



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas
resistentes en pacientes hospitalizados en el Servicio de
Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo
Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Medicina Interna

AUTOR

Jecsmael Cesar BAEZ HERRERA

ASESOR

Humberto Ricardo POMA TORRES

Lima - Perú

2023



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

Baez J. Factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021 [Proyecto de Investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina/Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Jecsmael Cesar Baez Herrera
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	73597198
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Humberto Ricardo Poma Torres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06561447
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-7920-8036
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Zoila Julia Rodriguez Bellido
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21448173
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Henry Lowell Allpas Gómez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41112591
Datos de investigación	

Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica

Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Institución: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Centro: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lugar: Av. Grau 800 Coordenadas: Latitud: -12.0595699 Longitud: -77.0223685874435
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021.
URL de disciplinas OCDE	Medicina general, Medicina interna https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.27



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



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: BAEZ HERRERA JEC SMAEL CESAR

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE JULIO A DICIEMBRE 202"

AÑO DE INGRESO: 2019

ESPECIALIDAD: *MEDICINA INTERNA*

SEDE: *HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN*

Lima, 03 de noviembre de 2023

Doctor

JESUS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de MEDICINA INTERNA

ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO

OBSERVADO

OBSERVACIONES:

NOTA:

Atentamente,


Dr. EDDIE ENRIQUE VARGAS ENCALADA,
JEFE DE SECCIÓN DE SEGUNDA ESPECIALIDAD


Dra. ZOILA JULIA RODRIGUEZ BELLIDO
MIEMBRO DE COMITÉ EVALUADOR

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Humberto Ricardo Poma Torres en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 1629-2023-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES BACTERIANAS RESISTENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE JULIO A DICIEMBRE 2021, presentado por el médico Jecsmal Cesar Baez Herrera para optar el título de segunda especialidad Profesional en Medicina Interna.

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: 06561447

Nombres y apellidos del asesor: Humberto Ricardo Poma Torres



INDICE

RESUMEN	1
CAPÍTULO I DATOS GENERALES	1
1.1. Título	1
1.2. Área de Investigación	1
1.3. Autor responsable del proyecto	1
1.4. Asesor	1
1.5. Institución	1
1.6. Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto	1
1.7. Duración	1
1.8. Clave del Proyecto	1
CAPÍTULO II PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	2
2.1. Planteamiento del problema	2
2.2. Hipótesis	17
2.3. Objetivos de la investigación	18
2.4. Evaluación del problema	18
2.5. Justificación e Importancia del Problema	19
CAPITULO III METODOLOGÍA	20
3.1. Tipo de Estudio	20
3.2. Diseño de Investigación	20
3.3. Universo de pacientes que acuden a la Institución	20
3.4. Población a estudiar	20
3.5. Muestra de Estudio o tamaño muestral	21
3.6. Criterios de Inclusión y Exclusión	21
3.7. Variable de Estudio	21
3.8. Operacionalización de variables	23
3.9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	24
3.10. Procesamiento y Análisis de Datos	24
CAPÍTULO IV ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	25
4.1. Plan de Acciones	25
4.2. Asignación de Recursos	25
4.3. Presupuesto o Costo del Proyecto	25
4.4. Cronograma de Actividades	26
4.5. Control y evaluación del proyecto	26
CAPÍTULO V REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
CAPÍTULO VI ANEXOS	33
6.1. Definición de Términos	33
6.2. Consentimiento informado	33
6.3. Matriz de consistencia	34
6.4. Instrumento de recolección de datos	36

RESUMEN

Es sabido que la resistencia antimicrobiana es considerada un problema de salud pública, presentándose casos de infecciones producidos por estos gérmenes tanto en el ámbito intrahospitalario como en infecciones adquiridas en la comunidad, por lo que se realizará el presente estudio cuya finalidad es determinar los factores de riesgo asociados a estas infecciones en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara entre julio y diciembre del 2021. De esta manera se plantea el estudio con diseño observacional, transversal, analítico de tipo casos y controles. Se identificará a los gérmenes más frecuentes con su respectivo patrón de resistencia antimicrobiana, por lo que se seleccionará al grupo de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y recolectarán los datos en una ficha de recolección de datos. Posteriormente los datos obtenidos se analizarán utilizando el programa SPSS versión 26.0, además, para el análisis estadístico se empleará la prueba de Chi cuadrado y el OR con intervalo de confianza de 95%, y un nivel de significancia del 0.05. Finalmente se presentarán los resultados obtenidos en tablas y figuras.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, factores de riesgo, asociación.

CAPITULO I: DATOS GENERALES

1.1 Título

“Factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021”

1.2 Área de Investigación

Medicina Humana

1.3 Autor responsable del proyecto

Baez Herrera, Jecsmael César.

1.4 Asesor

Poma Torres, Humberto Ricardo

1.5 Institución

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto

Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Área de microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Comité de Investigación y ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

1.7 Duración

6 meses.

1.8 Clave del Proyecto

Medicina Interna, infecciones bacterianas resistentes, factores de riesgo.

CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del Problema

2.1.1 Descripción del Problema

En el transcurso de las últimas décadas se ha desarrollado rápidamente la resistencia a los antimicrobianos a escala mundial, además, su propagación de un país a otro más rápida de lo que se pensaba dificulta el adecuado tratamiento de diversas enfermedades infecciosas; las bacterias multirresistentes son endémicas a escala mundial y nuestro país no queda fuera, esto debido sin duda al uso generalizado, excesivo e inapropiado de los antimicrobianos durante los últimos años. (Christaki et al, 2020)

Esta creciente prevalencia de infecciones bacterianas que no pueden tratarse adecuadamente con las terapias antimicrobianas eficaces existentes, representa una amenaza considerable para la eficacia y la eficiencia de los sistemas de salud, a su vez representa una gran inversión económica constituyendo un desafío para la salud pública, alcanzando más de medio millón de muertes anuales a nivel mundial debido a infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples medicamentos y este número podría aumentar a 10 millones en 2050, es así que las infecciones por gérmenes multirresistentes están fuertemente asociado con aumentos en el costo directo, la duración prolongada de la estadía y el aumento de la mortalidad. (Serra et al,2020)

