

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA  
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
PATOLOGÍA CLÍNICA**

---

**Disco de detección fenotípica de enzimas metalobetalactamasas en el  
diagnóstico de enterobacterias productoras de carbapenemasas**

---

**Área de Investigación:**

Medicina Humana

**Autor:**

Vega Alfaro, Yissa Doménica

**Asesor:**

Tacanga Espinoza, Lesly Elizabeth

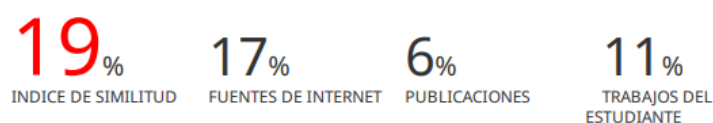
Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-2092-1145>

**TRUJILLO – PERU**

**2024**

## Disco de detección fenotípica de enzimas metalobetalactamasas en el diagnóstico de enterobacterias productoras de carbapenemasas

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>7%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.upao.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>5%</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego</b> Trabajo del estudiante	<b>2%</b>
<b>4</b>	<b>ajlmonline.org</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Submitted on 1693244491691</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>Andréa Lucena, Libera M. Dalla Costa, Keite da Silva Nogueira, Adriana P. Matos, Ana C. Gales, Sonia M. Raboni. "Comparison of phenotypic tests for the detection of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2014</b> Publicación	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>m.moam.info</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>1library.co</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>9</b>	<b>Pedro Quintero Campos. "Diseño, obtención y caracterización de proteínas recombinantes a partir de determinantes antigénicos asociadas a reacciones alérgicas a <math>\beta</math>-lactámicos.", Universitat Politècnica de Valencia, 2022</b> Publicación	<b>1%</b>
<b>10</b>	<b>Submitted to uncedu</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

### **Declaración de originalidad**

Yo, Lesly Elizabeth Tacanga Espinoza, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado “Disco de detección fenotípica de enzimas metalobetalactamasas en el diagnóstico de enterobacterias productoras de carbapenemasas”, autor Yissa Doménica Vega Alfaro, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 19%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 26 de junio del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, “Disco de detección fenotípica de enzimas metalobetalactamasas en el diagnóstico de enterobacterias productoras de carbapenemasas”, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 07 de agosto del 2024

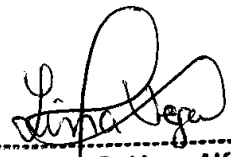


El Salud  
RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA  
Dra. Lesly E. Tacanga Espinoza

ASESOR

DNI: 45266162

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2092-1145>



Dra. Yissa D. Vega Alfaro

AUTOR

DNI: 42447890

## **I. DATOS GENERALES**

### **1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO**

Disco de detección fenotípica de enzimas metalobetalactamasas en el diagnóstico de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

### **2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

Enfermedades infecciosas y tropicales.

### **3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

**3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicativo.

**3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:** Observacional.

### **4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO**

Unidad de Segunda Especialidad\_ Facultad de Medicina Humana

### **5. EQUIPO INVESTIGADOR**

**5.1. Autor:** Vega Alfaro Yissa Doménica

**5.2. Asesor:** Tacanga Espinoza Lesly Elizabeth

### **6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO**

Servicio de Patología Clínica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

### **7. DURACIÓN:** 6 meses

**Inicio:** 1 de enero 2024

**Término:** 30 de junio del 2024

## II. PLAN DE INVESTIGACION

### 1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El avance más significativo en el desarrollo de resistencia bacteriana es la gradual proliferación de carbapenemasas, que poseen la mayor cantidad de amplios perfiles de sustrato de todas las  $\beta$ -lactamasas y por lo tanto, son clínicamente importantes, pues se asocian con resistencia a otras clases de antibióticos. Se evaluará el valor del disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo 2024 de abril a diciembre 2024 utilizando una muestra de 185 pacientes por muestreo aleatorio simple; en un diseño de pruebas diagnósticas, la tecnología de identificación molecular XPERT CARBA, hará las veces de prueba confirmatoria; aplicándose la prueba chi cuadrado para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de las pruebas; se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con su intervalo de confianza al 95%.

*Palabras claves:* Detección fenotípica, enzimas metalobetalactamasas, enterobacterias productoras de carbapenemasas.

### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, ocurre cuando los cambios en las bacterias hacen que los medicamentos utilizados para tratar las infecciones sean menos efectivos, en 2019, se estima que hubo 4,95 millones de muertes asociadas con resistencia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* las cuales se encuentran entre los seis patógenos más comunes asociados con muertes<sup>1</sup>.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM), que dificulta significativamente el tratamiento de infecciones, sigue siendo una de las preocupaciones de salud pública mundial, se estima que de manera global sin medidas eficaces para abordar la resistencia a los antimicrobianos, se atribuirían hasta 10 millones de muertes a esta enfermedad en 2050, se han tratado con éxito con antibióticos carbapenémicos pues contienen un anillo betalactámico que los hace más estables frente a la mayoría de las betalactamasas<sup>2</sup>.

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) son algunos de los patógenos resistentes a los antimicrobianos más críticos<sup>3</sup>. Una revisión sistemática reciente informó que la tasa de mortalidad específica de EPC varía del 26% al 44% en todo el mundo, en Europa, la proporción de años de vida ajustados en función de la discapacidad aumentó del 18% en 2007 al 28% en 2019; económicamente, la estimación de costos en los Estados Unidos es inesperadamente más alta que la de muchas enfermedades crónicas. En Hong Kong, hubo un número cada vez mayor de muestras de EPC; se ha multiplicado por 190 de 2011 a 2019 (1,9 EPC por cada 1.000 ingresos de pacientes)<sup>4</sup>.

En el Servicio de Patología Clínica del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo enero a diciembre del 2023 se registraron 78 aislados de muestra biológica en donde el microorganismo era una enterobacteria productora de carbapenemasa, lo cual corresponde al 42% de los aislados bacterianos identificados en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. En dicho nosocomio si se aplica el disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas, razón por la cual nos induce a formularnos el problema de investigación.

**Problema:**

¿Tiene el disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas valor en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta Trujillo 2024?

### 3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Panchal C, et al (India, 2019); compararon cuatro métodos fenotípicos para detectar la producción de metalo- beta-lactamasas en enterobacterias y determinaron la sensibilidad a los antibióticos de los aislados; se analizaron la producción en un total de 107 aislados clínicos; los resistentes a imipenem se consideraron positivos para el cribado de metalo- beta-lactamasas; la detección se realizó utilizando ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como inhibidor; se evaluaron cuatro métodos fenotípicos: (1) Prueba de sinergia de disco combinado (CDST) con EDTA 0,5 M (CDST-EDTA 0,5 M), (2) CDST con EDTA 0,1 M (CDST-EDTA 0,1 M), (3) doble disco prueba de sinergia (DDST). De 107 aislados, 30 fueron resistentes considerados como tamizaje positivo; de 30, 21 (70%) aislados fueron positivos para metalo- beta-lactamasas con las sensibilidades: de 63,33%; 56,67% y 53,33%<sup>5</sup>.

Kabore B, et al (Pakistan, 2022); evaluaron la prevalencia de aislamientos produciendo metalo- $\beta$ -lactamasa aislada; se evaluó la susceptibilidad de las bacterias a agentes antimicrobianos mediante difusión en disco en un método que utiliza imipenem como antibiótico de detección; la combinación de imipenem-EDTA se utilizó después para detectar la resistencia al imipenem. Un total de 52 aislamientos resistieron a las cefalosporinas de tercera generación; cinco aislados mostraron resistencia intermedia al imipenem (9,61%); dos aislados fueron resistentes a imipenem-EDTA (3,85%); se realizó la prueba de imipenem-EDTA para confirmar la producción de metalo- $\beta$ -lactamasa<sup>6</sup>.

Qu T, et al (China, 2012); aislaron 264 cepas no duplicadas de *Pseudomonas aeruginosa* no susceptible al imipenem en hospitales de 16 regiones; estos 264 aislados clínicos se examinaron mediante PCR, una prueba E de metalo- $\beta$ -lactamasa; una prueba de sinergia de doble disco (DDST) y una prueba que utiliza discos de imipenem combinados suplementados con varias cantidades de EDTA, se confirmaron un total de 24 cepas positivas para el gen blaVIM-2, 13 cepas positivas para el gen blaIMP-9 y 1 cepa positiva para el gen blaIMP-1. Se evaluaron las

sensibilidades, especificidades y valores predictivos positivos y negativos para el ensayo de disco combinado; el mejor método para detectar la producción de enzimas metalo- beta-lactamasas en cepas de *P. aeruginosa* fue el ensayo de CD (IMP-EDTA) utilizando 750 µg de EDTA/disco con un punto de ruptura de más de 6 milímetros; el rendimiento general de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 85,7%, 100%, 100% y 98,8%, respectivamente<sup>7</sup>.

