

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el
Título de Especialista en Medicina Intensiva

Modalidad: Residencia Médico

Factores asociados a la Multirresistencia por Pseudomonas aeruginosa en pacientes
de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional III-1 Chimbote 2018

AUTOR

MC. María Martha del Rocío Parvina Archiño

ASESOR:

Dr. Julio César Albinez Pérez

CO ASESOR:

Dra. Martha Archiño Huerta

Trujillo-Perú

2018

A. Presentación general:

1. Título del proyecto:

Factores asociados a la Multirresistencia por Pseudomonas aeruginosa en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional III-1 Chimbote 2018

2. Personal Investigador:

- Autor: MC María Martha del Rocio Parvina Archiño
- Facultad: Medicina Humana.
- Escuela profesional: Medicina Humana
- DNI: 18011623
- Celular: 947591371

3. Área de investigación:

Aplicada

4. Línea de Investigación:

Libre

5. Institución donde se desarrollará el proyecto:

Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote Nivel III-1, en la Unidad de Cuidados Intensivos.

6. Resumen del Proyecto:

Pseudomonas aeruginosa es un microorganismo que presenta resistencia intrínseca a varios grupos de antimicrobianos, por ello se propondrá determinar los factores asociados a la Multirresistencia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de una Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote, 2018. El estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles, analizará historias clínicas de pacientes con factores asociados a la Multirresistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, para ello se seleccionará dos grupos; uno con Cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y otro grupo sin este diagnóstico. Los datos se analizarán en el Programa SPSS 24, tablas de contingencia de doble entrada se utilizará para medir la asociación de los factores de estudio.

Se utilizará 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 a la multirresistencia de *Pseudomona aeruginosa* serán: 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.

Utilizando modelos lineales generalizados y obteniendo razones de prevalencia, se buscarán pacientes con comorbilidad propensos a desarrollar factores asociados a la multirresistencia por *Pseudomonas aeruginosa*.

En conclusión, en la población estudiada, 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.

7. Fecha de Inicio y Término

Fecha de inicio: 01/01/2018

Fecha de término: 31/12/2018

B. Detalles del proyecto:

B.1. Orientación del proyecto: Aplicada.

B.2. Descripción del proyecto

1. Planteamiento del problema:

Pseudomonas aeruginosa multiresistente (PARMS) corresponde a un grupo de microorganismos problemáticos de gran importancia en el contexto epidemiológico actual debido a la emergencia de resistencia a los antibióticos, lo que representa una amenaza para la salud pública mundial ^(2,3,4) tienen en común la gravedad de infecciones y dificultades terapéuticas, complicando el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes críticos, siendo PARMS en la actualidad, uno de los microorganismos de mayor impacto en las infecciones hospitalarias y la causa más frecuente de infecciones asociadas en pacientes inmunodeprimidos, granquemados, pacientes con fibrosis quística y pacientes críticos en las de unidades de cuidados intensivos (UCI)⁽¹⁾

Fácilmente adquiere mecanismos de resistencia a los antibióticos, debido a la impermeabilidad de su membrana celular, mecanismos enzimáticos y mutacionales de resistencia bacteriana; que se presentan en forma simultánea y da como resultado fenotipos multirresistentes. ^(5,6)

La presencia de PARMS reduce el número de opciones de tratamiento, triplicando la mortalidad y duplicando la estancia hospitalaria en UCI. ⁽⁷⁾

El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) demuestra que las tasas de resistencia entre las bacterias aisladas de pacientes usuarios de UCI son más altas comparadas con los pacientes que no son usuarios de UCI y las tasas de resistencia reportadas por el NNIS demuestran un rápido incremento sobre la pasada década. ⁽⁸⁾

Existen factores de riesgo descritos asociados con la adquisición de PARMS, como el uso de procedimientos con dispositivos invasivos en la UCI adultos en países desarrollados, siendo las tasas acumuladas de infecciones relacionadas con el uso de ventilación mecánica de 7.9, catéteres centrales 3.5 y catéteres urinarios 4.1 por 1.000 días dispositivo⁽⁹⁾, relacionándose a una mortalidad por PARMS de 30-75% con un alto porcentaje de pacientes con apoyo ventilatorio.⁽¹⁰⁾ En relación a las

Infecciones intravasculares en pacientes hospitalizados en la UCI, la tasa de incidencia media fue de 3,3 casos por 1000 días paciente, de las cuales el 43,3% de los casos estuvo relacionada con uso de catéter central. ⁽¹¹⁾

Reportes del CDC indicaron que en el 2011 en la UCI adultos, las tasas de incidencia de las infecciones relacionadas con el uso de ventilación mecánica fueron de 1.1, catéteres centrales de 0.9 y catéteres urinarios de 1.2 por 1.000 días de uso, respectivamente ⁽¹²⁾.

La estancia previa en UCI es considerada un factor de riesgo para infección por PARMS y está relacionada a la vulnerabilidad del paciente para adquirir infecciones por inmunosupresión y estar sometidos a mecanismos invasivos. ^(13,14) En muchos estudios la adquisición sobrepasa de veinte días, con un rango entre ventitrés y veintinueve días después de la admisión. ⁽¹⁴⁾

El tratamiento previo de antibióticos se considera una condición prioritaria para la adquisición de PARMS en UCI y el posterior desarrollo de infección ⁽¹⁵⁾ Los antibióticos contra *Pseudomonas aeruginosa* promoverían la adquisición de cualquier cepa resistente ^(16,17). En un estudio llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos, más del 60% de las cepas acabaron siendo resistentes a los diferentes antibióticos antipseudomónicos que fueron sensibles en el momento del ingreso o se adquirieron durante su estancia ⁽¹⁸⁾. Por otro lado, en otro trabajo en la UCI solo el 15% de las cepas adquiridas cambiaron su patrón de susceptibilidad pasando de no ser multirresistentes a serlo ⁽¹⁹⁾. Johnson, et al., determinaron que la colonización de *Pseudomonas aeruginosa* sensible a múltiples fármacos (PAS), se transforma en PARMS por la presión del uso de antimicrobianos en la UCI en el 19 % de los casos. ⁽²⁰⁾

La resistencia bacteriana de PARMS globalmente ha llevado a que se realicen grandes esfuerzos encaminados a la instauración de programas estrictos de control y vigilancia de infecciones, enfocados en disminuir la diseminación de este microorganismo cuya epidemiología es compleja y hay pocos estudios que permiten comprenderla.