Con el devenir de la pandemia provocada por el virus SARS-COV 2, se ha observado con mayor frecuencia el uso indebido de antimicrobianos de amplio espectro, a pesar de los datos limitados sobre el uso de antimicrobianos en pacientes con COVID-19 y la información mínima sobre infecciones bacterianas concomitantes, su uso ha sido muy extendido teniendo implicaciones potenciales para el desarrollo de resistencia a los

antibióticos tanto en entornos hospitalarios como comunitarios. (Puzniak et al, 2021)

En el Perú la identificación de las bacterias multirresistentes ha incrementado con el transcurso de los años, siendo los principales microorganismos aislados *S. Aureus* resistente a metilina y bacilos gram negativos productoras de betalactamasas (Quino & Alvarado, 2021); además de los factores de riesgo ya conocidos, existe la necesidad de identificar aquellos factores propios de nuestra población que es muy diversa, y, de esta manera lograr una intervención oportuna, sobre todo después del uso erróneo y excesivo durante la pandemia.

2.1.2 Antecedentes del Problema

Kalluru et al (2018), realizaron el estudio “Risk factors for infection with multidrug-resistant organisms in Haryana, India”, se llevó a cabo en el Hospital de Haryana, fue de tipo analítico e incluyó a 40 casos y 91 controles, los cuales fueron identificados con el apoyo del Departamento de microbiología, para el desarrollo de los resultados se utilizó estadística descriptiva, regresión logística multivariante y análisis univariado; los resultados fueron: El sitio más común de un cultivo positivo para gérmenes multirresistentes fue de orina, seguido del cultivo de herida y hemocultivos, cuyo germen más prevalente fue *Klebsiella pneumoniae* spp *Pneumoniae*, el 63% de la población estudiada se constituyó por varones de 57 años como media de edad, el uso de sonda de alimentación, una vía venosa central o un catéter urinario se asoció al desarrollo más frecuente de estas infecciones por gérmenes multirresistentes en un 8%, 19% y 37% respectivamente, también el uso previo de antibioticoterapia se asoció a un mayor riesgo de infección 85% en los casos y 64% en los controles, así mismo, la estancia hospitalaria por más de 7 días fue significativamente mayor en los casos que en los controles.

Jernigan et al (2020), por su parte realizaron la investigación “Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017” estudio de cohortes que comprendió 890 hospitales lo que representó 41.6 millones de hospitalizaciones, durante esos años se observó un recuento

decreciente de la infección por *Stafilococcus Aureus* meticilinoresistente, *Acinetobacter* resistente a carbapenem, y de *Pseudomona Auriginosa* MRD, este descenso oscilo entre el 20.5% al 39.2%. No hubo cambios significativos en la incidencia de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem. El único patógeno que aumentó en la tasa fue Enterobacteriaceae productora de ESBL, que aumentó un 53,3% entre 2012 y 2017. Este estudio no determinó las razones de las tendencias observadas, pero hay evidencia que sugiere que los esfuerzos de prevención en los entornos de atención médica contribuyeron a la disminución de las tasas de algunos patógenos.

Raman y colaboradores (2018), en “Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis”, realizaron la búsqueda sistemática exhaustiva en EMBASE, MEDLINE y Cochrane, obteniendo 54 artículos cuyo análisis se realizó en Stata versión 14, siendo el internamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI), el previo uso de antimicrobianos (quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y carbapenems) tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la adquisición de *P. aeruginosa* multirresistente. Existen limitaciones asociadas con esta revisión sistemática de la literatura en muchos casos hubo factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos en dos estudios, pero desafortunadamente un tercer estudio no estuvo disponible para permitir la exploración de este factor a través del metanálisis. Además, los resultados del estudio pueden no ser generalizables a todas las regiones.

En nuestro país, Carhuachagua & Pecho (2020), en “Factores de riesgo para infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes en pacientes del servicio de medicina del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2012-2018”, realizó este trabajo de características: analítico, tipo casos-controles y retrospectivo, con relación de 3 controles por 1 caso (129 y 43 respectivamente), empleo el uso de la prueba de Chi cuadrado y ANOVA; las características de la población fueron en su mayoría del sexo masculino 61.2%, procedentes de zona urbana (43.3%), cuyas comorbilidades más frecuentes fueron la enfermedad renal crónica y diabetes mellitus en 30.4% y

27.1% de la población respectivamente. Se concluyó que los factores relacionados a la infección por gérmenes multirresistentes fueron: el tiempo de hospitalización prolongado (OR 0.19), la edad mayor a 83 años (OR 0.26) y la postración crónica ($p < 0.05$). El aislamiento bacteriológico identificó con mayor frecuencia a la *Pseudomona aeruginosa* (33.3%), *Acinetobacter baumannii* complex (23.3%) y *Escherichia Coli* (21.6%), siendo el cultivo de herida, urocultivo y cultivo de secreción bronquial las muestras con mayor tasa de gérmenes resistentes 26.3%, 25% y 21% respectivamente.

Así mismo, León (2021), en “Factores de riesgo asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2018-2020” llevó a cabo el análisis de 120 casos y 120 controles, de las cuales se identificaron 3 gérmenes multirresistentes: *Escherichia Coli* (56.6%), *Klebsiella Pneumoniae* (31.1%) y *Proteus Mirabilis* (12.2%). Las características sociodemográficas significativas relacionadas a la infección con estos gérmenes fueron el sexo (OR 4.26 IC 2.19-8.39), el tiempo de vida (OR 1.02 IC 1.01-1.04), diabetes mellitus, falla renal crónica y cáncer como comorbilidades más prevalentes con (OR 2.06 IC 1.06-4.0), (OR 5.84 IC 2.11-16.16) y (OR 4.53 IC 1.74-11.8) respectivamente se relacionaron significativamente con la infección por estas bacterias. También la presencia de equipos médicos (sonda urinaria, catéter venoso central y sonda nasogástrica), el antecedente del uso de antibioticoterapia y la estancia médica prolongada se relacionaron a la infección multirresistente. A pesar de estos factores de riesgo, el estudio no demostró la asociación directa entre infección multirresistente y aumento de mortalidad de su grupo poblacional.

