobacterias* (Rojas et al., 2008).

2.1.3. Fundamentos

2.1.3.1. Marco teórico

➤ Resistencia a betalactamicos

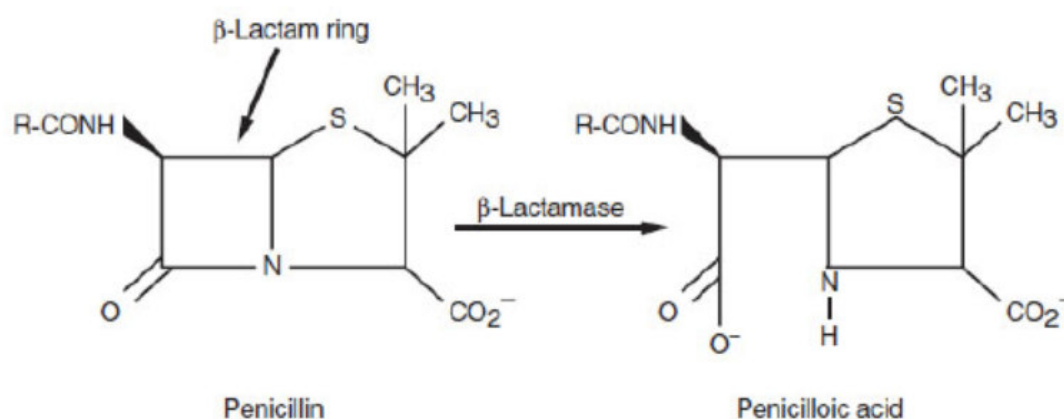
Alexander Fleming descubrió los betalactámicos en 1928; el hongo *Penicillium* produjo la penicilina, el primer miembro de esta clase. Después se crearon betalactámicos semisintéticos o unidos a inhibidores.

Las cuatro clases de antibióticos betalactámicos son los monobactámicos, los carbapenems, las cefalosporinas y las penicilinas. Actúan impidiendo la fabricación de peptidoglicano, que es un componente estructural y funcionalmente vital de la pared celular.

Las etapas de su formación son:

1. Etapa citoplasmática: síntesis de molécula precursora y unidad estructural de la mureína compuesta por N-acetil glucosaminab1-N-acetilmurámico pentapeptido.
2. Etapa transmembrana: culmina en la traslocación de NacGlc-NacMur-enta desde el citoplasma al espacio extracelular
3. Etapa extracelular: ensamblaje y maduración del peptidoglicano

Figura 1. Estructura de betalactamico



Fuente: tomado de Rastuti et al. "Varios types of extended spectrum β -lactamases: a literature review" (2023).

- Mecanismo de acción de betalactámicos: actúan inhibiendo los dominios transpeptidasa y carboxipeptidasa de las PBP, lo que detiene la formación de peptidoglicanos.
- Mecanismos de resistencia adquiridos: Por medio de tres mecanismos
 - a) Alteración del sitio blanco de acción

Por medio de dos vías

- La producción de PBPs funcionalmente activas que tienen una baja afinidad por el antibiótico y ocupan el lugar de las PBPs originales.

- Los cambios en las PBPs originales dan lugar a la formación de una enzima que tenía una baja afinidad por las beta-lactamasas.

- Pueden producir recombinación interespecie
- Posibles mutaciones en los genes que codifican las PBP que resulten en una afinidad disminuida por estas enzimas.

b) Impermeabilidad y eflujo

La causa son mutaciones deficientes en las porinas de la membrana externa. Un ejemplo de ello serían las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes al imipenem porque carecen de la porina D2.

c) Producción de betalactamasas

Mecanismo más frecuente e importante. La causa es la descomposición enzimática de carbapenems, cefalosporinas y penicilinas.

El sistema Ambler divide las betalactamasas en cuatro clases en función de sus similitudes estructurales: A, B, C y D.

Dado que el sitio activo de las enzimas de las clases A, C y D incluye una serina que inicia la hidrólisis, estas enzimas se clasifican como serinasas.

Las enzimas del grupo B se conocen como metalo-beta-lactamasas porque actúan de forma que se dirigen directamente a los grupos carbonilo y amida de todos los betalactámicos, a excepción de los monobactámicos, al incluir una o dos moléculas de zinc en su sitio activo.

Entre las del grupo A destacan KPC-2, GES, GES-2, GES-4 y GES-5. Se denominan BLEE (betalactamasas de espectro extendido) porque inhiben los compuestos de tipo ácido clavulánico e inactivan las oximiinocefalosporinas. (Gales et al., 2018).

