



# UNIVERSIDAD ANDINA DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR PSEUDOMONA  
AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE DERIVADA DE LA ATENCION EN  
ÁREAS CRÍTICAS EN LOS HOSPITALES DEL MINSA, CUSCO 2017 – 2019**

**PRESENTADO POR LAS BACHILLERES:**

- TISOC GUDIEL, MARIELA  
JOSELIYNE
- ZUÑIGA AMPUERO, LISETH  
VERÓNICA

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL  
DE: MÉDICO CIRUJANO**

**ASESOR: DR. EDUARDO ULISES MEDINA  
ROSADO**

**CUSCO – PERÚ**

**2020**



**INDICE**

RESUMEN / ABSTRAC

INTRODUCCIÓN 1

**CAPITULO I**

EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN 6

1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA 6

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 9

1.2.1. PROBLEMA GENERAL 9

1.2.2. PROBLEMA ESPECIFICO 9

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN 10

1.3.1. OBJETIVO GENERAL 10

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 10

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 11

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN 12

1.6. ASPECTOS ÉTICOS 12

**CAPITULO II**

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL 14

2.1. ANTECEDENTES 14

2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES 14



2.1.2. ANTECEDENTES LATINOAMERICANOS	19
2.1.3. ANTECEDENTES NACIONALES	22
2.1.4. ANTECEDENTES LOCALES	25
2.2. MARCO TEÓRICO	27
2.2.1 PSEUDOMONAS AERUGINOSA	27
2.2.2. FISIOLÓGIA Y ESTRUCTURA	28
2.2.3. EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES POR PSEUDOMONA	28
2.2.4. RESISTENCIA BACTERIANA	30
2.2.5. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	31
2.2.6. FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTENTE.	39
2.2.6 FACTORES PROTECTORES EN LA ADQUISICIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTENTE	42
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	46
2.4. HIPÓTESIS	47
2.4.1. HIPÓTESIS GENERAL	47
2.4.2. HIPÓTESIS ESPECIFICAS	47
2.5. VARIABLES	48
2.5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES	48
2.5.2. VARIABLE NO DEPENDIENTES	48
2.6. OPERALIZACION DE VARIABLES	49



## CAPÍTULO III

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN	51
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	51
3.2 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	51
3.3 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	51
3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN	52
3.4.1 POBLACIÓN	52
3.4.2 MUESTRA	52
3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN:	54
3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	54
3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	54
3.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	55
3.7 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO	55
3.8 PROCESAMIENTO DE DATOS	56
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	57
A.- ASIGNACION DE RECURSOS	57
B.- PRESUPUESTO	59
RESULTADOS	60
DISCUSION	65
CONCLUSIONES	67



RECOMENDACIONES	68
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	71
ANEXOS	80
ANEXO N.º 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA	81
ANEXO N.º 2: FICHA DE RECOLECCION	84

**RESUMEN / ABSTRAC**

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo que presenta resistencia intrínseca a varios grupos de antimicrobianos, por ello se propuso determinar los factores de riesgo asociados a infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en los Hospitales III MINSA en Cusco, 2017 - 2019. El estudio analítico, observacional de casos y controles, analizó historias clínicas de pacientes con infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (PAMR), para ello se seleccionó dos grupos, uno con Cultivo positivo para PAMR y otro grupo sin este diagnóstico. Los datos se analizaron en el Programa SPSS 19. Tablas de contingencia de doble entrada se utilizó para medir la asociación de los factores de estudio. Se utilizó Chi cuadrado para verificar la asociación entre dos variables y el Odds Ratio para medir la fuerza de asociación entre las mismas. Los factores asociados al desarrollo de infección por PAMR fueron: Re-hospitalización (OR 2,77- IC: 1,28-5,95; p: 0,008); estancia previa en Unidad de Cuidados Intensivos (OR 3,5- IC: 1,61-7,72; p: 0,001), el uso de antibióticos previo (OR 9,62- IC: 3,73-24,75; p: 0,0001), dentro de éstos, imipenen (OR 72,12- IC: 4,24-1225,61; p: 0,0031) y amikacina (OR 19,69- IC: 1,10-349,75; p: 0,005). Dentro de los procedimientos invasivos previos al aislamiento de PAMR se encuentra la utilización de catéter venoso central (OR 11,88- IC: 4,72-29,85; p: 0,0001), ventilación mecánica (OR 13,89- IC: 5,47-35,23; p: 0,0001), uso de sonda vesical (OR 6,4- IC: 1,7-23,51; p: 0,002) y hemodiálisis (OR 7,60- IC: 2,08-27,67; p: 0,002). Utilizando modelos lineales generalizados y obteniendo razones de prevalencia, se encontró que aquellos pacientes que padecían de diabetes tenían 39% menos frecuencia de desarrollar infección por PAMR, el haber recibido antibióticos previo tenían 163% más frecuencia de desarrollar



infección por PAMR. En conclusión, en la población estudiada, el desarrollar infección por *P. aeruginosa* multirresistente está relacionado con el uso previo de imipenem y amikacina, con la estancia previa en UCI y con el uso de dispositivos médicos invasivos, lo cual es congruente con lo descrito en la literatura.

*Pseudomonas aeruginosa* is a microorganism that has intrinsic resistance to several groups of antimicrobials, so I set out to determine the risk factors associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in Cusco Hospitals III MINSA, 2017 - 2019. The observational case-control analytical study analyzed medical records of patients with infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAM) for this two groups of patients, one with positive for PAM culture and another group was selected without this diagnosis. Data were analyzed in SPSS 19 program. Crosstabs double entry is used to measure the association of the study factors. Chi square test was used to verify the association between two variables and odds ratio to measure the strength of association between them. The factors associated with the development of infection PAMR were: Re-hospitalization (OR 2,77- CI: 1.28-5.95,  $p = 0.008$ ); previous stay in ICU (OR 3,5- CI: 1.61 to 7.72,  $p = 0.001$ ), prior antibiotic use (OR 9,62- CI 3.73 to 24.75;  $p : 0.0001$ ), within these, imipenem (OR 72,12- CI: 4.24 to 1225.61,  $p = 0.0031$ )\_and amikacin (OR 19,69- CI: 1.10 to 349.75,  $p = 0.005$ ). Variables within pre PAMR isolation invasive procedures is the use of central venous catheter (OR 11,88- CI 4.72 to 29.85,  $P = 0.0001$ ), mechanical ventilation (OR 13.89 - CI 5.47 to 35.23;  $p = 0.0001$ ), use of urinary catheter (OR 6.4, CI 1.7 to 23.51,  $p = 0.002$ ) and hemodialysis (OR 7,60- CI: 2.08 to 27.67,  $p = 0.002$ ). Using generalized linear models and obtaining prevalence ratios found that patients who had diabetes had a 39% lower rate of developing infection PAMR, having previously received antibiotics had 163% more



often develop infection PAMR and hemodialysis (38%), urinary catheter (53%) and mechanics (92%) ventilation. In conclusion, in our study population, developing multidrug-resistant *P. aeruginosa* infection is related to the previous use of imipenem and amikacin, with prior ICU stay and with the use of invasive medical devices, which is consistent with that described in the literatu





## INTRODUCCIÓN

Un Hospital es una institución en la que se aplican los mejores recursos científicos con el fin de proporcionar los servicios diagnósticos y terapéuticos más modernos con el fin de promocionar, prevenir, recuperar y rehabilitar la salud. Sin embargo, este concepto pierde fuerza al recordar que un hospital también puede ser un sitio de peligro para los pacientes. El hecho de aplicar diversos procedimientos, las hospitalizaciones prolongadas, o las simples medidas de bioseguridad mal aplicadas pueden implicar diversos riesgos, de las cuales la más grave, son las infecciones adquiridas en el propio hospital y que en algunas circunstancias pueden llevar a la muerte del paciente.

La *Pseudomona aeruginosa* es en la actualidad uno de los microorganismos de mayor impacto en las infecciones hospitalarias, con frecuencias que varían según el tipo de hospital, área geográfica, tipo de servicio, tipo de pacientes y patrón de uso de antibióticos. Asimismo, está asociada a un alto porcentaje de mortalidad debido a los múltiples sistemas de resistencia antimicrobiana que posee esta bacteria. El incremento de las infecciones intrahospitalarias por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente se está extendiendo por muchos hospitales, en nuestra región, este problema trajo consigo un gran impacto en diversos aspectos; es por ello que, frente a esta problemática, planteamos el siguiente trabajo con el objetivo de analizar los factores que están asociados a la infección intrahospitalaria en áreas críticas por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en el Cusco.<sup>(6)</sup>

La epidemiología de la resistencia a los antibióticos en *P. aeruginosa* ha sido ampliamente reportada en todos los continentes. En Italia realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de infecciones del torrente sanguíneo por *P. aeruginosa* en dos



hospitales universitarios italianos. Los factores de riesgo para el aislamiento de *P. Aeruginosa* multirresistente (MDR) o no MDR en los hemocultivos fueron identificados por un estudio de casos y controles, y un estudio de cohortes que evaluaron los resultados clínicos de estas infecciones. Se identificaron 106 pacientes con *P. aeruginosa* durante un período de estudio de 2 años; 40 casos con *P. aeruginosa* MDR y 66 casos con no *P. aeruginosa* MDR se compararon con 212 controles. Factores de riesgo independientes para el aislamiento de *P. aeruginosa* MDR fueron: presencia de catéter venoso central (CVC), el tratamiento antibiótico previo, y la terapia con corticosteroides. Factores de riesgo independientes para la no presentación por *P. aeruginosa* multirresistente fueron: recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ , el cateterismo urinario, y la presencia de CVC.<sup>(8)</sup>

En Taiwan se estudió la Colonización a largo plazo de diversos sitios del cuerpo con *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (resistente a la piperacilina, cefoperazona, ceftazidima, aztreonam, imipenem, cefepima, cefpiroma, ofloxacina, ciprofloxacina, la minociclina y aminoglucósidos) con infecciones severas subsiguientes en pacientes quemados. Treinta y nueve de los aislados multirresistentes de *P. aeruginosa* se recuperó de diversas muestras clínicas de pacientes en una unidad de cuidados intensivos de quemados en el periodo abril y mayo de 1997 y siete aislamientos conservados recuperados de pacientes en otras salas de medicina fueron estudiados por su relación epidemiológica. La epidemia se podría atribuir a un clon de *P. aeruginosa* multirresistente perteneciente a serogrupo O: F (serogrupo O: 4) por medio de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, O serogrupos, y el análisis de los patrones de ADN polimórfico amplificado al azar generados por PCR arbitrariamente cebada de los aislamientos. La cepa epidémica persistió en los tres pacientes durante semanas o meses; mientras tanto, estos pacientes habían recibido múltiples agentes antimicrobianos para la



gestión de intervenir episodios de infecciones invasivas (bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica, y/o sepsis relacionada con el catéter) causadas por esta cepa, así como las infecciones concomitantes debidas a otros organismos. El informe describe un pequeño brote por *P. aeruginosa*, el cual documenta el hecho de que un solo clon de *P. aeruginosa* multirresistente puede causar persistencia a largo plazo en diferentes sitios del cuerpo de los pacientes quemados y que la colonización posteriormente puede dar lugar a diversas infecciones graves.<sup>(64)</sup>

En España, en un hospital de tercer nivel se evaluaron aislamientos procedentes de muestras clínicas indicándose porcentajes de resistencia relativamente bajos a imipenem (9,6%), meropenem (6,1%) y piperacilina/ tazobactam (2,7%). En el caso de los aislamientos de UCI la resistencia a imipenem se elevó a un 20%.<sup>(62)</sup> En Estados Unidos, un estudio caso-control fue conducido entre aislados resistentes a imipenem y confirmó que la administración de este antibiótico es un factor de riesgo principal que favorece la aparición de cepas con sensibilidad disminuida al mismo.<sup>(58)</sup>

Furtado estudió los factores de riesgo asociados para neumonía adquirida en el hospital debido a *Pseudomonas* resistentes a imipenem. Un total de 58 casos resistentes, 47 casos susceptibles y se evaluaron 237 controles. Los factores de riesgo asociados de forma independiente a la neumonía adquirida en el hospital causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem fueron: duración de la hospitalización, el sexo masculino, la hemodiálisis, la recepción de piperacilina -tazobactam y la recepción de cefalosporinas de tercera generación.<sup>(67)</sup>



Una comparación de riesgos de la emergencia de resistencia que evaluó cuatro agentes antipseudomónicos verificó que la resistencia emergió en el 10,2% de los pacientes y se determinó que el tratamiento con imipenem favorecía la aparición de resistencia frente a cualquiera de los antibióticos evaluados ( $p < 0,02$ )<sup>(58)</sup>

En México, en un hospital de nivel II, aislados de pacientes hospitalizados mostraron una alta resistencia a amikacina (62,9%) e imipenem (54,2%), disminuyendo a 19,2% con respecto a piperacilina/tazobactama.<sup>(54)</sup>

En Medellín, Colombia; en un estudio sobre Infección intrahospitalaria por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (MDR-PA) en adultos con un primer aislamiento de IAAS (Infección asociada con la atención de salud) por *P. aeruginosa* admitidos  $\geq 48$  entre 2005 y 2006. El uso de betalactámicos OR 4,55 (IC95% 21.24-16.70), quinolonas OR 7.23 (IC95% 2.71-19.82) y ventilación mecánica OR 5 (IC95% 2.04-11.49) se identificaron como factores independientes de IAAS por MDR-PA. Se concluyó que el uso de antibióticos betalactámicos, quinolonas y la ventilación mecánica incrementan el riesgo de IAAS por MDR-PA.<sup>(63)</sup> En Venezuela un análisis en cepas aisladas de pacientes hospitalizados y comunitarios evidenció un 100% de resistencia a imipenem y meropenem. Todas las cepas fueron positivas para la producción de metalo- $\beta$ -lactamasas y se determinó la presencia del gen *blaVIM-like* en todas ellas.<sup>(45)</sup>

En Brasil un estudio en un hospital privado reportó alta resistencia a ceftazidima (90,7%) e imipenem (82,7%) y que entre las cepas resistentes a estos dos antibióticos el 56,4% fueron productoras de metalo- $\beta$ -lactamasas, detectándose además el gen *blaSPM-1* en el 73,4% de éstas.<sup>(60)</sup>



