

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Impacto de la resistencia a carbapenémicos en la mortalidad por sepsis”

Área de investigación:
Enfermedades infecciosas y tropicales

AUTOR:
Br. Coca Pasapera, Rubén Gustavo Antonio

Jurado Evaluador:

Presidente: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Secretario: Huamán Saavedra, Juan Jorge

Vocal: Chávez Rimarachín, Manuel Bertoni

Asesor:
Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

Trujillo, Perú
2022

Fecha de sustentación: 2022/07/19

DEDICATORIA

A Dios y la Virgen por ser mis guías y protegerme todo el tiempo y darme enseñanzas que me ayudaron a madurar como persona.

A mi madre, por criarme como una persona de bien y por su amor y apoyo incondicional.

A mi padre, por siempre apoyar todas mis decisiones y enseñarme constantemente de sus experiencias.

A mi hermana, por ser como una segunda madre lejos de casa, por siempre escucharme y aconsejarme.

A mis abuelos y familia, por siempre estar orgulloso y alentarme a nunca rendirme.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por siempre confiar en mí y por apoyarme en todas las decisiones que he tomado, por dejarme salir del núcleo familiar para poder recibir una buena educación.

A mi hermana, por cuidarme cuando enfermaba, por hacerme reír en los días tristes y por enseñarme lo esencial para poder sobrevivir lejos de mis padres.

A mi asesor, por guiarme en la elaboración de esta tesis, por darme ejemplos y por todo el tiempo que se tomó para poder concluir el estudio.

A María, por su apoyo y cariño incondicional, por darme los ánimos para continuar cuando se nublaba todo el panorama, gracias por siempre estar incluso en los peores momentos.

A mis amigos, por ayudarme a despejar mi mente en momentos de frustración y estrés, por incluirme en sus vidas y tenerme presente a menudo, en las buenas y malas, les tengo mucha admiración como personas.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto de la resistencia a carbapenémicos en la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de cohorte, donde se revisaron 201 historias clínicas, excluyendo 78, seleccionando 42 pacientes expuestos y 42 no expuestos a infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos que evolucionaron a sepsis en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Las historias clínicas fueron seleccionadas por criterios de inclusión, primordialmente por el diagnóstico de sepsis y con resultados de cultivo y antibiograma. Los datos fueron recolectados en una base de datos de Excel y se importaron al paquete estadístico Stata v16.0 donde se hizo el cálculo de riesgo relativo y el análisis de las variables relacionadas con la prueba de χ^2 .

Resultados: La tasa de mortalidad general en la cohorte de 84 pacientes hospitalizados por sepsis fue 67%. La mortalidad en los pacientes con infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos fue 88% y 45% en los pacientes sin dicha resistencia, $p < 0.001$. El riesgo relativo de mortalidad de los pacientes con infecciones por microorganismo resistentes a carbapenémicos fue 1.51; IC 95% (1.07-2.14; $p = 0.020$) en relación a los pacientes sin dicha resistencia.

Conclusión: La resistencia a los carbapenémicos si está asociada a un mayor riesgo de aumento en la mortalidad de los pacientes con sepsis.

Palabras clave: Sepsis, mortalidad, resistencia a carbapenémicos.

ABSTRACT

Objective: Determine the impact of carbapenem-resistance on the mortality of patients diagnosed with sepsis.

Method: An observational, analytical, retrospective cohort was carried out, where 201 medical files were reviewed, excluding 78, selecting 42 patients exposed and 42 not exposed to infections by carbapenem-resistant bacteria that evolved to sepsis at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital. The medical files were selected by inclusion criteria, predominantly by diagnosis of sepsis and culture and antibiogram results. The data was collected in an Excel database and imported into the statistical package Stata v16.0, finally the calculation of the Relative Risk and the analysis of the variables with the chi-square test were performed.

Results: The overall mortality rate in the cohort of 84 patients hospitalized for sepsis was 67%. Mortality in patients with infections due to microorganisms resistant to carbapenems was 88% and 45% in patients without such resistance, $p < 0.001$. The relative risk of mortality of patients with infections due to microorganisms resistant to carbapenems was 1.51; 95% CI (1.07-2.14; $p = 0.020$) in relation to patients without said resistance.

Conclusion: Carbapenem-resistance is associated with a higher risk of increased mortality in patients with sepsis.

Keywords: Sepsis, mortality, carbapenem-resistant.

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Enunciado del problema.....	12
1.2. Objetivos.....	12
1.3. Hipótesis.....	12
II. MATERIAL Y MÉTODO	13
2.1. Tipo de estudio.....	13
2.2. Diseño del estudio	13
2.3. Población, muestra y muestreo	13
Muestra y muestreo.....	14
2.4. Variables	17
2.5. Procedimientos y técnicas	21
2.6. Procesamiento y análisis de datos	22
2.7. Aspectos éticos.....	22
2.8. Limitaciones	23
III. RESULTADOS	24
IV. DISCUSIÓN	29
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	36

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis es un problema de salud a nivel mundial, debido a que su incidencia sigue aumentando, se ha convertido en una de las principales causas de muertes y en uno de los más grandes desafíos que enfrentan los profesionales de salud cada día. Tiene impacto en el paciente aumentando su morbimortalidad, además incrementa el riesgo de adquirir resistencia antimicrobiana, una prolongada estancia hospitalaria y aumento de costo hospitalario (1).

Se define sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal debida a una respuesta no regulada del huésped frente a la infección, teniendo complicaciones como shock séptico y falla multiorgánica, las cuales aumentan la mortalidad. Es necesario identificar los microorganismos causantes de las infecciones, así podemos tener un tratamiento antibiótico adecuado, una de las principales medidas para reducir la mortalidad es la Terapia Antibiótica Empírica (TAE) (1).

Los microorganismos causantes de estas infecciones, con el tiempo y también por el uso indiscriminado de los antibióticos por parte de la población y del personal de salud, han desarrollado resistencia a los agentes antimicrobianos que se vienen usando en esta TAE, por lo que se han tenido que usar antibióticos con un espectro extendido, como los carbapenémicos (2). Actualmente hay microorganismos que han generado resistencia a los carbapenémicos por generación de carbapenemasas, enzimas iguales a las betalactamasas, las cuales hidrolizan al agente antibiótico (3,4).

Existen estudios que evalúan el impacto de esta resistencia a los antibióticos, en especial a los carbapenémicos, en el resultado del tratamiento de estas infecciones específicas y también en sepsis, en los cuales la mayoría concluyen que la resistencia a carbapenémicos se relaciona a un aumento de la mortalidad de estos pacientes (5,6).

Además, también se reportan estudios los cuales identifican otros factores que influyen en el resultado final del tratamiento de estos pacientes, dentro de los

cuales están enfermedades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 con y sin complicaciones sistémicas, enfermedad renal crónica y otras condiciones como inmunodepresión (7,8).