Cuadro 1: Clasificación de Ambler

Clase molecular según Ambler	Clasificación según Bush/Jacoby (2010)	Principales sustratos	Inhibibles por		Característica enzimática	Enzimas representativas
			CLA/TZB	EDTA		
A	2 a	Penicilinas	+	-	Hidrolizan mejor bencilpenicilinas que cefalosporinas	PC1
	2 b	Penicilinas y cefalosporinas de primera generación	+	-	Perfil de hidrolisis similar para bencilpenicilinas y C1aG	TEM-1, TEM-2, SHV
	2 be	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	+	-	Hidrolisis aumentada para oximinocefalosporinas y monobactámicos	BLEE de la familia CTX-M, PER-1/2, derivadas de
	2 br	Penicilinas	-	-	Resistencia a CLA/TZB/SLB	TEM1/2 o SHV-1, TEM-30 a 40, 44-55; SHV-10, 26, 49. TEM-50, 68, 89, 109, 121, 125, 151-52, 154, 158.
	2 ber	Oxiiminocefalosporinas, monobactámicos	-	-	Hidrolisis aumentada para oximinocefalosporinas con resistencia a CLA/TZB/SLB	TEM-50, 68, 89, 109, 121, 125, 151-52, 154, 158.
	2 c	Carbencilina	+	-	Hidrolisis aumentada para carbencilina	PSE-1, CARB-3
	2 ce	Carbencilina, cefepime	+	-	Hidrolisis aumentada para carbencilina, cefepime, cefpirome	RTG-4
	2 e	Oxiiminocefalosporinas	+	-	Hidrolisis de cefalosporinas inhibibles por CLA pero no por TZB	CepA
	2 f	Carbapenems	Variabile	-	Hidrolisis de carbapenems y oximinocefalosporinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
B (B1)	3 a	Carbapenems	-	+	Amplio espectro de hidrolisis incluyendo	VIM-1, IMP-2,

					carbapenems pero no aztreonam	SPM-1, NDM-1
B (B3)		Cefalosporinas	-	+	Hidrolisis de amplio espectro de carbapenems pero no monobactams	L1, CAU-1, GOB-1 FEZ-1
B (B2)	3 b	Carbapenems	-	+	Hidrolisis preferencial de carbapenems	CphA, Sfh-1
C	1	Cefalosporinas	-	-	Mejor hidrolisis de cefalosporinas que penicilinas, hidrolisis de cefamicinas	AmpC de E. coli, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MR-1
	1e	cefalosporinas	-	-	Hidrolisis aumentada de CAZ y a veces otras oxiiiminocefalosporinas	GC-1, CMY37
D	2d	Cloxacilina	Variabl e	-	Hidrolisis aumentada para cloxacilina u oxacilina	OXA-1-10
	2de	Oxiiminocefalosporinas	Variabl e	-	Hidrolisis de cloxacilina, oxacilina y oxiiiminocefalosporinas	OXA-11, 14-19
	2df	Carbapenems	Variabl e	-	Hidrolisis de cloxacilina, oxacilina y carbapenems.	OXA-23-27, 33, 40, 48, 49, 51, 54, 55, 58

Fuente: tomado de Gales Ana y Vignoli Rafael. "Interpretacion del antibiograma en la práctica clinica diaria" (2018).

- Diagnostico de laboratorio

Resistencia a oxiiiminocefalosporinas

Las más comunes son la clase A (BLEE) y C (cefalosporinasas o AmpC).

La AmpC suele estar presente en plásmidos, y las BLEE prevalecen de forma natural en bacterias a nivel cromosómico, como las especies *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* o *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia a las oxiiiminocefalosporinas en bacterias que no fabrican AmpC o son productoras débiles (como las especies de *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella*, etc.) se debe a BLEE o AmpC codificadas por

plásmidos. Para la detección se pueden emplear pruebas fenotípicas que permiten distinguir entre los distintos mecanismos; el antibiograma proporciona orientación en forma de datos como:

1. Inhibición de sulbactam, tazobactam e inhibidores de tipo clavulánico (prueba de sinergia).
2. Inhibición de la resistencia utilizando discos que contienen ácido borónico.
3. Sensibilidad a cefepime.
4. Sensibilidad a ceftioxitin.

Cuando se muestra un único fenotipo de resistencia, estas pruebas son muy útiles; sin embargo, son insuficientes cuando hay múltiples mecanismos en juego.

La presencia de ampC indica:

- Resistencia a inhibidores de tipo clavulánico (test de sinergia negativo)
- Inhibición positiva con ácido borónico
- Sensibilidad al cefepime
- Resistencia a ceftioxitin

La presencia de BLEE típico muestra:

- Inhibición mediante clavulánico (test de sinergia positivo)
- Inhibición con borónico negativa
- Sensibilidad a cefepime variable (resistente si es CTX-M)
- Sensibilidad a ceftioxitin

Resistencia a carbapenems

Se debe diferenciar las carbapenemasas de enzimas tipo BLEE o AmpC.

La distinción consiste en que, en algunas situaciones, debemos interpretar el resultado de sensibilidad que nos proporciona el antibiograma, lo que nos permite tratar con el carbapenem que sea sensible. En otros casos, por el contrario, la formación de carbapenemasas confiere resistencia a todos los carbapenems.