En Perú se estudió la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* productoras de betalactamasas clásicas (BLC) y de espectro extendido (BLEE) en reservorios de un Servicio de neonatología, De 97 muestras se obtuvieron 20 aislamientos de *P. aeruginosa* (21%); de éstos 45% (9/20) fueron productoras de BLC, halladas en reservorios de uso común como lavatorios y grifos, sólo el 10% (2/20) fueron productoras de BLEE.<sup>(65)</sup> En otro estudio se describieron microorganismos aislados de pacientes internados en un hospital universitario con una resistencia elevada a ceftazidima (71%), aztreonam (62%) e imipenem (47%). Meropenem fue el único de los antibióticos probados que presentó una resistencia menor al 30%.<sup>(16)</sup>



## CAPITULO I

### EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

La *Pseudomona aeruginosa* es un patógeno ubicuo, oportunista y bastante persistente en el medio ambiente, su capacidad de causar un amplio margen de infecciones radica en la gran variedad de factores de patogenicidad que posee, estas características la convierten en el principal patógeno responsable de las infecciones nosocomiales mundiales; afectando principalmente a pacientes inmunocomprometidos hospitalizados en unidades críticas.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, existen más factores que favorecen el incremento del número de casos de infecciones por esta bacteria, tales como la resistencia a antimicrobianos, el hacinamiento, las pésimas condiciones de salud entre otros. En uno de los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud, se estimó que la mortalidad de las infecciones nosocomiales asociado a Gram Negativos con mayor resistencia a antibióticos Carbapenémicos fue de 4564 pacientes fallecidos en el 2017, siendo la *Pseudomona aeruginosa* el patógeno que produce mayor mortalidad (56,49%). Tres de cada 10 pacientes ingresados en la UCI serán afectados por al menos un episodio de infección nosocomial, y en los países desarrollados estas infecciones afectarán entre el 5 al 10% de los pacientes hospitalizados.<sup>(2)</sup>

Entonces uno de los principales retos en la atención hospitalaria es evitar la proliferación de este tipo de infecciones, sin embargo, en muchos países



subdesarrollados como el nuestro, aun no se realiza el suficiente trabajo para evitar este tipo de infecciones, así lo demuestran las 6 muertes producidas por *Pseudomona aeruginosa* en el servicio de UCI del Hospital de Contingencia del Cusco en el año 2019.<sup>(3)</sup>

Estos casos, son resultado del gran problema sanitario que se vive en nuestra región, donde las autoridades políticas y sanitarias le dan poca o ninguna importancia a problemas que influyen en la prevención, tratamiento y rehabilitación de la salud, tales como la infraestructura, el equipamiento, el número de profesionales especializados o la capacitación del personal de salud.<sup>(4)</sup>

Lo anterior repercute en la población, generando un gran impacto económico, perdidas en el ámbito laboral y problemas mentales en la sociedad. Por ello se plantea el siguiente trabajo con la finalidad de conocer los factores que están asociados a la infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en las áreas críticas de los hospitales nivel III del MINSA, estos hospitales son los que presentan mayor oferta y demanda en el Cusco y por ende los problemas que presenten estos, repercutirán en una gran cantidad de la población cusqueña; y con los resultados obtenidos, se busca contribuir en la mejora de la calidad de salud de nuestra región.

*Pseudomona aeruginosa* constituye uno de los microorganismos más frecuentemente aislados en la práctica clínica en los pacientes críticos. Es causante de infecciones con una elevada morbilidad y mortalidad. *P. aeruginosa* posee varios mecanismos de resistencia, tanto intrínsecos como adquiridos, que actúan independientemente o en conjunto, resultando en la expresión de resistencia frente a varias familias de antibacterianos como los  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos,



quinolonas y sulfonamida.

El Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín (GERMEN) reportó para el año 2011 tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en UCI de 51,2% a aztreonam, 69,2% a ceftazidima, 72,7% a ciprofloxacina, 68,8% a imipenem, 70,4% a meropenem y 73,2% a gentamicina. Su resistencia es debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos.

La exposición previa y acumulada a antibióticos en pacientes hospitalizados, así como el número de antibióticos recibidos, se ha identificado como un factor de riesgo para la adquisición de multiresistencia de la *P. aeruginosa*. El uso previo de betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas aminoglucósidos y otros factores adicionales como los procedimientos invasivos, uso de ventilación mecánica, inmunosupresión, edad y comorbilidades como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han descrito como factores de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

El panorama mundial de resistencia bacteriana ha llevado a que se realicen mayores esfuerzos encaminados a la instauración de programas estrictos de control y vigilancia de infecciones, enfocados en disminuir la diseminación de este microorganismo e impactar de forma positiva los desenlaces como morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada. Debido a esto es importante estudiar los factores de riesgo de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en el ambiente hospitalario.





## 1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.2.1. PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son los factores asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente derivada de la atención en áreas críticas en los hospitales del MINSA, Cusco 2017-2019?

### 1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO

- 1.2.2.1. ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019?
- 2.1.1.1. ¿Cuál es el área crítica con mayor frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019?
- 2.1.1.2. ¿Cuál es el hospital del MINSA con mayor cantidad de factores de riesgo para la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en la ciudad del Cusco entre los años 2017-2019?



### 1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

#### 1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente derivada de la atención en áreas críticas en los hospitales del MINSA, Cusco 2017-2019

#### 1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.3.2.1. Determinar los factores de riesgo más importantes asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019.
- 1.3.2.2. Identificar el área crítica con mayor frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019.
- 2.1.1.3. Determinar el hospital del MINSA con mayor cantidad de factores de riesgo para la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, en la ciudad del Cusco entre los años 2017-2019



#### 1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Hoy en día, el inadecuado manejo de los medicamentos asociado a las pésimas condiciones de los servicios de salud, generó un incremento en el número de casos de infecciones por patógenos multirresistentes lo que trajo consigo un mayor número de muertes e impacto social y económico.

En el Cusco el año 2019 se diagnosticaron 7 casos de infección por *Pseudomona aeruginosa*, de los cuales 6 tuvieron un desenlace mortal, esto no solo es consecuencia de un deficiente sistema de salud, el cual es olvidado por las autoridades en diversos ámbitos; también es resultado de otros factores que en su mayoría se desconocen o pasan desapercibidos.

Entonces conocer la asociación entre estos factores y otros a la infección por *Pseudomona aeruginosa* (uno de los principales patógenos implicados en el mayor número de mortalidad por infecciones nosocomiales), es fundamental para mejorar la calidad de la salud en nuestra población, puesto que ayudara a tomar mejores decisiones médicas, administrativas, económicas y educativas en nuestro departamento y país.

Además, los resultados obtenidos no solo ayudarán a decidir qué medidas deberán tomar dichas instituciones de estudio, sino que también servirán como referente para otras instituciones del MINSA, ESSALUD y Fuerzas Armadas.

En Perú, Cusco no existen publicados estudios sobre factores de riesgo asociados a multirresistencia por pseudomonasaeruginosa, a nivel nacional son muy escasos los trabajos y a nivel mundial son pocos los estudios publicados entre las bases de



pubmed, ovidsp, sciencedirect, medline, lo cual resalta la necesidad de estudiar sobre este aspecto de la infección por pseudomonas.

### **1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Al realizar la investigación se usaron como instrumento las Historias Clínicas, algunas de éstas se encontraron incompletas, puesto que los hospitales del MINSA carecen de un sistema de registro de Historias Clínicas; además se encontró historias clínicas con datos ilegibles.

### **1.6. ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación está basada en las normas establecidas por el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú del 2018; al igual que en la Declaración de Helsinki, actualizada en la 64a Asamblea General realizada en Fortaleza-Brasil (2013); en la declaración de Ginebra y en el Código de Núremberg. Por ende, se buscó respetar el derecho de autonomía, los principios bioéticos de la experimentación médica en seres humanos, priorizando la protección de los individuos en una investigación que respete su dignidad, salud y derechos.

Al realizar el estudio se pidió la autorización pertinente a los directores del Hospital Antonio Lorena y Hospital Regional, puntualizando los riesgos y beneficios para dichas instituciones, también se detallaron los objetivos, métodos y posibles conflictos de interés. Al tratarse de un informe de investigación en el cual se utilizaron técnicas y métodos de estudio documental por medio de fichas de recolección de datos, no se aplicó consentimiento informado.



Los resultados obtenidos serán otorgados a las autoridades de dichos Hospitales y también a la autoridad sanitaria competente, sin individualizar los datos de los participantes del estudio. Como investigadoras declaramos no tener ningún conflicto de interés con los funcionarios, autoridades o personal de los Hospitales participantes.



## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

#### 2.2. ANTECEDENTES

##### 2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Callejas A. (Madrid – España, 2016)** en su investigación: “Impacto de la bacteriemia por pseudomonas aeruginosa en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores pronósticos, consumo de recursos y evolución en el tiempo desde el punto de vista microbiológico” El objetivo fundamental del estudio fue conocer el impacto de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en un hospital de tercer nivel. Fue un estudio retrospectivo con una cohorte prospectiva en pacientes que habían presentado un episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el periodo entre 2009 y 2014. Obteniéndose la incidencia fue más frecuente en varones (65,5%). El servicio con mayor número de pacientes fue Medicina Interna (22,7%), seguido de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (19,1%). El 60,9% de las bacteriemias fue de origen nosocomial, el 25,5% estaba asociado a los cuidados sanitarios y el 13,6% fue comunitario. Los orígenes más frecuentes fueron el respiratorio (37,9%), el urinario (34,7%) y el abdominal (31,6%). Concluyeron que los factores de riesgo más frecuentemente representados fueron el sexo masculino, el contacto previo con el sistema sanitario, el uso de dispositivos o antibióticos y la inmunodepresión, todos ellos presentes en más de la mitad de los pacientes.<sup>(5)</sup>



**Hernandez A, Yagüe G, García E, Simon, Moreno L, Canteras M y Gómez J (Madrid – España, 2018)**, en su estudio “Infecciones nosocomiales por pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos” dicho estudio prospectivo, de casos y controles no emparejados, realizado en 64 pacientes diagnosticados de infección por P. aeruginosa resistente a carbapenémicos, ingresados en la Residencia General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, entre 2016 y 2017. Se realizó un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y un control a los 30 días. La incidencia de cepas MDR/XDR-C fue de 2,3 por 1000 ingresos. Diez de las cuales fueron productoras de metalo- $\beta$ -lactamasa tipo VIM. Los factores predictivos asociados de forma independiente con MDR/XDR-C fueron: la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,01; IC95% 2,105-93,297), la aparición tras >20 días de estancia (OR 29,826; IC 95% 4,783-185,997) y la leucocitosis (OR 10,0190; IC95% 1,842-56,369). Concluyeron que los principales factores de riesgo asociados a infecciones por cepas MDR/XDR-C fueron la estancia previa en UCI o Reanimación, la aparición tras >20 días y la leucocitosis. La infección por cepas MDR/XDR-C no se asocia a un aumento de la mortalidad. <sup>(6)</sup>

**Raman G, Avendano E, Chang J, Mercader S, Puzniak L. (Boston – EEUU. 2018)**, en su trabajo titulado “Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis.” Cuyo objetivo fue de indentificar los factores de riesgo que predicen la adquisición de Pseudomonas aeruginosa resistente, donde ayudará a las iniciativas de vigilancia y diagnóstico y puede ser primordial en la terapia antibiótica temprana



y adecuada. Se realizó una revisión sistemática donde se examinó los factores de riesgo de adquisición de *P. aeruginosa* resistente entre pacientes del hospital. Se realizaron búsquedas en MEDLINE®, EMBASE® y Cochrane Central entre los años 2000 y 2016 se estudios que estudien factores de riesgo independientes relacionados con la adquisición de *P. aeruginosa* resistente, en pacientes hospitalizados. Los resultados de los 54 artículos elegibles, 28 publicaciones examinaron a múltiples fármacos (MDR) o droga extremadamente resistente (XDR) *P. aeruginosa*. La adquisición de *P. aeruginosa* MDR, en comparación con *P. aeruginosa* no MDR, se asoció significativamente con la admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Adquisición de MDR o XDR en comparación con *P. aeruginosa* susceptible se asoció significativamente con la estancia hospitalaria previa al uso de quinolonas. La adquisición de MDR *P. aeruginosa* en comparación con no *P. aeruginosa* se asoció significativamente con el uso previo de cefalosporinas, quinolonas carbapenems, y estancia hospitalaria previa. La adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenem en comparación con *P. aeruginosa* susceptible, se asoció estadísticamente significativamente con el uso previo de piperacilina-tazobactam, vancomicina y carbapenems. Se concluyó que el uso previo de antibióticos y la estadía previa en el hospital o en la UCI fueron los factores de riesgo más importantes para la adquisición de *P. aeruginosa* resistente.<sup>(7)</sup>

**Rodríguez C. y cols (Oviedo – España, 2020)** en su estudio titulado “*Pseudomonas aeruginosa* nosocomial meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: Therapeutic approach and review of the literature” cuyo objetivo fue describir las características clínicas, el tratamiento y los resultados de una serie de





meningitis neuroquirúrgica causada por *P. aeruginosa* a lo largo de 1990-2016. Fue un estudio descriptivo y retrospectivo de todas las meningitis posquirúrgicas por *P. aeruginosa* relacionadas con catéteres intraventriculares en el Hospital Universitario Central de Asturias, entre 1990 y 2016. Los resultados, se revisaron 51 pacientes diferentes con cultivo de LCR positivo para *P. aeruginosa*. Diecisiete pacientes (33,3%) murieron como consecuencia directa de la infección. El análisis univariado mostró que la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes tratados con ceftazidima (12 vs. 15,  $p = 0.068$ , OR 3.040 [0.877–10.544]) y menor en pacientes que recibieron terapia intratecal (2 vs. 13,  $p = 0.050$ , OR 4.64 [0.80–34.93]), sin diferencias observadas entre aquellos pacientes tratados con aminoglucósidos o con colistina. Cualquier paciente tratado con colistina murió (0 vs. 6,  $p = 0,067$ , OR: no definido). Concluyeron que la mortalidad de la meningitis por *P. aeruginosa* es alta, especialmente en infecciones sin retirada del catéter y en pacientes para quienes no se utilizó la vía de administración intratecal. El retiro del catéter fue un factor independiente de buen resultado en nuestra serie. <sup>(8)</sup>