Iman F, et al (Italia, 2018); evaluaron el desempeño de diferentes métodos fenotípicos para investigar el efecto antimicrobiano local así como perfil de sensibilidad de estos aislados; todos los aislamientos fueron confirmados como enzimas metalo- beta-lactamasas; la prueba de sensibilidad a los antibióticos se realizó utilizando un disco con método de difusión; meropenem EDTA CDT fue la prueba más sensible; la mayoría de los aislamientos fueron de unidades de cuidados intensivos (82,1%)<sup>8</sup>.

#### **4. JUSTIFICACION DEL DEL PROYECTO**

Tomando en cuenta que los betalactámicos son los agentes antibacterianos más populares y que se utilizan para tratar infecciones bacterianas debido a su actividad bactericida y baja toxicidad, esta familia de antibióticos son un grupo grande que comparte una base común llamada anillo betalactámico, la diversidad de las estructuras moleculares de estos antibióticos permiten clasificarlos en varios subgrupos con principales características, considerando que se ha descrito la emergencia de carbapenemasas como una nueva categoría de enzimas carbapenémicas hidrolizantes; entre las  $\beta$ lactamasas, las cuales poseen la mayor cantidad de amplios perfiles de sustrato de todas las  $\beta$ -lactamasas, por otro lado se han propuesto varios ensayos fenotípicos para detectar presuntamente la presencia de carbapenemasas en aislados clínicos, que son relativamente simples y económicos y aplicable en laboratorios de baja/media complejidad;



concomitantemente se han desarrollado pruebas moleculares para superar estas limitaciones como el ensayo Xpert Carba-R, los beneficiarios serán médicos que atienden a pacientes adultos en nuestra sede nosocomial pues podrán disponer de un método rápido y efectivo para identificar de manera oportuna la colonización por este tipo de gérmenes de gran virulencia para desarrollar estrategias para su erradicación. La importancia del estudio se sustenta en la posibilidad de disponer de nuevas estrategias de despistaje para poder desarrollar un cribado efectivo a fin de seleccionar de manera oportuna a aquellos pacientes portadores de gérmenes con este grado de resistencia antimicrobiana.

## **5. OBJETIVOS:**

### **Objetivo general:**

Determinar si el disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas tiene valor en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta 2024.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la sensibilidad y especificidad del disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo del disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

## **6. MARCO TEÓRICO**

La propagación global de resistencia a los antimicrobianos por parte de las bacterias, ha sido gradualmente constante desde la introducción de los agentes antimicrobianos en la práctica clínica hace más de 70 años;

la difusión de cocos Gram positivos resistentes a los antibióticos es un desafío, sino también la creciente incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos representa un problema cada vez más agobiante<sup>9</sup>.

De hecho, los betalactámicos son los agentes antibacterianos más populares, se utilizan para tratar infecciones bacterianas debido a su actividad bactericida y baja toxicidad, excepto en pacientes que sufren de alergias, esta familia de antibióticos son un grupo grande que comparte una base común llamada anillo betalactámico, la diversidad de las estructuras moleculares de estos antibióticos permite clasificarlos en varios subgrupos con principales características<sup>10</sup>.

El avance más significativo son las carbapenemasas, una nueva categoría de enzimas carbapenémicas hidrolizantes; entre las  $\beta$ lactamasas, las carbapenemasas poseen la mayor cantidad de amplios perfiles de sustrato de todas las  $\beta$ -lactamasas y por lo tanto, son clínicamente importantes, pues se asocian con resistencia a otras clases de antibióticos (en concreto, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cotrimoxazol)<sup>11</sup>.

Las carbapenemasas han sido identificadas para los grupos moleculares de las  $\beta$ -lactamasas correspondiente a clase A (penilinasas), clase B (metaloenzimas), clase C (cefalosporinasas o Ampicilinasas) y clase D (oxacilinasas); las carbapenemasas hidrolizan un grupo compuesto por carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas en niveles variables dependiendo del tipo de enzima<sup>12</sup>.