No obstante, está demostrado que la combinación de un carbapenem con dos medicamentos a los que la bacteria es sensible puede ser

beneficiosa para el paciente en un contexto clínico. Tenemos dentro de las carbapenemasas a:

Clase A: KPC-2 a 18

Clase B: VIM 1 a 41 e IMP 1 a 48 y NDM-1 y NDM-12

Clase D: detectadas en *Acinetobacter* spp. como las OXA-23, OXA-25 a 27, OXA-40, OXA-51, OXA-55, OXA-58, OXA-72, OXA-143.

Las combinaciones de carbapenems con diversos inhibidores, como la dicloxacilina (un inhibidor de las b-lactamasas de clase C), el ácido bórico (un inhibidor de la KPC y de las b-lactamasas de clase C) y el EDTA o el ácido dipicolínico (un inhibidor de las metalobetalactamasas), se utilizan en las pruebas de detección de las carbapenemasas de clase A o B.

Se cuenta con kit comerciales constituidos por meropenem, meropenem mas acido dipicolinico, meropenem mas acido fenil boronico y meropenem mas cloxacilina. Para confirmar una metalobetalactamasas debe aumentar el halo de acido dipicolinico de 5cm a mas con una sensibilidad 90% y especificidad de 96% en su deteccion.

La presencia de betalactamasas de clase C se demuestra por la expansión del halo (5 cm o más) en los discos de ácido fenilborónico y cloxacilina. La carbapenemasa de tipo KPC, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%, se caracteriza por la ampliación de sólo el disco que contiene ácido fenilborónico.

Además, existen pruebas colorimétricas rápidas que parten de que todos los betalactámicos se hidrolizan para formar ácidos. Para ello, se añade una dilución del carbapenem a utilizar a un tampón estabilizado a un pH de 7-7,8, junto con un marcador de pH como el rojo de fenol (carba NP) o el azul de bromotimol (carba azul). La suspensión bacteriana debe añadirse en una cantidad igual a un Mac Farland 2, y cambia de color en unas dos horas.

El método de inactivación del carbapenem (MIC) o CIM se añade como técnica final. Consiste en cargar un asa de cultivo que se va a analizar en 2 ml de caldo TSB o MH, al que se añade un disco de meropenem. A continuación, el disco se coloca en una placa de agar MH sembrada

con una suspensión de 0,5 Mac Farland de *E. coli* ATCC 25922, y se continúa el proceso de incubación durante 2-4 horas a 35-37 C. Después, el disco se mantiene a 35 C durante 18 horas o toda la noche, posteriormente se leen los resultados (Gales et al., 2018).

Figura 2: Test con ácido borónico para detección de carbapenemasa tipo KPC o cefalosporinasa tipo AmpC.



Figura 3: test de inhibición de metalo-b-lactamasa con EDTA. Se ve un efecto inhibitorio sobre ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP) y meropenem (MEM).

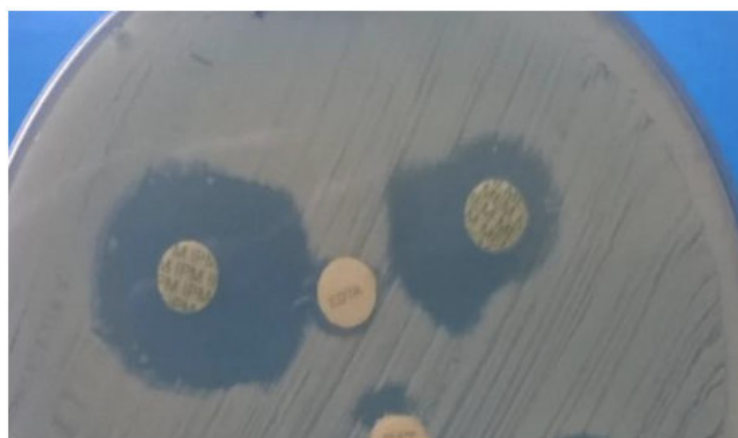
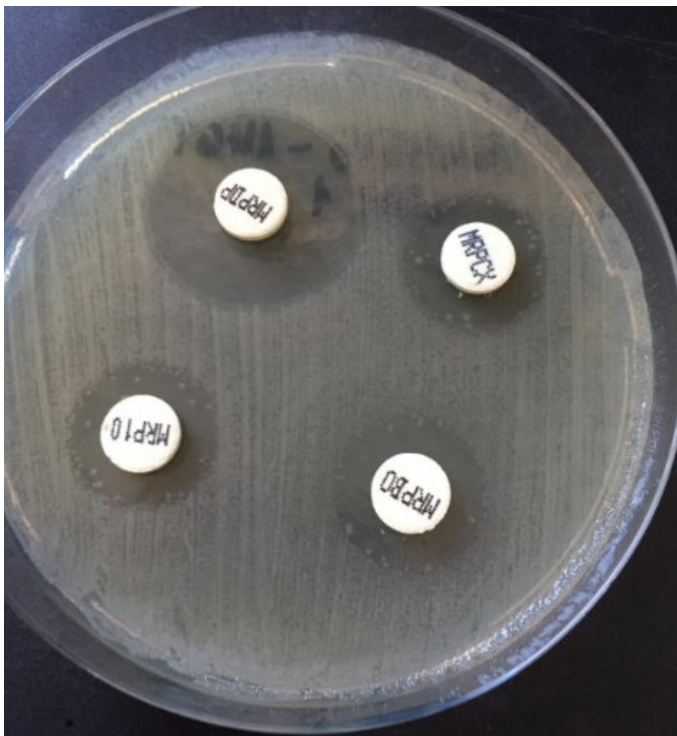