**Luo X, Gong Y, Zhang C, Liu M, Shi Y Peng Y, Li N (Chongqing – China, 2020)** en su estudio titulado “Analysis of distribution and drug resistance of pathogens isolated from 159 patients with catheter-related bloodstream infection in burn intensive care unit” cuyo objetivo fue analizar la distribución y la resistencia a los medicamentos de los patógenos aislados de pacientes con infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter (CRBSI) en la unidad de cuidados intensivos de quemaduras (BICU). Se utilizó el software WHONET 5.6 se aplicó para analizar la incidencia anual de CRBSI, la mortalidad de pacientes con CRBSI, la incidencia de



casos de CRBSI, la distribución del sitio de infección y la duración del cateterismo, la detección de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, hongos, meticilina. Los resultados fueron, la incidencia de CRBSI fue del 7.0% (159/2 264) durante los ocho años, que fue ligeramente mayor en 2014 y 2017 con 13.6% (30/221) y 11.1% (24/217) respectivamente. Concluyeron que la incidencia de CRBSI y la mortalidad de los pacientes con CRBSI son altas en las BICU, y el sitio de infección principal es la vena femoral. Hay varios tipos de patógenos en pacientes con CRBSI, y la mayoría de ellos son Gram-negativos. Los tres principales patógenos aislados son *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, que se acompañan con un sombrío fenómeno de resistencia a los medicamentos.<sup>(9)</sup>

**Tan G, Xi Y, Yuan P, Sun Z, Yang D (Wuhan – China, 2019)** en su estudio titulado “Risk factors and antimicrobial resistance profiles of *Pseudomonas putida* infection in Central China, 2010-2017.” Cuyo objetivo fue analizar los factores de riesgo, las características clínicas y la resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas putida* (*P putida*) aislada del Hospital Tongji en Wuhan, China. Los datos de 44 pacientes con infecciones por *P putida* fueron revisados retrospectivamente en este estudio. Todos los casos de cepas de *P putida* fueron detectados por el laboratorio clínico del Hospital Tongji, donde se realizaron pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos utilizando el método de Kirby-Bauer. Se aislaron 44 cepas efectivas de *P putida*, incluidos 32 pacientes hospitalizados. y 12 pacientes ambulatorios. Veinticinco pacientes tenían antecedentes de cateterismo antes del aislamiento de *P. putida*. Veinticuatro pacientes estaban en estados inmunocomprometidos, 5 pacientes habían sido sometidos a cirugía, cateterismo y



estaban tomando terapia inmunosupresora simultáneamente. Se encontraron infecciones polimicrobianas en algunos casos de *P. putida*, especialmente *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Todos los pacientes habían sido tratados con antimicrobianos antes del cultivo. Se detectaron cepas resistentes a múltiples fármacos en el 75% de los aislados de *P. putida*. Concluyeron que el cateterismo u otros procedimientos invasivos, estados inmunocomprometidos y enfermedades subyacentes aumentaron el riesgo de infecciones por *P. putida*. Además, las cepas de *P. putida* eran altamente resistentes a trimetoprima / sulfametoxazol, aztreonam, minociclina, ticarcilina / ácido clavulánico.<sup>(10)</sup>

### 2.1.2. ANTECEDENTES LATINOAMERICANOS

**Valderrama S, González M; Caro M; Ardila N, Ariza B; Gil F; Álvarez G (Bogotá – Colombia, 2016)**, en su estudio “Factores de riesgo para bacteriemia por *pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano”. Cuyo objetivo fue evaluar los factores de riesgo de bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio, durante el periodo comprendido entre 2008 y 2014. El cual fue un estudio de casos y controles. Se midieron variables como el uso de meropenem o ertapenem, la inmunosupresión y la neoplasia, y se determinaron la mortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria. se evaluaron 168 pacientes, 42 casos y 126 controles. En el modelo multivariado se encontraron los siguientes factores de riesgo relacionados con la bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y adquirida en el



hospital: uso de nutrición parenteral (odds ratio, OR=8,28; IC95% 2,56-26,79; p=0), uso de meropenem (OR=1,15; IC95% 1,03-1,28; p=0,01) y uso de ciprofloxacina (OR=81,99; IC95% 1,14-5884; p=0,043). Concluyendo que para el control de la aparición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, se deben fortalecer los programas de control de antimicrobianos, promover el uso prudente de carbapenémicos y quinolonas, y vigilar el uso adecuado de la nutrición parenteral. <sup>(11)</sup>

**Gonzalez E y cols (Durango – Mexico, 2019)** en su estudio titulado “Resistencia a antibióticos, factores de virulencia y genotipado de *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales públicos del noreste de México.” Cuyo objetivo fue evaluar la resistencia a los antibióticos, la producción de factores de virulencia y la diversidad clonal de cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes sometidos a infecciones nosocomiales en hospitales públicos del noreste de México. Donde se analizaron noventa y dos aislamientos de *P. aeruginosa* de urocultivo. Los aislamientos fueron identificados por MALDI-TOF y los perfiles de resistencia a antibióticos obtenidos por MicroScan®. La producción de factores de virulencia se analizó con técnicas espectrofotométricas y aislamientos genotipados por ERIC-PCR. Los resultados de los 92 aislamientos, 26 (28.2%) se encontraron resistentes a múltiples fármacos (MDR); 21 (22.7%) fueron clasificados como extremadamente resistentes a los medicamentos (XDR). Se encontró la tasa de resistencia más alta para la gatifloxacina (42%) mientras que la ciprofloxacina representó el antibiótico con la tasa de resistencia más baja (2%). Los aislados de lavado broncoalveolar produjeron la mayor cantidad de factores de virulencia: biopelícula (44.4% ± 2.7%), elastasa (58.5% ± 4.3%), proteasa alcalina (60.1% ± 5.0%); a excepción de la producción de piocianina. El estudio concluyó que la producción de factores de resistencia a los



antibióticos y virulencia fue heterogénea entre las muestras analizadas. El genotipado de las cepas de *P. aeruginosa* mostró una gran diversidad genética en los aislados estudiados. <sup>(12)</sup>

**Ribeiro A, Crozatti M, Silva A, Macedo R, A Machado, A Silva (Sao Paulo – Brasil, 2019)** en su estudio titulado “*Pseudomonas aeruginosa* in the ICU:

prevalence, resistance profile, and antimicrobial consumption.” Cuyo objetivo fue identificar los principales patógenos que causan infección en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y generalmente presenta resistencia a los antimicrobianos.

Los datos se obtuvieron de las UCI entre 2010 y 2013. Los resultados fueron, *P. aeruginosa* tuvo una prevalencia del 14,5%, de los cuales el 48,7% eran multirresistentes. Los datos se obtuvieron de las UCI entre 2010 y 2013.

Los resultados fueron, *P. aeruginosa* tuvo una prevalencia del 14,5%, de los cuales el 48,7% eran multirresistentes donde se evidencio una prevalencia decreciente de resistencia de *P. aeruginosa* a la amikacina y piperacilina / tazobactam así mismo se evidencio prevalencia de resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem y meropenem mostrando una tendencia creciente en el período de estudio, Aunque la resistencia de *P. aeruginosa* a la polimixina B fue baja ,en el presente estudio se observó que la resistencia a este antibiótico aumentaba. Vale la pena mencionar este resultado, ya que las polimixinas se consideran la última línea de defensa contra las bacterias gramnegativas y han sido clasificadas por la OMS como críticamente importantes para la medicina humana. El estudio concluyó que el monitoreo del consumo de antimicrobianos y los microorganismos resistentes debe reforzarse para combatir la resistencia a los antimicrobianos y a múltiples fármacos. <sup>(13)</sup>



### 2.1.3. ANTECEDENTES NACIONALES

**Parvina M. (Chimbote – Peru, 2019)** cuyo título es “Factores asociados a la Multirresistencia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional III-1 Chimbote 2018” con el objetivo de determinar los factores asociados a la multirresistencia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote, 2018. Se realizó un estudio de tipo analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles, donde se analizaron historias clínicas de pacientes con factores asociados a la Multirresistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, un grupo con Cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y otro grupo sin este diagnóstico. Los factores asociados a la multirresistencia de *Pseudomonas aeruginosa* fueron: Estancia previa en Unidad de Cuidados Intensivos, el uso de antibióticos previo, dentro de éstos, betalactámicos y el uso de procedimientos invasivos previos al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente como catéter venoso central, ventilación mecánica, uso de sonda vesical y sonda nasogástrica. Concluyeron que los factores asociados a la Multirresistencia de *Pseudomonas aeruginosa* estarán relacionados con el uso previo de betalactámicos, estancia previa en UCI y uso de dispositivos médicos invasivos, buscando congruencia con lo descrito en la literatura. <sup>(14)</sup>

**Sandoval R. (Piura – Perú, 2019)**, en su estudio titulado “Frecuencia de *pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos aisladas de pacientes de hospital regional Cayetano Heredia Piura, Perú” cuyo objetivo fue determinar la



frecuencia de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos aisladas de pacientes de hospital Regional Cayetano Heredia, Piura, Perú entre los meses de noviembre 2017 a septiembre del 2018. La investigación incluyó el estudio de 60 aislamientos no repetidos de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados y ambulatorios, obteniendo que la frecuencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos fue de 53.3 %, de los cuales eran además sospechosas a carbapenemasas. De los 32 aislamientos de *P. aeruginosa* sospechosas a carbapenemasas 17 (53.1 %) cultivos fueron productores de metalo- $\beta$ lactamasas por el método de sinergismo con doble disco de difusión y EDTA (DDST) a diferencia del método de discos combinados con EDTA (DC) que la frecuencia fue de 22 (68.8 %) productoras de carbapenemasas de tipo metalo- $\beta$ lactamasas. Concluyen que el 100 % de cepas de *P. aeruginosa* en las que se detectó resistencia a los carbapenémicos provinieron de pacientes hospitalizados, de estos aislados el 62.50 % correspondieron al sexo masculino; el 87.50 % de casos corresponden a pacientes cuya edad es mayor de 60 años. <sup>(15)</sup>

**Ramírez S (Lima – Perú, 2019)**, en su estudio titulado “Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con aislamiento de pseudomonas aeruginosa multirresistente en la clínica good hope durante el periodo 2016 – 2018”, un estudio No experimental, descriptivo, transversal, retrospectivo que tomo 33 pacientes donde las características descriptivas, los más resaltantes fueron la mediana de la edad 79 años, de los cuales los pacientes sensibles a carbapenémicos y los resistentes a carbapenémicos. El tipo de muestra más frecuente donde se aisló la PA fue en orina (33.3%), de ellos sensible a carbapenémico 30.3% y resistente a carbapenémicos



40%; luego fue en secreción bronquial (33.3%), de los cuales 30.3% eran sensibles a carbapenémicos y 40% resistentes a carbapenémicos. Dentro de la exposición a factores predisponentes la sonda Foley fue el que presentó mayor porcentaje (28.6%), de ellos 24.5% fue sensible a carbapenémicos y 40% resistente a carbapenémicos. El servicio de hospitalización donde se aisló la PA en un 56% fue en el servicio de medicina interna, de ellos 64% eran sensibles a carbapenémicos y 40% eran resistentes carbapenémicos. Las comorbilidades más importantes fueron el extremo de edad en 68.8%, de ellos sensibles a carbapenémicos 70% y resistentes a carbapenémicos 66,7%. Factores epidemiológicos podemos mencionar que la estancia hospitalaria mostró un promedio de 27,2 días con una desviación estándar de 20,2 días. Concluyeron que las características de los pacientes son muy similares a las descritas previamente en otros estudios y los factores de riesgo más frecuentemente representados fueron el sexo femenino, el contacto previo con el sistema sanitario, el uso de dispositivos, la edad extrema y comorbilidades.<sup>(17)</sup>

**Orellana L (Lima – Perú, 2018)**, en su estudio titulado “Mortalidad por bacteremia causada por pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos”, cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con bacteriemia causada por pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2010-2017. Se realizó un estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo. La recolección de datos se obtuvo de las historias clínicas, fue almacenada en la ficha de recolección de datos y procesada por el investigador. Se evaluó los factores de riesgo, sociodemográficos y clínicos, el diseño estadístico se realizó con el software SPSS versión 17.0. Los





resultados En cuanto a la determinación mediante el análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad significativos y asociados con bacteriemia causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos fueron: la duración de la estadía hospitalaria en Unidad de cuidados intensivos ( $p=0.012$ ), el uso de nutrición parenteral ( $p<0.005$ ), cirugía previa ( $p=0.011$ ), uso previo de antibióticos como el meropenem ( $p=0.015$ ) y de ciprofloxacina ( $p=0,030$ ). Concluyeron que se identificó a los factores de riesgo de mortalidad significativos y asociados con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, los resultados obtenidos deben evaluarse, ya que podrían disminuir la mortalidad y prevenir estas infecciones ya que es un microorganismo frecuente causante de infecciones intrahospitalarias.<sup>(18)</sup>

#### 2.1.4. ANTECEDENTES LOCALES

**Canaza C (Cusco-2018)** en su trabajo de investigación “Elaboración del mapa microbiológico del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), Essalud – Cusco durante el periodo octubre 2016 – octubre 2017” Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo. El número total de muestras laboratoriales que se presentaron en el periodo de estudio de 13 meses fueron 924 muestras. En el periodo de estudio se encontró mayor prevalencia de microorganismos: *Escherichia coli* (25.3%), *Staphylococcus aureus* (19.2%), *Staphylococcus epidermidis* (11.1%), *Acinetobacter baumannii* (9.5%), *Klebsiella pneumoniae* (5.8%), *Pseudomona aeruginosa* (5.2%), *Staphylococcus haemolyticus* (4.7%), *Enterococcus faecium* (2.8%), *Enterococcus faecalis* (2.1%), *Streptococcus pneumoniae* (1.8%), *Staphylococcus hominis* (1.7%) y *Enterobacter cloacae* (1.7%) y los resultados de resistencia para *Pseudomona aeruginosa* fue a Ampicilina/sulbactam,



Amoxicilina/Acido Clavulanico, Cefazolina, Cefepime, Ceftazidime, Ceftriaxona, Imipenem, Tigecilina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, sulfametoxazol/Trimetropim, Nitrofurantoina; y sensible a Meropenem, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Colistina.<sup>(68)</sup>

**Usca F (cusco-2018)** en su estudio titulado “Perfil clínico epidemiológico de la neumonía nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012 – 2016” un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y diseño metodológico observacional, donde la información fue obtenida de las historias clínicas de 104 pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, que estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Antonio Lorena del Cusco, durante el periodo de Enero del 2012 a Diciembre del 2016 y concluyen que el paciente con neumonía nosocomial en la unidad de cuidados intensivos, es un paciente varón, mayor de 60 años, con compromiso neurológico o antecedente quirúrgico, que ingresa a la unidad de cuidados intensivos con un puntaje APACHE II promedio de 20,75 puntos, la *P. aeruginosa* es el principal agente etiológico identificado en el cultivo de secreción traqueal, la gran mayoría presenta estancia hospitalaria prolongada y un poco más de la mitad fallece.<sup>(69)</sup>



## 2.3. MARCO TEÓRICO

### 2.3.1. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Éste microorganismo es un patógeno oportunista que ha recibido varios nombres a lo largo del tiempo gracias a la coloración azul-verde producida cuando se realiza el cultivo.<sup>(20)</sup> La Pseudomona aeruginosa es un bacilo gramnegativo aerobio no fermentador, tiene mucha relación con las infecciones intrahospitalarias<sup>(21)</sup> Obtuvieron el nombre de pseudomonas porque se hallan en parejas de células que recuerdan a una célula única. En 1992, este género se subclasificó en varios géneros nuevos (incluidas Burkholderia y Stenotrophomonas); sin embargo, Pseudomonas incluye casi 200 especies, pero dicha bacteria es la mas importante.