ANTECEDENTES

En un estudio retrospectivo realizado por **Philip G. Ferstl et al**, en Alemania en el 2015, concluyeron que, en los pacientes cirróticos, la presencia de sepsis era significativamente más frecuente por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos (73.5%) y que el 46.2% murieron siendo la sepsis la principal causa (9).

Además, **Marjolein C. Persoon et al** en Holanda en el 2020, realizaron un estudio en el cual comparan la mortalidad de los pacientes que tuvieron infecciones por *Pseudomonas* que desarrollaron resistencia a los carbapenémicos (VIM-PA) y *Pseudomonas* susceptibles a estos (CS-PA), diecisiete de 40 pacientes (42,5%) con VIM-PA murieron, en comparación con 41 de 209 pacientes (19,6%) con CS-PA (diferencia = 22,9%, valor de p = 0,001) (10).

Por otro lado, **Jorge A. Ramos-Castañeda et al**, en Colombia en el 2018, en una revisión sistemática y meta-análisis de 51 artículos, determinan la mortalidad de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC-KP), obteniendo como resultados que la mortalidad global relacionada con la infección por KPC-KP fue del 41,0% (IC del 95%: 37,0-44,0), siendo Brasil el país con más altas tasas de mortalidad general con 51%, y en general una tasa de mortalidad más alta en pacientes oncológicos (11).

En el 2019 **Xingran Du et al**, en China, elaboraron una revisión sistemática y metaanálisis de 19 estudios observacionales para determinar predictores de mortalidad en pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, los resultados fueron el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado (OR, 5,04; IC del 95%, 2,56-9,94), shock séptico (OR, 5,65; IC del 95%, 2,35-13,57), enfermedad hepática crónica (OR, 2,36; IC del 95%, 1,33-

4,16), enfermedad renal crónica (OR, 2,02; IC del 95%, 1,37-2,99), hipertensión arterial (OR, 1,74; IC del 95%, 1,08-2,80), neutropenia (OR, 3,31; IC del 95%, 1,25-8,77), uso de inmunosupresores (OR, 3,15; IC del 95%, 1,94-5,11), nutrición parenteral total (OR, 1,66; IC del 95%, 1,08-2,56), e intubación (OR, 5,03; IC del 95%, 2,33-10,87) (3).

Dmitriy M. Martirosov y Thomas P. Lodise, en Estados Unidos en 2016 concluyeron que las tasas de muerte atribuibles a Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) variaban del 26% al 46% y eran el doble entre los pacientes infectados con CRE en comparación con las infecciones por Enterobacterias susceptibles a carbapenémicos (CSE), también se discutió sobre las mejores alternativas frente a estos microorganismos, dentro de los cuales están tigeciclina y la combinación de ceftazidima-avibactam, además se recomendó el uso de otros fármacos, como colistina, fosfomicina y aminoglucósidos (4).

Una revisión sistemática y meta-análisis, realizada por **Jin Wang et al**, en China en 2019, sobre la eficacia y seguridad del uso de colistina frente a infecciones por *Acinetobacter baumannii*, identificaron seis estudios en los que participaron 280 pacientes (168 pacientes tratados con colistina y 112 pacientes tratados con otros antibióticos, incluyendo carbapenémicos) informaron una respuesta microbiológica negativa o erradicación. La respuesta microbiológica global no difirió significativamente entre los dos grupos (OR = 1,13; IC del 95%: 0,50-2,54; P = 0,77; I²= 50%). Se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa no solo en todos los estudios (P = 0,08, I² = 50%) sino también en los subgrupos de SAM (P = 0,11; I² = 60%) y tigeciclina (P = 0,14; I² = 54%) (12).

Sabrina Sabino et al, en un estudio de cohorte del 2019, identifican que los pacientes con infecciones por CRE tuvieron una mortalidad a 30 días significativamente mayor en el análisis univariante: 63,8% versus 33,4% de un total 1,121 pacientes. Las infecciones por CRE se mantuvieron como un factor de riesgo independiente para la mortalidad a 30 días en el primer paso del modelo jerárquico multivariante al controlarlo por edad: índice de riesgo

ajustado (HRa), 1,70; 95% IC 1,25 a 2,33 ($P < 0,01$). Permanecieron significativos en el segundo paso, cuando se agregaron al modelo las comorbilidades como VIH, cáncer, cirrosis y enfermedad cardiovascular: aHR, 1,58; 95% IC 1,15 a 2,17 ($p < 0,01$). En el tercer paso, se clasificó por el sitio de infección primaria, y la CRE se mantuvo como un factor de riesgo independiente de mortalidad: aHR, 1,58; 95% IC 1,15 a 2,18 ($p < 0,01$). En el cuarto paso, se incluyeron variables asociadas con la gravedad de la infección (shock séptico y qSOFA), el efecto de CRE sobre la mortalidad dejó de ser estadísticamente significativo: aHR, 1,20; 95% IC 0,88 a 1,67 ($p = 0,25$). El efecto de CRE permaneció sin significación estadística con la inclusión de variables como edad avanzada ($P < 0,01$), estado de VIH positivo ($P < 0,01$), cirrosis ($P < 0,01$), shock séptico ($P < 0,01$), puntaje alto de qSOFA ($P < 0,01$) y terapia empírica apropiada ($P < 0,01$) (13).

Vesna Vucelić et al, en su estudio observacional de predictores de mortalidad en pacientes en UCI, identificaron que la principal fuente de infección fue el tracto genitourinario (56.9%), seguido del tracto respiratorio inferior (22.4%). Además, también reportaron factores de riesgo independientes para mortalidad en UCI como: nivel de movilidad reducido (OR: 11.16, 95% IC 2,45-50,91), falta de reconocimiento temprano de sepsis en urgencias (OR 6.59, 95% IC 1.09-39.75), una alta puntuación SOFA al ingreso (OR 2.37, 95% IC 1.59-3.52) y también terapia antibiótica empírica inadecuada (OR 9.99, 95% CI 2.57-38.87) (14).

Phetsinee Boonmee et al, en un estudio de cohorte retrospectivo de predictores de mortalidad en pacientes de edad avanzada con sepsis, encontraron que la tasa de mortalidad aumenta con la edad, identificando que los pacientes de 80 años a más tenían una tasa de mortalidad de 32.3%, en comparación con su otro grupo de 65 a 79 años con 25.8% y de los pacientes no ancianos con 24.8%. Además, consideran que el qSOFA tuvo el AUROC (Área bajo las características de funcionamiento del receptor) más alto en la predicción de mortalidad hospitalaria en pacientes muy ancianos (>80 años) y ancianos (65-79 años) (AUROC 0,60 [95% IC 0,55-0,65] y 0,55 [95% IC 0,49-0,61, respectivamente]) (15).