Figura 3: test comercial donde se ve el efecto sobre los discos de una metalo-b-lactamasa.



Imágenes tomadas de: Gales Ana y Vignoli Rafael. “Interpretacion del antibiograma en la práctica clínica diaria” (2018). <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2018/03/A>

2.1.4. Formulación del problema

En razón de todo lo expresado, nos planteamos la siguiente pregunta:
¿Existirá un cambio del perfil de resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas en el periodo COVID en la UCI de un Hospital nivel III?

2.2. Objetivos de la investigación

2.3.1. Objetivo general

- Describir los porcentajes BGN productores de carbapenemasas en el periodo COVID-19 en los pacientes de UCI del Hospital Guillermo Almenara.

2.3.2. Objetivos específicos

- Comparar el perfil de resistencia de BGN no fermentadores (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) productor

de carbapenemasa en el periodo COVID 19 (enero 2021-diciembre 2021).

- Comparar el perfil de resistencia de BGN fermentadores (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*) productor de carbapenemasa en el periodo COVID 19 (enero 2021-diciembre 2021).

2.4. Justificacion e importancia del problema

2.4.1. Justificacion teorica-cientifica

El presente estudio se realiza por la importancia de conocer los patrones de resistencia antimicrobiana luego del desuso de antibioticos en pacientes COVID severos, conocer esto nos ayudaria a cambiar practicas PROA y el manejo de los pacientes críticos.

A pesar de la importancia de este tema son pocos los estudios peruanos, mientras que en el ambito internacional hay varios estudios demostrando las infecciones nosocomiales en pacientes infectados por SARS COV2

2.4.2. Justificacion practica

La resistencia antimicrobiana y el aumento de cepas BLEE ya estaba en aumento en epoca pre pandemia, con uso indiscriminado de antibioticos. En el servicio de UCI del Hospital Guillermo Almenara hay una tasa alta de infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y enterobacterias aislados en hemocultivos y secrecion bronquial ya antes de la pandemia, el cual puede cambiar drasticamente y aun asi no tenemos estudios, siendo un Hospital de categoria III-2, sobretodo porque en pacientes COVID la duracion de ventilacion mecanica es mas larga, lo

cual conlleva a un aumento de infecciones asociadas a la atención en salud.

Dadas las condiciones de nuestro país, con una transmisión comunitaria y escasa práctica de prevención por parte del personal de salud, con el fin de minimizar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, se necesitan más estudios para determinar el mapa microbiológico de cada área, sobre todo las unidades de cuidados intensivos, donde el estado general del paciente es severo.

Finalmente, se espera que los resultados del presente estudio puedan servir de referencia a profesionales médicos en pleno ejercicio para un tratamiento antibiótico empírico correcto.

III. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudio

Asociativo: Se centra en la búsqueda de las razones que causan determinados fenómenos.

Cuantitativo: Es una metodología que se centra en el uso de los datos, y especialmente numéricos, para medir la magnitud de un problema.

3.2. Diseño de investigación

Descriptivo observacional, retrospectivo.

Se recolectará información de los perfiles de resistencia de los siguientes bacilos gram negativos productores de carbapenemasas debido a la alta tasa de prevalencia en el Hospital Guillermo Almenara: bacilos gram negativos no fermentadores

(*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) y bacilos gram negativos fermentadores (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*), del sistema WHONET, posteriormente se compararan los datos del periodo pre COVID-19 vs. COVID-19.

3.3. Universo de pacientes

Pacientes atendidos en la unidad UCI del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo enero 2021-diciembre 2021.

3.4. Poblacion para estudiar

Pacientes que ingresaron a la UCI desde el periodo enero 2021 a diciembre 2021, cuya estancia en UCI fue un dia o más, que contaron con resultados de cultivos positivos (sangre, orina y secrecion bronquial) a BGN con produccion de carbapenemasas (se incluyen doble carbapenemasas) y su respectivo antibiograma.