En Chimbote no existen estudios publicados sobre factores asociados a multirresistencia por *pseudomonas aeruginosa*, y a nivel mundial son pocos los estudios publicados al respecto, lo cual resalta la necesidad de estudiar sobre este aspecto.

Problema:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la Multirresistencia de Pseudomonas aeruginosa en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote, durante el año 2018?

2. Antecedentes del problema

Montero M, en su tesis “Pseudomonas aeruginosa multirresistente. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos”, en España (Barcelona), presenta un estudio de tipo epidemiológico de doble casos control, donde se evaluaron los potenciales factores de riesgo relacionados con la adquisición de PARMS en pacientes hospitalizados desde el 1 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2006 en un Hospital Universitario. Encontró 345 casos de PARMS (22%) y Pseudomona aeruginosa sensible (PAS) 532 controles (34%). Entre los factores de riesgo encontrados, tenemos estancia previa en UCI: 83 casos (24,35%)/77 controles (14,8%), antibióticos antipseudomónicos previamente usados: 209 casos (60,6%)/ 60 controles (11,3%), procedimientos invasivos: Uso de ventilación mecánica: 69 casos (20%)/52 controles (9.8%).⁽²¹⁾

Lopez L, realizó un estudio “Factores de riesgo asociados a la presentación de Pseudomona Multirresistente”, tipo casos-control con recolección retrospectiva de los datos, se seleccionaron a todos los pacientes con cultivos positivos a Pseudomona aeruginosa obtenidos de la base de datos del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período de febrero del 2000 a marzo del 2002 .A este grupo de pacientes se dividió en dos subgrupos: Pacientes con cultivos positivos a Pseudomona aeruginosa multirresistente(PARMS) y pacientes con cultivos positivos a Pseudomona aeruginosa no multirresistente(PANR). De un total de 50 casos y 46 controles, se encontró que la estancia previa en UCI tuvo 38 casos (76%)/ 7 controles (15%), uso de antibióticos previos 41 casos (80%) / 11 controles (23,9%). Del total usaron Imipenem 15 casos (36,5%)/ 0 controles, Aztreonam 1 caso (2,4%)/ 0 controles, Amikacina 5 casos (12,15%)/ 0 controles. En relación al uso de dispositivos invasivos: uso de catéter venoso central 39 casos (78%)/ 16 controles (34%), ventilación mecánica 37 casos (74%)/ 12 casos (26%).⁽²²⁾

Franco S, realizó un estudio de tipo observacional, corte transversal y retrospectivo en La Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena; esta es una institución de salud con servicios de III y IV nivel de 311 camas, de las cuales 23 son de cuidados intensivos, en el período 1 de Enero 2010 hasta 31 diciembre 2010. Se realizó un estudio de 41 casos y 74 controles. Entre los factores asociados encontrados tenemos, el uso previo de antibióticos utilizados antes del ingreso a UCI: 22% casos/ 9.5% controles, los antibióticos previos usados en uci: quinolonas (12.2%/ 12.2%), aminoglucósidos (31.7%/9.5%), cefalosporinas de tercera generación (14.6%/27)piperazilina/tazobacta (39%/ 24.3%), carbapénemicos (48.8%/ 16.2%). Dentro de los procedimientos invasivos de intervención médica previa al aislamiento de pseudomonas aeruginosa con significancia estadística se encuentra la utilización de catéter central (46,3% casos/ 27% controles) y ventilación mecánica (41.5% casos/ 31.1% controles).⁽²³⁾

Simón M, et al, en su estudio “Infecciones nosocomiales por Pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos”, 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 Octubre de 2016 y Abril de 2017, 32 de ellos por cepas sensibles y 32 por cepas multiresistentes. Se realizó un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y un control a los 30 días. Los factores predictivos asociados de forma independiente con PARMS fueron en casos y controles respectivamente: la estancia previa en UCI con un tiempo promedio de 23 días/ 10 días. En relación con el uso previo de antibióticos, se desarrolló PARMS en 32 casos/ 22 controles respectivamente: Colistina 16 casos /0 controles, Ceftazidima-Cefepima 8 casos/5 controles, piperacilina/tazobactam 0 casos /7 controles y Ciprofloxacino 0 casos/6 controles. En cuanto a los procedimientos con dispositivos invasivos, desarrollaron multirresistencia respectivamente: Ventilación mecánica con 11casos/11 controles, sonda vesical con 7 casos/ 7 controles, y catéter venoso central 2 casos/ 1 control.⁽²⁴⁾

Cuesta D, et al, en su investigación “Infección intrahospitalaria por Pseudomonas aeruginosa multirresistente”, estudio de casos y controles en adultos con un primer

aislamiento de infección asociada a PARMS admitidos ≥ 48 horas en un hospital de Medellín, Colombia entre 2005 y 2006. Este estudio identificó 139 pacientes con infección por *Pseudomonas*, 54 multirresistente a ≥ 3 grupos de antibióticos y 85 sensibles hasta 2 grupos de antibióticos, respecto a la estancia previa en UCI desarrollaron PARMS los casos y controles respectivamente: 24 días/ 19 días, al uso de antibióticos previos como betalactámicos (49 casos/ 63 controles), quinolonas (31 casos/ 17 controles), aminoglucósidos (23casos/19controles), carbapenémicos (28 casos/17 controles), Vancomicina(24 casos7 controles) ; uso de dispositivos externos como sonda vesical(49 casos/ 52 controles), catéter venoso central(46 casos/ 38 controles), catéter radial(42 casos/ 30 controles) y tubo orotraqueal para ventilación mecánica(41 casos/ 26 controles).⁽²⁵⁾

Ossa A, et al, en su estudio “Factores de riesgo asociados a infección por *Pseudomonas* multirresistente”, estudio analítico con abordaje como casos y controles, en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación-Medellín, en un total de 140 pacientes, 70 en cada grupo. En el análisis bivariado se encontró asociación con el uso previo de antibióticos en los casos y controles respectivamente, 41 casos (59%)/ 37 controles (53%). Siendo la proporción de los medicamentos utilizados:carbapenémicos 18 casos(26%) / 7 controles(10%), quinolonas 3 casos(4%)/ 2 casos(3%), piperazilina-tazobactam 16 casos(23%)/ 15 casos(21%), aminoglucósidos 13 casos(19%)/ 3 controles(4%). El tiempo por día de estancia previo al aislamiento (OR 1,03). En el análisis multivariado se encontró asociación entre la estancia previa en UCI al momento del aislamiento de 19 casos (37%), y 18 controles (26%) relacionado con el desarrollo de infecciones por *Pseudomonas* multirresistente. En relación a los procedimientos invasivos utilizados: 22casos (31%)/ 19 controles (27%), sonda vesical 26 (27%) en ambos casos, y uso de Ventilador mecánico 11(16%) en ambos casos.⁽²⁶⁾

