



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**FACTORES ASOCIADOS CON INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRESISTENTES EN EL
HOSPITAL “VICENTE CORRAL MOSCOSO” CUENCA, 2018-2019.**

Tesis previa la obtención del título
Especialista en Medicina Interna

Autora:

Md. Thalía Aracely Mogrovejo Loyola

CI: 0106411317

thaliamogrovejo@gmail.com

Directora:

Dra. Marlene Elizabeth Álvarez Serrano.

CI: 0300881877

Cuenca - Ecuador

25-mayo-2021



Resumen

Antecedente: la resistencia bacteriana es caracterizada por la adaptabilidad de los microorganismos a las injurias de su medio representadas por los antibióticos y que actualmente es una de las principales causas de mortalidad mundial.

Objetivo general: determinar los factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes en el hospital “Vicente Corral Moscoso”, Cuenca, 2018-2019.

Materiales y métodos: estudio de casos y controles pareados, con una muestra de 147 casos y 147 controles, cuyos datos fueron obtenidos de las historias clínicas digitales, con su respectiva aprobación por el Comité de Bioética. La probabilidad de asociación entre las variables se calculó por medio del Odds Ratio un intervalo de confianza (IC) del 95% y nivel de significancia dado por el valor de $p < 0.05$, calculado por la prueba de Mc Nemar.

Resultados: se registró una muestra de 294 pacientes con predominio del sexo masculino y una edad superior a los 60 años; la bacteria aislada más frecuente fue *E. coli*, el mayor número de muestras biológicas fue esputo.

En este estudio los factores asociados a infecciones por bacterias multiresistentes con resultados estadísticamente significativos fueron la presencia de catéter venoso central con OR: 3.35 (1.71-6.75), hospitalización previa con OR: 2.43 (1.33-4.5), antecedente de ventilación mecánica con OR: 3.16 (1.21-9.68) y antibioticoterapia previa con OR: 5.58 (2.60-12.61).

Conclusiones: existe relación estadísticamente significativa entre presencia de catéter venoso central, hospitalización previa, antecedente de ventilación mecánica y antibioticoterapia previa con infecciones por bacterias multiresistentes.

Palabras clave: Farmacorresistencia bacteriana múltiple. Factor de riesgo. Infecciones nosocomiales.



Abstract

Background: bacterial resistance is characterized by the adaptability of microorganisms to the injuries of their environment represented by antibiotics and which is currently one of the main causes of worldwide mortality.

General Objective: determine the factors associated with multi-resistant bacterial infections in the “Vicente Corral Moscoso” hospital in Cuenca in the period 2018-2019.

Materials and methods: paired case-control study with a sample of 147 cases and 147 controls, whose data were obtained from digital medical records, with their respective approval by the Bioethics Committee. The probability of association between the variables was calculated by means of the Odds Ratio with a confidence interval (CI) of 95% and the level of significance given by the value of $p < 0.05$ calculated by the Mc Nemar test.

Results: a sample of 294 patients with a predominance of males and an age greater than 60 years of age was registered. The most frequent bacteria isolated was *E. coli*, the largest number of biological samples was sputum. The factors associated with multi-resistant bacterial infections with statistically significant results were the presence of a central venous catheter with OR: 3.35 (1.71-6.75), previous hospitalization with OR: 2.43 (1.33-4.5), history of mechanical ventilation with OR: 3.16 (1.21-9.68) and previous antibiotic therapy with OR: 5.58 (2.60-12.61).

Conclusions: there is a statistically significant relationship between the presence of a central venous catheter, previous hospitalization, a history of mechanical ventilation and previous antibiotic therapy with infections caused by multi-resistant bacteria.

Keywords: Multiple drug resistance in bacteria. Risk factor. Nosocomial infections.