2.1.3 Fundamentos

Marco Teórico

Infecciones bacterianas resistentes

Las infecciones bacterianas resistentes son originadas debido a la resistencia bacteriana a los antimicrobianos (RAM), esto se refiere a la

insensibilidad de las bacterias al tratamiento con antibióticos. A medida que la resistencia bacteriana a los medicamentos se vuelve más común, la prevención y el tratamiento de las infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos se vuelven más críticos (Xuan et al, 2023).

Las infecciones bacterianas recalcitrantes que surgen de la resistencia a los antibióticos adquirida y/o a través de la formación de biopelículas ahora se reconocen como los factores clave en el aumento de la morbilidad y la mortalidad de las personas infectadas, lo que representa una amenaza significativa para la salud y la sociedad humana en todo el mundo. (Bakkeren et al, 2020). Durante las últimas décadas, el abuso y el uso imprudente de antibióticos en todo el mundo en el cuidado de la salud y la agricultura, junto con el manejo irrazonable de los medicamentos y la transmisión ambiental, han llevado a la aparición de patógenos bacterianos multirresistentes, incluidas cepas que no son sensibles a los antibióticos de último recurso (Zheng et al, 2022).

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboró una lista de patógenos prioritarios a nivel mundial (Tabla 1) de bacterias resistentes a los antibióticos en 2017, la cual reveló que las cepas resistentes de bacterias grampositivas (tales como, *Enterococcus faecium* (E) y *Staphylococcus aureus* (S)) y bacterias gramnegativas (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* (K), *Acinetobacter baumannii* (A), *Pseudomonas aeruginosa* (P) y *Escherichia coli* (E)), denominados colectivamente patógenos 'ESKAPE', son responsables de diversas infecciones nosocomiales y no nosocomiales, incluidas, entre otras, infecciones de heridas, cirugía -infecciones asociadas e infecciones del torrente sanguíneo, que son difíciles de tratar. (Tacconelli et al, 2018)

Tabla 1.

Lista de prioridades de la OMS para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos para Bacterias resistentes a los antibióticos.

	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a los carbapenémicos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistente a los carbapenémicos
Prioridad 1: Crítico	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp. y <i>Morganella</i> spp.)	Resistente a carbapenémicos, resistente a cefalosporinas de tercera generación
	<i>Enterococcus faecium</i>	Resistente a la vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a meticilina, intermedio y resistente a vancomicina
	<i>Helicobacter pylori</i>	Resistente a la claritromicina
Prioridad 2: Alta	<i>Campylobacter</i>	Resistente a las fluoroquinolonas
	<i>Salmonella</i> spp.	Resistente a las fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistente a las cefalosporinas de tercera generación, resistente a las fluoroquinolonas
Prioridad 3: Media	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina-no sensible
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistente a la ampicilina
	<i>Shigella</i> spp.	Resistente a las fluoroquinolonas

Fuente: Zheng et al, 2022.

Generación de resistencia a fármacos en bacterias

La resistencia a los medicamentos en las bacterias se divide principalmente en dos tipos: resistencia inherente y resistencia adquirida; la primera, se refiere a bacterias que son insensibles a ciertos antibióticos, lo cual comúnmente está mediado por genes de resistencia cromosómica y, generalmente, no cambia. Mientras que, la resistencia adquirida se refiere a ciertos tipos de bacterias que cambian su ruta metabólica para asegurarse de que los antibióticos no las eliminen, esta se puede obtener a través de la mutación genética; además, estas bacterias se pueden utilizar para generar resistencia a múltiples fármacos mediante el paso, la transferencia y la variación de genes resistentes a los fármacos. (Xuan et al, 2023).

Resistencia por producción de enzimas que inactivan antibióticos

β -lactamasas

Todos los antibióticos β -lactámicos tienen un anillo central de β -lactámico, el cual puede unirse a la proteína de unión a penicilina (PBP) de las bacterias para inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana e inducir la eliminación de bacterias. Sin embargo, la β -lactamasa producida por bacterias puede unirse al anillo de β -lactámicos y abrir el anillo de β -lactamas, lo que puede provocar la inactivación del fármaco. La enzima metal- β -lactamolítica producida por la superbacteria NDM-1 (metal- β -lactamasa-1 de Nueva Delhi) presente en años anteriores puede resolver el anillo de β -lactámicos. Esta enzima puede resistir cualquier antibiótico que contenga el anillo β -lactámico. También se encontró que el gen blaNDM-1, que codifica la enzima, no solo se presenta en un plásmido individual, sino que también es fácil de transferir y se produce una recombinación entre bacterias (Kitano et al, 2020).

β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las ESBL son β -lactamasas que se caracterizan por inactivar las cefalosporinas de espectro reducido y de amplio espectro, los antibióticos

monocíclicos y la penicilina contra los bacilos gramnegativos. Puede reducir el efecto de los antibióticos al cambiar los objetivos de unión de varios antibióticos. Las BLEE son los productos de mutación genética de la β -lactamasa común, y la resistencia a los medicamentos está mediada por plásmidos. La tasa de resistencia de las cepas de BLEE a los antibióticos aminoglucósidos y quinolonas es de alrededor del 60%. El mecanismo de resistencia más importante de las bacterias Enterobacteriaceae, las bacterias patógenas más importantes como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. en enfermedades infecciosas bacterianas clínicas, es la producción de BLEE mediada por plásmidos. (Stewart, 2021)

Enzima modificadora de aminoglucósidos

El mecanismo más importante de resistencia bacteriana a los antibióticos aminoglucósidos es la producción de la enzima modificadora de aminoglucósidos mediada por plásmidos. Los antibióticos aminoglucósidos modificados enzimáticamente no pueden interactuar con los sitios objetivo ribosómicos y pierden su actividad antibacteriana. Estas enzimas se pueden dividir en acetiltransferasa (AAC), fosfotransferasa (APH) y nucleósido transferasa (ANT). Actualmente, cada vez más cepas podrían producir dos o más enzimas que tienen la capacidad de contrarrestar los antibióticos aminoglucósidos. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, que a menudo causa infecciones del tracto respiratorio, sistema urinario, piel y tejidos blandos, puede producir al menos diez enzimas de pasivación para lograr un alto grado de resistencia a los antibióticos aminoglucósidos. (Xuan et al, 2023)

Resistencia por alteración del sitio de destino de la acción del fármaco

Resistencia a los antibióticos betalactámicos por alteraciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP)

Las PBP catalizan la síntesis de peptidoglicano, que es el principal componente de la pared celular bacteriana. Las dos zonas funcionales catalíticas de las PBP representan la glicosiltransferasa y la transpeptidasa.