Otiniano A, et al, realizó un estudio de casos y controles, que analizó la información de 33 pacientes con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria en la UCI del Hospital Daniel A. Carrión del Callao, de enero a diciembre de 2010. El germen predominante fue *P. areuginosa*, con una frecuencia de (26,47%) Los factores de riesgo asociados fueron en los casos controles respectivamente: ventilación mecánica 33 casos

(71,7%)/ controles 13(28,3%), Intubación orotraqueal 33 casos (70.2%), 14 controles (29,8%), sonda nasogástrica 3.2 casos (66,75)/ 1 control (25%) ⁽²⁷⁾

Álvarez F, et al, en su estudio “Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos”. Estudio de cohorte, observacional, prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron a pacientes ingresados en 30 UCI en donde se identificó los factores de riesgo de los pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos en los que se ha diagnosticado un episodio de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Durante el período de estudio ingresaron en las UCI 16.216 pacientes, en los que se han identificado 949 episodios de bacteriemias. En 77 casos (8,11%) se ha identificado *P. aeruginosa*, siendo los controles 872. Los factores de riesgo individual asociados con el aislamiento de *P. aeruginosa* han sido los siguientes: la utilización previa de antibióticos en la UCI: 61 casos (79,25%)/ 545 controles (62,5%), estancia previa en UCI 14,77 días (7.8%)/ 10.2 días (14.47%). En relación al porcentaje de uso de procedimientos invasivos: el uso de catéter venoso central 76 casos(98,7%)/ 822 controles(94,3%) , ventilador mecánico 70 casos(90,9%)/ 248 controles (71,6%), sonda uretral 75 casos (65%)/ 792 controles(90,8%). La proporción encontrada en el uso de antibióticos previos antes del ingreso a UCI 61 casos (79,2%), 698 controles (80%) ⁽²⁸⁾

Orellana L, en su tesis “Mortalidad por bacteremia causada por *pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos”, estudio de casos y controles, observacional y retrospectivo, la población estuvo constituida por pacientes diagnosticados con bacteriemia causada por *pseudomona aeruginosa* de los pabellones y servicios de hospitalización del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2010-2017. La muestra estuvo conformada por 36 casos y 100 controles. En el análisis de los factores de riesgo asociados con bacteriemia causada por *pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos fueron: la estancia previa en Unidad de cuidados intensivos: 14 casos/ 6 controles, uso previo de antibióticos como el meropenem (19 casos/ 14 controles), imipenem (3 casos/ 1 caso) y de ciprofloxacina (15 casos/ 10 controles). Entre los procedimientos invasivos utilizados: Catéter venoso central: 2 casos(5.56%)/ 6 controles(5.56%), sonda uretral: 5 casos(13,8%)/ 8 controles(7.4%),

ventilación mecánica: 12 casos(33.3%)/ 25 controles(23.5%), sonda nasogástrica: 15 casos(41,67%/ 35 controles(32.45%) ⁽²⁹⁾

Valderrama S, et al. En su estudio “Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano”, un estudio de casos y controles anidado en una cohorte histórica en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, un centro de referencia de enfermedades de alto costo de tercer nivel de complejidad, que cuenta con 350 camas, incluidas 32 en la unidad de cuidados intensivos. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y junio de 2014. En la Unidad de cuidados intensivos se encontraron en total 26 casos (61,9%), y 73 controles (57,95%). Los factores de riesgo relacionados con la bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital, fueron el uso previo de antibióticos como el meropenem: 16 casos (38,1%)/ 14 controles (11.1%), Imipenem 4 casos (9.5%)/4 controles (3,2%), Piperazilina-Tazobactam 14 casos (33,3%)/ 26 controles (20,7%) y el uso previo de ciprofloxacino 5 casos (11,9%)/ 1(0.8%). En relación a la estancia previa en UCI: 12,5 días casos/ 8 días controles. Los procedimientos invasivos utilizados en el estudio: Catéter Venoso Central: 2 casos (5.56%)/ 6 controles (5.56%), sonda vesical: 5 casos (13,8%)/8 controles (7,4%), ventilación mecánica: 12 casos (33.3%)/ 25 controles (32,4%), sonda nasogástrica: 15 casos (41,67%)/ 35 controles (32,4%) ⁽³⁰⁾

3. Justificación del proyecto

Debido al incremento de la morbilidad y mortalidad de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en la Unidad de Cuidados Intensivos, e identificados los factores de riesgo, se implementarán nuevas medidas de prevención, mediante estrategias que contribuyan a disminuir el problema, como la vigilancia del cumplimiento de las Normas de Bioseguridad en la unidad de cuidados intensivos y charlas al personal asistencial, personal rotativo asistencial de otros servicios y familiares que ingresan durante la visita de los pacientes hospitalizados.

De probarse nuestra hipótesis, la información sería útil para extrapolar los resultados a nuevos estudios, de esta forma se podría plantear nuevas medidas de prevención y evidenciar dicha problemática antes nuestras autoridades.

De modo que, teniendo como base los escasos estudios publicados al respecto en nuestro medio, que motiva a generar datos actualizados en beneficio no sólo de la propia institución sino también de los mismos profesionales y de los pacientes atendidos en ésta.

4. Objetivos:

4.1. Objetivo general

-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.

4.2. Objetivos Específicos

-Determinar si el uso previo de antibióticos antipseudomónicos por más de 48 horas en los 30 días previos al ingreso es factor de Riesgo para adquirir Infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente.

- Determinar si la estancia previa al momento de su aislamiento en la Unidad de Cuidados intensivos es factor de Riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

- Determinar si el uso de procedimientos con dispositivos invasivos es factor de riesgo para adquirir Infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente.