3.5. Muestra de estudio o tamaño muestral

Formula tamaño de muestra para porcentaje

Para estudios descriptivos observacionales, el tamaño de la muestra se medira mediante la formula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n= tamaño de muestra

N= tamaño de la poblacion

Z= nivel de confianza deseado (1.96 para nivel de confianza del 95%)

p= proporcion poblacional de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas en pacientes hospitalizados en UCI

q= proporcion poblacional que no cumple p

e= error muestral al 1% seria 0.01

Encontrandose que son necesarios 30 casos.

3.6. Criterios de inclusion y exclusion

3.6.1. Criterios de inclusion

- Pacientes de la UCI de adultos con cultivos positivos en muestras de sangre, orina o secrecion bronquial (esputo, secrecion faringea, aspirado bronquial, aspirado traqueal, BAL y miniBAL) con evidencia de BGN (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) productor de carbapenemasas en los periodos enero 2021-diciembre 2021.
- Mas de un dia de estancia hospitalaria

3.6.2. Criterios de exclusion

- Pacientes sin registro de cultivos en muestras de sangre, orina o secrecion bronquial
- Pacientes con cultivos positivos con BGN con otros mecanismos de resistencia como BLEE y AmpC.
- Pacientes con > 1 aislamiento por muestra por riesgo de contaminacion.

3.7. Variable de estudio

3.7.1. Independiente

- 3.7.1.1. Bacilo gram negativo aislado (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp.*)
- 3.7.1.2. Edad
- 3.7.1.3. Sexo (femenino, masculino)
- 3.7.1.4. Comorbilidad (VIH, ERC en hemodialisis, uso de corticoides, neoplasia hematologica, neoplasia solida, diabetes mellitus)
- 3.7.1.5. Duracion de estancia hospitalaria en UCI
- 3.7.1.6. Ventilacion mecanica invasiva (uso de TET o TQT)
- 3.7.1.7. Uso de antibioticos previo
- 3.7.1.8. Condicion al alta de UCI (vivo/fallecido)

3.7.1.9. Infeccion por SARS-COV2

3.7.1.10. Muestra de cultivo (sangre, orina, respiratoria, otros)

3.7.2. Dependiente

3.7.2.1. Nivel de produccion de carbapenemasas.

3.7.2.2. Tipo de carbapenemasas producidas.

3.8. Operacionalizacion de variables

Nombre de variable	Tipo de variable	Escala de medicion	Definicion operacional	Forma de registro
Bacilo gram negativo aislado	Categorica	Nominal	Bacteria con tincion gram negativa entre fermentadores (fermentan hidratos de carbono, como E. coli, enterobacter spp.) y no fermentadores (incapaz de fermentar hidratos de carbono como Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii)	Descripcion de BGN aislado
Edad	cuantitativa	De razon	Edad cronologica, segun fecha de nacimiento, expresada en años al momento del aislamiento	Minimo: 18
Sexo	categorico	nominal	Condicion que distingue femenino de masculino	0=Masculino 1=Femenino
Comorbilidad	categorico	nominal	Enfermedad subyacente del paciente	1=VIH, 2-ERC en hemodialisis, 3=uso de corticoides, 4=neoplasia hematologica, 5=neoplasia solida,

				6=diabetes mellitus
Duracion de estancia hospitalaria en UCI	cuantitativo	De razon	Tiempo expresado en dias en que el paciente se encuentra hospitalizado durante el estudio del evento	Minimo: 1
Ventilacion mecanica invasiva	categorica	nominal	Utilizacion de tubo endotraqueal o tubo de traqueostomia por el cual se proporciona oxigeno al paciente durante hospitalizacion	0=Si 1=No
Uso de antibioticos previo	categorica	nominal	Historia de uso previo de antibioticos previo al evento (6 meses previos)	0=Si 1=No
Condicion de alta de UCI	categorico	nominal	Condicion de paciente al dejar de ocupar una cama en UCI segun su estado de mejoria, traslado o fallecimiento	0=Vivo 1=Fallecido
Infeccion por SARS COV2	categorica	nominal	Deteccion de virus SARS COV2 mediante tecnica molecular.	0=Si 1=No
Muestra de cultivo	categorica	nominal	Tipo de muestra donde se realizo el aislamiento de BGN productor de carbapenemasa	0= orina 1= sangre 2= respiratoria (BAL, miniBAL, aspirado endotraqueal, esputo) 3= otro
Tipo de carbapenemasa			Enzima de la familia betalactamasas que inhiben la actividad de los carbapenems.	0=KPC 1=MBL 2=OXA 48 3=Doble carbapenemasa

Nivel de produccion	de	cuantitativo	razon	Frecuencia de resistencia segun tipo de carbapenemasa producida	de	Porcentajes
---------------------	----	--------------	-------	---	----	-------------

3.9. Tecnicas e instrumentos de recoleccion de datos

Para la recoleccion de datos se solicitará la aprobacion de los jefes del departamento de Microbiologia y UCI del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Este estudio incluire a todos los casos de pacientes con aislamientos clinicos de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas hospitalizados en la UCI del Hospital Guillermo Almenara durante el periodo enero 2021-diciembre 2021.