Lonneke A. van Vught et al, en un estudio de cohorte de incidencia, factores de riesgo y mortalidad atribuible a infecciones secundarias en UCI tras ingreso por sepsis, reportan que la fracción de mortalidad atribuible a la población de infecciones adquiridas (intrahospitalarias) en la UCI en pacientes con sepsis fue del 10,9% (IC del 95%, 0,9% -20,6%) al día 60; la diferencia estimada entre la mortalidad en todos los pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis y la mortalidad en aquellos sin infección adquirida en la UCI fue de 2.0% (IC del 95%, 0,2% -3,8%; P = 0,03) en el día 60, por lo que se concluyó que las infecciones secundarias o adquiridas en UCI no contribuyen significativamente a la mortalidad por sepsis, y estas ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con un estado de gravedad superior al ingreso (16).

La presente investigación estuvo motivada por la aparición y el aumento de la resistencia a los agentes antimicrobianos, en especial en los pacientes con diagnóstico de sepsis ya que son las únicas herramientas a nuestro alcance con la cual podríamos detener su evolución y complicaciones, se investigó cual fue impacto en la mortalidad frente a la resistencia a los carbapenémicos, ya que no se cuenta con información en nuestro medio, además se evaluó que otras condiciones influyen en la mortalidad de estos pacientes.

1.1. Enunciado del problema

¿Impacta la resistencia a carbapenémicos en la mortalidad por sepsis?

1.2. Objetivos

General:

Determinar el impacto de la resistencia a carbapenémicos en la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis.

Específicos:

- Establecer la incidencia de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis por microorganismos resistentes a carbapenémicos.
- Establecer la incidencia de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis por microorganismos sensibles a carbapenémicos.
- Comparar la relación entre la incidencia de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis por microorganismos resistentes y sensibles a carbapenémicos.

1.3. Hipótesis

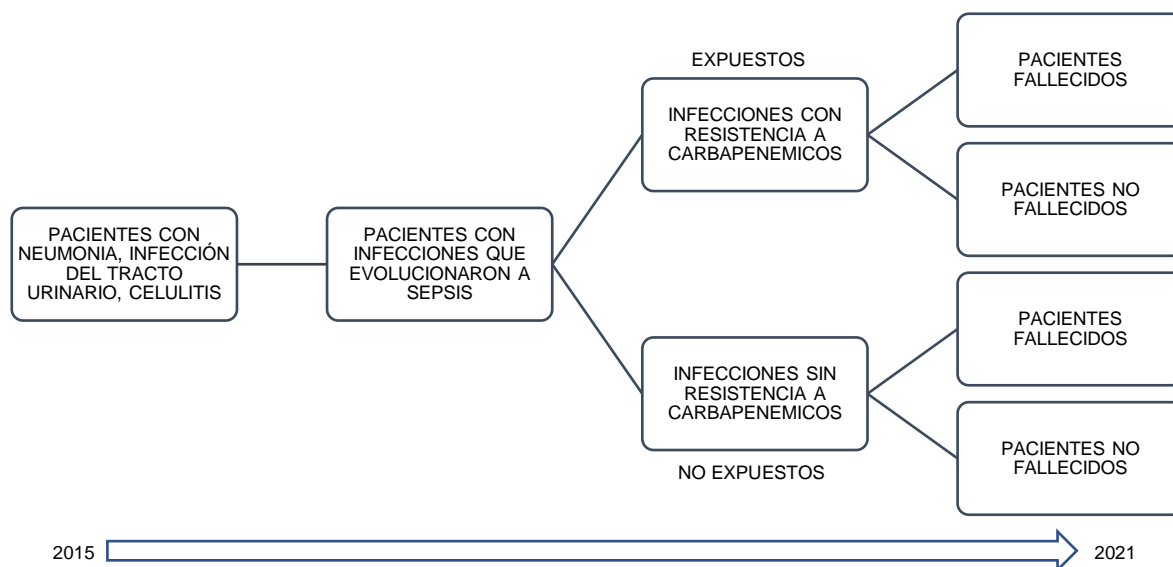
H₀: La resistencia a carbapenémicos no está asociada al aumento en la mortalidad de los pacientes con sepsis.

H₁: La resistencia a carbapenémicos está asociada al aumento en la mortalidad de los pacientes con sepsis.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. **Tipo de estudio:** Observacional – Analítico – Cohorte retrospectiva

2.2. **Diseño del estudio**



2.3. **Población, muestra y muestreo**

Población: Pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), hospitalización de medicina o emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray (HVLE) entre 2015 y 2021.

- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

○ Criterios de inclusión para cohorte expuesta:

- Pacientes con sepsis de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) (17).
 - Infección por microorganismos documentada mediante un cultivo (hemocultivo, urocultivo, secreción faríngea).
 - Identificación de microorganismos resistentes a carbapenémicos mediante cultivo y antibiograma.
- Hospitalizados en UCI, medicina o emergencia del HVLE entre 2015 y 2021.
- Edad entre 18 y 85 años de ambos sexos.

- **Criterios de inclusión para cohorte no expuesta:**
 - Pacientes con sepsis de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) (17).
 - Infección por microorganismos documentada mediante un cultivo (hemocultivo, urocultivo, secreción faríngea).
 - Identificación de microorganismos sensibles a carbapenémicos mediante cultivo y antibiograma.
 - Hospitalizados en UCI, medicina o emergencia del HVLE entre 2015 y 2021.
 - Edad entre 18 y 85 años de ambos sexos.
- **Criterios de exclusión para ambos grupos:**
 - Pacientes que han sido hospitalizados dentro de 15 días antes del ingreso.
 - Infección por VIH.
 - Inmunosupresión.
 - Diagnóstico de cirrosis.
 - Infecciones polimicrobianas.

Muestra y muestreo:

- **Unidad de análisis:** Pacientes con sepsis hospitalizados en UCI, medicina o emergencia del HVLE que cumplan con los criterios de selección.
- **Unidad de muestreo:** Historias clínicas de pacientes con sepsis atendidos en el HVLE que cumplan con los criterios de inclusión.
- **Tamaño muestral:** Pacientes con sepsis atendidos en el HVLE que cumplan con los criterios de selección.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Donde:

P_1 es la proporción de casos expuestos,

P_2 es la proporción de casos no expuestos,

$z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$ Coeficiente de confiabilidad del 95 %

- **Cálculo de la muestra:** Para el cálculo del tamaño muestral utilizamos el estudio de Sabrina Sabino et al (13).

Tamaños de muestra. Estudio de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	63.800%
Riesgo en no expuestos:	33.400%
Riesgo relativo por detectar:	1.910
Razón no expuestos/expuestos:	1.00
Nivel de confianza:	95.0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Expuestos	No expuestos	Total
80.0	42	42	84

*Tamaño de muestra para aplicar el test X^2 sin corrección por continuidad.