5. Marco teórico:

5.1 DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La definición de PARMS varía según el contexto clínico, microbiológico o epidemiológico. Es la ausencia de sensibilidad de al menos una o más familias antibióticas, consideradas de elección para el tratamiento de las infecciones

antipseudomónicas; además se considera como resistencia extrema a la *Pseudomonas aeruginosa* que solo son sensible a uno o dos antimicrobianos y se denominan panresistentes a las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles. ^(31, 32,33)

5.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA DE PSEUDOMONA

Pseudomonas aeruginosa posee muchos mecanismos de resistencia y su patogénesis es descrita como multifactorial. Algunos de los factores de defensa son el flagelo, fimbrias, matriz exopolisacárida, toxinas, exoenzimas y biopelículas. El alginato producido por un subgrupo de estas cepas, facilita su adherencia a la superficie epitelial pulmonar, inhibiendo a los anticuerpos del organismo, ^(34,35) y atenuando la respuesta del huésped. ⁽³⁶⁾ La exotoxina A daña el epitelio alveolar y las células endoteliales pulmonares, ⁽³⁷⁾ inhibiendo la síntesis de proteínas de las células del huésped, ⁽³⁸⁾ afectando sus mecanismos de respuesta a la infección. ⁽³⁹⁾

El sistema de secreción de tipo III presenta las toxinas exoS, exoT, exoU y exoY; siendo las tres primeras vinculadas a la virulencia. ^(40,41) Exo S y Exo T alteran el citoesqueleto de actina de la célula hospedera, bloqueando el mecanismo de fagocitosis, causando la muerte celular, en tanto ExoU promueve el mecanismo de inflamación, incrementando el daño tisular y la muerte celular. ^(42,43)

Las biopelículas son comunidades bacterianas intrincadas, muy organizadas, implantadas en una matriz compuesta de exopolisacáridos, ADN y proteínas que están adheridas a una superficie, ⁽⁴⁴⁾ interfiriendo a la acción antimicrobiana. ⁽⁴⁵⁾

5.3 FACTORES ASOCIADOS A LA MULTIRRESISTENCIA

Se considera como factores que se asocian al incremento de multirresistencia por PARMs: Hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), unidad de quemados, unidades de oncología, trasplante de órganos, unidad de hemodiálisis, unidades de hospitalización con situación endémica/epidémica con más de 3 casos en el último mes, hospitalización por más de 15 días o varios ingresos, ingreso previo en otro hospital en los 2 meses previos ⁽⁴⁶⁾, el uso previo y prolongado de antibióticos de amplio espectro, comorbilidades como

alcoholismo, tabaquismo, EPOC, diabetes, uso de dispositivos invasivos médicos, cirugía mayor, antecedentes de colonización/infección, contactos de habitación colonizados e infectados.^(47,48,49) Realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. La ventilación mecánica invasiva como la no invasiva está relacionada con PARMS^(50,51) la utilización de sonda nasogástrica⁽⁵²⁾ y el sondaje vesical⁽⁵³⁾ con el consecuente daño del epitelio vesical, siendo uno de los factores de riesgo más importantes de adquirir PARMS⁽⁵⁴⁾

5.3.1 Unidad de Cuidados Intensivos y Multirresistencia

Cuando PAS se encuentra en un paciente en estado de portador y es ingresado a la UCI, la transmisión y persistencia de la cepa resistente se relaciona con su vulnerabilidad para adquirir infecciones por inmunosupresión y uso de dispositivos invasivos. Epidemiológicamente existe diseminación de multirresistencia entre pacientes, personal sanitario, instrumental médico y equipos de ventilación.⁽⁵⁵⁾

5.3.2 Hospitalización previa en UCI y multirresistencia

Los pacientes que se contaminaron con PARMS, recibieron múltiples tratamientos antibióticos antipseudomónicos previos o permanecieron largo tiempo hospitalizados, presentando un alto porcentaje de infecciones por estos patógenos, en estudios realizados se demostraron una asociación con el desarrollo de multirresistencia en un 16%, en pacientes cuya hospitalización es superior a más de veinte días.^(56,57,58)

5.3.3 Uso previo de antibióticos y multirresistencia

Actualmente en la UCI existe el tratamiento protocolizado de antibióticos antipseudomónicos, de amplio uso por los intensivistas, en especial el uso previo de quinolonas, carbapenems y betalactámicos.^(59,60) En muchos países desarrollados, estos antibióticos son de libre acceso y pueden ser comprados sin receta médica.⁽⁶¹⁾

El uso previo de antibióticos y su duración de exposición son predictores de adquisición de multirresistencia y tienen mecanismos de resistencia específicos. No existe un acuerdo acerca de la definición de exposición previa en relación con el tiempo, duración y asociación con multirresistencia, variando según el número de exposiciones y la antibioticoterapia previa. ⁽⁶²⁾

Durante el estado crítico estas bacterias tienen un alto índice de mutación, siendo genéticamente alteradas, multiplicándose para producir una resistencia al antibiótico de la población, y transferir sus nuevos genes de resistencia a portadoras de otras especies bacterianas. ^(63,64)

5.3.4 Uso de dispositivos y multirresistencia

Las vías de ingreso en la UCI del paciente crítico son principalmente el torrente sanguíneo, el aparato respiratorio, aparato digestivo y el aparato urinario. El acceso está dado por los instrumentos invasivos utilizados en la UCI que alteran las defensas del huésped y constituyen reservorios para la persistencia y multiplicación de los microorganismos. ⁽⁶⁵⁾

Los dispositivos invasivos más usados en UCI son el catéter venoso central, el tubo endotraqueal para ventilador mecánico, cánulas de traqueostomía, sonda nasogástrica y sonda vesical, los cuales se pueden contaminar durante una mala manipulación en procedimientos de desinfección que no son adecuados. ^(50,51,52,53,54,66)

En las soluciones salinas esta bacteria muestra considerable tropismo en las unidades de cuidados intensivos. ⁽⁶⁷⁾

5.3.5 Ventilación mecánica y multirresistencia

Las vías más importantes para la contaminación del aparato respiratorio en los pacientes críticos proceden del uso de nebulizadores en la UCI, causando la aspiración de estas bacterias en los pacientes críticos por la vía respiratoria, colonizando la orofaringe y el ventilador mecánico.

El trauma local, la inflamación traqueal y la presencia del tubo endotraqueal destruyen los mecanismos de defensa impidiendo la eliminación de PARMs adherida al epitelio respiratorio. ⁽⁶⁸⁾

El aclaramiento mucociliar y mecánico en la vía aérea superior, así como la habilidad de los macrófagos y de los leucocitos polimorfonucleares en eliminar las bacterias patógenas, constituyen los factores más importantes en el mecanismo de defensa frente a la infección ^(68,69).