Este género se distribuye en diversos medios como: el suelo, la materia orgánica en descomposición, la vegetación y el agua. Y gran importancia cobra al encontrarse en todo el ambiente hospitalario, ya sea reservorios húmedos como los alimentos, los lavatorios, los baños, los instrumentos para la limpieza del ambiente, los equipos de diálisis y terapia respiratoria e incluso en las soluciones desinfectantes. Es muy raro que lo encontremos dentro de la flora microbiana normal, a menos que las personas esten hospitalizados o sean hospedadores inmunodeprimidos.

Se le dice cosmopolita debido a las sencillas exigencias para crecer y volubilidad nutricional, además que utilizan variados compuestos orgánicos como fuente de carbono y nitrógeno; y algunas cepas consiguen incluso crecer en agua destilada utilizando oligonutrientes. Estos patógenos varios factores dentro de su estructura como toxinas y enzimas que ayudan a potenciar su virulencia, una de las causas que hace que sean resistentes a la mayor parte de los antibióticos de uso actual.



Lamentablemente las infecciones que generan dichos microorganismos son básicamente oportunistas (se limitan a pacientes medicados con antibióticos de amplio espectro que suprimen las poblaciones de bacterias de nuestra flora normal o en pacientes con alteraciones de las defensas).<sup>(22)</sup>

### **2.3.2. FISIOLÓGÍA Y ESTRUCTURA**

la pseudomona tiene forma de bacilos rectos o ligeramente curvados en general, son móviles, y usualmente en parejas. Dicha pseudomona aeruginosa hace uso de los carbohidratos mediante la respiración aerobia de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones. Son aerobios obligados, sin embargo, pueden realizar mecanismos anaerobios utilizando nitratos o arginina como aceptor alternativo para los electrones. Una importante característica de esta bacteria para diferenciarla de las otras especies como Enterobacteriaceae y Stenotrophomonas es la existencia de citocromo oxidasa (que se detecta mediante una prueba rápida de 5 minutos). También existe otras cepas que contienen mucoides por la abundancia de una cápsula de polisacárido; que cobra importancia en pacientes con fibrosis quística (FQ). Y otras especies producen pigmentos difusibles (p. ej., piocianina [azul] pioverdina [verde-amarillento] y piorrubina [pardo-rojizo]) que explican su aspecto característico en el cultivo y simplifican la identificación preliminar.<sup>(22)</sup>

### **2.3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR PSEUDOMONA**

Pseudomonas es un patógeno oportunista presente en una gran variedad de ambientes. Por lo general tiene requerimientos nutricionales mínimos que le permite tolerar un amplio intervalo de temperaturas (4-42 °C) y es también resistente a muchos antibióticos y desinfectantes. De hecho, el aislamiento de



Pseudomonas a partir del ambiente (p. ej., un lavamanos o el suelo de un hospital) tiene un escaso significado a no ser que existan indicios epidemiológicos de que el lugar contaminado sea un reservorio de la infección.

El aislamiento de Pseudomonas en un paciente hospitalizado constituye un motivo de preocupación, pero normalmente no existe la intervención terapéutica, a menos que exista sintomatología por dicho germen. La recuperación de Pseudomonas, particularmente de especies diferentes a *P. aeruginosa*, a partir de una muestra clínica puede representar una mera colonización del paciente o bien suponer una contaminación ambiental de la muestra durante su obtención o procesamiento en el laboratorio. <sup>(22)</sup>

*P. aeruginosa* rara vez es miembro de la flora microbiana normal en humanos. Diferentes estudios muestran tasas de colonización representativas para sitios específicos en humanos son del 0 al 2% para la piel, del 0 al 3,3% para la mucosa nasal, del 0 al 6,6% para la garganta y del 2,6 al 24% para muestras fecales. Sin embargo, las tasas de colonización pueden exceder el 50% durante la hospitalización, especialmente entre pacientes que han experimentado un trauma o una brecha en las barreras cutáneas o mucosas por ventilación mecánica, traqueotomía, catéteres, cirugía o quemaduras graves. Los pacientes con inmunidad alterada tienen mayores riesgos de colonización por este organismo, y la terapia antimicrobiana también ha demostrado aumentar la colonización por *P. aeruginosa* generando la disrupción en la flora microbiana normal.<sup>(20)</sup>



#### 2.3.4. RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos en patógenos bacterianos humanos existía antes del uso de estos fármacos por el hombre y su prevalencia era baja. Los estudios realizados con bacterias obtenidas en los años previos al descubrimiento de los antibióticos o con bacterias de poblaciones humanas que no habían tenido acceso a ellos lo demuestran. Desde el uso masivo de los antibióticos se ha constatado a nivel mundial un aumento muy importante de la prevalencia de la resistencia.<sup>(23)</sup>

El éxito de las infecciones por bacterias patógenas está determinado por varios factores interrelacionados, como la capacidad de adaptación, patogenicidad, transmisibilidad y resistencia antibiótica.<sup>(24)</sup> Concretamente *P. aeruginosa* posee un genoma grande y complejo (5-7 Mb) con una gran cantidad de maquinaria relacionada con la resistencia a antibióticos,<sup>(25)</sup> gracias a la amplia gama de mecanismos de resistencia, pueden ocasionar cepas multirresistentes o incluso panresistentes<sup>(26)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud coloca a *P. aeruginosa* resistente a carbapenem como un patógeno de prioridad crítica que requiere desesperadamente nuevas opciones de tratamiento. El aumento de las tasas de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos (MDR) entre pacientes hospitalizados es un problema de salud pública importante. Las infecciones en el entorno hospitalario se asocian con malos resultados, incluida una mayor utilización de recursos y costos, morbilidad y mortalidad.<sup>(27)</sup>

La multiresistencia ha adquirido tal importancia que la OMS ha identificado este problema como la 5ta amenaza para la salud humana y sus consecuencias generan múltiples campañas para intentar controlar esta situación. *Pseudomonas aeruginosa*

multiresistente forma parte de un grupo de microorganismos llamados “PROBLEMA O CONFLICTIVOS” (junto al *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), Enterobacterias multiresistentes (BLEE) y *Acinetobacter baumannii*, que tienen en común la gravedad de infecciones causadas y las dificultades terapéuticas. Su prevalencia a escala mundial está poco aclarada, ya que no existe un consenso en la definición de multiresistencia.<sup>(28)</sup>

### **2.3.5. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

Esta resistencia puede ser intrínseca o adquirida, en función de si la resistencia es propia de la especie o si en cambio se ha adquirido mediante mutación o transferencia de material genético.<sup>(29)</sup> El término “resistoma” se acuñó para hacer referencia a la colección de todos aquellos genes que directa o indirectamente podrían contribuir a la resistencia bacteriana, pudiendo clasificarse en intrínseco o adquirido<sup>(29)</sup>. Con resistoma intrínseco se hace referencia al conjunto de genes cromosómicos relacionados con la resistencia intrínseca de la bacteria (su presencia es independiente de una exposición previa a los antibióticos y no es debida a transferencia horizontal de genes)<sup>(30)</sup>, mientras que el resistoma adquirido es aquel obtenido mediante mutación, conjugación, o menos frecuentemente mediante transformación y transducción<sup>(31)</sup>

#### **A. MECANISMO DE RESISTENCIA NATURAL O INTRÍNSECA:**

Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las



profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá. Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes.

En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico. <sup>(32)</sup>

#### **i. Pérdida de la porinas**

Las porinas son canales embebidos en la membrana externa de las bacterias gramnegativas que trabajaban como filtros en una membrana permeable. Estas porinas son utilizadas por diferentes antibióticos hidrofílicos, como los betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas y de esta manera poder acceder a la célula. Tanto la pérdida como la alteración de las porinas pueden limitar drásticamente el acceso de los antibióticos a sus dianas intracelulares. De las diferentes porinas que se encuentran en la membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa*, la más abundante es la porina OprF. Probablemente es utilizada por la mayoría de betalactámicos para acceder al interior de la bacteria. Las porinas OprC y OprE son canales inespecíficos, aunque son empleados por algunos antibióticos. Los carbapenems como el Imipenem y el Meropenem, utilizan una carta porina específica llamada OprD. <sup>(28)</sup>

Por ejemplo, una baja proporción de porinas tipo OprD de la membrana externa, que facilitan la entrada de carbapenemas (como imipenem) entre otras sustancias, confiere resistencia frente a este grupo de antibióticos. <sup>(33)</sup>





## ii. Bombas de expulsión activa

La *Pseudomonas aeruginosa* posee en su envoltura celular, sistema que acoplado al gradiente electroquímico de protones o con gasto de ATP, permite la expulsión al exterior de la célula de ciertos metabolitos y sustancias tóxicas. Las bombas de flujo se clasifican en 5 superfamilias, de acuerdo con su secuencia de aminoácidos, la fuente de energía y la especificidad del sustrato. En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* el mayor número de bombas se incluyen dentro de la familia RND (Resistance- Nodulation- Division). Los sistemas RND están compuestos por tres proteínas: una proteína con estructura de porina que se encuentra insertada en la membrana externa y que actúa como canal de expulsión, la bomba propiamente dicha constituida por un transportador situado en la membrana plasmática y una lipoproteína periplásmica que acopla ambos componentes. En el caso de la *P.aeruginosa* se han descrito 10 sistemas de RND como bombas de expulsión activa (Mex AB-OprM, Mex CD-OprJ, Mex EF-OprN, Mex XY-OprM, Mex JK-OprM/ OprH, mex GHI-OpmD, Mex VW-OprM, Mex PQ-OpmE, Mex MN-OprM y Tri ABC-OpmH). En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* solo la Mex AB-OprM se expresa constitutivamente y su sobreexpresión se asocia a resistencia a los carbapenems, especialmente meropenem así como betalactámicos solos o combinados a inhibidores de betalactamasas (IBL), fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, trimetoprim y sulfonamidas.<sup>(28)</sup>



### iii. Betalactamasas ampc cromosómica

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo del AB e impiden su actividad. Las  $\beta$ -lactamasas se caracterizan por su capacidad de inhibir determinados subgrupos de  $\beta$ -lactámicos, es por esto que algunas subclasificaciones las denominan, penicilinasas, cefalosporinasas o carbapenemasas, dependiendo de la familia de  $\beta$ -lactámicos que tenga mayor susceptibilidad a ser atacadas por la enzima. Así mismo, estas enzimas son susceptibles de ser inhibidas por los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como el clavulanato, el sulbactam y el tazobactam, aunque no todas son susceptibles ni responden de igual forma a esta inhibición.<sup>(33)</sup>

*P. aeruginosa* posee dos clases de  $\beta$ -lactamasas: Amp-C y las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Amp-C, está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios  $\beta$ -lactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia, depende del grado de represión de la Amp-C. El problema radica en que esta enzima, es inducida en cuestión de días, por tanto, antes del tratamiento, los  $\beta$ -lactámicos parecen servir, pero clínicamente el paciente no mejora y se descubre posteriormente la inducción completa de la enzima<sup>(33)</sup>

## B. MECANISMOS DE RESISTENCIA ADQUIRIDA:

Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles. La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transmisión de material genético extra cromosómico procedente de otras bacterias.<sup>(32)</sup>

En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.<sup>(31)</sup>

Por otro lado, los mecanismos de resistencia también pueden ser adquiridos, ya sea por mutación de genes o por transferencia horizontal de genes asociados a la resistencia a antibióticos.<sup>(35)</sup> En ambos casos este material genético puede ser transmitido a la descendencia.<sup>(33)</sup> La resistencia adquirida en *P. aeruginosa* se podría subdividir en:

- i. **Resistencia producida por mutaciones.** Estas alteraciones genéticas pueden afectar a las vías de regulación de los mecanismos de resistencia intrínsecos, produciendo un aumento de resistencia a varios niveles:
  - Disminución de las porinas OprD debido a cambios en el gen oprD, reduciendo así la permeabilidad de la membrana externa a antibióticos



carbapenémicos (imipenem, meropenem, etc.).