Índice del trabajo

Resumen.....	2
Abstract	3
Índice del trabajo.....	4
Cláusula de Propiedad Intelectual	7
Dedicatoria	8
Agradecimiento.....	9
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3 Justificación y uso de resultados.....	14
2.1 Fundamento teórico	14
2.1.1 Antecedentes	15
2.1.2 Definición.....	16
2.1.3 Epidemiología	17
2.1.4 Conceptos básicos de resistencia a los antimicrobianos	18
2.1.5 Mecanismos de resistencia bacteriana	18
2.1.6 Antibióticos implicados	19
2.1.7 Multiresistencia bacteriana y factores asociados.	21
3.1 Hipótesis.....	22
3.2 Objetivos	22
3.2.1 Objetivo general	22
3.2.2 Objetivos específicos.....	22
4.1 Métodos y técnicas	23
4.1.1 Tipo de estudio	23
4.1.2 Área de estudio.....	23
4.1.3. Universo y muestra.....	23
4.1.4 Unidad de análisis y observación.....	24
4.1.5 Criterios de inclusión para los casos	25
4.1.6 Criterios de inclusión para los controles	25
4.1.7 Criterios de exclusión para los casos y controles	26
4.1.8 Procedimientos, técnicas e instrumentos	26
4.1.9 Aspectos Éticos	27
4.1.10 Análisis de los datos	27
5.1 Resultados	18



5.1.1 Diagrama de flujo de la selección de pacientes para el estudio.....	28
5.1.2 Resultados de variables demográficas.	29
5.1.3 Factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes de acuerdo a pertenencia a grupo caso o control.....	30
5.2 Discusión.....	31
6.1 Conclusiones.....	34
6.2 Recomendaciones.....	35
6.3 Limitaciones.....	36
6.4 Referencias bibliográficas.....	37
Anexo 1.....	42
Anexo 2.....	44



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Thalía Aracely Mogrovejo Loyola en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis “FACTORES ASOCIADOS CON INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRESISTENTES EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2018-2019” de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS,

CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de la tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de mayo de 2021.

Thalía Aracely Mogrovejo Loyola

C.I: 0106411317



Cláusula de Propiedad Intelectual

Thalía Aracely Mogrovejo Loyola, autora de la tesis “FACTORES ASOCIADOS CON INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRESISTENTES EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2018- 2019”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 25 de mayo de 2021.

Thalía Aracely Mogrovejo Loyola

C.I: 0106411317



Dedicatoria

A Dios, por nunca apartarme del camino, guiarme y cuidarme todo este tiempo.

A mi madre Inés, por su amor inquebrantable, guía y apoyo incondicional para conseguir cada una de las metas propuestas a lo largo de mi vida, por ser el pilar fundamental para mi desarrollo profesional y personal. A mi padre, Manuel, porque a pesar de tu ausencia, tu recuerdo renace y me llena de valentía para continuar. A mis hermanos, Fernanda, Pamela y Daniel, por ser mis mejores amigos, cómplices, parte de mis triunfos y fracasos.

A todas las personas que fueron parte de mi formación académica, tanto dentro como fuera del hospital y de las aulas universitarias, aquellos que creyeron en mi capacidad y me dieron la oportunidad de crecer.

Con cariño para ustedes.

Thaly



Agradecimiento

A Dios, por la vida y la oportunidad de ejercer esta profesión.

A mi familia, Inés, Fernanda, Pamela y Daniel, por creer en mí, ser mi apoyo constante, mi soporte y ancla durante todos estos años de estrés constante.

A mis tratantes de Emergencia-clínica, área de Trauma y Emergencia-Covid; por enseñarme el trabajo en equipo, el compañerismo, la medicina misma; para ustedes mis maestros, el más grande de los agradecimientos. A mis grandes amigas Dra. Johana Piedra, Dra. Erika Guartazaca, Dra. Verónica Delgado, Diana, Tamara, Katty y Lorena por su apoyo incondicional.

A la Dra. Marlene Álvarez y Dr. Adrián Sacoto por ser parte fundamental en el desarrollo y finalización de este manuscrito.

A mis amigos residentes de Medicina Interna, por compartir risas, llanto, corajes, anécdotas que quedarán en mi memoria y en mi corazón para siempre.



INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La resistencia bacteriana constituye un conjunto de procesos que permiten a los microorganismos la adaptabilidad a un medio hostil, ya sea por factores intrínsecos (resistencia natural) o por un sistema extrínseco, presionado paradójicamente por los antimicrobianos, a través del proceso de presión positiva, lo que se traduce en la ineficacia de las medidas terapéuticas, desencadenando un incremento en las tasas de morbilidad y mayor gasto de recursos médicos (1, 2).