La transpeptidasa es el sitio diana de los antibióticos β -lactámicos. Por lo tanto, cuando se producen mutaciones en las PBP, se reduce la afinidad por los antibióticos, lo que conduce a la resistencia a los medicamentos en las bacterias. Por ejemplo, cuando *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) produce una proteína especial de unión a penicilina PBP2a, reduce su afinidad con los antibióticos β -lactámicos y hace que las bacterias sean resistentes a los antibióticos β -lactámicos. (Miragaia, 2018)

Resistencia a los antibióticos quinolónicos por alteraciones en las topoisomerasas del ADN.

Las quinolonas inhiben principalmente la síntesis de ADN al inhibir la topoisomerasa de ADN para lograr un efecto bacteriostático. La ADN helicasa (GyrA2B2) y la topoisomerasa IV (ParC2E2) de las bacterias son los objetivos de las quinolonas. Después de la mutación de sus genes codificantes, la estructura de la ADN helicasa o topoisomerasa cambia, lo que resulta en una disminución de la afinidad entre el fármaco y el complejo ADN-enzima, lo que genera resistencia a los medicamentos. La resistencia a las quinolonas se debe principalmente a mutaciones puntuales en los genes de la topoisomerasa cromosómica. La frecuencia de mutaciones espontáneas de un solo gen varía de 10^{-6} a 10^{-10} , lo que provoca diferentes grados de resistencia bacteriana a las quinolonas, generalmente con un bajo grado de resistencia. Un alto grado de farmacoresistencia requiere una doble mutación en el gen de la topoisomerasa cromosómica con una frecuencia de 10^{-14} a 10^{-16} . Por lo tanto, la proporción de bacterias resistentes a las quinolonas adquiridas a través de mutaciones genéticas no es grande. (Xuan et al, 2023)

Resistencia por alteración de la pared celular o barrera de permeabilización de la membrana externa

Las bacterias pueden contrarrestar los efectos antibacterianos mediante el uso de barreras de la pared celular o cambiando la permeabilidad de la membrana para que los antibióticos no puedan ingresar a las células o llegar a los sitios objetivo, que es un mecanismo de defensa formado por las

bacterias durante la evolución. Este mecanismo de resistencia a los medicamentos está presente principalmente en bacterias gramnegativas. Porque las bacterias gramnegativas están rodeadas por una barrera de membrana externa, que consiste en proteínas (incluidas las porinas de la membrana), lipopolisacáridos (LPS) y fosfolípidos. La barrera de la membrana externa y la bomba de salida activa del fármaco funcionan de forma sinérgica para mediar en la resistencia inherente de las bacterias, ya que pueden reducir la cantidad de fármaco que llega al sitio objetivo; además, las proteínas porosas OmpF y OmpC también están presentes en la membrana externa de dichas bacterias, que pueden formar canales específicos (OprD) y canales no específicos (OprF) para servir como canales para nutrientes y fármacos antibacterianos hidrofílicos. Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los medicamentos cuando pierden una porina específica debido a una mutación genética. Además, la ausencia de la proteína de membrana externa OprF dificulta el paso y el desarrollo de resistencia a los medicamentos. Por ejemplo, la eliminación de la porina OprD2 específica de *Pseudomonas aeruginosa* causa resistencia a los antibióticos carbapenémicos (Bush & Bradford, 2020).

Resistencia por bomba de expulsión activa de antibióticos

Recientemente, numerosos estudios han demostrado que las bacterias multirresistentes (MDR) mediadas por cromosomas pueden expulsar fármacos de las células a través de bombas de expulsión activas dependientes de la energía. (Huang et al, 2022)

En la actualidad, hay cinco tipos principales de sistemas de bombas de eflujo relacionados con las bacterias MDR: (1) transportadores de casetes de unión a ATP; (2) Súper familia facilitadora principal; (3) pequeña resistencia a múltiples fármacos; (4) Extrusión de compuestos tóxicos y multidroga; (5) Familia Resistencia-Nodulación-División. Entre los transportadores anteriores, excepto los transportadores de casete de unión de ATP, que utilizan ATP como energía para la salida de fármacos, otros transportadores utilizan la fuerza impulsora de protones como energía y forman

transportadores de inversión de protones y fármacos. Durante el proceso de transporte de protones y fármacos, los protones entran en las células y el fármaco se descarga fuera de las células. Actualmente, ejemplos comunes de bombas de salida activas son el sistema de salida AcrAB-TolC de *Escherichia coli* y el sistema de salida MexAB-OprM de *Pseudomonas aeruginosa*. Los sustratos de estas dos bombas de expulsión son principalmente antibióticos, pero también incluyen algunos oxidantes y disolventes orgánicos. (Chetri et al, 2019)

Factores de riesgo

Son características o condiciones que aumentan la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad o condición en particular. En el caso de infecciones bacterianas resistentes, los factores de riesgo son factores que aumentan la probabilidad de que una persona contraiga una infección resistente a los antibióticos, estos se pueden dividir en varias categorías. (Alsehemi et al, 2023)

Factores de riesgo relacionados con el paciente

Estos incluyen factores relacionados con la salud y el historial médico del paciente, como la edad, las condiciones médicas subyacentes (p. ej., diabetes, cáncer, VIH), terapias inmunosupresoras, cirugías recientes, hospitalizaciones y uso previo de antibióticos; por lo tanto, los pacientes inmunocomprometidos o que tienen sistemas inmunitarios debilitados corren un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas resistentes. (Bakkeren et al, 2020)