Se necesitarán 42 pacientes con diagnóstico de sepsis asociada a microorganismos resistentes a carbapenémicos y 42 pacientes con diagnóstico de sepsis asociada a microorganismos sensibles a carbapenémicos, haciendo un total 84 pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en el HVLE del año 2015 al 2021.

- **Muestreo:** Probabilístico mediante asignación de números aleatorios.

2.4. Variables

NOMBRE	CLASIFICACIÓN	ESCALA	INDICADOR	INDICE
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Resistencia a carbapenémicos	Cualitativa	Nominal	Reporte de antibiograma registrado en historia clínica	SI / NO
VARIABLE DEPENDIENTE				
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Registro en historia clínica	Vivo / Fallecido
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa	De razón	Registro historia clínica	Años
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Presión arterial	Cuantitativa	De razón	Registro historia clínica	mm Hg
Diabetes mellitus 2	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Glicemia	Cuantitativa	De razón	Registro historia clínica	mg/dL
Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Injuria renal aguda	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Tasa de filtración glomerular	Cuantitativa	De razón	Registro historia clínica	mL/min/1.73m ²
Nutrición parenteral total	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Intubación orotraqueal	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO
Terapia antibiótica empírica previa	Cualitativa	Nominal	Registro historia clínica	SI / NO

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **Resistencia a carbapenémicos:** Resistencia a imipenem, ertapenem, meropenem, independientemente de la susceptibilidad a otros antibióticos, reportada mediante antibiograma (3).
- **Mortalidad:** Número de pacientes fallecidos dentro de los 60 días de la hospitalización.
- **Edad:** Años cumplidos al momento del ingreso hospitalario.
- **Hipertensión arterial:** PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg
- **Presión arterial:** Presión arterial sistólica (PAS) / Presión arterial diastólica (PAD) expresada en mmHg
- **Diabetes mellitus 2:** Glicemia en ayunas \geq 126 mg/dl o glicemia al azar \geq 200 mg/dl o hemoglobina glicosilada (HbA1c) \geq 6.5 %.
- **Glicemia:** Glicemia plasmática expresada en mg/dL
- **Enfermedad renal crónica:** Tasa de filtración glomerular estimada según la fórmula MDRD (25).
- **Injuria renal aguda:** Diagnóstico de Injuria renal aguda estimado por criterios de KDIGO (19).
- **Tasa de filtración glomerular:** Tasa de filtración glomerular expresada en mL/min/1.73m² estimada mediante la fórmula MDRD.
- **Terapia antibiótica empírica previa:** Administración de antibiótico antes de resultado de cultivo y antibiograma.

DEFINICION CONCEPTUAL DE VARIABLES

- **Mortalidad:** Tasa de fallecimiento, reflejada en el número de muertes por unidad de población en una región determinada, grupo de edad, o enfermedad (20).
- **Resistencia a carbapenémicos:** Capacidad de ciertos microorganismos de generar enzimas que hidrolizan estos agentes antibióticos, disminuyendo o anulando su efectividad (3).
- **Edad:** Años de vida del paciente.
- **Hipertensión arterial:** Cifras de PAS \geq 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) \geq 90 mmHg medidas en consulta (21).
- **Diabetes mellitus 2:** Trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia (glicemia en ayunas \geq 126mg/dL, glicemia al azar \geq 200mg/dL, glicemia \geq 200mg/dL después de dos horas de carga de 75g de glucosa) (22).
- **Enfermedad renal crónica:** Función renal disminuida representada por una TFG $<$ 60 ml/minx1.73 m², o marcadores de daño renal, o ambos, de al menos 3 meses de duración, clasificada en mL/min/1.73m²: (18,25).
 - G1: \geq 90
 - G2: 60–89
 - G3a: 45–59
 - G3b: 30–44
 - G4: 15–29
 - G5: $<$ 15
- **Nutrición parenteral total:** Conjunto de intervenciones para optimizar un aporte calórico y nutricional por un acceso venoso central (23).
- **Intubación orotraqueal:** Colocación de tubo endotraqueal para mantener la vía aérea abierta en la ventilación mecánica.

- **Injuria renal aguda:** Síndrome caracterizado por un rápido aumento de la creatinina sérica, disminución de la producción de orina o ambos, en un tiempo menor o igual a 7 días y que cumpla con los siguientes criterios: Creatinina ≥ 1.5 veces su valor inicial (o aumento de ≥ 0.3 mg/dL en un periodo de 48 horas) y/o volumen urinario < 0.5 ml/kg por más de 6 horas (19).
- **Terapia antibiótica empírica previa:** Terapia antibiótica administrada entre el momento de la toma de muestra del cultivo y la identificación de los patógenos (24).

2.5. Procedimientos y técnicas

- 1) El proyecto de esta investigación fue aprobado por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO).
- 2) El proyecto de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la UPAO.
- 3) El proyecto de esta investigación fue aprobado por la Oficina de Investigación del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.
- 4) La Dirección del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray autorizó el acceso a la base de datos (archivo) donde se encontraban las historias clínicas.
- 5) Se asistió los lunes, miércoles y viernes por las mañanas de 8AM a 12PM por normativa del hospital debido a la pandemia, para la recolección de datos.
- 6) Se excluyeron 27 pacientes que no contaron con historia clínica.
- 7) Se excluyeron 51 pacientes por no contar con la identificación de microorganismos mediante cultivo y/o antibiograma u otros criterios de exclusión.
- 8) Se llenaron las fichas de recolección (anexo N°1) con la información de los pacientes con diagnóstico de septicemia bacteriana (A41.9); infección de vías urinarias (N39.0), neumonía (J18.9) y celulitis (L03.9) que evolucionaron a sepsis, los cuales cumplieron los criterios de inclusión.
- 9) Se seleccionaron aleatoriamente al grupo de expuesto y no expuestos obteniendo 42 participantes para cada grupo.
- 10) El registro y verificación de los pacientes fallecidos se hizo sobre la base de certificados de defunción y/o búsqueda en el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF).
- 11) Los datos recolectados fueron ingresados en la base de datos para el análisis estadístico.

2.6. Procesamiento y análisis de datos

La información fue recogida en fichas de recolección de datos y luego ingresada a una hoja de cálculo en Microsoft Excel 2019 a través de un sistema de doble digitación. Posterior al control de calidad, se importó la base de datos al paquete estadístico Stata v16.0 (Stata Corporation, College Station, TX). En la estadística, las variables cuantitativas fueron presentadas usando la medida de tendencia central y dispersión que correspondían, previa evaluación de su normalidad. Para la presentación de variables cualitativas se usaron frecuencias relativas, absolutas y porcentajes.