- Sobreproducción de bombas de eflujo, como la producida por la mutación en los genes reguladores de la expresión de MexAB-OprM, aumentando así la resistencia a carbapenemas. Este tipo de mutación puede ocurrir en otros genes reguladores de la síntesis de otros tipos de porinas, como la MexXY (que contribuye a la resistencia a cefalosporinas como la cefepima y a aminoglucósidos).<sup>(24)</sup>
- Sobreproducción de AmpC, por ejemplo debida a mutaciones que lleven a la inactivación de represores del gen que codifica para esta enzima (ampC). De esta forma se impide la acción de la mayor parte de los  $\beta$ -lactámicos (ticarcilina, piperacilina etc.), monobactamas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.<sup>(33)</sup>
- Mutaciones en los genes que codifican para la topoisomerasa II o DNA girasa (gyrA y gyrB) y/o la topoisomerasa IV (parC y parE) pueden conferir resistencia a fluoroquinolonas.<sup>(33)</sup>
- Mutaciones en los genes que codifican para PBPs (Penicillin binding proteins), como el el gen ftsI que codifica para PBP3. Por ejemplo, mutaciones en este gen son frecuentes durante el desarrollo de enfermedades crónicas en pacientes con fibrosis quística, ya que este gen hace frente a una gran presión mutacional.<sup>(24)</sup> Sin embargo, la aportación a la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos dependerá de la localización y del tipo de mutación producida, es decir, la contribución a este tipo de resistencia depende de si la alteración se encuentra en la zona del PBP3 al que se une el fármaco, a regiones cercanas, etc.<sup>(25)</sup>



- ii. Resistencia debida a transferencia horizontal de genes de resistencia codificados en plásmidos. La transmisión de material genético mediante conjugación puede dar lugar a mecanismos de resistencia a una gran variedad de antibióticos en función de los genes adquiridos:
- Genes que codifican para  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido ( $\beta$ -LEE), siendo capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactamas <sup>(33)</sup>.
  - Genes que codifican para carbapenemasas, confiriendo resistencia a carbapenemas, como el imipenem y el meropenem. Algunas de estas enzimas son las carbapenemasas de clase B (metalo- $\beta$ -lactamasas), siendo VIM e IMP las más frecuentes en *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. Por otro lado, las carbapenemasas de clase A como KPC, frecuentemente asociadas a Enterobacteriaceae, se están empezando a detectar en *P. aeruginosa* <sup>(36)</sup>.
  - Genes que codifican para 16 rRNA metilasas, enzimas modificadoras de la diana de los aminoglucosidos, de tal forma que estas cepas serían resistentes a todos los aminoglicósidos utilizados en la clínica. <sup>(37)</sup>
  - Gen *mcr-1*, asociado a resistencia a la colistina (polimixina E). Este gen codifica para la familia de enzimas tipo fosfoetanolamina transferasa, encargadas de la adición de fosfoetanolamina al lípido A (componente de la membrana celular).<sup>(38)</sup> Al alterar la diana de la colistina se está contribuyendo a la resistencia a este antibiótico.



### C. MECANISMO DE RESISTENCIA ADAPTATIVO:

Por último, existe un mecanismo de resistencia adaptativo, que hace que el efecto de los antimicrobianos se vea reducido en cepas que originalmente eran susceptibles a un antibiótico en concreto. Una de las causas de este fenómeno es la presencia de concentraciones subinhibitorias de antibióticos, que producen alteraciones en la expresión de genes y/o proteínas relacionados con los mecanismos de resistencia. <sup>(35)</sup> Al contrario que en el caso anterior, esta resistencia es reversible, por lo que tras la retirada de los antibióticos la bacteria volverá al fenotipo susceptible. <sup>(33)</sup> Un ejemplo es la capacidad de *P.aeruginosa* de adquirir y perder la resistencia a la colistina en presencia o ausencia de este fármaco, respectivamente. Los mecanismos por los que se produce varían en función de la cepa aislada, incluyendo la alteración de la estructura del lípido A en el lipopolisacárido (LPS) además de otras alteraciones genéticas más complejas en proteínas reguladoras. <sup>(33)</sup> Cabe destacar que se ha observado que la reversión al estado previo a la presencia de colistina varía en función de la cepa aislada y la mutación que posea, ya que por ejemplo la reversión de las mutaciones que conllevan sustituciones de aminoácidos no se produce tan rápido <sup>(35)</sup>

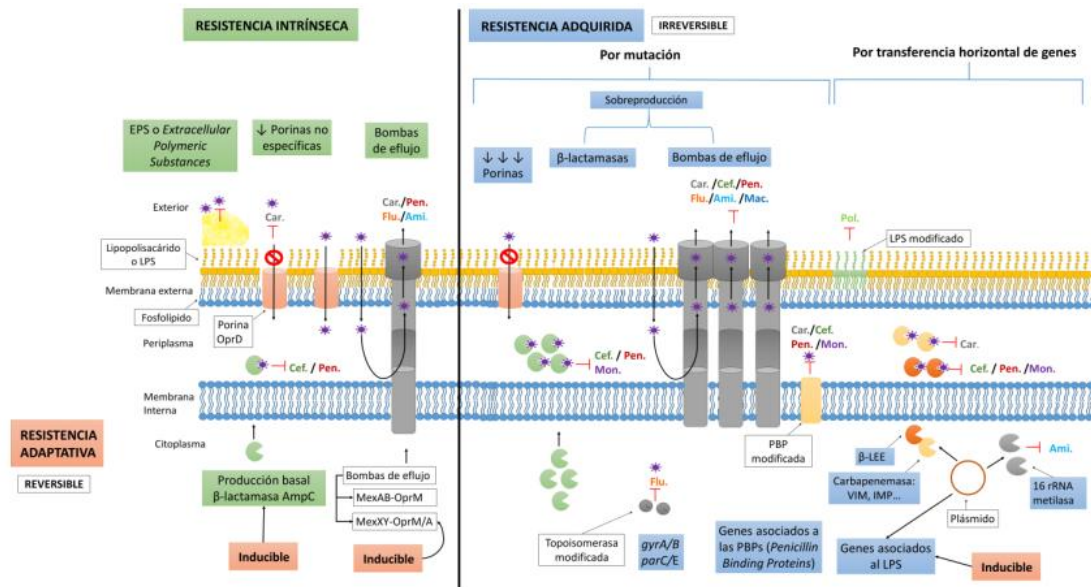


Figura 1: Mecanismos de resistencia antibiótica en *Pseudomonas aeruginosa*: Intrínseca, adquirida y adaptativa. Las abreviaturas utilizadas para los diferentes antibióticos antipseudomonas (representados con una estrella morada) son las siguientes: Car (Carbapenemas); Cef (Cefalosporinas); Pen (Penicilinas); Mon (Monobactamas); Ami (Aminoglucósidos); Flu (Fluoroquinolonas); Mac (Macrólidos) y Pol (Polimixinas). β-LEE, β-lactamasa de espectro extendido. Modificado del artículo “*Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence” de M. F. Moradali, S. Ghods y B. H. A. Rehm [14].

### 2.3.6. FACTORES DE RIESGO DE ADQUISICIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTENTE.

Existen lagunas e inconsistencias considerables en el conocimiento con respecto a los factores de riesgo asociados con la aparición de MDR *P. aeruginosa* en infecciones nosocomiales y HAI. La identificación de los factores de riesgo que predicen la adquisición de MDR *P. aeruginosa* o la identificación de subgrupos de pacientes con mayor riesgo de adquirir MDR *P. aeruginosa* en el hospital ayudará a proporcionar un tratamiento oportuno y adecuado. <sup>(39)</sup>

Se han identificado múltiples factores asociados con las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAMR) los que se podrían agrupar en cuatro grupos:



### **A. El paciente y sus comorbilidades**

Tales como la existencia de una enfermedad crónica de base, inmunodepresión como pacientes trasplantados y/o neoplasias, enfermedades pulmonares como las bronquiectasias, fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el paciente EPOC, existen estudios que comprueban la asociación entre colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación aguda de la enfermedad y la consecuente disminución de la función pulmonar. Desde el punto de vista de la patogénesis de la relación entre la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y la disminución de la función pulmonar se ha comprobado que el espacio bronquial en este tipo de paciente se comporta como un nicho ecológico ideal para la colonización bacteriana por microorganismos potencialmente patógenos, y entre estos uno de los más frecuentes la *Pseudomonas aeruginosa*. Una vez se produce la colonización, esta puede persistir a lo largo del tiempo convirtiéndose en una colonización crónica y generando una respuesta inflamatoria local inespecífica lo que lleva a un círculo vicioso. El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* con morfotipo mucoso es característico de la infección crónica tanto en los pacientes con EPOC, BQ o FQ. Cuando este tipo de *Pseudomonas aeruginosa* emerge presenta mayor tasa de mutación, menos movilidad y mayor propensión a generar bio-películas.<sup>(28)</sup>

### **B. Ambiente hospitalario**

La realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Tanto la ventilación mecánica invasiva como la no invasiva está relacionada con la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y neumonía nosocomial por





*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. La utilización de sonda nasogástrica y el sondaje vesical con el consecuente daño urotelial es uno de los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones urinarias por gérmenes resistentes. También relacionado con el ámbito hospitalario se encuentra el tiempo de estancia hospitalaria. Una estancia hospitalaria prolongada, está en relación con mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes. Ya sea por transmisión cruzada o por la selección de mutantes resistentes secundarias a la presión antibiótica. La transmisión cruzada puede producirse de persona a persona (mediante pacientes o personal sanitario) o a través del ambiente hospitalario. Inicialmente no estaba clara la importancia de la transmisión cruzada en los bacilos gramnegativos multiresistentes a diferencia de los grampositivos como el SAMR. En la actualidad existen múltiples estudios que evidencian la mono u oligoclonalidad de las cepas. Confirmando en algunos casos la coincidencia en el tiempo de pacientes colonizados o *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en muestras ambientales. Aunque existan casos relacionados con la “asistencia sanitaria” o directamente adquiridos en la comunidad. <sup>(28)</sup>

### **C. Uso de tratamiento antibiótico previo**

La utilización de tratamiento antibiótico previo es otro importante factor de riesgo independiente en la adquisición de microorganismos multiresistentes, en especial el uso previo de quinolonas, carbapenems y betalactámicos. <sup>(28)</sup>

En un estudio en el que se evaluó de forma específica los factores de riesgo asociados a la presencia de resistencia a carbapenemas en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en urocultivos, se demostró que el antecedente de



tratamiento previo con más de un antibiótico es el factor de riesgo independiente más relevante. Este hallazgo es concordante con los estudios publicados previamente, en los que el uso previo de antibioterapia supone el factor más comúnmente relacionado con el desarrollo de resistencia a carbapenemas.<sup>(21)</sup>

#### **D. Factores del agente infeccioso**

Y finalmente los factores de riesgo relacionados directamente con el agente infeccioso, mecanismos de resistencia, la susceptibilidad antibiótica varía no solo de un área geográfica a otra sino también en diferentes sectores del mismo hospital. Por todo esto, es fundamental conocer los factores de riesgos propios de cada centro, los mecanismos de resistencia implicados que determinarían el perfil de antibiograma predominante en cada uno de ellos, para de esa manera guiar al personal sanitario a tomar las medidas más eficaces individualizando las decisiones según las características epidemiológicas de cada hospital.<sup>(28)</sup>

### **2.3.7. FACTORES PROTECTORES EN LA ADQUISICIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTENTE**

#### **A. Factores propios del paciente**

En este estudio se propone que los factores protectores más relevantes son la inmunocompetencia de paciente y un óptimo estado nutricional

La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente importante y determinante de la respuesta inmune. Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones. Los alimentos en



general y particularmente los nutrientes ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento adecuado del sistema inmune. En ese sentido es lógico pensar que cualquier desequilibrio nutricional podrá afectar a la competencia del sistema inmune (40)

Para que esta reacción inmunológica se lleve a cabo con normalidad, se requiere un nivel adecuado de nutrientes en el organismo y una buena disponibilidad de los mismos, que se puede explicar por dos motivos:

- a) la necesidad de sintetizar nuevas moléculas durante el desarrollo de las respuestas inmunes (por ejemplo, los aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas de fase aguda)
- b) por su utilización en los fenómenos de división y diferenciación celular que se producen durante la expansión clonal que da lugar al ejército de células que atacan y eliminan el patógeno invasor. (41)

Podemos evaluar el estado nutricional de un individuo mediante un estudio antropométrico completo, una valoración dietética con la que nos hacemos una idea de los hábitos dietéticos e ingesta habitual de la persona, mediante parámetros bioquímicos como la albúmina o la prealbúmina, observaciones clínicas o mediante evaluaciones funcionales.

El número de leucocitos totales y la fórmula leucocitaria o determinación de los diferentes tipos de células blancas son los procedimientos más sencillos que permiten obtener una útil información de la función de la médula ósea. En general, un número elevado indica la presencia de una respuesta inmunológica por infección o por inflamación. Cuando el número es bajo, puede ser debido a un estado nutricional



deficitario.<sup>(40)</sup>

## B. Factores del ambiente hospitalario

*P. aeruginosa* se encuentra frecuentemente en el ambiente hospitalario, sobre todo en UCI, pero con medidas adecuadas no suponen una fuente importante de infección. Los nebulizadores de pacientes con infección crónica no son habitualmente portadores de *P. aeruginosa*, aunque los equipos contaminados pueden ser vehículos de infección cruzada. La transmisión suele ocurrir por contacto directo, gotas y fómites. *P. aeruginosa* no mucoide sobrevive 24h en superficies inanimadas y la mucoide 48h, incluso 8 días en el esputo sobre una superficie seca. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2m de distancia mínima entre pacientes y recomiendan la utilización de mascarillas, aunque su uso rutinario no se recoge en todas las guías.

Existen evidencias de infecciones cruzadas en campamentos, reuniones, consultas y hospitales, por lo que se recomiendan medidas preventivas. Es aconsejable monitorizar nuevas adquisiciones de *P. aeruginosa*, sobre todo las hipertransmisibles y multirresistentes. Se recomienda el genotipado de *P. aeruginosa* para documentar transmisiones e investigar fuentes de infección.<sup>(42)</sup>

Las recomendaciones que se realizan para prevenir la infección nosocomial en UCI son:

- i. **Higiene de manos.** A pesar de ser un concepto que viene del siglo XIX, su cumplimiento sigue siendo un reto en la actualidad. Ha sido el primer objetivo escogido por la Organización Mundial de la Salud en el lanzamiento de la alianza por la seguridad del paciente. El concepto «Cuidado limpio es cuidado seguro» es especialmente relevante en las UCI, ya que cada hora se tienen hasta



30 oportunidades para desinfectar las manos, lo que requiere un tiempo que compite con el de la asistencia. La incorporación de las soluciones alcohólicas ha permitido reducir el tiempo necesario para realizar la higiene y de ese modo acercarse a un grado de cumplimiento más aceptable que los observados con el lavado tradicional.