Algunos estudios han categorizado los factores de riesgo según el tipo de aislamiento; sin embargo, las enfermedades estructurales son uno de los posibles factores de riesgo además del uso previo de corticosteroides, el uso de antibióticos en los últimos 90 días y la mala nutrición. (Peters et al, 2019)

Uno de los factores de riesgo más ampliamente reportados en diferentes estudios y revisiones sistemáticas, es el uso previo de antibióticos, es posible que los pacientes que han usado antibióticos en el pasado ya hayan estado expuestos a bacterias resistentes. Esta exposición puede aumentar su riesgo de desarrollar una infección resistente en el futuro, particularmente si no recibieron el tratamiento adecuado para su infección inicial. (Palacion et al, 2020)

Otros posibles factores de riesgo incluyen edad > 65 años, los pacientes de edad avanzada, en particular los mayores de 65 años, son más susceptibles a las infecciones y pueden tener sistemas inmunitarios más débiles. Esto puede aumentar su riesgo de desarrollar infecciones bacterianas resistentes. Por otra parte, diversos estudios han reportado que las condiciones médicas subyacentes: los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, cáncer y VIH pueden tener un sistema inmunitario debilitado, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, estado mental alterado y temperatura > 37,88 °C al llegar a la primera evaluación, lo que los hace más susceptibles a las infecciones, estas también pueden requerir hospitalizaciones frecuentes, lo que aumenta el riesgo de exposición a bacterias resistentes. (Zhu et al, 2020)

También, el estado inmunocomprometido: los pacientes que están inmunocomprometidos debido a condiciones como el trasplante de órganos, la quimioterapia o el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones resistentes. Esto se debe a que sus sistemas inmunitarios debilitados dificultan que sus cuerpos combatan las infecciones. (Bakkeren et al, 2020).

Asimismo, las cirugías recientes también han sido identificadas como factores de riesgo, los pacientes que se han sometido a cirugías son más vulnerables a las infecciones, especialmente si se han sometido a procedimientos quirúrgicos que involucran la inserción de dispositivos médicos como catéteres o implantes. Estos dispositivos pueden proporcionar una superficie para que las bacterias crezcan y formen biopelículas, que pueden ser difíciles de tratar con antibióticos. (Zhou et al, 2019)

Factores de riesgo asociados al organismo multirresistente

Asimismo, los factores de riesgo de infección pueden variar de acuerdo al microorganismo; por ejemplo, para *Pseudomonas aeruginosa*, incluidos el alcoholismo, la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar crónica, además de la hospitalización prolongada (>14 días). Por otra parte, la discapacidad funcional o el uso de dispositivos médicos, son factores de riesgo asociados con infecciones causadas por aislamientos de *Acinetobacter baumannii*. Mientras que, *Klebsiella pneumoniae* comparte los mismos factores de riesgo que *Acinetobacter baumannii* además del sexo femenino. Cabe resaltar que, de los organismos multirresistentes, *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno virulento que causa neumonía adquirida en la comunidad grave, que frecuentemente se asocia con shock séptico, insuficiencia respiratoria y bacteriemia. (Morgan & Glossop, 2016)

Un factor diferente explica cada tipo de infección por organismos multirresistente: Enterobacteriaceae Beta lactamasa de espectro extendido positivo se asoció con el uso previo de antibióticos, mientras que *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina se relacionó con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y estado mental alterado. (Bakkeren et al, 2020)

Además, patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae Beta lactamasa de espectro extendido positivo y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina se asocian con una estancia hospitalaria más prolongada y una mortalidad a los 30 días. (Prina et al, 2015)

Otro estudio reveló que las infecciones respiratorias son las infecciones más frecuentes asociadas a la sepsis por organismos multirresistentes, seguidas de las infecciones urinarias (Prado et al, 2022). Sin embargo, estudios también se ha investigado la asociación de factores de riesgo y organismos multirresistentes, principalmente en un grupo de organismos como bacterias gram negativas o especies de *Acinetobacter* o en un solo

organismo como *Acinetobacter baumannii* o investigando bacterias resistentes a un determinado antibiótico. (Al Hamdan et al, 2022)

Factores de riesgo relacionados con la atención médica

Incluyen factores relacionados con el entorno de la atención médica, como la hospitalización, el uso de dispositivos médicos invasivos, como la ventilación mecánica y el uso de catéteres, además de estadías hospitalarias prolongadas y exposición a otros pacientes con infecciones resistentes, en particular la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las infecciones asociadas a la atención médica (HAI, por sus siglas en inglés) contribuyen significativamente a la aparición y propagación de bacterias resistentes. (Raman et al, 2018)

Los procedimientos invasivos, como la cirugía, el cateterismo y la intubación, pueden aumentar el riesgo de HAI al introducir bacterias en el cuerpo, mientras que las hospitalizaciones prolongadas aumentan la probabilidad de exposición a agentes infecciosos. (Auriti et al, 2022)

La cirugía es un procedimiento invasivo común que puede aumentar el riesgo de HAI. Las infecciones del sitio quirúrgico (SSI, por sus siglas en inglés) son el tipo más común de HAI y ocurren en aproximadamente el 2-5 % de los pacientes que se someten a cirugía. Las SSI pueden ser causadas por una variedad de bacterias, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA), y pueden provocar estadías hospitalarias más prolongadas, mayores costos de atención médica e incluso la muerte. Para reducir el riesgo de SSI, los proveedores de atención médica deben usar técnicas estériles adecuadas, administrar antibióticos profilácticos antes de la cirugía y monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de infección. (Bejjanki et al, 2020)

El cateterismo es otro procedimiento invasivo que puede aumentar el riesgo de HAI. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son el tipo más común de HAI y, a menudo, ocurren en pacientes con catéteres urinarios

permanentes. Estas infecciones pueden ser causadas por una variedad de bacterias, incluidas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y pueden provocar complicaciones como sepsis y daño renal. Para reducir el riesgo de infecciones urinarias asociadas con el catéter, los proveedores de atención médica deben usar técnicas adecuadas de inserción y mantenimiento, retirar los catéteres lo antes posible y monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de infección. (Srinivasan & Evans, 2018).