En el análisis bivariado, se utilizó la prueba de Chi Cuadrado o Fisher según correspondía para el cruce con variables categóricas, mientras que para las variables numéricas se utilizó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney previa evaluación de la normalidad. Se calcularon los riesgos relativos crudos (RRc) y ajustados (RRa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para el análisis multivariante se consideró como confusoras a todas las variables con un $p < 0,20$ en el análisis bivariado siguiendo un criterio estadístico de ajuste. Finalmente, consideraremos un valor p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

2.7. Aspectos éticos

El presente trabajo cumplió con los principios básicos éticos, según el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), cumpliendo así con la pauta 4, ya que no existieron riesgos sobre la población estudiada y cumpliendo con la pauta 12, sin afectar adversamente los derechos y bienestar de las personas de quienes se recolectaron los datos, manteniendo el anonimato de la información de los mismos en nuestro estudio retrospectivo.

La investigación se conformó y apoyó en una bibliografía científica aceptada, se llevó a cabo por personas capacitadas y aptas, el objetivo de la investigación no presentó riesgos y se tomaron las precauciones necesarias para proteger la información de los pacientes (26).

2.8. Limitaciones

Las limitaciones que se presentaron en el proyecto fueron:

- Falta de datos o información en las historias clínicas para el llenado completo y correcto de las fichas de recolección (anexo N°1) puesto que en muchas ocasiones no se registraron todos los datos en el servicio de emergencia y cuando pasan a hospitalización pudieron ser omitidos.
- Al tratarse de un estudio observacional no se pudo conocer la condición inicial de los pacientes, como por ejemplo adherencia al tratamiento de sus comorbilidades u otras enfermedades que no hayan sido reportadas en su historia clínica.
- Historias clínicas no disponibles al momento de la recolección de datos porque se realizó depuración de estas por haber pasado un tiempo prolongado sin atención o porque no se archivaron al momento de defunción.

III. RESULTADOS

Selección de la muestra

Se revisaron las historias clínicas pertenecientes al periodo 2015 al 2021. Identificamos 201 pacientes con diagnóstico de sepsis, de los cuales 27 pacientes no contaron con historia clínica. Luego, se excluyeron 51 pacientes por no contar con la identificación de microorganismos mediante cultivo y/o antibiograma. Finalmente, se conformaron las cohortes expuestas y no expuestas según la sensibilidad del microorganismo identificado (Figura 1).

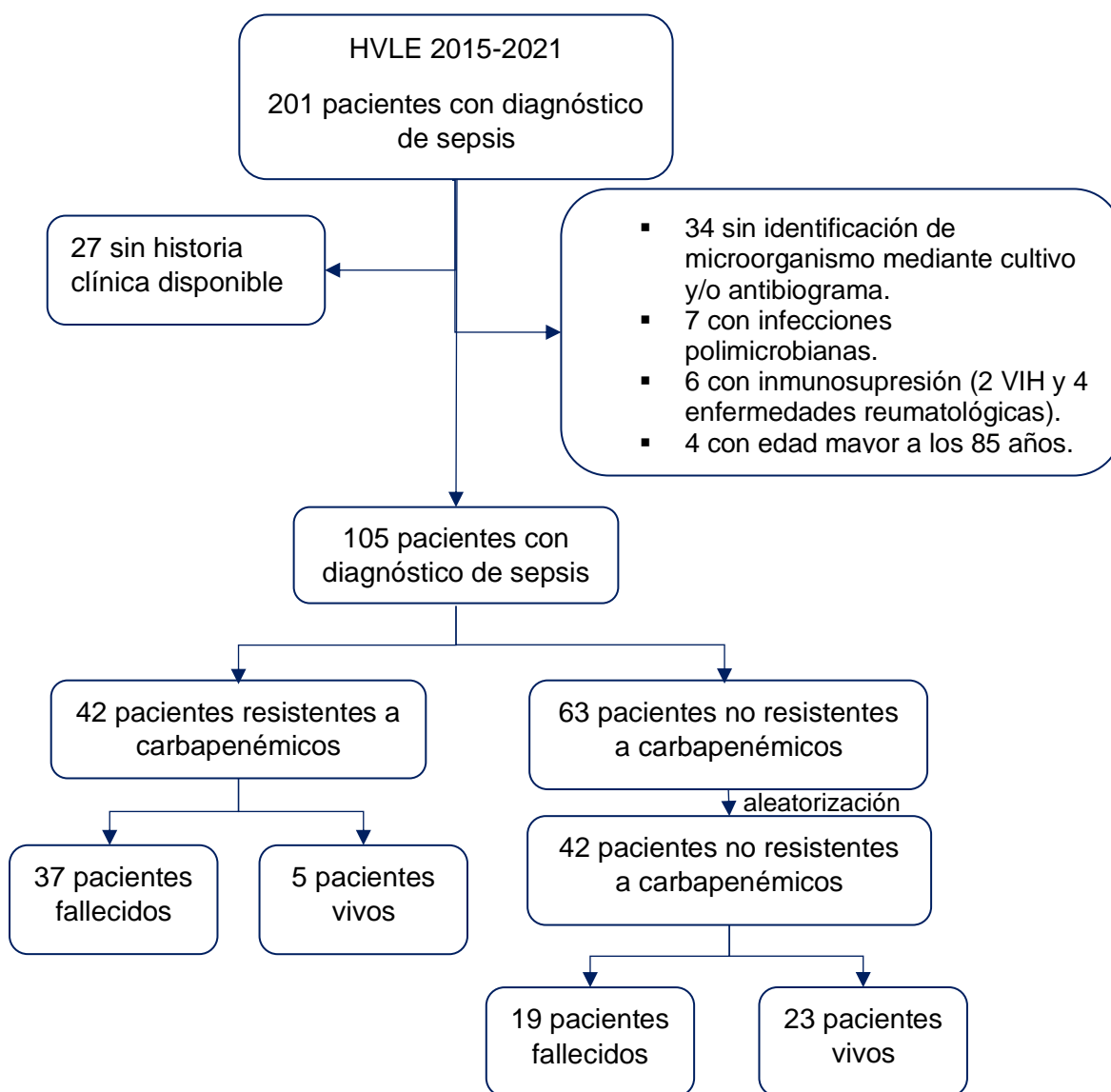


Figura 1. Flujograma de selección de la muestra incluida en el análisis.