Se recolectará informacion de los cultivos positivos en sangre, secrecion bronquial y orina positivos para BGN productores de carbapenemasa a traves del sistema WHONET del servicio de Microbiologia, este recibe la informacion demografica del Sistema de Gestion Hospitalaria (mediante la solicitud generada por el médico tratante) e informacion microbiologica del Sistema automatizado VITEK 2 (mediante sus tarjetas de identificacion de gram negativos urinarios, sistémico). La presencia de carbapenemasas se realizará segun el metodo de inactivacion de carbapenemicos modificado [mCIM] y la prueba inmunocromatografica rapida (K-set CORIS Bio-Concept RESIST-4 O.K.N.V). No se realizará secuenciacion genetica debido a la falta de equipo adecuado del hospital.

La deteccion de SARS-COV2 se realizará segun el metodo de RT-PCR y LAMP.

3.10. Procesamiento y analisis de datos

Se recopilaran las variables de interes a traves de revision del registro electronico de historia clinica con el que cuenta EsSalud

(SGSS), luego serán recopiladas en el software Excel v 2016 el cual solo el investigador personal tendrá acceso. El análisis estadístico posterior se realizará mediante el software Stata v 15.0.

Se usará estadística descriptiva para las variables de interés, los cálculos serán a través del software Stata versión 15.0, para las variables cuantitativas se usará la prueba t-student o U Mann Whitney acorde al supuesto. Se usará el valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Las frecuencias de BGN productor de carbapenemasas serán expresadas en un cuadro según edad y sexo, comorbilidades, y según origen de la muestra.

IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Plan de acciones

Se especifica en cronograma de proyecto

4.2. Asignación de recursos

4.2.1. Recursos Humanos

Investigador principal, colaboradores para recolección de datos, asesor estadístico, asesor metodológico.

4.2.2. Recursos Materiales

Materiales de escritorio, dispositivos con acceso a internet, movilidad, viáticos, entre otros.

4.3. Presupuesto o costo del proyecto

RECURSOS HUMANOS			
Personal	Horas	Nuevos soles/Hora	Total

Asesor Estadístico	12 hrs.	20.00	240.00
Asesor Metodológico	36hrs.	20.00	720.00
Grupo de investigación	200 hrs.	0.00	0.00
SUB TOTAL			S/. 960.00
MATERIALES	CANTIDAD	COSTO	
Hojas Bond.	1 millar	S/. 6.00	
Lapiceros.	15	S/. 30.00	
SUB TOTAL		S/. .00	
<u>SERVICIOS</u>			
Impresiones.	500	S/.150.00	
Fotocopias	600	S/. 60.00	
Acceso a internet	3 meses	S/. 360.00	
Transporte.		S/.100.00	
Imprevistos		S/.100.00	
SUB TOTAL		S/.450.00	
<u>TOTAL GENERAL</u>		S/.	

4.4. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	SET /23	OCT/ 23	NOV/ 23	DIC/ 23	ENE/ 24	FEB/ 24	MAR /24	ABR/ 24	MAY/ 24	JUN/ 24	JUL/ 24
Elección del tema											
Revisión bibliográfica											
Elaboración del proyecto											
Presentación del Proyecto											
Coordinación con autoridades HNGAI y UNMSM											

Recolección de información											
Procesamiento de información											
Preparación de informe											
Presentación de informe final											

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acosta, G., Escobar, G., Bernaola, G., Alfaro, J., Taype, W., Marcos, C., & Amado, J. (2020). Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 253-258. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5437>
2. Cano-Martín, E., Portillo-Calderón, I., Pérez-Palacios, P., Navarro-Marí, J., Fernández-Sierra, M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2021). A Study in a Regional Hospital of a Mid-Sized Spanish City Indicates a Major Increase in Infection/Colonization by Carbapenem-Resistant Bacteria, Coinciding with the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, 10(9), 1127. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091127>
3. Fattorini, L., Creti, R., Palma, C., & Pantosti, A. (s. f.). Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanità*, 56(3), 359-364. https://doi.org/10.4415/ANN_20_03_14
4. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Champion, T. R., Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>

5. Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Supplement_7), S521-S528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>
6. Pascale, R., Bussini, L., Gaibani, P., Bovo, F., Fornaro, G., Lombardo, D., Ambretti, S., Pensalfine, G., Appolloni, L., Bartoletti, M., Tedeschi, S., Tumietto, F., Lewis, R., Viale, P., & Giannella, M. (2021). Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-6. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.144>
7. Pérez-Lazo, G., Abarca-Salazar, S., Lovón, R., Rojas, R., Ballena-López, J., Morales-Moreno, A., Flores-Paredes, W., Arenas-Ramírez, B., & Illescas, L. R. (2021). Antibiotic Consumption and Its Relationship with Bacterial Resistance Profiles in ESKAPE Pathogens in a Peruvian Hospital. *Antibiotics*, 10(10), 1221. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101221>
8. Pérez-Lazo, G., Silva-Caso, W., del Valle-Mendoza, J., Morales-Moreno, A., Ballena-López, J., Soto-Febres, F., Martins-Luna, J., Carrillo-Ng, H., del Valle, L. J., Kym, S., Aguilar-Luis, M. A., Peña-Tuesta, I., Tinco-Valdez, C., & Illescas, L. R. (2021). Identification of Coinfections by Viral and Bacterial Pathogens in COVID-19 Hospitalized Patients in Peru: Molecular Diagnosis and Clinical Characteristics. *Antibiotics*, 10(11), 1358. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111358>
9. Pérez-Lazo, G., Soto-Febres, F., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Servicio de Infectología. Lima, Perú, Morales-Moreno, A., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Servicio de Infectología. Lima, Perú, Cabrera-Enríquez, J. A., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Servicio de Pediatría. Lima, Perú, Díaz-Agudo, J., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos. Lima, Perú, Rojas, R., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Programa de Optimización de Uso de

- Antimicrobianos. Lima, Perú, Arenas-Ramirez, B., Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Unidad de Prevención y Control de infecciones. Lima, Perú, Illescas, R., & Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos. Lima, Perú. (2021). Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: Rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(2), e1254. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n2.12>
10. Polly, M., de Almeida, B. L., Lennon, R. P., Cortês, M. F., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*, 50(1), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>
 11. Rojas, E. L. P., Darío Ponce de León Pandolfi, & Rafael Ramírez Ponce. (2008). Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. *Acta Med Per*, 25(3), 140-147.
 12. Universidad de San Martín de Porres, Instituto de Gobierno y de Gestión Pública. Lima, Perú, Espinoza-Portilla, E., Lioo-Jordán, F., Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión. Huacho, Perú, Villanueva-Cadenas, G. J., & Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión, Facultad de Medicina Humana, Escuela de Enfermería. Huacho, Perú. (2018). Análisis bibliométrico de las publicaciones peruanas relacionadas a resistencia antimicrobiana en SCOPUS (1992-2017). *Horizonte Médico (Lima)*, 18(4), 75-80. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n4.11>
 13. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A

- retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020b). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
16. Gales, A. Vignoli, R. (2018). Mecanismos de resistencia a los antibioticos. REDEMC. <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2018/03/ATB-01-VignoliGales-Manual-Resistencia-ES-PUB.pdf>

VI. ANEXOS

6.1. Definicion de terminos

- Bacilo gram negativo: tipo de bacteria que pertenecen a las bacterias gram negativas que se caracterizan por la estructura de su pared celular, que incluye una capa delgada de peptidoglicano rodeada por una membrana externa. El proceso de tincion de Gram es una tecnica utilizada para clasificar bacterias en dos grupos: gram positivas y negativas.
- Pandemia: epidemia global de una enfermedad infecciosas que afecta una gran cantidad de personas de multiples paises y continentes. Caracterizada por una propagacion sostenida y continua del agente infeccioso.

- Neumonía: inflamación aguda del tejido pulmonar que afecta a los alveolos, pequeños sacos de aire en los pulmones donde se realiza el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, puede ser debida a bacterias, virus, hongos y otros agentes, como irritantes químicos.
- Carbapenemasas: enzimas producidas por algunas bacterias que les confieren resistencia a los antibióticos de amplio espectro.
- Resistencia: la resistencia se refiere a la capacidad de los microorganismos, como bacterias, virus, hongos o parásitos, para resistir los efectos de los agentes antimicrobianos. Esta resistencia puede ser natural, adquirida o intrínseca, y puede surgir como resultado de la evolución y la presión selectiva ejercida por el uso excesivo o incorrecto de antimicrobianos.
- Resistencia Natural o Intrínseca: Algunos microorganismos tienen características innatas que les confieren resistencia a ciertos antimicrobianos. Esta resistencia puede ser parte de su composición genética.
- Resistencia Adquirida: Ocurre cuando un microorganismo desarrolla resistencia a un antimicrobiano después de la exposición a dicho agente. Esto puede ocurrir mediante mutaciones genéticas aleatorias o por la transferencia de genes de resistencia de otras bacterias.
- Resistencia Selectiva: Surge cuando el uso excesivo o inapropiado de antimicrobianos favorece el crecimiento y la supervivencia de microorganismos resistentes, llevando a un aumento en la prevalencia de cepas resistentes.
- Multirresistencia: Se refiere a la capacidad de un microorganismo para resistir múltiples clases de antimicrobianos. La multirresistencia es una preocupación significativa en la atención médica, ya que limita las opciones de tratamiento efectivo.
- Escala Mac Farland: escala que se usa para estandarizar la concentración de microorganismos en una suspensión