- ii. **Limpieza ambiental.** Fallos en la limpieza de las habitaciones se han asociado con la adquisición en UCI de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii* o enterococo resistente a vancomicina por lo que actualmente se pone un gran énfasis en la limpieza de superficies y objetos ambientales, sobre todo antes del ingreso de los pacientes.
- iii. **Aislamiento de contacto.** Indicado en pacientes infectados o colonizados por microorganismos resistentes. Las medidas incluyen distintas posibilidades, uso de precauciones de barrera (guantes, batas, mascarillas), habitaciones de aislamiento (individuales o no) o cohortización de la enfermería. Añadir métodos para la detección rápida de los pacientes que ingresan con riesgo de ser portadores, junto con el aislamiento preventivo, parece potenciar la reducción de la transmisión. El ejemplo más conocido es la política de search and destroy seguida en Holanda, que ha hecho desaparecer prácticamente el SARM de su medio.<sup>(43)</sup>

### C. Respuesta antibiótica

Los antibióticos activos se describen como factores protectores, mientras que los antibióticos inactivos ya se han identificado como factores de riesgo<sup>(44)</sup>



## 2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

**Infección por *Pseudomona aeruginosa multirresistente*:** Pacientes con Infección Intrahospitalaria o no y que tuvieron cultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (PAMR).

**Infecciones intrahospitalarias o nosocomiales:** Son procesos infecciosos transmisibles que se presentan después de las primeras 48 a 72 horas de hospitalización y que no estaban presentes ni en periodo de incubación en el momento de su admisión, ó que se manifiestan hasta 72 horas después del alta. <sup>(45)</sup>

**Factores de riesgo:** Un factor de riesgo es cualquier rasgo, características o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. <sup>(32)</sup>

**Patógenos:** Son agentes infecciosos que pueden provocar enfermedades a su huésped. Este término se emplea normalmente para describir microorganismos como los virus, bacterias y hongos, entre otros. <sup>(47)</sup>

**Multirresistencia:** Presencia de resistencia demostrada ante antibióticos de dos o más familias de antipseudomónicos. <sup>(28)</sup>



## 2.5. HIPÓTESIS

2.5.1.1. Los factores de riesgo asociados a la infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, son:

- Realización previa de procedimientos invasivos
- Antibioticoterapia antipseudomónica previa
- Estancia hospitalaria previa
- Rehospitalización

2.5.1.2. El área crítica con mayor frecuencia de infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, en los hospitales del MINSA, es el área de UCI Adultos.

2.5.1.3. El hospital del MINSA, con mayor cantidad de factores de riesgo, para la infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, en sus áreas críticas, es el Hospital Antonio Lorena.



## 2.6. VARIABLES

### 2.6.1. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Factores de riesgo asociados a infección *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, tales como: presencia de comorbilidades (procedimiento quirúrgico durante la hospitalización, neoplasia activa, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, postrado crónico, Antecedente de Múltiples cirugías, VIH, colagenopatía, tratamiento inmunosupresor), estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) al momento del aislamiento u ocho días antes del mismo, uso de dispositivos médicos al momento del aislamiento o 48 h antes (ventilación mecánica, sonda vesical, catéter venoso central, hemodiálisis, nutrición parenteral), uso de antimicrobianos antipseudomónicos por más de 48 h en los últimos 30 días y Rehospitalización (mayor 2 hospitalizaciones previas en el último año).

### 2.6.2. VARIABLE DEPENDIENTE:

Infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente: Pacientes con Infección Intrahospitalaria o no y que tuvieron cultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (PAMR).



**2.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
Edad	Cuantitativa ordinal	- Años
Presencia de Comorbilidad (si posee algún antecedente)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Diabetes (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Insuficiencia Renal Crónica con Terapia en Hemodiálisis (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
- VIH (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Neoplasia Activa (No recibe tratamiento, consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Rehospitalización: (mayor 2 hospitalizaciones previas en el último año).	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Estancia Hospitalaria en UCI (días totales de hospitalización al momento del aislamiento u 8 días previos)	Cuantitativa	Según cantidad
Cirugía durante su Hospitalización (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Multioperado (mayor de 2 cirugías en último año) (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Antibioticoterapia previa: uso de antimicrobianos antipseudomónicos por más de 48 h en los últimos 30 días. (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Ventilación mecánica. (Consignado por Historia	Cualitativo	- SI



Clínica)	nominal dicotómica	- NO
Catéter vesical. (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Catéter central. (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Nutrición parenteral. (Consignado por Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO
Infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente. (Consignado por Cultivo con Antibiograma e Historia Clínica)	Cualitativo nominal dicotómica	- SI - NO

## CAPÍTULO III

### MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

#### 3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, analítico de tipo casos y controles, retrospectivo, , donde los casos fueron Historias Clínicas de pacientes con cultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa* multirresistente (PAMR) y como controles a las Historias Clínicas de pacientes con cultivo positivo para *Pseudomona Aeruginosa* sensible (PAS).

#### 3.2 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La investigación se realizó con un enfoque cuantitativo de diseño no experimental retrospectivo, ya que su objetivo de este diseño es el análisis de datos de historias clínicas procedentes de pacientes hospitalizados en las áreas críticas de los Hospitales III de MINSA en Cusco durante los años 2017 a 2019.

#### 3.3 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio de casos y controles, analítico, retrospectivo, comparativo, con el objetivo de describir los factores de riesgo asociados a las infecciones por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente.

### 3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.4.1 POBLACIÓN

Historias clínicas de pacientes Hospitalizados en áreas críticas, con cultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa* atendidos en los Hospitales III MINSA de Cusco, durante el periodo de tiempo del 1 de enero del 2017 al 31 diciembre del año 2019.

#### 3.4.2 MUESTRA

##### TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra para el estudio fue obtenido con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$\alpha$ : probabilidad de cometer error tipo I

$\beta$ : probabilidad de cometer error tipo II

$Z$ : valor estándar de la distribución normal

$p_1$ : frecuencia de la exposición en los casos estimada en base a odds ratio

$p_2$ : frecuencia de exposición en los controles

$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}$                        $w$ : odds ratio asumido

$P = \frac{p_1 + p_2}{2}$

$n$ : tamaño de muestra

Utilizando los antecedentes, se probó el ORs de variables como factores de riesgo para Infección por *Pseudomona aeruginosa*, entre estos: Uso de betalactámicos OR: 4.55 (Cuesta, y otros, 2012), Ventilación mecánica OR: 5 (Cuesta, y otros, 2012). Se calcularon tamaños de muestra para cada uno de dichos ORs, por lo que con un intervalo del 95%, una proporción de casos 1:1, asumiendo una potencia de la prueba del 80% ( $\beta = 0.20$ ,  $Z_{\beta} = 0.842$ ), una proporción de expuestos en los controles de  $p_2 = 0.05$ , con un riesgo asumido de  $w = 5$  (OR = 5.0), se obtuvo:

$$P_2 = 0.05$$

$$P_1 = 0.21$$

$$P = 0.13$$

$$n = \frac{(1.96 \sqrt{2 \times 0.13 \times 0.87} + 0.842 \sqrt{0.21 \times 0.79 + 0.05 \times 0.95})^2}{(0.21 - 0.05)^2}$$

Casos: 58 historias clínicas

Controles: 58 historias clínicas

Por lo tanto, ante el cálculo de tamaño de muestra descrito, se dispuso a elegir equitativamente 58 historias en cada Hospital (29 casos y 29 controles en cada Hospital), haciendo una elección al azar de las historias clínicas teniendo en cuenta que cada historia clínica esté completa con los datos necesarios para la investigación. Los servicios de Áreas Críticas en ambos Hospitales estuvieron compuestos por:

1.- Hospital Regional del Cusco

- Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCI)



- Unidad de Cuidados Intermedios Adultos

- Unidad de Manejo de Quemados

2.- Hospital Antonio Lorena del Cusco

- Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCI)

- Trauma Shock

### **3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **3.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Se consideró "caso" a aquel paciente hospitalizado en el período de estudio con diagnóstico de infección por PAMR de acuerdo al perfil del antibiograma, el cual fue definido como resistencia a imipenem o resistencia a dos o más familias de antibacterianos. Se consideró "control" a aquel paciente con diagnóstico de infección por *P. aeruginosa* sensible.
- Para casos y controles: paciente de 18 a 90 años hospitalizados en los servicios de UCI y UCIN, con foco infeccioso causado por *Pseudomona aeruginosa* y registro de cultivo. Si existieron varias hospitalizaciones por paciente durante el periodo de estudio, se hizo elección al azar de un cultivo.

#### **3.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Para casos y controles. Pacientes de edad pediátrica, historias clínicas incompletas, Pacientes con Infecciones múltiples, Pacientes sin resultado de cultivos.



### 3.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recolección de datos que se utilizó fue la revisión de historias clínicas de los pacientes internados en los hospitales nivel III del MINSA de la ciudad del Cusco, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, para el caso de la evaluación, valoración y análisis de los factores asociados a los pacientes. El instrumento para la recolección de datos, constó de una ficha de seguimiento de *Pseudomona aeruginosa* multiresistente, el cual consiste en un listado de premisas, casillas para marcar y espacios en blanco, que fueron completadas por las investigadoras, con los datos que estén consignados en las historias clínicas incluidas en el estudio.

### 3.7 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

En cuanto a la validez del instrumento que usamos en este caso se tomó una ficha de recolección de datos, ya validada en un estudio anterior similar al nuestro, el cual fue validado y se aplicó el criterio de juicio de experto, es decir, fue sometido a evaluación por profesionales magísteres y doctores en Medicina Humana, además que también se consultó a varios doctores especialistas en el tema quienes verificaron la coherencia y cohesión del mencionado instrumento de investigación; así mismo se contó con todos los requisitos para la aplicación de dicho instrumento, así como el permiso respectivo de los Hospitales del MINSA, de la ciudad del CUSCO, de modo que se pueda cumplir estrictamente con el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Ciencias de la Salud, en base a ello se registró los datos obtenidos de las historias clínicas en la ficha de recolección de datos.



### 3.8 PROCESAMIENTO DE DATOS

Para el procesamiento de datos se solicitó la autorización correspondiente al Hospital Regional de Cusco y al Hospital Antonio Lorena del Cusco a través de la oficina de capacitación para proceder con la investigación, donde se seleccionaron las historias clínicas de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (58 para cada Hospital).

Cada historia clínica fue enumerada ascendentemente; para la tabulación, cuyos resultados asociados finales fueron descargados a una base de datos en el programa de Excel para su posterior agrupación también con el programa spss, análisis estadístico para identificar los factores de riesgo, haciéndose uso de la Prueba del Chi Cuadrado o la Prueba Exacta de Fisher según corresponda en el caso de variables independientes nominales, y la Prueba T Student para el caso de variables independientes numéricas con distribución normal. Un  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Concomitantemente se realizó el cálculo del Odd-Ratio o Razón de Desigualdad de cada factor de riesgo y además mediante modelos lineales generalizados, se obtuvo razones de prevalencia para evaluar qué factores de riesgo aumentan o disminuyen la frecuencia en el desarrollo de infección por *Pseudomona aeruginosa* Multirresistente.





**ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

**A.- ASIGNACION DE RECURSOS**

a. Recursos Humanos

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Asesor de tesis	01
Analista estadístico	01

Fuente: Propia; Elaborada por las Autoras de la Investigación

b. Recurso Materiales

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Impresión de plan de tesis	04
Hojas Blancas	100
Encuadernado	02
Folder	10
Perforador	01
Engrapador	01

Fuente: Propia; Elaborada por las Autoras de la Investigación



c. Recursos de Bienes

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>CANTIDAD</b>
Internet	01
Artículos científicos	05
Revistas científicas	01
Libros	04
Transporte (Particular)	20

Fuente: Propia; Elaborada por las Autoras de la Investigación

**B.- PRESUPUESTO**

	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	MONTO UNITARIO (S/.)	MONTO PARCIAL (S/.)	MONTO ACUMULADO (S/.)
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	Asesor de tesis	01	000.00	0500	<b>500.00</b>
	Analista estadístico	01	500.00	5200	
<b>RECURSOS MATERIALES</b>	Impresión de plan de tesis	03	10.00	30	<b>111.00</b>
	Hojas Blancas	100	0.20	20	
	Encuadernado	02	20.00	40	
	Folder	10	0.50	5	
	Perforador	01	8.00	8	
	Engrapador	01	8.00	8	
<b>RECURSOS DE BIENES</b>	Internet	80	1.00	80	<b>370.00</b>
	Artículos científicos	05	20.00	100	
	Revistas científicas	01	50.00	50	
	Libros	04	10.00	40	
	Transporte (Particular)	20	5.00	100.00	
<b>MONTO TOTAL</b>	<b>981.00</b>				



## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio y según el tamaño de muestra se identificaron 116 pacientes con aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*, 58 para cada Hospital. La edad promedio fue 73 años en el grupo de PAMR y el sexo femenino fue el predominante (51,72%), PAMR fue aislado con mayor frecuencia de muestras sanguíneas, seguido de secreciones respiratorias, y muestras de orina.

En el análisis bivariado los factores asociados al desarrollo de infección por PAMR que alcanzaron significancia estadística fueron: Re-hospitalización (OR 2,77- IC: 1.28-5.95; p: 0.008); estancia previa en Unidad de Cuidados Intensivos (OR 3,5- IC: 1,61-7,72; p: 0,001) el uso de antibióticos previo (OR 9,62- IC: 3,73-24,75; p: 0,0001), dentro de éstos, imipenen (OR 72,12- IC: 4,24-1225,61; p: 0,0031) y amikacina (OR 19,69- IC: 1,10-349,75; p: 0,005) . Dentro de las variables de procedimientos invasivos previos al aislamiento de PAMR con significancia estadística se encuentra la utilización de catéter venoso central (OR 11,88- IC: 4,72-29,85; p: 0,0001), ventilación mecánica (OR 13,89- IC: 5,47-35,23; p: 0,0001), uso de sonda vesical (OR 6,4- IC: 1,7-23,51; p: 0,002) y hemodiálisis (OR 7,60- IC: 2,08-27,67; p: 0,002) (Tabla N°01).

Una vez analizado los factores de Riesgo con mayor asociación para Infección por PAMR se obtuvo que estos factores son más frecuentes en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, y dentro de ellos, el uso de antibiotico previo el más frecuente (93,19%). (Tabla N°03).