Características de la muestra incluida en el estudio

La proporción de hombres fue 51% y la mediana de la edad fue de 68.5 (59-80) años. La tasa de mortalidad general por sepsis en toda la cohorte expuesta y no expuesta en el periodo 2015 a 2021 fue 67%. El origen de infección más frecuente fue pulmonar en 49%. En relación con las comorbilidades, 52% tuvo hipertensión arterial, 40% tuvo diabetes mellitus tipo 2, 30% tuvo enfermedad renal crónica y el 54% tuvo injuria renal aguda. La nutrición parenteral total se dio en 5%, fueron sometidos a intubación orotraqueal el 85% y tuvieron terapia antibiótica empírica previa el 73% (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con diagnóstico de sepsis del HVLE, 2015-2021

Características	n	%
Sexo Masculino	43	51.19
Edad (años), mediana (RIC)	68.5 (59 – 80)	
Mortalidad	56	66.67
Resistencia a carbapenémicos	42	50.00
Origen de infección		
Abdominal	13	15.48
Piel	4	4.76
Pulmonar	41	48.81
Urinario	26	30.95
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	44	52.38
Diabetes mellitus 2	34	40.48
Enfermedad renal crónica	25	29.76
Injuria renal aguda	45	53.57
Nutrición parenteral total	4	4.76
Intubación orotraqueal	71	84.52
Terapia antibiótica empírica previa	61	72.62
Presión arterial (mmHg)		
PAS, media ± DE	120 ± 27.5	
PAD, media ± DE	70 ± 15.3	
Glicemia, mediana (RIC)	112 (96 – 151)	
Creatinina, mediana (RIC)	1.95 (0.9 – 3.25)	

RIC: Rango intercuartílico, **DE:** Desviación estándar.

Fuente: Base de datos del HVLE

Análisis bivariado según la resistencia a carbapenémicos

En el análisis bivariado según la resistencia a carbapenémicos encontramos que la mortalidad por sepsis fue significativamente mayor en el grupo resistente a carbapenémicos en comparación a los no resistentes (88% vs 45%, $p < 0.001$). Además, el origen de la infección fue significativamente de predominio pulmonar en el grupo resistente a carbapenémicos en comparación a los no resistentes (69% vs 29%, $p = 0.001$). La intubación orotraqueal el grupo resistente a carbapenémicos fue significativamente mayor en comparación a los no resistentes (95.24% vs 73.81%, $p = 0.007$) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características clínicas según resistencia a carbapenémicos en pacientes con diagnóstico de sepsis del HVLE, 2015-2021

Características	No Resistentes n=42		Resistentes n=42		valor p
	n	%	n	%	
Sexo Masculino	23	54.76	20	47.62	0.153*
Edad (años), mediana (RIC)	65.5 (53 – 79)		73 (65 - 83)		0.068 ^a
Mortalidad	19	45.24	37	88.10	<0.001*
Foco de infección					0.001**
Abdominal	10	23.81	3	7.14	
Piel	2	4.76	2	4.76	
Pulmonar	12	28.57	29	69.05	
Urinario	18	42.86	8	19.05	
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	21	50.00	23	54.76	0.662*
Diabetes mellitus 2	14	33.33	20	47.62	0.182*
Enfermedad renal crónica	15	35.71	10	23.81	0.233*
Injuria renal aguda	20	47.62	25	59.52	0.274*
Nutrición parenteral total	3	7.14	1	2.38	0.616**
Intubación orotraqueal	31	73.81	40	95.24	0.007*
Terapia antibiótica empírica previa	31	73.81	30	71.43	0.807*
Presión arterial (mmHg)					
PAS, media ± DE	121.5 (20.38)		118.5 (33.30)		0.631 ^b
PAD, media ± DE	67.7 (12.93)		65 (17.34)		0.427 ^b
Glicemia, mediana (RIC)	107 (92 – 133)		119 (99 – 187)		0.030 ^a
Creatinina, mediana (RIC)	1.4 (0.8 – 3.2)		2.1 (1.2 – 3.3)		0.186 ^a

RIC: Rango intercuartílico, **DE:** Desviación estándar.

*Test de Chi-cuadrado, **Test exacto de Fisher, ^aPrueba de Mann-Whitney, ^bPrueba T de Student.

Fuente: Base de datos del HVLE

Con relación al agente infeccioso identificado, los microorganismos más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* (27%), *Escherichia coli* (26%) y *Pseudomona aeruginosa* (17%). Además, encontramos una prevalencia significativamente mayor para el grupo resistente a carbapenémicos en los agentes infecciosos *K. pneumoniae* (33.33% vs 21.43%) y *Pseudomona aeruginosa* (28.57% vs 4.76%) con un valor p estadísticamente significativo ($p < 0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia microorganismos según resistencia a carbapenémicos en pacientes con diagnóstico de sepsis del HVLE, 2015-2021

Microorganismo aislado	Todos n=84		No Resistentes n=42		Resistentes n=42		valor p*
	n	%	n	%	n	%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	27.38	9	21.43	14	33.33	0.001
<i>Escherichia coli</i>	22	26.19	17	40.48	5	11.90	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	16.67	2	4.76	12	28.57	
<i>Escherichia cloacae</i>	5	5.95	2	4.76	3	7.14	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	4.76	2	4.76	2	4.76	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	3.57	1	2.38	2	4.76	
<i>Escherichia faecalis</i>	3	3.57	3	7.14	0	0.00	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2.38	2	4.76	0	0.00	
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1.19	0	0.00	1	2.38	
<i>Chyseo bacterium indologenes</i>	1	1.19	0	0.00	1	2.38	
<i>Citrobacter spp.</i>	1	1.19	1	2.38	0	0.00	
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	1.19	1	2.38	0	0.00	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1.19	0	0.00	1	2.38	
<i>Providencia rustigianii</i>	1	1.19	0	0.00	1	2.38	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.19	1	2.38	0	0.00	
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	1.19	1	2.38	0	0.00	

*Test exacto de Fisher.

Fuente: Base de datos del HVLE

En relación con la terapia antibiótica empírica, se indicó en mayor proporción fármacos como imipenem (37%), vancomicina (33%) y meropenem (23%). Según la resistencia a carbapenémicos, encontramos diferencias estadísticamente

significativas para fármacos como meropenem ($p=0.068$) y vancomicina ($p<0.001$) (Tabla 4).

Tabla 4. Terapia antibiótica empírica según resistencia a carbapenémicos en pacientes con diagnóstico de sepsis del HVLE, 2015-2021

Tratamiento	Todos n=84		No Resistentes n=42		Resistentes n=42		valor p
	n	%	n	%	n	%	
Imipenem	31	36.90	15	35.71	16	38.10	0.821*
Vancomicina	28	33.33	5	11.90	23	54.76	<0.001
Meropenem	19	22.62	13	30.95	6	14.29	0.068*
Cefepime	11	13.10	6	14.29	5	11.90	0.746*
Piperacilina/Tazobactam	7	8.33	3	7.14	4	9.52	1.000**
Amikacina	2	2.38	0	0.00	2	4.76	0.494**
Ceftriaxona	2	2.38	1	2.38	1	2.38	1.000**
Colistina	2	2.38	1	2.38	1	2.38	1.000**
Ertapenem	2	2.38	2	4.76	0	0.00	0.494**
Ciprofloxacino	1	1.19	0	0.00	1	2.38	1.000**
Clindamicina	1	1.19	0	0.00	1	2.38	1.000**

*Test de Chi-cuadrado, **Test exacto de Fisher.