La intubación es un procedimiento invasivo que puede aumentar el riesgo de neumonía. La neumonía asociada al ventilador (NAV) ocurre en aproximadamente el 8-28 % de los pacientes que reciben ventilación mecánica y puede ser causada por una variedad de bacterias, incluidas *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Para reducir el riesgo de VAP, los proveedores de atención médica deben usar técnicas de intubación adecuadas, monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de infección y administrar antibióticos profilácticos si es necesario. (Bejjanki et al, 2020)

Las estadías prolongadas en el hospital son otro factor de riesgo significativo para las HAI, incluidas las causadas por bacterias resistentes. Cuanto más tiempo permanezca un paciente en el hospital, mayor será su riesgo de exposición a agentes infecciosos. Además, las estadías prolongadas en el hospital pueden generar otros factores de riesgo de HAI, como procedimientos invasivos y función inmunológica deficiente debido a la enfermedad o la edad. Para reducir el riesgo de HAI en pacientes con estadías prolongadas en el hospital, los proveedores de atención médica deben usar prácticas adecuadas de control de infecciones, como higiene de manos y precauciones de aislamiento, y monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de infección. (Srinivasan & Evans, 2018)

2.1.4 Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021?

2.2 Hipótesis

2.2.1 Hipótesis General

Los factores de riesgo relacionados a las infecciones bacterianas resistentes son: edad avanzada, uso previo de antibióticos, hospitalización previa, la presencia de comorbilidades, la estancia hospitalaria prolongada y la presencia de dispositivos médicos.

2.2.2 Hipótesis Específicas

H1: El principal factor de riesgo clínico relacionado a las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es la estancia hospitalaria prolongada, y el principal factor de riesgo epidemiológico es la edad.

H2: La infección resistente más frecuente en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es la infección urinaria.

H3: El microorganismo involucrado con mayor frecuencia en las infecciones resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es la Escherichia Coli, cuyo patrón de resistencia antimicrobiana es la expresión de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE).

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

- Determinar los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos asociados a las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021.
- Conocer las infecciones bacterianas resistentes más frecuentes de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021.
- Caracterizar la resistencia antimicrobiana de los microorganismos relacionados a las infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021.

2.4 Evaluación del Problema

Se evaluará el problema por medio de la revisión de historias clínicas de los pacientes hospitalizados cuyo diagnóstico se trata de una infección por germen resistente con su respectivo aislamiento microbiológico y susceptibilidad antimicrobiana. Para la obtención de los datos se utilizará la ficha de recolección de datos, además, se considerará el destino del paciente ya sea de alta o fallecido.

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal

Al ser un estudio analítico no experimental, no se realizó la manipulación de variables, por ello, no precisamos una justificación legal.

2.5.2 Justificación Teórico – Científico

Las infecciones generadas por gérmenes resistentes es una problemática mundial que ha incrementado en las últimas décadas, dificultando y disminuyendo las opciones de tratamiento antibiótico; esto debido al uso inadecuado y desproporcionado de antimicrobianos; por ello la necesidad de precisar los factores de riesgo relacionados a esta problemática.

2.5.3 Justificación Práctica

La identificación de estos factores de riesgo puede facilitar la toma de decisiones en cuanto a la vigilancia epidemiológica de este grupo poblacional así mismo, puede servir de base junto a otros estudios realizados en nuestro medio a establecer medidas que restrinjan el uso indiscriminado de antimicrobianos.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Se realizará un estudio analítico de tipo casos y controles.

3.2 Diseño de Investigación

El diseño de investigación es no experimental, cuantitativo retrospectivo y de corte transversal.

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

El universo de estudio estará constituido por todos los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo de julio a diciembre del 2021.

3.4 Población a estudiar

Dentro de la población a estudiar, se consideró:

Caso: Paciente con una infección bacteriana producida por un microorganismo resistente, hospitalizado en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo de julio a diciembre del 2021.

Control: Paciente con una infección bacteriana producida por un microorganismo no resistente o sensible, hospitalizado en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo de julio a diciembre del 2021.

3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó con la fórmula para población no conocida o infinita, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 3%. Así mismo, se empleó una relación de 1:1 entre casos y controles.

3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Hospitalizados en el servicio de medicina interna durante el periodo julio a diciembre del 2021.
- Diagnóstico de infección bacteriana resistente con aislamiento microbiológico y antibiograma.

3.6.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes sin aislamiento microbiológico o con cultivos contaminados.
- Pacientes procedentes de otros servicios de hospitalización.
- Historias clínicas con datos insuficientes o incompletos, no permitiendo el llenado adecuado de la ficha de recolección de datos.

3.7 Variable de Estudio

3.7.1 Independiente

Factores de riesgo:

Edad, sexo, tiempo de hospitalización, uso previo de antibiótico, hospitalizaciones previas, comorbilidades, presencia de equipos médicos y procedimientos médicos invasivos (colocación de catéter venoso central, sonda nasogástrica, tubo de tórax, entre otros).

3.7.2 Dependiente

Infecciones bacterianas resistentes (microorganismo aislado, antibiograma y sitio de infección).