- bacteriana. Proporciona una referencia visual para determinar la densidad optica de la suspension, lo qu ayuda a la preparacion de cultivos bacterianos de una densidad conocida.
- MH (Muller Hinton): agar que se usa como medio de cultivo en pruebas de sensibilidad antimicrobiana, mezcla de ingredientes que proporciona un entorno estandarizado para el crecimiento de bacterias y permite una distribucion uniforme de los antimicrobianos.
 - RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction, procedimiento molecular que detecta secuencias en blanco especificas al virus
 - LAMP: Loop mediated isothermal amplification, metodo de deteccion y amplificacion de ADN/ARN en condiciones isotermicas.
 - mCIM: modified carbapenem inactivation method, prueba de deteccion de carbapenemasa mediante la degradacion de meropenem impregnado en un disco.

6.2. **Consentimiento informado**

Para el uso de los datos se solicitará la aprobacion a la universidad Nacional Mayor San Marcos antes de iniciar la ejecucion del estudio de acuerdo con la directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019: "Directiva que regula el desarrollo de la investigación en salud" v.1 que rige EsSalud. Una vez aprobado el protocolo, se presentará la solicitud de aprobacion al presidente del Comité Institucional de Etica en Investigacion del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen para su revision y posteriormente ejecucion del estudio. Los pacientes seran registrados mediante numeros consecutivos para garantizar confidencialidad.

Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, asociados a la pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III de Essalud								
Formulacion del problema	Objetivos	Variables	Dimensiones	Indicadores	Fuentes o instrumentos de recoleccion de datos	Metodologia	Poblacion y muestra	
¿Cuál es el cambio del perfil de resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas entre los periodos 2019-2021 en la UCI del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen?	Objetivo principal	Dependientes	Biología	Historia clínica	Ficha de recoleccion de datos	Observacional ya que no existe intervencion	Poblacion: Pacientes que ingresaron a la UCI desde el periodo enero 2021 a diciembre 2021, cuya estancia en UCI fue un día o más, que contaron con resultados de cultivos positivos (sangre, orina y secrecion bronquial) a BGN con produccion de carbapenemasas (se incluyen doble carbapenemasas) y su respectivo antibiograma.	
	Describir los porcentajes BGN productores de carbapenemasas en el periodo COVID-19 en los pacientes de UCI del Hospital Guillermo Almenara.	Nivel de produccion de carbapenemasas						Tipo de carbapenemasa producida
	Objetivos especificos	Independientes						
	Comparar el perfil de resistencia de BGN no fermentadores (<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) productor de carbapenemasa en el periodo COVID 19 (enero 2021-diciembre 2021)	Bacilo gram negativo aislado (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter spp.</i>)						Edad
								Sexo
								Comorbilidad (VIH, ERC en hemodialisis, uso de corticoides, neoplasia hematologica, neoplasia solida, diabetes mellitus)
	Comparar el perfil de resistencia de BGN fermentadores (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>) productor de carbapenemasa en el periodo COVID 19 (enero 2021-diciembre 2021).	Ventilacion mecanica invasiva (uso de TET o TQT)						Condicion al alta de UCI (vivo/fallecido)
								Infeccion por SARS-COV2
								Muestra de cultivo (sangre, orina, respiratoria, otros)

6.3. Matriz de consistencia

6.4. Ficha de recolección de datos

1	N	identificator	Sex	Age	COVID infection	Comorbidity 1	Comorbidity 2	Comorbidity 3
2	1							
3	2							
4	3							

1	Comorbidity 4	Comorbidity 5	Comorbidity 6	Date of admision	Antibiotics used in previous hospitalization
2					
3					
4					

1	Culture sample	Isolated microorganism	Type of carbapenemase	Mechanical ventilation	Discharge condition
2					
3					
4					

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Cambios en la resistencia de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas, asociados a la pandemia COVID en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nivel III de Essalud.

I. Datos generales

Código de identificación			Fecha de recolección de datos:	
Sexo	M	F	Edad:	
Fecha de admisión a UCI (día/mes/año)	/ /			

II. Datos epidemiológicos

Comorbilidades	() diabetes mellitus () uso de corticoide () terapia de reemplazo renal () VIH/SIDA () neoplasia solida () neoplasia hematologica
Uso de antibioticos previo (6 meses previo)	() si () no
Infección por SARS COV 2	() si () no
Ventilación mecánica invasiva	() si () no
Duración de estancia hospitalaria	días
Condición al alta de paciente	() vivo () fallecido

III. Agente microbiológico

Bacilo gram negativo identificado	() Escherichia coli () Klebsiella pneumoniae () Pseudomonas aeruginosa () Acinetobacter baumannii
Tipo de carbapenemasa aislado	() KPC () MBL () OXA -48 <div style="text-align: right;">especificar: () Doble carbapenemasa</div>