Fuente: Base de datos del HVLE

Asociación entre la resistencia a carbapenémicos y mortalidad por sepsis

En el análisis crudo encontramos que la resistencia a carbapenémicos se asoció con la mortalidad en pacientes con sepsis (RR: 1.95; IC 95%: 1.37-2.77; $p<0.001$). En el análisis multivariante, el modelo ajustado mostró que la asociación se mantuvo (RR: 1.51; IC 95%: 1.07-2.14; $p=0.020$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariante de la asociación entre resistencia a carbapenémicos y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis del HVLE, 2015-2021

Exposición	Mortalidad					
	Modelo crudo ^a			Modelo ajustado ^{a, b}		
	RR	IC 95%	valor p	RR	IC 95%	valor p
Resistencia a carbapenémicos						
No	Ref.	---	---	Ref.	---	---
Si	1.95	1.37-2.77	<0.001	1.51	1.07-2.14	0.020

RR: Riesgo relativo, **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%.

Fuente: Base de datos del HVLE

IV. DISCUSIÓN

La sepsis es uno de los problemas de salud con altas tasas de mortalidad en ausencia de reconocimiento de su foco de inicio y de una temprana terapia antibiótica apropiada (13).

La aparición de la resistencia a antibióticos hace más difícil el manejo de estos pacientes, en Latinoamérica alrededor de 50% de las infecciones son por agentes resistentes a antibióticos (11). Actualmente la resistencia a carbapenémicos se suma a los desafíos que afronta el personal médico frente a los pacientes con sepsis y shock séptico, ya que estos pacientes ingresan muchas veces con comorbilidades y/o condiciones secundarias a la sepsis, como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica e injuria renal aguda (5,13).

Con respecto a la terapia antibiótica empírica previa, el estudio de Xingran Du et al (3), concluye que una inadecuada terapia antibiótica empírica está significativamente asociada a una alta mortalidad en los pacientes (OR, 5.04; IC 95%, 2.56-9.94). Por otro lado, Sabino S et al (13), en sus resultados resalta que una adecuada terapia antibiótica empírica es un factor protector (HR, 0.73; IC 95%, 0.57-0.93, p=0.01). En este estudio, se encontró que aproximadamente 72% en ambos grupos recibieron esta, con un valor de p de 0.807. Por lo que se concluyó que no hay asociación entre la terapia antibiótica empírica y la mortalidad en los pacientes de la población analizada.

Los microorganismos más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* (27.38%), *Escherichia coli* (26.19%) y *Pseudomona aeruginosa* (16.67%). Teniendo más prevalencia en el grupo resistente a carbapenémicos, *Klebsiella pneumoniae* (33.33% vs 21.43%) y *Pseudomona aeruginosa* (28.57% vs 4.76%). Lo que guarda relación con el estudio de Zilberberg MD (5), teniendo a *Klebsiella pneumoniae* con 37.4%, *Escherichia coli* con 15.2% y otros microorganismos que no han sido frecuentes en nuestro estudio pero que si fueron reconocidos como *Enterobacter cloacae* (2.1%) y *Klebsiella oxytoca* (1.1%). Por otro lado, no se encontraron estudios en los cuales incluyan a Pseudomonas dentro del grupo de microorganismos, pero, Persoon MC (10), encontró una gran diferencia en la prevalencia de Pseudomonas resistentes a carbapenémicos en comparación a el grupo no resistente (16.1% vs 83.9%).

En este estudio, encontramos que la mortalidad por sepsis fue significativamente mayor en el grupo de microorganismos resistentes a carbapenémicos en comparación a los no resistentes (88.10% vs 45.24%, $p < 0.001$); estos hallazgos guardan relación con los descritos por Sabino S et al (13), con una alta mortalidad a los 30 días de hospitalización por parte del grupo de enterobacterias resistentes a carbapenémicos vs enterobacterias no resistentes ((63.8% vs 33.4%, $p < 0.001$). Por otro lado, en estudios enfocados a Pseudomonas, descrito por Persoon MC et al (10), se encontró un aumento en la mortalidad por parte de Pseudomonas resistentes a carbapenémicos en comparación a el grupo no resistente (42.5% vs 19.6%, $p = 0.001$).

En cuanto a la asociación entre la resistencia a carbapenémicos y su impacto en la mortalidad, encontramos que aproximadamente 7 de cada 10 pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento (2015-2021). El riesgo de mortalidad por sepsis en pacientes con infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos fue 1.51 veces el riesgo de mortalidad en los pacientes con infecciones por microorganismos no resistentes a carbapenémicos (RR: 1.51; IC 95%: 1.07-2.14; $p = 0.020$). Sabino S et al, comparte resultados similares, con la diferencia de que en el análisis multivariado utilizan Hazard Ratio (HR) obteniendo un HR: 1.58 (IC 95%, 1.15-2.18, $p < 0.01$) (13).

No se encontraron diferencias con respecto a otros estudios en el análisis estadístico, cabe resaltar que se tuvieron que excluir grupos de pacientes, por ejemplo pacientes con diagnóstico de cirrosis, ya que Ferstl PG (9), concluyó que la presencia de sepsis era significativamente más frecuente por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos en pacientes cirróticos (73.5%) y que 46.2% murieron siendo la sepsis la principal causa, por lo que se consideró a cirrosis como una variable interviniente que podría afectar a la mortalidad en los pacientes con sepsis.

Además, Xingran Du et al (3), en su revisión sistemática y metaanálisis determinó predictores de mortalidad en pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, dentro de los cuales se encontraban: enfermedad hepática crónica (OR, 2,36; IC del 95%, 1,33-4,16), neutropenia (OR, 3,31; IC del 95%, 1,25-8,77), uso de inmunosupresores (OR, 3,15; IC del 95%, 1,94-5,11), por lo que también se decidió excluir a estos pacientes del estudio.