3.8 Operacionalización de Variables:

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES					
VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Variable independiente Factores de Riesgo	Edad	Tiempo cronológico en años desde el nacimiento.	18 - 30 años	Cuantitativa	De intervalo
			31 - 55 años		
			>55 años		
	Género	Características fenotípicas y biológicas que definen a los seres humanos.	Varón	Cualitativa	Nominal
			Mujer		
	Tiempo de hospitalización	Tiempo cronológico en días desde la admisión al Hospital.	<7 días	Cuantitativa	De intervalo
			7 a 14 días		
			> 14 días		
	Uso previo de antibióticos	Ingesta en los últimos 6 meses de algún antibiótico.	Si	Cualitativa	Nominal
			No		
Presencia de dispositivos médicos	Presencia de sonda nasogástrica, catéter venoso central, catéter urinario, entre otros.	Si	Cualitativa	Nominal	
		No			
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses.	Si	Cualitativa	Nominal	
		No			
Comorbilidades	Antecedente de enfermedades crónicas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, colagenopatías, entre otras.	Si	Cualitativa	Nominal	
		No			
Variable dependiente Infecciones bacterianas resistentes	-	Infección bacteriana producida por bacterias multirresistentes identificadas con cultivo y antibiograma correspondiente.	Si	Cualitativa	Nominal
		No			

3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizará el sistema de historias clínicas digitales a través del Sistema de Gestión de los Servicios de Salud (SGSS), la búsqueda incluirá a los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara cuyo diagnóstico de ingreso o durante su hospitalización presentara una infección por bacterias resistentes, de esta manera se obtendrán a los casos y para los controles se utilizará también el SGSS y se seleccionarán a aquellos pacientes con diagnósticos de infecciones bacterianas con aislamiento microbiológico cuyo germen sea sensible a los antimicrobianos. Todos los datos obtenidos se recopilarán en la ficha de recolección de datos.

3.10 Procesamiento y Análisis de Datos

Una vez obtenidos los datos por la ficha de recolección se realizará la tabulación en el programa Excel 2019 y serán procesados en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 26.0; para el análisis se realizará la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas, esto permitirá seleccionar la medida de resumen y dispersión. Para aquellos datos sigan una distribución normal se empleará la media y la desviación estándar, de caso contrario se utilizará la mediana y los rangos intercuartílicos, es decir, se aplicará la prueba de t de Student para una distribución normal y en caso contrario la prueba de U de Mann-Whitney; Por último para determinar la asociación se calculará el Odds ratio (OR) y empleará la prueba de Chi cuadrado con intervalos de confianza (IC) al 95% y nivel de significancia del 0.05.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de Acciones

Primero se solicitó la autorización por parte de la unidad de Investigación y Docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara, se solicitó la relación de historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, recolectando la información en la ficha de recolección de datos para finalmente realizar el análisis de los datos obtenidos.

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos Humanos

Autor: Dr. Jecsmael César Baez Herrera.

Asesor: Dr. Humberto Poma Torres

4.2.2 Recursos Materiales

Se consideraron los siguientes materiales:

Hojas Bond, lapiceros, laptop, impresora, fólder manilo y plastificado.

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

PRESUPUESTO		
Recursos	Cantidad	Costo
Bienes		
Hojas Bond 70gr.	500 unidades	S/11.00
Fólder manilo	05 unidades	S/5.00
Fólder plastificado	02 unidades	S/8.00
Lapiceros	10 unidades	S/7.00
Laptop	01 unidad	S/2,500.00
Impresora	01 unidad	S/1,500.00

Servicios		
Internet	-	S/90.00
Transporte	-	S/100.00
Telefonía móvil	-	S/98.00
Fotocopia	50 unidades	S/5.00
Encuadernado	5 unidades	S/8.00
Total		
S/4,332.00		

4.4 Cronograma de Actividades

ETAPAS	2022					2023	
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
1. Planificación							
2. Revisión del proyecto.							
3. Aprobación del proyecto.							
4. Recolección de datos.							
5. Análisis de datos.							
6. Redacción de informe final.							

4.5 Control y evaluación del proyecto

El proyecto será evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, así mismo, por el Comité de Ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 2020;88(1):26-40. doi:10.1007/s00239-019-09914-3.

Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, et al. (2020) Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15(1): e0227139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227139>.

Puzniak L, Finelli L, Yu KC, et al. A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):227. Published 2021 Feb 27. doi:10.1186/s12879-021-05877.

Quino Sifuentes, W. y Alvarado Guerrero, J.I. 2021. La resistencia antimicrobiana en Perú: un problema de salud pública. *Alpha Centauri.* 2, 3 (jun. 2021), 15–22. DOI: <https://doi.org/10.47422/ac.v2i3.38>.

Kalluru, S., Eggers, S., Barker, A., Shirley, D., Sethi, A. K., Sengupta, S., Yeptho, K., & Safdar, N. (2018). Risk factors for infection with multidrug-resistant organisms in Haryana, India. *American journal of infection control,* 46(3), 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.021>

Jernigan, J. A., Hatfield, K. M., Wolford, H., Nelson, R. E., Olubajo, B., Reddy, S. C., McCarthy, N., Paul, P., McDonald, L. C., Kallen, A., Fiore, A., Craig, M., & Baggs, J. (2020). Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *The New England journal of medicine,* 382(14), 1309–1319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914433>.

Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:79. Published 2018 Jul 4. doi:10.1186/s13756-018-0370-9.

Carhuachagua Huarcaya, A. J., & Pecho Torres, Y. D. (2020). Factores de riesgo para infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes en pacientes del servicio de medicina del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2012-2018.

León De La Cruz, M. F. (2021). Factores de riesgo asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2018 – 2020.

Xuan J, Feng W, Wang J, Wang R, Zhang B, Bo L, et al. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2023;68(100954):1–12. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.100954>

Bakkeren E, Diard M, Hardt WD. Evolutionary causes and consequences of bacterial antibiotic persistence. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020;18(9):479–90. Disponible de: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0378-z>

Zheng M, Wu X, Lu C, Zhang W, Tang S, Luo Y, et al. Polypept(o)ide-based bactericides: weapons against antibiotic-resistant bacterial infections. *Mater Today Chem* [Internet]. 2023;27(101270):1–20. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101270>

Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO

priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(3):318–27. Disponible de: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Kitano Y, Hsu H-C, Saito H, Wakatake H, Yoshida H, Umekawa S, et al. CTX-M Group Distribution and Positivity of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae in Urinary Tract Infections in a Tertiary Metropolitan Hospital in Japan. *J St Marian Univ* [Internet]. 2020;11(2):133–41. Disponible de: <https://doi.org/10.17264/stmarieng.11.133>

Stewart AG. Molecular Epidemiology of Third-Generation-Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Southeast Queensland, Australia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021;65(6):e00130-21. Disponible de: <https://doi.org/10.1128/AAC.00130-21>