Otros factores como la edad, comorbilidad, limitada movilización, uso de medicamentos como: sedantes, bloqueadores neuromusculares, desempeñan un papel importante en la aparición de PARMS. ^(55,63, 65)

5.4 Medidas de Control:

La infección por PARMS en la UCI, posee diversos factores de riesgo que pueden ser controlados, estableciendo medidas preventivas y correctivas para la disminución de esos factores. ⁽⁷⁰⁾

Entre dichas medidas tenemos el lavado de las manos del personal de salud en la UCI, la prevención de infecciones en los trabajadores de la salud, el control de equipos estériles, uso de desinfectantes, y la limpieza de áreas físicas. ⁽⁷¹⁾

El lavado de las manos es un método sencillo y eficaz que reduce las infecciones hasta en un 50 %.⁽⁷²⁾ Así como el uso de guantes y el cumplimiento de técnicas asépticas ⁽⁷³⁾

Otras medidas importantes son la regulación del uso de antibióticos, la vigilancia de líneas vasculares, los programas de desechos de material infectocontagiosos, y el control de alimentos, ⁽⁷³⁾

El diagnóstico oportuno de patógenos nosocomiales como la tipificación serológica con fines epidemiológicos, también permiten establecer relaciones entre cepas de diversos orígenes y así conocer las vías de transmisión de la infección por PARMS. ⁽⁷³⁾

El éxito de estas medidas de control dependerán del desempeño diario de cada personal que labora en la UCI y la capacitación que se brinde a todo el personal de salud de la institución. ⁽⁶⁵⁾

6. Hipótesis

- El uso previo de antibióticos antipseudomónicos, la estancia previa al momento de su aislamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, y los procedimientos con dispositivos invasivos son factores de riesgo para adquirir infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

7. Metodología

7.1 Población Objetivo:

Pacientes hospitalizados, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote Nivel III-1, durante el periodo Enero 2018 a Diciembre 2018.

7.2. Población de Estudio:

Pacientes con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote Nivel III-1, durante el periodo Enero 2018 a Diciembre 2018, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Se considerará "caso" a aquel paciente hospitalizado en el período de estudio con diagnóstico de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PARMS) de acuerdo al perfil del antibiograma (método utilizado según normas de Laboratorio), el cual será definido como resistencia a carbapenémicos o resistencia a dos o más familias de antibacterianos.

Se considerará "control" a aquel paciente con diagnóstico de infección por *Pseudomonas aeruginosa* sensible.

Criterios de inclusión: (Casos)

-Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos durante el período de estudio con diagnóstico de infección por Pseudomonas aeruginosa multirresistente (PARMS).

-Pacientes en cuyas historias clínicas se encuentre la información pertinente para determinar los factores de riesgo en estudio.

Criterios de inclusión: (Controles)

-Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo de estudio sin diagnóstico de infección por Pseudomonas aeruginosa multirresistente (PAMRS).

-Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos cuyas historias clínicas se encuentren la información pertinente para determinar los factores de riesgo en estudio.

Criterios de Exclusión: (Casos y Controles)

-Pacientes en edad pediátrica.

-Pacientes cuyas historias clínicas no tengan la información pertinente para determinar los factores de riesgo en estudio.

-Pacientes con infecciones múltiples.

-Pacientes sin resultados de cultivos.

7.3. Muestra

7.3.1 Unidad de Análisis

Serán los pacientes infectados con Pseudomona multirresistente que serán atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante el período Enero 2018 a diciembre 2018 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

7.3.2 Unidad de Muestreo

Pacientes infectados con Pseudomona multirresistente que serán atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote durante el período enero 2018- diciembre 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

7.3.3 Selección de la muestra:

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

Donde:

α : probabilidad de cometer error tipo I

β : 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 ⁽⁷⁴⁾, se probará el ORs de variables como factores de riesgo para Infección por Pseudomona aeruginosa multirresistente, entre estos: Uso de betalactámicos OR: 4.55 ⁽²⁵⁾, Ventilación mecánica OR: 5 ⁽²⁵⁾ Se calcularan 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 obtendrá:

$$P_2 = 0.05$$

$$P_1 = 0.21$$

$$P = 0.13$$

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

Casos: 58 pacientes.

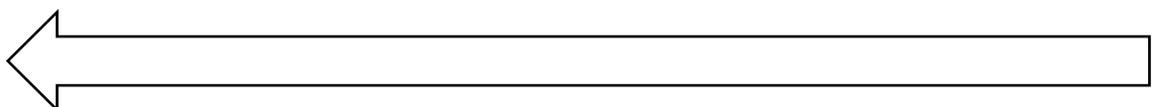
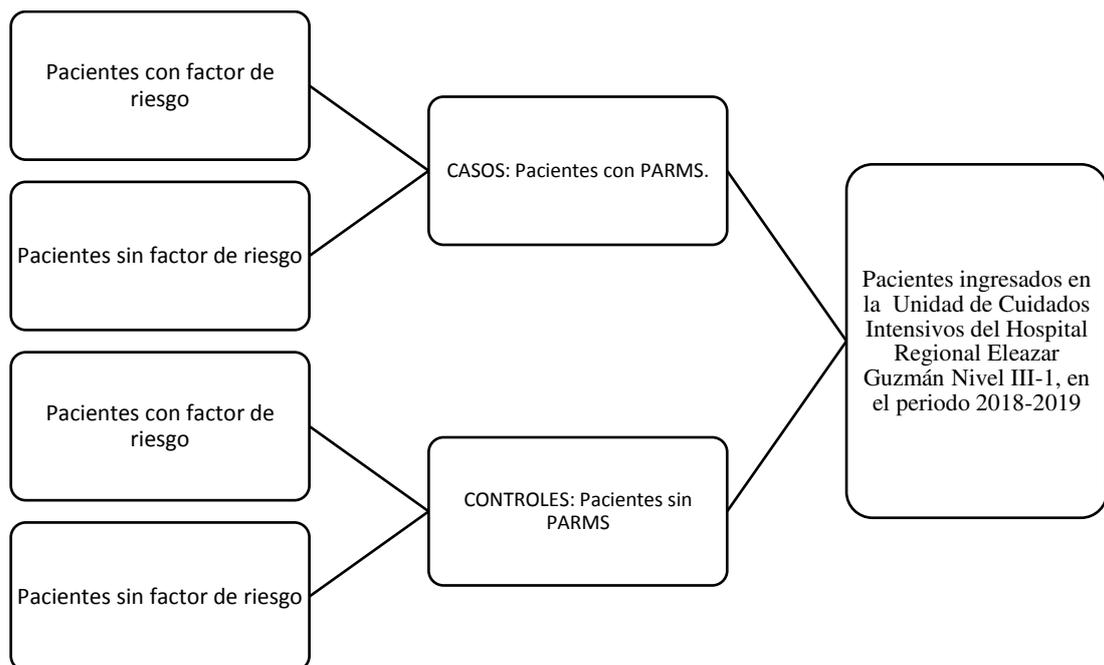
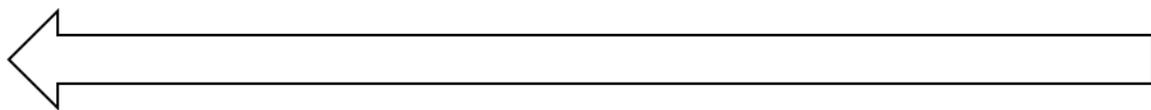
Controles: 58 pacientes.