Aunque las técnicas moleculares permiten que la identificación de los genes que codifican las diferentes carbapenemasas, estas técnicas a menudo no están disponibles en el contexto de la práctica clínica habitual; por esta razón, se han propuesto varios ensayos fenotípicos para detectar presuntamente la presencia de carbapenemasas en aislados clínicos, que son relativamente simples y económicos y

aplicable en laboratorios de baja/media complejidad<sup>13</sup>. Entre los ensayos fenotípicos más utilizados, hay ensayos en los que se utilizan discos que contienen carbapenemasas, se utilizan contra discos que contienen inhibidores (doble disco ensayos) como EDTA (para inhibir metalo- beta-lactamasas) o BOR (para inhibir serina-carbapenemasas)<sup>14</sup>.

Recientemente, organismos productores de carbapenemasas, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se han convertido en algunos de las bacterias más problemáticas resistentes a los antibióticos en entornos hospitalarios; además, las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos; incluidas bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, ahora son comúnmente detectados en la comunidad<sup>15</sup>. Los genes que producen carbapenemasa generalmente se encuentran en el plásmidos, y por tanto permiten la transferencia de genes de resistencia a otras bacterias, a través de este mecanismo, se ha vinculado a brotes de resistencia infecciosa a los antibióticos en los centros de atención sanitaria; las carbapenemasas en Enterobacterales residen en elementos genéticos móviles que facilitan su diseminación generalizada a otras especies o géneros bacterianos, que pueden transmitirse de persona a persona. , particularmente en entornos hospitalarios<sup>16</sup>.

Se han desarrollado pruebas moleculares para superar estas limitaciones, y el ensayo Xpert Carba-R, se ha utilizado recientemente para la identificación de estas cepas, este método se basa en una técnica de reacción en cadena de la polimerasa multiplex en tiempo real, los resultados podrían ser obtenidos en una hora<sup>17</sup>.

## **7. HIPOTESIS**

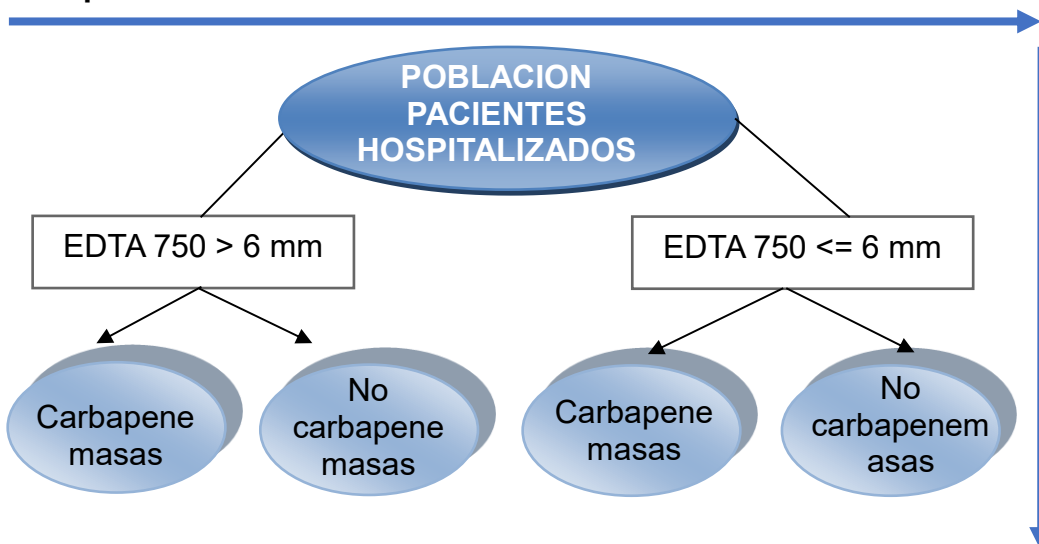
El disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas tiene valor en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas.