Esto constituye un grave problema de salud a nivel local y global; ya que según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) la resistencia bacteriana representa al menos 23,000 muertes, más de 2 millones de enfermos y más de 20 mil millones en costos de atención médica innecesarios por año (3).

La resistencia bacteriana tiene implicaciones importantes en la mortalidad poblacional, por ésa razón constituyó un apartado en la Asamblea mundial de la Salud del 2017 realizado en Ginebra, donde priorizaron la prevención y el tratamiento de las infecciones por bacterias multiresistentes, destacando que la vigilancia epidemiológica debe enfatizarse en determinados agentes bacterianos tales como: *A. baumannii*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *S. marcescens* y *Proteus*; por su resistencia adquirida a carbapenémicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación (4, 5).

De acuerdo a reportes emitidos por el Ministerio de Salud Pública (MSP) en cuanto a resistencia bacteriana, existe a nivel nacional una proporción de *S. aureus* resistente a cefoxitina con un 48.5%, *E. faecalis* resistente a gentamicina con un 22.3%, *P. aeruginosa* resistente a gentamicina con un 37%. De ahí la importancia de éste estudio ya que debido a la falta de estadísticas en el medio hospitalario local, no se ha podido determinar la relación entre los factores clínicos y la presencia de infecciones por bacterias multiresistentes, para de esta manera establecer medidas de manejo y control que eviten el incremento de patologías provocadas por estos agentes (6).

Para corroborar la trascendencia de los factores asociados en la multiresistencia citamos estudios en los cuales, se ha confirmado la asociación estadísticamente significativa de los mismos con infecciones determinadas, es así que Mathers et al. (7), Moghnieh et al. (8) y Saldarriaga et al. (9), a través de estudios de casos y controles, relacionan la hospitalización previa, antibioticoterapia previa, uso de catéter venoso central, etc., con infecciones por agentes multiresistentes, especialmente con *K. pneumoniae* y *A. baumannii*.



Todo lo expuesto refleja el motivo del presente estudio, cuya finalidad es conocer la relación entre determinados factores y las infecciones por bacterias multiresistentes; permitiendo de esta manera implantar, en un futuro, medidas que disminuyan la prevalencia de tales afecciones, en pro de la salud del paciente, disminuyendo de ésta manera la morbimortalidad y los costos en salud.



1.2 Planteamiento del problema

Actualmente existen nuevos mecanismos de resistencia bacteriana que se extienden a nivel mundial, lo que genera una reducción en las opciones terapéuticas, convirtiendo en un reto la erradicación de patologías infecciosas, conllevando a la prolongación de la enfermedad, incremento de discapacidad y finalmente la muerte.

En el 2014, Organización Panamericana de la Salud muestra una recopilación de datos de resistencia en 21 países de la región, cuyos resultados fueron una mayor resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación, hasta un 90% *S. aureus* son meticilino resistente (10).

Por lo que se establece que sin antimicrobianos eficaces para contrarrestarlos procesos infecciosos; intervenciones como el trasplante de órganos, la quimioterapia, el tratamiento de la diabetes o la cirugía se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo, así como el incremento en el costo de la atención sanitaria por la mayor duración de las hospitalizaciones y la necesidad de una atención más intensiva (11, 12).

Es así como concluye Raman et al. (13) en su revisión sistemática y metanálisis en cuanto a los factores de riesgo para pacientes hospitalizados por infecciones debidas a *P. aeruginosa* multiresistente; los 54 artículos elegibles demostraron que existió una asociación significativamente con ingreso a cuidados intensivos, representado en 3 estudios con un OR de 2,2; el uso de quinolonas en 4 estudios con un OR de 3,59; la estancia hospitalaria previa en 4 estudios con un OR de 1,90, uso previo de cefalosporinas en 3 estudios con un OR de 3,96.

Condicionando el hecho que los pacientes afectados presentan comorbilidades y contextos clínicos que los hace más susceptibles a este tipo de infecciones; se plantea la importancia de este estudio, con la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca?