7.3.4 Diseño de Estudio:

Analítico, observacional, casos y controles, retrospectivo.

Dirección:

Tiempo



- Definiciones Operacionales:

Infección por Pseudomonas aeruginosa multirresistente en la Unidad de Cuidados Intensivos

La cepa es sensible o resistente de acuerdo a la metodología utilizada en el laboratorio de microbiología del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote, una vez aislada la cepa se aplica un panel de sensibilidad esto es del sistema de Microscan con puntos de corte para sensible o resistente definidos por la NCLSS, las cepas que salieron resistentes con este método fueron corroborados por el método de difusión de disco Kirbi Vawer. ⁽⁷⁵⁾

Uso previo de antibióticos antipseudomónicos:

Son los antibióticos resistentes a Pseudomonas aeruginosa que fueron usados por el paciente por más de 48 horas en los 30 días previos al ingreso de la unidad de cuidado intensivos del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote.

Los días que los enfermos hayan permanecido hospitalizados en otros servicios del hospital, excepto en cuidados intensivos. ⁽⁷⁶⁾

El uso de procedimientos con dispositivos invasivos:

Son los casos de infecciones asociadas a dispositivos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Eleazar Guzmán Barrón de Chimbote mediante los procedimientos de ventilación mecánica, cateterismo urinario y cateterismo venoso central. ⁽⁷⁷⁾

7.4 Operacionalización de Variables

Nombre de Variable	Tipo de variable	Dimensión	Indicador	Escala de Medición
<p>Dependiente:</p> <p>Pseudomonas aeruginosa multirresistente en la Unidad de Cuidados Intensivos.</p>	Cualitativa.	Clínica- Analítica	Si - No	Nominal.
<p>Independiente:</p> <p>El uso previo de antibióticos antipseudomónicos por más de 48 horas en los 30 días previos.</p>	Cualitativa	Clínica- Analítica	Si-No	Nominal.
<p>La estancia previa al momento de su aislamiento en la Unidad de Cuidados intensivos</p>	Cualitativa	Clínica- Analítica	Si-No	Nominal.
<p>El uso de procedimientos con dispositivos invasivos.</p>	Cualitativa	Clínica- Analítica	Si-No	Nominal.

7.5 Procedimientos:

Previa autorización de la institución para realizar el proyecto, se procederá a la recolección de datos tomando como fuente las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos desde el primero de Enero del 2018 hasta el 31 de Diciembre del 2018 en el Hospital Regional de Chimbote, que cumplan con los criterios de inclusión para pertenecer a alguno de los dos grupos de estudio (casos y controles).

Se investigaran a pacientes registrados en las historias clínicas para la determinación de factores de riesgo que cumplan los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Se registrará la información pertinente en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

7.6. Recolección y Análisis de Datos:

Los datos obtenidos serán procesados utilizando el paquete SPSS 24, con estadística descriptiva obteniendo datos de distribución de frecuencias para los factores de riesgo en estudio, los que luego serán presentados en cuadros de doble entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

En el análisis estadístico inferencial se hará uso de la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los factores de riesgo en estudio; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse sea menor al 5% ($p < 0.05$).

Del estudio de casos y controles se obtendrá el odds ratio para determinar los factores asociados a la multirresistencia por *Pseudomonas aeruginosa* y se identificará el intervalo de confianza del odds ratio calculado al 95% de seguridad.

7.7. Aspectos éticos:

La presente investigación se realizará de acuerdo a las pautas de CIOMS sobre confidencialidad de la información.

8. Bibliografía

1. Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al (2008) Impacto económico y clínico de bacilos multidrogoresistentes gramnegativos. Agentes antimicrobianos. Capítulo, 52: 813-21.
2. Ambrose P. Antibiotic in the critical care unit. Crit Care Clin 1998; 14: 283-308
3. Howard G, Moellering R. Antimicrobial drug resistance. N Engl J Med 1996; 335: 1445-1453
4. Horino T, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Maruyama, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with bacteremia caused by Pseudomonas aeruginosa. Intern Med. 2012; 51:59-64.
5. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infect Asoc Colomb Infectología [Internet]. 2015 [citado el 23 de abril de 2018]; 19(4):161-7.
6. Jian Li, Roger Nation. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram Negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006; 6: 589- 601.
7. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001; 48:161-76.
8. Scott K. Fridkin, and Robert P. Gaynes, Antimicrobial Resistance In Intensive Care Units, Clinics in Chest Medicine, volume 20 ,Number 2, June 1999.
9. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care Associated Infection Worldwide - 2011. [Fecha de consulta: agosto 16 de 2013].
10. Organización Panamericana de la salud. Una atención más limpia es una atención más segura. [Fecha de consulta: septiembre de 2015].
11. ECDC. Annual epidemiological report 2014- Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. [Fecha de consulta: noviembre de 2015]
12. National Healthcare Safety Network (NHSN). Report, Data Summary for 2011, Device-associated Module.