## 8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

### a. Diseño de estudio:

**Tipo de estudio:** Transversal, correlacional, pruebas diagnosticas

**Tiempo**



**Dirección**

Sensibilidad  $A/(A+C)$

Especificidad  $D/(B+D)$

Valor predictivo positivo  $A/(A+B)$

Valor predictivo negativo  $D/(C+D)$

$$VPP = \frac{Pv(Enf)x(S)}{Pv(Enf)x(S) + Pv(Enf)c(1 - E)}$$

$$VPN = \frac{[1 - pV(ENF)X]X(E)}{[1 - Pv(Enf)]x(E) + (1 - S)xPv(Enf)}$$

### b. Población, muestra y muestreo:

**Población Universo:** Pacientes del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo abril a diciembre 2024.

**Poblaciones de Estudio:** Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo en el periodo abril a diciembre 2024.

**Criterios de selección:**

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con más de 7 días de estancia hospitalaria

Criterios de exclusión:

- Pacientes con ventilación mecánica
- Pacientes con sepsis
- Pacientes con enfermedad oncológica

**Muestra:**

**Unidad de Análisis:** Cada paciente del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta abril a diciembre 2024.

**Unidad de Muestreo:** La misma que la unidad de análisis.

**Tamaño muestral:**

Fórmula<sup>18</sup>:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Donde:

- $Z\alpha$ : 1.96.
- $pe$ : Sensibilidad del método en estudio según antecedentes (86%)<sup>7</sup>.
- $qe = 1-pe$
- $peqe$ : Variabilidad estimada.
- $E$ : 0.05 (5%).

Obtenemos:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2(pe)(qe)}{(0.05)^2}$$

n = 185 pacientes

**c. Definición operacional de variables**

<b>VARIABLE EXPOSICION</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>INDICES</b>
Disco de detección fenotípica de enzimas metalo-beta-lactamasas	Cualitativa	Nominal	Inhibición > 6 milímetros	Si-No
<b>RESULTADO:</b> Enterobacterias productoras de carbapenemasas	Cualitativa	Nominal	Prueba XPERT CARBA	Si-No
<b>INTERVINIENTES</b>				
Edad	Cuantitativa	Discreta	>15 años	Si - No
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Si - No
Diabetes mellitus	Cuantitativa	Discreta	Glucemia plasmática en ayunas $\geq$ 126mg/dL	Si - No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal $\geq$ 30.0 Kg/ m <sup>2</sup>	Si – No
Hipoalbuminemia	Cualitativa	Nominal	Albumina sérica < 3.5 g/dl	Si – No

## **Definición de Términos**

### **Disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas:**

Se considerará hallazgo positivo cuando se registre un diámetro de inhibición mayor a 6 milímetros en el disco EDTA 750<sup>7</sup>.

**Enterobacterias productoras de carbapenemasas:** Corresponde al diagnóstico por medio de la aplicación de la técnica molecular XPERT CARBA<sup>8</sup>.

### **d. Procedimientos y técnicas:**

Se solicitará la autorización al directos del Hospital para la ejecución del proyecto.

Se realizará la toma de la muestra de secreción faríngea en el Servicio de hospitalización, el primer día de ingreso del paciente; para la posterior aplicación del disco de detección fenotípica de enzimas metalo-beta-lactamasas; hasta completar el tamaño muestral requerido.

Se corroborará la condición de enterobacterias productoras de carbapenemasas por medio de la aplicación de la tecnología de identificación molecular XPERT CARBA, que hace las veces de prueba confirmatoria en nuestro estudio; (Ver Anexo 1).

### **e. Plan de análisis de datos:**

Los datos se procesarán con el programa SPSS V. 26 y Excel de Windows.

**Estadística Descriptiva:** Los resultados serán presentados en cuadros de doble conteniendo las frecuencias de las variables de estudio.



**Estadística Analítica:** Se hará uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de la prueba diagnóstica y la prueba confirmatoria; si  $P < 0.05$  existirá asociación significativa.

**Estadígrafo de estudio:** Se obtendrá la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con ajuste Bayesiano del disco, el intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente. Se obtendrá la Curva ROC para determinar la significancia de la prueba diagnóstica.

**f. Aspectos éticos:**

Se tomará en cuenta la confidencialidad del paciente según la declaración de Helsinki II<sup>19</sup> y la ley general de salud<sup>20</sup>.