El área crítica con mayor frecuencia de Infección por PAMR fue la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos en el Hospital Antonio Lorena del Cusco (82,75%). (Tabla N°4)

Utilizando modelos lineales generalizados y obteniendo razones de prevalencia, se encontró que aquellos pacientes que padecían de diabetes tenían 39% menos frecuencia de desarrollar infección por PAMR, el haber recibido antibióticos previo tenían 163% más frecuencia de desarrollar infección por PAMR, así como la hemodiálisis (38%), sonda vesical (53%) y ventilación mecánica (92%). Todas estas variables estuvieron ajustadas por la edad, presencia de comorbilidad, estancia previa en UCI, Rehospitalización y uso de catéter venoso central (TablaN°02)

**Tabla N°01: Análisis bivariado de factores de riesgo de Infección por P. aeruginosa multirresistente y P. aeruginosa sensible**

Factor de riesgo	PAMR(n=58)	PAS(n=58)	valor p	OR (95%IC)
Edad (media en años)	73,44	65,53	0,002	1 (1,01-1,09)
<b>Presencia comorbilidad</b>	53(91,38%)	41(60,69%)	0,0045	4,4 (1,49-12,9)
Cirugía previa	7(12,07%)	15(25,86%)	0,058	0,3 (0,14-1,05)
Colagenopatía	3(5,17%)	2(3,45%)	0,647	1,5 (0,24-9,49)
Diabetes	14(24,14%)	33(56,90%)	0,0003	0,2 (0,10-0,53)
Enfermedad Pulmonar	6(10,34%)	10(17,24%)	0,28	0,5 (0,18-1,63)
HIV	1(1,72%)	3(5,17%)	0,308	0,3 (0,03-3,18)
IRCTHD	8(13,79%)	10(17,24%)	0,608	0,7 (0,27-2,10)



Multioperado	1(1,72%)	3(5,17%)	0,30	0,3 (0,03-3,18)
Inmunosupresión	5(8,62%)	8(13,79%)	0,37	0,5 (0,18-1,92)
Postrado crónico	3(5,17%)	5(8,62%)	0,46	0,5 (0,13-2,54)
Neoplasia activa	5(8,62%)	4(6,90%)	0,72	1,2 (0,32-5,00)
Estancia en UCI	32(55,17%)	15(25,86%)	0,0013	3,5 (1,16-7,72)
Rehospitalización	41(70,69%)	27(46,55%)	0,008	2,7 (1,28-5,95)
<b>Antibióticos previos</b>	51(87,93%)	25(43,10%)	0,0001	9,6 (3,73-24,75)
Imipenem	22(37,93%)	0(0%)	0,0031	72,1 (4,24-1225,6)
Aztreonam	3(5,17%)	0(0%)	0,127	7,3 (0,37-146,1)
Ceftazidime	5(8,62%)	2 (3,45%)	0,242	2,6 (0,49-14,20)
Cefepime	4(6,90%)	0(0%)	0,067	9,6 (0,50-183,65)
Ciprofloxacina	10(17,24%)	6(10,34%)	0,28	1,8 (0,60-5,34)
Amikacina	8(13,79%)	0(0%)	0,005	19,6 (1,10-349,75)
Ceftriaxona	2(3,45%)	6(10,34%)	0,142	0,3 (0,05-1,60)
<b>Factores asociados</b>				
Hemodiálisis	17(29,31%)	3(5,17%)	0,0006	7,6 (2,08-27,67)
Nutrición parenteral	14(24,14%)	8(13,79%)	0,155	1,9 (0,76-5,18)
Catéter venoso central	39(78%)	16(34%)	0,00002	6,6 (2,45-18,47)
Traqueotomía	9(15,52%)	4(6,90%)	0,141	2,4 (0,71-8,56)
Sonda Vesical	15(25,86%)	3(5,17%)	0,002	6,4 (1,739-23,51)
Ventilación mecánica	40(68,97%)	8(13,79%)	0,0	13,8 (5,47-35,23)
Cirugía	4(6,90%)	2(3,45%)	0,40	2,0 (0,36-11,79)

**Tabla N°02: Modelo lineal Generalizado de Factores de Riesgo para Infección por PAMR**

Grupo	IRR	Robust Std. Err.	Z	P	IC 95%
<b>Edad</b>	1,01	0,01	1,13	0,258	0,99 - 1,03
<b>Comorbilidad</b>	0,88	0,37	-0,30	0,763	0,38 - 2,01
<b>Diabetes</b>	0,61	0,13	-2,31	0,021	0,04 - 0,92
<b>Estancia previa UCI</b>	0,79	0,13	-1,37	0,170	0,57 - 1,10
<b>Rehospitalización</b>	0,99	0,21	-0,04	0,964	0,65 - 1,50
<b>ATB previo</b>	2,63	0,95	2,66	0,008	1,29 - 5,37
<b>Hemodiálisis</b>	1,38	0,22	2,03	0,043	1,01 - 1,89
<b>Catéter venoso central</b>	1,39	0,33	1,40	0,161	0,87 - 2,22
<b>Sonda Vesical</b>	1,53	0,31	2,09	0,037	1,02 - 2,28
<b>Ventilación Mecánica</b>	1,92	0,45	2,76	0,006	1,20 - 3,05

**Tabla N°03: Factores de Riesgo más frecuentes para adquirir Infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente en Hospitales del MINSA.**

Factores de Riesgo con mayor asociación	Hospital Regional del Cusco (n=29)	Hospital Antonio Lorena (n=29)
<b>Estancia en UCI</b>	16 (55.17%)	16 (55.17%)
<b>Uso previo de Antibióticos</b>	24 (82.75%)	27 (93.19%)
<b>Imipenen</b>	9 (31,03%)	13 (44,82%)
<b>Amikacina</b>	3 (10.34%)	5 (17.24%)
<b>Aztreonam</b>	0 (0%)	3 (10,34%)
<b>Ceftazidima</b>	2 (6.89%)	3 (10.34,%)
<b>Cefepime</b>	0 (0)	4 (13,79%)
<b>Ciprofloxacino</b>	4(13,79%)	6 (20,68%)
<b>Ceftriaxona</b>	1(3,44%)	1 (3,44%)
<b>Uso de procedimientos Invasivos</b>		
<b>Catéter central</b>	18 (62,06%)	21 (72,41%)
<b>Sonda vesical</b>	8 (27,58%)	7(24,13%)
<b>Ventilador Mecánico</b>	20 (68,96%)	20 (68,96%)
<b>Hemodiálisis</b>	10 (34,48%)	7 (24,13%)

**Tabla N°04: Áreas Críticas de Hospitales III MINSA del Cusco con mayor frecuencia de factores de riesgo de Infección por *Pseudomona aeruginosa*.**

Área Crítica	Hospital Regional del Cusco (n=29)	Hospital Antonio Lorena (n=29)
Unidad de Cuidados Intensivos - Adultos	<b>19 (65,51%)</b>	<b>24 (82,75%)</b>
Unidad de Cuidados Intermedios – Adultos	<b>8 (27,58%)</b>	<b>0 (0)</b>
Trauma shock	<b>0 (0)</b>	<b>5 (17,24%)</b>
Área de Quemados	<b>2 (6,89%)</b>	<b>0 (0)</b>



## DISCUSION

La *Pseudomona aeruginosa* es una bacteria de gran virulencia y prevalencia en pacientes hospitalizados,<sup>(48)</sup> con una gran capacidad para producir resistencia y multirresistencia a antibióticos.<sup>(49)</sup> La distribución de multirresistencia por sexo y edad fue similar en ambos grupos y es congruente con los resultados publicados por estudios previos.<sup>(50)(51)(52)</sup>

Dentro de las comorbilidades de los pacientes no se encontró alguna que se asociara con una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con multirresistencia acordes con lo reportado en la literatura<sup>(52)</sup>

La utilización de Imipenen como factor de riesgo para la presencia de multirresistencia por *Pseudomonas* ha sido demostrada en estudios previos.<sup>(53)(54)(55)(56)</sup> En el presente estudio se evaluó el uso de varios grupos de antimicrobianos en el mes previo al aislamiento del microorganismo y sólo se encontró significancia estadística en el análisis bivariado, con el uso de imipenen y amikacina.<sup>(50)(57)</sup>

Otro estudio que imipenen es el único antibiótico asociado como factor de riesgo para PAMR.<sup>(58)</sup> Esto es debido probablemente a que este antimicrobiano tiene un impacto en la microbiota normal de los pacientes, predisponiendo para la adquisición de nuevas cepas o aumentando la expresión de microorganismos resistentes ya albergados por los mismos.

Aun encontrándose dichos resultados sabemos que el uso de antibioticos previos como factor de riesgo es una piedra angular ya que existen autores que afirman que también es esencial conocer primero el nivel de colonización de un individuo para el diseño de



estrategias específicas y eficaces de control sobre todo de una posible transmisión cruzada. Este paciente colonizado actuaría como reservorio para la transmisión paciente-paciente o personal sanitario-paciente. Cabe destacar que la relación de la búsqueda activa de colonizados en ambos hospitales, no se realiza en forma estandarizada. Muchos son los estudios que hablan del papel que juega el uso previo de antibióticos como factor de riesgo de multiresistencia pero siempre realizados en diferentes escenarios, con diferentes diseños y la cuantificación del efecto de forma variable<sup>(66)</sup>

La identificación de estancia actual y previa en UCI como un factor de Riesgo no ha sido inesperada. Este factor ha sido identificado como un factor de riesgo en estudios previos de organismos resistentes a antibióticos,<sup>(59)</sup> pero también cabe mencionar que si hubo cierta variación del área crítica en el que se presentó siendo en este estudio el servicio de uci a diferenciaa de otros trabajos poniendo en primer lugar al servicio de medicina interna durante la estancia actual.<sup>(5)</sup>

La presencia de dispositivos invasores como catéter venoso central, ventilación mecánica, sondas urinarias, han sido una constante dentro de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infecciones por bacterias multirresistente, no sólo por *Pseudomona aeruginosa*, sino también por *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*,<sup>(61)</sup> adicionalmente a lo mencionado el presente estudio encontró a la Hemodiálisis como otro factor de riesgo para infección por PAMR.



## CONCLUSIONES

Se llegó a la conclusión de que la estancia previa en UCI es considerada como un factor de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente que estarían relacionada a los procedimientos invasivos que se realizan en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Los procedimientos invasivos relacionados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* son: Uso de catéter venoso central, sonda vesical, ventilación mecánica y hemodiálisis.

El uso previo de antibióticos, tales como el Imipenen y amikacina está relacionado con la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

El área más crítica donde se presentó la infección por pseudomonas aeruginosa es el servicio de uci adultos en ambos hospitales.

El Hospital Antonio Lorena posee con mayor frecuencia los factores de riesgo para Infección por *Pseudomonas aeruginosa* a comparación del Hospital Regional del Cusco.

La asociación descrita entre el uso de antimicrobianos y la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, refuerza la importancia que tiene la implementación de políticas hospitalarias encaminadas al control del uso de antimicrobianos, que buscan disminuir la incidencia de infecciones por este tipo de bacteria.



## RECOMENDACIONES

### Ministerio de Salud

1. A las autoridades de salud de cada ciudad, brindar charlas de sensibilización a las personas sobre el uso de antibióticos.
2. Enfocarse en un adecuado abastecimiento de todo el equipamiento necesario de bioseguridad para todo el personal de salud que labora en los diferentes centros de salud de todo el país para de esta manera evitar infecciones nosocomiales
3. Instauración de nuevos protocolos para el desuso de fármacos que ya mostraron multiresistencia e instauración de nuevos fármacos que están mostrando efectividad contra la Pseudomona Aeruginosa
4. Tomar medidas de despistaje, mediante el tamizaje de dicho germen para evitar la transmisión cruzada a pacientes con factores de riesgo, e incrementar su mortalidad por la Pseudomona Aeruginosa

### Gobiernos Municipales

1. Brindar el apoyo económico suficiente para una adecuada infraestructura de los diferentes centros de salud así como las áreas de cuidados que cuenten con todo los materiales adecuados para un adecuado manejo del paciente.
2. Inversión en realización de investigaciones en cuanto a la multiresistencia local, ya que es vio que es dependiente de cada área geográfica, en tal caso centrándose en nuestros resultados basados en la resistencia a Amikacina.
3. Contratar más personal de salud que sea especialista en aérea de cuidados críticos para tener mayor control y manejo sobre los pacientes.



### **Al Hospital Regional del Cusco**

1. Se recomienda la implementación de historias clínicas electrónicas o asociados a un sistema de datos para evitar que se pierda información del paciente y de esta manera se llegara a un mayor manejo clínico y terapéutico.
2. Se recomienda capacitaciones continuas a todo el personal de salud basados en un adecuado y estricto manejo de medidas de bioseguridad e higiene.
3. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, se recomienda el uso racional de antibióticos, evitando el uso indiscriminado de carbapenémicos y adoptar políticas para el adecuado manejo y cuidado de dispositivos invasivos.

### **Al Hospital Antonio Lorena del Cusco**

1. Se recomienda la implementación de historias clínicas electrónicas o asociados a un sistema de datos para evitar que se pierda información del paciente y de esta manera se llegara a un mayor manejo clínico y terapéutico.
2. Se recomienda capacitaciones continuas a todo el personal de salud basados en un adecuado y estricto manejo de medidas de bioseguridad e higiene.
3. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, se recomienda el uso racional de antibióticos, evitando el uso indiscriminado de carbapenémicos y adoptar políticas para el adecuado manejo y cuidado de dispositivos invasivos.
4. Se recomienda equipar al hospital con un abastecimiento adecuado de fármacos así mismo con una infraestructura adecuado para hacer un adecuado manejo terapéutico en el proceso de recuperación y rehabilitación del paciente.



**A los estudiantes de la escuela profesional de Medicina Humana**

1. Se deben realizar más trabajos de investigación acerca de la resistencia individual del fármaco denominado Amikacina de forma individual para evaluar la resistencia a la Pseudomona Aeruginosa multiresistente.
2. Se recomienda hacer estudios enfocados en los diversos factores asociados a Pseudomona Aeruginosa en áreas de hospitalización para tener un mayor control de este patógeno.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Paz Zarza V, Mordani S, Martinez A, Alvarez Dyc. Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Revista Chilena de Infectología. 2019 Abril; 36(2).
2. Pulido S. La mortalidad por bacterias Gram negativas supera los 4.500 pacientes. OMS. 2019.
3. Salcedo J. Seis pacientes muertos en Cusco por bacteria. La Republica. 2019 Julio.
4. La Republica. Cusco: piden declarar emergencia en hospitales de la región ante casos de Pseudomonas aeruginosa. La Republica. 2019 Julio.
5. Callejas A. Impacto de la bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores pronósticos. Tesis Doctoral España: Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Medicina; 2016. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/676795/callejas\\_diaz\\_alejandro.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/676795/callejas_diaz_alejandro.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. Hernández A, Yagüe G, García E, Simón M, Moreno L, Canteras M, et al. Infecciones nosocomiales por Pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter. 2018 April; 31(2).
7. Raman G, Esther A, Jeffrey C, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis. Pub Med. 2018 julio; 7(79). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032536/>
8. Rodriguez C, Fernandez J, Martinez M, Alvarez M, Moran N, Garcia A, et al.