13. Lopez L. Factores de riesgo asociados a la presentación de pseudomona multirresistente en pacientes hospitalizados. Hospital Edgardo Rebagliati Martins Febrero 2000-Marzo 2002.
14. Susana Virgen Fong Reyes M, Mercedes del Rosario Porto Castellanos M, Zadis Navarro Rodríguez M, Felipa Nerys López Veranes MsC Zenén Rodríguez Fernández M. Infection of the urinary tract due to vesical catheter in patients admitted in intensive care. MEDISAN [Internet]. 2014 [citado el 2 de mayo de 2018];18(11).
15. Cabrera CE, Gómez RF, Zuñiga AE, Corral RH, Bertha López B, Chávez M. Epidemiology of nosocomial bacteria resistant to antimicrobials. Colombia Médica 2011; 42(1):117-125.
16. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF. Risks and routes for venti- lator-associated pneumonia with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:978-84.
17. Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, et al. Risk factors for Pseudomonas aeruginosa acqui- sition in intensive care units: a prospective multicentre study. J Hosp Infect 2014;88:103-8. 132. Martínez JA, Delgado E, Martí S, et al. Influence of antipseudomonal agents on Pseudomo- nas aeruginosa colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. Intensive Care Med 2009;35:439-47.
18. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME (2005) Colistin treatment in patients with ICU –acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*, 11: 115-12.
19. Gómez S, Camoez M, Tubau F, et al. Antibiotic Pressure Is a Major Risk Factor for Rectal Colonization by Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5863-70.
20. Lieberman D, Liebermand D (2003) Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med*, 2:459- 4683. Johnson JK, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, et al. The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa colonization in the intensive care unit. *J Infect Dis*. 2009; 200:900-5.
21. Montero M, Pseudomonas aeruginosa multirresistente. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos. Tesis para obtener título de Doctorado en Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

22. Lopez L. Factores de riesgo asociados a la presentación de Pseudomona Multirresistente en pacientes hospitalizados en el Hospital Eduardo Rebagliati Martins: febrero 2000-Marzo 2002. Tesis para obtener el título de Especialista de Medicina Intensiva.
23. Franco S. Factores de riesgo asociados a multirresistencia por Pseudomonas aeruginosa en la clínica universitaria San Juan de Dios de Cartagena 1 Enero- 31 Diciembre del 2010. Tesis para obtener la especialidad de Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Facultad de Medicina.
24. Simón M, Moreno L, Canteras M, Gómez J. 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.
25. Cuesta D, Vallejo M, Guerra K, Cárdenas J, Hoyos C, Loaiza E, Villegas MV. Infección intrahospitalaria por Pseudomonas aeruginosa multirresistente: estudio de casos y controles Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. JUL-DIC 2012 Medicina U.P.B. 31(2):135-142
26. Ossa A, Echeverri M, Santos Z, García M, Agudelo Y, Ramirez F, Ospina S. Factores de riesgo asociados a infección por Pseudomonas aeruginosa resistente. Universidad Cooperativa de Colombia. Revista Chilena Infectología de Alta Complejidad. Vol. 31. Nro 4. 2014.
27. Otiniano A, Gómez M. Factores de riesgo asociados a neumonía intrahospitalaria en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Revista Sociedad Peruana Medicina Interna 2011; volumen 24 (3).
28. Álvarez F, Pavesia M, Calizaya M, Valles J, Palomar M y Grupo de Estudio de Bacteriemias en Pacientes Críticos de la SEMICYUC. Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario del Mar. Revista de Medicina Clínica. volumen 117. Número 19. 2001
29. Orellana L. Mortalidad por bacteremia causada por pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos en un hospital de Lima-Perú, 2010-2017. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano.
30. Valderrama S, González P, Caro M, Ardila N, Ariza B, Gil F, Álvarez C. Factores de riesgo para bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos

adquirida en un hospital colombiano. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio, Revista del Instituto Nacional de Salud Biomédica. Vol. 36 (2016).

31. Grupo de Trabajo de Vigilancia de las IRAS. Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínica epidemiológica. Sist Nac Vigil las Infecc Relac con la Asist Sanit [Internet]. 2016.

32. Armstrong S, Yates SP, Merrill AR. Insight into the catalytic mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *J Biol Chem* 2002; 277 (48): 46669-75.

33. Wolf P, Esässer-BeileU. *Pseudomonas* exotoxin A: From virulence factor to anti-agent. *Int J Med Microbiol* 2009; 299 (3): 161-76.

34. Mai GT, Seow WK, Pier GB, McCormack JG, Thong YH. Suppression of lymphocyte and neutrophil function by *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (Alginate): reversal by physicochemical, alginate, and specific monoclonal antibody treatments. *Infect Immun* 1993; 61 (2): 559-64.

35. Damron FH, Goldberg JB. Proteolytic regulation of alginate overproduction in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2012; 84 (4): 595-607.

36. Cobb LM, Mychaleckyj JC, Wozniak DJ, López-Boado YS. *Pseudomonas aeruginosa* flagellin and alginate elicit very distinct gene expression patterns in airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis disease. *J Immunol* 2004; 173 (9): 5659-70.

37. Bourke W, O'Connor CM, Fitzgerald MX, McDonnell TJ. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A induces pulmonary endothelial cytotoxicity: protection by dibutyryl-cAMP. *Eur Resp J* 1994; 7 (10): 1754-8.

38. Pavlovskis OR, Iglewski BH, Pollack M. Mechanism of action of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A in experimental mouse infections: adenosine diphosphate ribosylation of elongation factor 2. *Infect Immunol* 1978; 19 (1): 29-33.

39. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, RevadigarNS, Fujimoto J, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001; 183 (12): 1767-74.

40. Ledizet M, Murray TS, Puttagunta S, Slade MD, Quagliarello VJ, Kamierczack BI. The ability of virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa* to predict clinical disease in hospitalized patients. *PLoS ONE* 2012; 7 (11): 49578.

41. Hauser AR. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(9): 654-65.

42. Galle M, Carpentier I, Beyaert R. Structure and function of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protein Pept Sci* 2012; 13 (8): 831-42.
43. Matsukawa M, Greenberg EP. Putative exopolysaccharide synthesis genes influence *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J Bacteriol* 2004; 186 (14): 4449-56.
44. Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K, Wozniak DJ. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathogen* 2009; 5 (3): e1000354.
45. Zhang L, Hinz AJ, Nadeau JP, Mah TF. *Pseudomonas aeruginosa* links type VI secretion and biofilm-specific antibiotic resistance. *J Bacteriol* 2011; 193 (19): 5510-3
46. González MCG, García MPS. Protocolo de Vigilancia de Microorganismos multirresistentes y Control. 2012 [citado el 18 de junio de 2018].
47. Bou Arevalo, Germán; Chaves Sánchez, Fernando; Oliver Palomo, Antonio; Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 2015 [citado el 2 de mayo de 2018];
48. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infect Asoc Colomb Infectología [Internet]*. 2015 [citado el 23 de abril de 2018];19(4):161–7.
49. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido Universidad de Cuenca 50 MD. Andrea Paulina Maldonado Tenesaca, adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio [Internet]*. 2017 [citado el 28 de abril de 2018];21(3):141–7.
50. Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. (2005) Microbial airway colonisation is associated with non invasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*, 33: 2003-2009
51. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, de la Torre MV, Sirvent JM, Bodi M (2006) Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community –acquired pneumonia, *Eur Respir J*, 27(6): 1210-6
52. Defez C., Fabbro-Peray P, Bouziges N., Gouby A., Mahamat A., Daurès J P., Sotto A (2004). Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect*, 57 (3): 209-16