La presente investigación presenta limitaciones, al tratarse de un estudio retrospectivo puede verse afectada la validez interna de este, también se podría tener sesgo de registro ya que la información que se recolectó fue exclusivamente de las historias clínicas y se confía de que todo lo registrado sea en su totalidad real. También no se pudo incluir en el análisis estadístico algunas variables intervinientes ya que las historias clínicas no tenían registro de estos datos (Tasa de filtración glomerular y hemoglobina glicosilada) y de otras variables que se incluyeron en la ficha de recolección, como el puntaje SOFA al ingreso, ni la estancia hospitalaria de todos los pacientes. Existieron 34 pacientes que no se encontró su historia clínica en ninguno de los dos archivos existentes, lo cual quizá pudo haber contribuido a que la potencia estadística del estudio sea superior. Además, debido a la pandemia actual se generaron retrasos en el tiempo que se debería haber tomado para la recolección de datos por falta de personal que pueda proporcionar los permisos y las historias clínicas, sin embargo, se facilitó el ingreso al sistema virtual del nosocomio para poder terminar de recolectar información faltante en algunas historias clínicas, lo que sirvió para completar la cantidad total de pacientes indicadas en la muestra del estudio.

V. CONCLUSIONES

- La mortalidad de los pacientes con sepsis por microorganismo resistentes a carbapenémicos es 88% y en los no resistentes 45%
- Los pacientes con sepsis por microorganismos resistentes a carbapenémicos tienen 1.95 veces más riesgo de morir que los pacientes con sepsis por microorganismos sin dicha resistencia.
- Los orígenes infecciones más frecuentes fueron pulmonar en 48% y urinario en 30% y los gérmenes resistentes a carbapenémicos más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* en 27% y *Pseudomona aeruginosa* en 28%.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio prospectivo, con un mayor tamaño muestral y un buen control de las variables intervinientes.
- Especificar tiempo de estancia hospitalaria para un mejor análisis estadístico de la mortalidad.
- Cumplir siempre con la toma de cultivo y antibiograma para identificación de microorganismos y una terapia antibiótica adecuada.
- Realizar un estudio con análisis en mejores opciones antibióticas con respecto a la terapia antibiótica empírica para así evitar más resistencia a antibióticos por parte de los microorganismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alhashem F, Tiren-Verbeet NL, Alp E, Doganay M. Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant Enterobacteriaceae? *World J Clin Cases*. 2017;5(8):324.
2. Richards (Chair) M, Cruickshank M, Cheng A, Gandossi S, Quoye C, Stuart R, et al. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE): A guide for acute care health facilities. *Infect Dis Health*. 2017;22(4):159–86.
3. Du X, Xu X, Yao J, Deng K, Chen S, Shen Z, et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47(9):1140–5.
4. Martirosov DM, Lodise TP. Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(2):266–75.
5. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):279.
6. Stewardson AJ, Marimuthu K, Sengupta S, Allignol A, El-Bouseary M, Carvalho MJ, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):601–10.
7. Liu L-H, Wang N-Y, Wu AY-J, Lin C-C, Lee C-M, Liu C-P. *Citrobacter freundii* bacteremia: Risk factors of mortality and prevalence of resistance genes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(4):565–72.
8. Righi E, Peri AM, Harris PNA, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;10.

9. Ferstl PG, Filmann N, Brandt C, Zeuzem S, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. The impact of carbapenem resistance on clinical deterioration and mortality in patients with liver disease. *Liver Int.* 2017;37(10):1488–96.
10. Persoon MC, Voor in't holt AF, Wielders CCH, Gommers D, Vos MC, Severin JA. Mortality associated with carbapenem-susceptible and Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase-positive *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):25.
11. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldaña-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;76(5):438–48.
12. Wang J, Niu H, Wang R, Cai Y. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):383–400.
13. Sabino S, Soares S, Ramos F, Moretti M, Zavascki AP, Rigatto MH. A Cohort Study of the Impact of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections on Mortality of Patients Presenting with Sepsis. Bradford PA, editor. *mSphere.* 2019;4(2).
14. Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, et al. Sepsis and septic shock – an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J.* 2020;61(5):429–39.
15. Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med.* 2020;21(6).
16. Van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA.* 2016;315(14):1469.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801.

18. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238–52.
19. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2019;394(10212):1949–64.
20. Mosby. *Diccionario Mosby Pocket de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*. 6a ed. Vol. 1. Barcelona: Elsevier; 2003. 2476 p.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2): 160.e1-160.e78.
22. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01): S1–7.
23. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 2020;12(2):395.
24. Honda H, Higuchi N, Shintani K, Higuchi M, Warren DK. Inadequate empiric antimicrobial therapy and mortality in geriatric patients with bloodstream infection: A target for antimicrobial stewardship. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):807–11.
25. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1–150.
26. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Impacto de la resistencia a carbapenémicos en la mortalidad por sepsis”

FECHA:

N°:

FECHA DE CULTIVO:

DATOS DEL PACIENTE:

1. N° DE HISTORIA CLÍNICA:
2. EDAD:
3. SEXO:
4. DNI:

PUNTAJE SOFA AL INGRESO:

INICIO DE INFECCIÓN:

FALLECIDO

SI

NO

URINARIO	
PULMONAR	
PIEL	
OTRO	

ESPECIFICAR:

TTO ANTIBIOTICO EMPÍRICO:

Ertapenem	
Imipenem	
Meropenem	

VARIABLE INDEPENDIENTE:

1. RESISTENCIA A CARBAPENEMICOS

SI

NO

Ertapenem	
Imipenem	
Meropenem	

VARIABLES INTERVINIENTES:

VARIABLE	SI	NO
HIPERTENSIÓN ARTERIAL		
DIABETES MELLITUS 2		
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		
INJURIA RENAL AGUDA		
NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL		
INTUBACIÓN OROTRAQUEAL		
TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PREVIA		

VARIABLES INTERVINIENTES:

- Presión arterial: mmHg
- Glicemia en ayunas: mg/dL
- Hemoglobina glicosilada: %
- Tasa de filtración glomerular: mL/min/1.73m²

ANEXO 2



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION

Comité de Bioética

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0264-2021-UPAO

Trujillo, 09 de noviembre de 2021

VISTO, el correo electrónico de fecha 08 de noviembre de 2021 presentado por el alumno COCA PASAPERA RUBÉN GUSTAVO ANTONIO, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por correo electrónico, el alumno COCA PASAPERA RUBÉN GUSTAVO ANTONIO solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el alumno, el Comité Considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: **APROBAR** el proyecto de investigación: IMPACTO DE LA RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN LA MORTALIDAD POR SEPSIS EN EL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY.

SEGUNDO: **DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

Dr. José Guillermo González Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO



ANEXO 3



"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

**RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA**

PI N° 73 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2021

CONSTANCIA N.º 80

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

**"IMPACTO DE LA RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN LA MORTALIDAD POR SEPSIS EN EL
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY"**

COCA PASAPERA, RUBÉN GUSTAVO ANTONIO

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 01 de diciembre del 2021



Dr. Andrés Sánchez Reyna
PRESIDENTE
Comité de Investigación
Of. Capacitación, Docencia
e Investigación - R.A.L.L.




Dr. Daniel Hecerrú Kooma
O.C.I.Y D-RALL


NIT: 9070-2021-944