- Pseudomonas aeruginosa* nosocomial meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: Therapeutic approach and review of the literature. Elsevier. 2020 Febrero; 38(2).
9. Luo X, Gong Y, Zhang C, Liu M, Shi Y, Peng Y, et al. Analysis of distribution and drug resistance of pathogens isolated from 159 patients with catheter-related bloodstream infection in burn intensive care unit. Pub Med. 2020 enero; 36(1).
  10. Tan G y cols. Risk factors and antimicrobial resistance profiles of *Pseudomonas putida* infection in Central China, 2010-2017. Pub Med. 2019 Noviembre; 98(44). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6946569/>
  11. Valderrama S, González M, Caro M, Ardila N, Ariza B, Gil F, et al. Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. biomedica revista del instituto nacional de salud. 2016 Abril; 36(1).
  12. Gonzalez E. Resistencia a antibióticos, factores de virulencia y genotipado de *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales públicos del noreste de México. Pub Med. 2019 Mayo; 13(5).
  13. Ribeiro A, Crozatti M, Silva A, Macedo R, Machado A, Silva A. *Pseudomonas aeruginosa* en la UCI: prevalencia, perfil de resistencia y consumo de antimicrobianos. revista de la sociedad Brasileña de Medicina. 2019 diciembre; 53(3).
  14. Maria P. Factores asociados a la multirresistencia por *pseudomonas aeruginosa* en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional III-1 Chimbote 2018. Tesis. Chimbote: Universidad Privada Antenor Orrego, chimbote ; 2019.
  15. Rebeca S. Frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos aisladas de pacientes de Hospital Regional Cayetano Heredia Piura, Perú. Tesis de





- Grado. Piura: Universidad Nacional de Piura, Piura; 2019.
16. Luján D,-Roca1, Jimmy O. Ibarra & Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. *Rev Biomed* 2008; 19:156-160.
  17. Ramirez S. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en la Clínica Good Hope durante el periodo 2016 – 2018. Tesis de Licenciatura. Lima: Universidad de la Union, Lima; 2019.
  18. Orellana L. Mortalidad por bacteremia causada por *pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en un hospital de Lima-Perú, 2010-2017. Tesis de licenciatura. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima; 2018.
  19. Salcedo JV. La Republica. [Online].; 2019 [cited 2020 febrero 15. Available from: <https://larepublica.pe/sociedad/2019/07/12/seis-pacientes-muertos-en-cusco-por-bacteria/>.
  20. Lister P, Wolter D, Hanson N. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009 Octubre; 22(4).Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822890>
  21. Álvarez J, Lamas J, Gonzáles I, Fernández M, Arca A, Bermúdez J, et al. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. *Revista Española de Quimioterapia*. 2017; 30(3).Disponible en <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/3/alvarez25apr2017.pdf>
  22. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica*. séptima ed.: Elsevier; 2013.
  23. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015 Diciembre; 33(10).



24. G. Cabot et al., “Deciphering the Resistome of the Widespread *Pseudomonas*,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, no. 12, pp. 7415–7423, 2016.
25. C. López-Causapé et al., “Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* mutational resistome in an international Cystic Fibrosis clone,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–15, 2017.
26. N. P. Potron A, Poirel L, “Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology,” 2015.
27. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2014 Octubre; 3(32).
28. Montero M. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina; 2012.
29. C. Torres Manriquere, “La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming,” pp. 1–48, 2012.
30. A. Oliver and L. Carla, “Insights into the evolution of the mutational resistome of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis,” *Future Microbiol.*, pp. 10–13, 2017
31. J. Alós, “Resistencia bacteriana a los antibióticos : una crisis global Antibiotic resistance : A global crisis,” *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 10, pp. 692–699, 2015.
32. Días L. Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2003 Enero-Marzo; 8(1).
33. Gómez Álvarez c , Leal Castro A, Pérez de Gonzalez M , Y Navarrete Jiménez I.



- Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiéndolo a un peligroso enemigo, *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2005 Vol. 53 No. 1.
34. C. W. Hall and T.-F. Mah, “Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria,” *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 41, no. 3, pp. 276–301, 2017.
35. J. Y. Lee, Y. K. Park, E. S. Chung, I. Y. Na, and K. S. Ko, “Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. May, pp. 1–12, 2016.
36. J. M. Vanegas et al., “Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 52, no. 11, pp. 3978–3986, 2014
37. N. P. Potron A, Poirel L, “Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology,” 2015
38. J. A. Al-Tawfiq, R. Laxminarayan, and M. Mendelson, “How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals?,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 54, pp. 77–84, 2017.
39. 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. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018 Julio; 7(79).
40. Nova E, Montero A, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. Madrid: Instituto del Frío, Departamento Metabolismo y Nutrición.



41. Segurola H, Cárdenas G, Burgos R. Nutrientes e inmunidad. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2016; 10(1).
42. Rafael C, Máiz L, Escribano A, Olveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*. 2015 Marzo; 51(3).
43. Palomar A, Rodríguez P, Nieto M, Sancho S. Prevención de la infección nosocomial en pacientes críticos. *Medicina Intensiva*. 2010 Noviembre; 34(8).
44. Hoang S, Georget A, Asselineau J, Venier A, Leroyer C, Rogues A, et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *Plos One*. 2018 Marzo; 13(3).
45. Salazar V. Infecciones intrahospitalarias. *Revista de la sociedad Boliviana de Pediatría*. 2012; 51(3).
46. Abáigar L. CRIMIPEDIA. [Online].; 2017 [cited 2020 Febrero 15. Available from: <http://crimina.es/>.
47. European Society of Neurogastroenterology & Motility. Gut Microbiota for Health. [Online].; 2015 [cited 2020 Febrero 15. Available from: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/agente-patogeno>.
48. Driscoll, I. J., Brody, S., & Kollef, M. (2007). The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas Aeruginosa* Infection. *Drugs*, 351-368
49. Bonomo, R., & Szabo, D. (2006). Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *CID*, S49-56.
50. Aloush, V., Navon Venezia, S., & Igra, S. (2006). Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrobial Agents and*



- Chemotherapy, 43-48.
51. Flamm, R., Weaver, M., & Thornsberry, C. (2004). Factors Associated with Relative Rates of Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Tested in Clinical Laboratories in the United States from 1999 to 2002. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2431–2436.
  52. Marschall, J., Agniel, D., & Fraser, V. (2008). Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1376–1383.
  53. Aranha, S., Nucci, M., & Marcia, P. (2005). Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing SPM Metallo-beta-Lactamase. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 3663-3667.
  54. Nicolau, C., & Oliver, A. (2010). Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 19-28.
  55. Onguru, P., Erbay, A., & Bodur, H. (2008). Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors for Nosocomial Infections. *J Korean Med Sci*, 982-7.
  56. Tama, V., Changa, K., & LaRocco, M. (2007). Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas*
  57. Fortaleza, C. M., Freire, M. P., Filho, D., & Carvalho, M. (2006). Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. *Control Hosp Epidemiol*, 901-6
  58. Carmeli, Y., Troillet, N., Eliopoulos, G., & Samore, M. (1999). Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 1379-83.
  59. Gomez, C., Leal, A., & Perez, M. (2005). Mecanismos de resistencia en *pseudomonas*



- aeruginosa: Entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Uni Nal De Col*, 27-34.
60. Gonçalves, D., Lima, A., Leão, L., Filho, J., Pimenta, F., & Vieira, J. (2009). Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* , 411-4.
61. Dent, L. L., Marshall, D. R., Pratap, S., & Hulette, R. B. (2010). resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infect Dis* , 196.
62. Cobo, F., Bermúdez, P., & Manchado, P. (2003). Situación actual de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* , 450-2.
63. Cuesta, D., Vallejo, M., Guerra, K., Cárdenas, J., Hoyos, C., Loaiza, E., & Villegas, M. (julio-diciembre de 2012). Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: estudio de casos y controles. *Medicina UPB*, 31(2), 135-142
64. PO REN, H., LEE JENE, T., PAN CHYR, Y., YU CHI, C., SHEN WU, H., & KWEN TAY, L. (May de 1998). Persistence of a Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clone in an Intensive Care Burn Unit. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 36(5), 1347–1351.
65. Rivera Jacinto, M., Rodríguez Ulloa, C., & Huayán Dávila, G. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* productora de betalactamasa clásica y de espectro extendido en Reservorios de un servicio de Neonatología. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*, 250-52.
66. Montero M. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Medicina; 2012.
67. Hernández A, Yagüe G, Vázquez A, Simón M, Parrado L, Canteras M & Joaquín Gómez. Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente



incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter. 2018 Apr; 31(2): 123–130.

68. Canaza Castillo, y Sharmeli Lizbeth. Elaboración del mapa microbiológico del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), Essalud – Cusco durante el periodo octubre 2016 – octubre 2017. CUSCO, PERÚ- 2018. Obtenido en <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/3302>

69. Usca Farfan, Fany. Perfil clínico epidemiológico de la neumonía nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2012 – 2016. CUSCO, PERÚ- 2018. Obtenido en <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/4886>



**ANEXOS**



ANEXO N.º 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p><b><u>PROBLEMA GENERAL</u></b></p> <p>□ ¿Cuáles son los factores asociados a la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente derivada de la atención en áreas críticas en los hospitales del MINSA, Cusco 2017-2019?</p>	<p><b><u>OBJETIVO GENERAL</u></b></p> <p>□ Determinar los factores asociados a la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, Cusco, 2017-2019.</p>	<p><b><u>VARIABLES: INDEPENDIENT</u></b></p> <p><b>E</b></p> <p>□ Factores de riesgo asociados a Infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente</p> <p><b>VARIABLE DEPENDIENTE</b></p> <p>□ Infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente</p>	<p><b>TIPO DE INVESTIGACIÓN</b></p> <p>Analítico observacional de casos y controles, retrospectivo.</p> <p><b>ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN</b></p> <p>Enfoque cuantitativo de diseño no experimental de corte retrospectivo</p> <p><b>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN</b></p> <p>La investigación es de diseño caso control.</p> <p><b>POBLACIÓN:</b></p> <p>Historias clínicas de pacientes Hospitalizados en áreas críticas, con cultivo positivo para <i>Pseudomona aeruginosa</i> atendidos en los Hospitales III MINSA de Cusco, durante el periodo de tiempo del 1 de</p>

<b><u>PROBLEMAS</u></b>	<b><u>OBJETIVOS</u></b>		enero del 2017 al 31 diciembre del
<b><u>ESPECÍFICOS</u></b>	<b><u>ESPECIFICOS</u></b>		año 2019.
<p>1. ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes asociados a la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019?</p>	<p>1. Determinar los factores de riesgo más importantes asociados a la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en las áreas críticas de los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019.</p>		<p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b></p> <p>Se consideró "caso" a aquel paciente hospitalizado en el período de estudio con diagnóstico de infección por PAMR de acuerdo al perfil del antibiograma, el cual fue definido como resistencia a imipenen o resistencia a dos o más familias de antibacterianos. Se consideró "control" a aquel paciente con diagnóstico de infección por <i>P. aeruginosa</i> sensible.</p> <p>Para casos y controles: paciente de 18 a 90 años hospitalizados en los servicios de Medicina, Cirugía, UCI y UCIN, con foco infeccioso causado por <i>Pseudomona aeruginosa</i> y registro de cultivo. Si existieron varias hospitalizaciones por paciente durante el periodo de estudio, se hizo elección al azar de un cultivo.</p>
<p>2. ¿Cuál es el área crítica con mayor frecuencia de infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i></p>	<p>2. Identificar el área crítica con mayor frecuencia de infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en</p>		<p><b>CRITERIOS DE EXCLUSION:</b></p> <p>Para casos y controles. Pacientes de edad pediátrica, historias clínicas incompletas, Pacientes con Infecciones múltiples, Pacientes sin resultado de cultivos.</p>



<p>multirresistente, en los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019?</p> <p>3. ¿Cuál es el hospital del MINSA con mayor cantidad de factores de riesgo para la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en la ciudad del Cusco entre los años 2017-2019?</p>	<p>los hospitales del MINSA, en la ciudad del Cusco, entre los años 2017-2019.</p> <p>3. Determinar el hospital del MINSA con mayor cantidad de factores de riesgo para la infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multirresistente, en la ciudad del Cusco entre los años 2017-2019</p>		<p style="text-align: center;"><b>MUESTRA</b></p> <p>Cálculo de tamaño de Muestra: 58 casos y 58 controles.</p> <p style="text-align: center;"><b>TECNICA</b></p> <p>Se realizó recolección de datos de las HCL de pacientes que estén dentro de la muestra del estudio.</p> <p style="text-align: center;"><b>INSTRUMENTO</b></p> <p>Ficha de recolección de datos</p> <p style="text-align: center;"><b>PROCESAMIENTO DE DATOS</b></p> <p>La información fue procesada haciendo uso de una base de datos computarizada diseñada en el programa SPSS 19.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pruebas de chi cuadrado</b></li> <li>- <b>Prueba exacta de Fisher</b></li> <li>- <b>Modelos lineales generalizados</b></li> </ul>
---	---	--	---



**ANEXO N° 2:**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**SEGUIMIENTO DE PSEUDOMONA AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE**

**APELLIDOS Y NOMBRES:**

**EDAD:**

**SEXO:**

**FECHA**

**INGRESO HOSPITAL:**

**SERVICIO Y FECHA INGRESO:**

**NRO. HOSPITALIZACIONES PREVIAS ÚLTIMO AÑO:**

**COMORBILIDADES:**

Neoplasia activa

Postrado Crónico

VIH

Diabetes mellitus

Tratamiento inmunosupresor

EPOC

IRCTHD

Multioperado

Colagenopatía

Cirugía previa

**FACTORES ASOCIADOS:**

Hemodiálisis

Estancia previa UCI

Sonda vesical

Nutrición parenteral

Ventilación mecánica

Traqueotomía

Cirugía durante hospitalización  Catéter venoso central

**INFECCION**

PAMR

PAS



**TIPO DE MUESTRA:**

**ANTIBIÓTICOS PREVIOS RECIBIDOS**

- Imipenen                       Ceftazidima  
 Cefepime                       Amikacina  
 Aztreonam                       Ciprofloxacino