1.3 Justificación y uso de resultados

Los resultados a presentarse impulsará la trascendencia de proporcionar datos estadísticos reales del medio hospitalario local; el incremento de casos correspondientes a infecciones por las bacterias multiresistentes pone de manifiesto que existen factores de riesgo que deben ser manejados y controlados de forma más estricta con la finalidad de evitar desenlaces indeseables tales como: el fracaso terapéutico repetitivo lo que repercute de forma importante en la calidad de vida, incrementando a su vez los costos en salud del Estado.

El Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública ha establecido que la importancia de la pesquisa de los organismos multiresistentes en el Ecuador radica en adquirir información estadística proveniente de la red de hospitales y de esta manera contar con un claro panorama de los tipos de resistencias circulantes en el país, lo cual permitirá al Ministerio de Salud Pública, a través del Plan Nacional para la prevención y control de la resistencia antimicrobiana 2019-2023, cumplir con el objetivo de: “Reducir el riesgo de emergencia y propagación de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana, animal, vegetal y medioambiental en Ecuador”; así como emitir directrices a las áreas de salud, para la instauración de políticas públicas.

Los resultados de este estudio brinda información fundamental en pro del objetivo planteado a la vez que permitirán mejorar o implantar nuevas estrategias de prevención y monitorización en uno de los hospitales centinela de la zona austral; proporcionando una pauta para plantear medidas que condicionen una adecuada vigilancia epidemiológica y seguimiento de estos pacientes.

La investigación y los resultados expuestos buscan el impacto científico y social; por tal motivo será impartida a todo el personal médico, así como también a los pacientes con la finalidad de establecer crear consciencia de la importancia de la multiresistencia y sus factores, evitando de esta manera incrementar la prevalencia de estas infecciones.



FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1.1 Antecedentes

La historia del uso de antimicrobianos en el mundo data hace más de 100 años, destacando al periodo de la segunda guerra mundial, donde se inició su producción como principios activos y en mayor cantidad, por lo que en los países desarrollados, se consideró bajo control las enfermedades infecciosas, ya que se aseguraba su uso así como el desarrollo progresivo de nuevos antibióticos. Este panorama contribuyó de manera significativa a mejorar la calidad de vida de las personas y a lograr la disminución en los índices de morbilidad y mortalidad, aumentando a su vez la expectativa de vida (1).

Sin embargo, se observó también que en las bacterias se desarrollaba un proceso adaptativo que partió desde los orígenes de bacterias en la tierra como un mecanismo de defensa a los antibióticos naturales en el medio ambiente; siendo esto documentado al aislar agentes multiresistentes en cavernas no expuestas a la presencia humana. Por otro lado, se recalca que durante años la decisión de la terapia antimicrobiana empírica en el primer contacto con el paciente se ha realizado en desconocimiento franco de patrones de susceptibilidad, epidemiología local, la fuente de infección y la evaluación de los factores de riesgo de multiresistencia convirtiendo a la prescripción médica en un verdadero desafío (14).

La mayoría de los estudios realizados son limitados, sin dar un puntaje de riesgo basado en el número de factores que el paciente puede cumplir o el peso relativo de cada uno; por lo que al contar con estos datos se desarrollarían estrategias coordinadas para mejorar el uso de medicamentos antimicrobianos con la objetivo de mejorar la salud del paciente, reduciendo la resistencia a los antibióticos y costos innecesarios (15).

Podemos afirmar, por lo tanto, que dentro de las consecuencias de la resistencia bacteriana se destacan: falla de la terapia empírica, aumento de la morbimortalidad y costos de atención, demora en la instauración de tratamientos adecuados, mayor uso de antibióticos de amplio espectro y alto costo, necesidad de administrar antibioticoterapia con farmacocinética poco conocida y fracaso de procedimientos médicos como: quimioterapia, trasplantes, diálisis, etc (16).

Tal hecho afecta de manera importante las decisiones terapéuticas y el manejo integral del paciente en todos los grupos etarios, de países en distintas latitudes y con diversos grados de desarrollo;



extendiéndose del ámbito de la salud a las esferas económicas, políticas, sociales, causando alrededor de 25,000 muertes/año; complejizando las acciones de prevención e intervención (17).