53. Iñigo Pestaña M (2012) Caracterización de mecanismos de resistencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no sensible a carbapenems y factores de riesgo asociados a su adquisición. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra
54. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M (2004) Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*, 57 (2): 112-118
55. Gamboa A, Rómulo F, Martínez A, Luis S, Alarcón C, Manuel D, et al. Universidad de Cuenca 53 MD. Andrea Paulina Maldonado Tenesaca. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Red Rev Científicas América Lat el Caribe, España y Port [Internet]*. 2016
56. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido Universidad de Cuenca 50 MD. Andrea Paulino Maldonado Tenesaca, adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio [Internet]*. 2017 [citado el 28 de abril de 2018]; 21(3):141–7.
57. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no Universidad de Cuenca 51 MD. Andrea Paulino Maldonado Tenesaca. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. junio de 2013 [citado el 23 de abril de 2018];31(6):402–9.
58. Alvarado A, Xavier D, Eliana L, Champutiz Ortiz M. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en el Hospital de especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 En el período de Enero a Setiembre 2015. 2016 [citado el 1 de mayo de 2018].
59. Montero M., Sala M., Riu M., Belvis F., Salvadó M., Grau S., Horcajada J.P., Alvarez-Lerma F., Terradas R., Orozco-Levi M., Castells x., Knobel H (2010) Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29 (3): 335-9
60. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis*, 38:670–677
61. P. AQ. Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana. 2014.

62. Cuesta D, Vallejo M, Guerra K, Cárdenas J, Hoyos C, Loaiza E, et al. Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: estudio de casos y controles. 2012 [citado el 2 de mayo de 2018]; 31(2).
63. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. 2014 [citado el 2 de mayo de 2018]
64. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. el 14 de febrero de 2012 [citado el 23 de abril de 2018];1(1):11.
65. Gómez M, Stoduto M. Protocolo de Vigilancia de Microorganismos multirresistentes y Control. 2012 [citado el 2 de mayo de 2018].
66. De la Torre M. Determinación de la presencia de *Klebsiella* productora de carbapenasa en pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del hospital de especialidades de las Fuerzas Armadas con el diagnóstico de Neumonía nosocomial desde el 1 de Diciembre. 2015.
67. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infect Asoc Colomb Infectología* [Internet]. 2015 [citado el 23 de abril de 2018];19(4):161–7.
68. Rodríguez CM, Ledo LV, Castro VA, Veleiro IN, González Quintela A. Revista Clínica Española I-235. –Factores asociados a mortalidad y reingreso en pacientes ingresados por infecciones de partes blandas. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2014; 214.
69. Tapia R. Infecciones nosocomiales. *Salud Pública Méx.* 1999; 41(1):3-4.
70. Díaz RD, Solorzano F, Padilla G, Mirande M, González R, Trejo J. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Pública Méx.* 1999;41(1):12-6.
71. Hernández L, Martín R, Hernández AR, Rojas L, Flores I, Rivera R. Lavado de Manos. Indicadores de calidad. *Enf Infec Micro.* 2003; 23(3): 84-7.
72. Alvarado R, Herruzo R. Factores de riesgo e infección nosocomial. En: Ruza N, ed. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Madrid: Ed. Norma; 1994. p. 869-76.
73. Esnard SC, Marrero L. Tipificación serológica de *Pseudomonas aeruginosa*. Resistencia antibiótica del serotipo predominante. *Bol Epidemiol.*1992; 16 (1).
74. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in Observational Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1986.

75. Leclercq R. Concepts of expert system for the interpretation of antimicrobial susceptibility test. VITEK 2 References 1997; 1 Suppl: 26- 28.
76. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. Med Intensiva 2003; 27: 13-23.
77. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, módulo I. [Fecha de consulta: septiembre de 2015].

B.4. Presupuesto

Insumos para la Investigación

Partida	Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
1.4.4.002	Papel Bullky	Millar	1	17.00	Propio
	Papel Bond A4	Millar	1	37.00	Propio
	Lapiceros	Unidad	6	6.00	Propio
	CD	Unidad	6	12.00	Propio
SUBTOTAL				154.00	

Servicios

Partida	Servicios	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
1.5.6.023	Asesoría estadística	Horas	20	400.00	Propio
1.5.3.003	Transporte y viáticos	Día	90	270.00	Propio
1.5.6.030	Internet	Horas	200	200.00	Propio
1.5.6.014	Encuadernación	Ejemplar	6	30.00	Propio
1.5.6.004	Fotocopiado	Paginas	144	72.00	Propio
1.5.6.023	Procesamiento Automático de datos	Horas	6	200.00	Propio
SUBTOTAL				1172.00	

1. INSUMOS:	S. 154.00
2. SERVICIOS:	S/. 1172.00
3. TOTAL	S/. 1326.00.

- **Información de los Investigadores (Hojas de Vida)**

- **Datos personales**

Nombre y apellidos: María Martha Del Rocio Parvina Arquíño.

Fecha de nacimiento: 15 mayo 1972.

Dirección profesional:

.Teléfonos: 947591371-983592282

. Correo electrónico: parvinaarquio@yahoo.es

parvina72@gmail.com

- **Estudios superiores**

Universidad Nacional de Trujillo

Facultad de Medicina Humana

Médico Cirujano (1993-2018)

Trujillo – Perú

Universidad Privada Antenor Orrego

Facultad de Medicina Humana

Especialidad de Medicina Intensiva. Título en Trámite. (1014-2018)

Trujillo – Perú

Escuela Superior de Bellas Artes de Trujillo

Profesora de Educación Artística. Especialidad en Artes Plásticas.(1993-2000)

Trujillo – Perú

3. Carrera profesional:

Medicina Intensiva

4. Cargos actuales:

Médico Intensivista en el Hospital Elazar Guzmán Barrón de Chimbote.

Docente de las Cátedras de Morfología Histología y Embriología de la Universidad Privada San Pedro de Chimbote.

5. **Premios y otros reconocimientos:** Ninguno.
6. **Proyectos de investigación actualmente en desarrollo:** El actual
7. **Proyectos financiados durante los últimos cinco años:** Ninguno.
8. **Publicaciones en revistas científicas indexadas:** Ninguno.

ANEXO 1

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