Miragaia M. Factors contributing to the evolution of Meca-mediated β -lactam resistance in staphylococci: Update and new insights from whole genome sequencing (WGS). *Front Microbiol* [Internet]. 2018;9(2723):1–15. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.02723/full>

Bush K, Bradford P. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020;33(2):e00047-19. Disponible de: <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>

Huang L, Wu C, Gao H, Xu C, Dai M, Huang L, et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: An Overview. *Antibiotics* [Internet]. 2022;11(4):520. Disponible de: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040520>

Chetri S, Bhowmik D, Paul D, Pandey P, Chanda DD, Chakravarty A, et al. AcrAB-TolC efflux pump system plays a role in carbapenem non-

susceptibility in *Escherichia coli*. *BMC Microbiol* [Internet]. 2019;19(1):210. Disponible de: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1589-1>

Alsehemi A, Alharbi E, Alammash B, Alrais A, Elbadawy H, Alahmadi Y. Assessment of risk factors associated with multidrug-resistant organism infections among patients admitted in a tertiary hospital - a retrospective study. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2023;1–10. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.019>

Peters L, Olson L, Khu DT, Linnros S, Le NK, Hanberger H, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(5):1–18. Disponible de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215666>

Palacios Z, Giannella M, Manissero D, Rodríguez J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(2):228–35. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>

Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(23):1–13.

Zhou H, Yao Y, Zhu B, Ren D, Yang Q, Fu Y, et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(13):e14937. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456023/>

Morgan A, Glossop A. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Educ* [Internet]. 2016;16(5):167–72. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv052>

Prina E, Ranzani O, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015;12(2):153–60. Disponible de: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-305OC>

Prado V, Hernández M, Mücke M, Marco F, Gu W, Amoros A, et al. Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2022;76(5):1079–89. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.042>

Al Hamdan A, Alghamdi A, Alyousif G, Hamza F, Shafey M, Alamri A, et al. Evaluating the Prevalence and the Risk Factors of Gram-Negative Multi-Drug Resistant Bacteria in Eastern Saudi Arabia. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2022;15:475–90. Disponible de: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IDR.S350048>

Raman G, Avendano E, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(79):1–14.

Auriti C, De Rose D, Santisi A, Martini L, Ronchetti M, Ravà L, et al. Incidence and risk factors of bacterial sepsis and invasive fungal infection in neonates and infants requiring major surgery: an Italian multicentre prospective study. *J Hosp Infect* [Internet]. 2022;130:122–30. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.09.018>

Bejjanki H, Kazory A, Koratala A. Chapter 7 - Ultrafiltration and other treatments of volume overload in congestive heart failure. En: Emerging Technologies for Heart Diseases [Internet]. Elsevier Inc.; 2020. p. 129–51. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813706-2.00007-5>

Srinivasan L, Evans J. Health Care-Associated Infections. En: Avery's Diseases of the Newborn, Tenth Edition [Internet]. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 18. p. 566–80. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00040-1>

CAPÍTULO VI: ANEXOS

6.1 Definición de Términos

RAM	Resistencia bacteriana a los antimicrobianos.
HAI	Infecciones asociadas a la atención médica.
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido.
MRSA	Estafilococos Aureus meticilina resistente.
PBP	Proteína de unión a penicilina.
HTA	Hipertensión arterial
ERC	Enfermedad renal crónica.
IMC	Índice de masa corporal.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONU	Organización de las Naciones Unidas.
EPP	Equipo de Protección Personal.
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de confianza.
MDR	Multidrogoresistentes.
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.
NAV	Neumonía asociada a ventilador mecánico.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.

6.2 Consentimiento Informado

No necesario, ya que, se trata de una recolección de datos de la historia clínica.

6.3 Matriz de consistencia

MATRIZ DE CONSISTENCIA			
PROBLEMA	OBEJTIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES
Problema General	Objetivo General	Hipótesis General	Variables de estudio
¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021?	Determinar los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.	Los factores de riesgo relacionados a las infecciones bacterianas resistentes son: edad avanzada, uso previo de antibióticos, hospitalización previa, la presencia de comorbilidades, la estancia hospitalaria prolongada y la presencia de dispositivos médicos.	Variable Independiente Factores de riesgo: Edad, sexo, tiempo de hospitalización, uso previo de antibiótico, hospitalizaciones previas, comorbilidades, presencia de equipos médicos y procedimientos médicos invasivos (colocación de catéter venoso central, sonda nasogástrica, tubo de tórax, entre otros).
Problemas Específicos	Objetivos Específicos	Hipótesis Específicas	
¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos asociados a las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021?	Determinar los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos asociados a las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.	El principal factor de riesgo clínico relacionado a las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es la estancia hospitalaria prolongada, y el principal factor de riesgo epidemiológico es la edad.	Variable Dependiente Infecciones bacterianas resistentes (microorganismo aislado, antibiograma y sitio de infección).

<p>¿Cuáles son las infecciones resistentes más frecuentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021?</p>	<p>Conocer las infecciones bacterianas resistentes más frecuentes de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p>	<p>La infección resistente más frecuente en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es la infección urinaria.</p>
<p>¿Cuáles son los patrones de resistencia microbiana de los microorganismos aislados causantes de las infecciones bacterianas resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante julio a diciembre 2021?</p>	<p>Caracterizar la resistencia antimicrobiana de los microorganismos relacionados a las infecciones bacterianas resistentes en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen</p>	<p>El microorganismo involucrado con mayor frecuencia en las infecciones resistentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es la Escherichia Coli, cuyo patrón de resistencia antimicrobiana es la expresión de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE).</p>

○ Cuál:

Comorbilidades:

- | | | |
|----------------------------|--------|--------|
| - Hipertensión arterial | SI () | NO () |
| - Diabetes mellitus | SI () | NO () |
| - Cáncer | SI () | NO () |
| - Enfermedad renal crónica | SI () | NO () |
| - OTROS | SI () | NO () |

○ Cuál:

Destino de paciente: Alta médica () Defunción ()