**9. CRONOGRAMA DE TRABAJO**

ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	TIEMPO					
		ENE - JUN 2024					
		1m	2m	3m	4m	5m	6m
1. Planificación	Investigador Asesor	X					
2. Presentación	Investigador		X				
3. Recolección	Investigador - Asesor			X	X		
4. Procesamiento	Investigador Estadístico					X	
5. Elaboración	Investigador						X

## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

Partida	Insumos	Unidad	Cantidad	Subtotal (S/)	Total (S/)
23.16.12	USB 64 GB	Unidad	2	65	130.00
2.3.15.12	Papel Bond A4	Millar	2	16	32.00
2.3.15.11	Corrector líquido	Unidad	3	4	12.00
2.3.15.11	Resaltador	Unidad	4	4	16.00
Servicios					
2.3.21.23	Movilidades	Pasajes	120	2	240.00
2.3.19.12	Empastado	Empastad o	6	40	240.00
2.3.19.199	Fotocopias	Hojas	2500	0.10	250.00
23.27.12	Asesoría Estadística	Horas	12	66.6	800.00

INSUMOS: S/ 190.00

SERVICIOS: S/ 1810.00

TOTAL: S/ 2100.00

## 11. BIBLOGRAFIA

1. Cassini A. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56–66.
2. Wong S. The use of multi-pronged screening strategy to understand the epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Hong Kong: transition from epidemic to endemic setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2017–22.
3. Nicolas M. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:383–93.
4. Alemayehu E, Fiseha T, Gedefie A, Alemayehu Tesfaye N, Ebrahim H, Ebrahim E, Fiseha M, Bisetegn H, Mohammed O, Tilahun M, Gebretsadik D, Debash H, Gobezie MY. Prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from human clinical samples in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):277.
5. Panchal C. Comparison of four phenotypic methods for detection of metallo- $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria in rural teaching hospital. *J Lab Physicians*. 2019;9(2):81-83.
6. Kabore B. Phenotypic detection of metallo- $\beta$ -lactamase in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* at Schiphra Hospital of Ouagadougou in Burkina Faso. *Microbes and Infectious Diseases* 2022; 3(1): 128-134.
7. Qu T. Evaluation of phenotypic tests for detection of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains in China. *J Clin Microbiol*. 2012;47(4):1136-42.
8. Iman F. Phenotypic and genotypic methods for detection of metallo beta lactamases among carbapenem resistant Enterobacteriaceae clinical isolates in Alexandria Main University Hospital. *Afr. J. Microbiol. Res*. Vol. 2018; 10(1): 32-40.

9. Reyes J. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24(3):231-238.
10. Aguilera D. Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(3):e02183-19.
11. Elshamy A. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA.* 2020; 6(3):FSO438.
12. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(7):S521-S528.
13. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol.* 2019;10(80):1–13.
14. Reyes JA, Melano R, Cárdenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacterales. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(3):231–238.
15. Perovic O, Ismail H, Quan V, et al.. Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes chez les patients atteints de bactériémie dans les hôpitaux tertiaires d'Afrique du Sud, 2015 à 2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1287-1294.
16. Protonotariou E, Meletis G, Chatzopoulou F, Malousi A, Chatzidimitriou D, Skoura L. Émergence de *Klebsiella pneumoniae* ST11 coproductrice de carbapénémases NDM-1 et OXA-48 en Grèce. *Résistance antimicrobienne J Glob.* 2019 ; 19 : 81-82.
17. Nguyen M, Joshi SG. Résistance aux carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii* et leur importance dans les infections nosocomiales : une revue scientifique. *J Appl Microbiol.* 2021;131(6):2715-2738.
18. García J. Calcul du tamaño de la muestra. *Enquête sur l'éducation médicale* 2013 ; 2(8) : 217-224.
19. Barrios I. Déclaration d'Helsinki. *Revue cubaine.* 2016 ; 42(1):132-142.
20. Ley générale de santé. N° 26842. 20 juillet 2012.

## 12. ANEXOS

### ANEXO N.º 01

Valor del disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas en el diagnóstico de portador de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta 2024

#### PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º.....

##### I. DATOS GENERALES:

1.1 Edad: \_\_\_\_\_ años

1.2 Sexo: \_\_\_\_\_

1.3 Diabetes: Si (            )                      No (            )

1.4 Obesidad: Si (            )                      No (            )

1.5 Hipoalbuminemia: Si (            )                      No (            )

##### II. Variable exposición:

Disco de detección fenotípica de enzimas metalo- beta-lactamasas:

Positivo (            )                      Negativo (            )

##### III. Variable resultado:

Enterobacterias productoras de carbapenemasas:

Si (            )                      No(            )