Es así que entre las bacterias multiresistentes de importancia epidemiológica se encuentran:

- *S. aureus* resistente a meticilina.
- *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos.
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.
- *A. baumannii* multiresistente.

2.1.2 Definición

“La **resistencia bacteriana** es un fenómeno caracterizado por la facultad de adaptación de los microorganismos a las agresiones de su medio, incluso antes del descubrimiento de los antibióticos; sin embargo, con su advenimiento se ha intensificado por el proceso de presión selectiva” (2,18).

Ésta última provoca la eliminación de bacterias susceptibles, provocando efectos letales en nuestro microbioma, alterando la diversidad en su composición, incrementando el predominio de bacterias resistentes y la posibilidad de transmisión de éstas entre personas y al ambiente (14).

A ésta definición debe adicionarse términos importantes como:

Multiresistencia: hace relación a la ausencia de sensibilidad a un fármaco, como mínimo, en tres o más de las categorías de antibióticos (2, 13).

Resistencia extrema: se caracteriza por la ausencia de sensibilidad en la mayor parte de los antimicrobianos, excepto en dos categorías; donde la resistencia a una clase se define como mayor o igual a un agente resistente dentro de esa clase (13, 19).

Resistencia panfarmacológica: se traduce a la ausencia de sensibilidad a todos los antimicrobianos pudiendo utilizarse el término de superbacteria (13).

La OMS publicó en el 2017 una lista de patógenos prioritarios considerados los más nocivos para la salud humana y resistente a los antibióticos (20):



Prioridad 1

- *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de BLEE (20)

Prioridad 2

- *E. faecium*, *S. aureus* resistente a meticilina y vancomicina, *H. pylori* resistente a claritromicina, *Campilobacter spp* resistente a fluorquinolonas, *Salmonella* resistente a fluorquinolonas, *N. gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas (20).

Prioridad 3

- *Streptococcus pneumoniae* sin sensibilidad a la penicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina y *Shyella spp* resistente a las fluorquinolonas (20).

2.1.3 Epidemiología

2.1.3.1 Situación mundial

A nivel mundial se considera la atribución de 700,000 muertes secundarias a infecciones causadas por organismos resistentes a los antibióticos y se estima que para el año 2050, habrá unos 10 millones de muertes por año; lo que puede generar gastos totales de 60 a 100 billones de dólares estadounidenses (21).

Los porcentajes más significativos de resistencia se registran en América Latina en comparación a regiones norteamericanas y europeas, con tasas de resistencia a carbapenémicos de 25%. (22).

Se reporta que en Colombia, el porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos es tres veces mayor a los encontrados en otros países latinoamericanos; con un escenario parecido respecto a la resistencia en *E. cloacae*. Una frecuencia mayor se encuentra en unidades de Cuidados Intensivos reportando que la resistencia a imipenem en *P. aeruginosaes* del 30,5%, la resistencia a meropenem en *A. baumannii* puede llegar hasta el 98,8%; *S.aureus* resistente a meticilina, muestra una frecuencia global en UCI es del 27,6% y en áreas no UCI 34,6% (23).

El último informe oficial de las Naciones Unidas en el 2018, anuncia cerca de 500.000 casos de resistencia microbiana a los antibióticos en aproximadamente 22 países. Además, se



encontraron grandes diferencias entre los niveles de resistencia que exhiben estos agentes microbianos, que van desde porcentajes insignificantes hasta porcentajes significativos (24).

Por ello, la OMS desarrolló un nuevo sistema de vigilancia: el Sistema Global de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos; éstos problemas se han presentado en diferentes estudios y se ha informado el aumento de infecciones del tracto urinario provocadas por superbacterias, como *Pseudomonas aeruginosa*, de alta resistencia biológica (2).

La actualización constante en relación a ésta emergencia es primordial ya que de acuerdo con la Interagency Coordination Group a más de la alta tasa de mortalidad elevada; para el año 2030 la resistencia a los antibióticos dejará en pobreza extrema a un estimado de 24,000,000 de personas (25, 26).

2.1.3.2 Situación local

El control y estadísticas sobre las infecciones multiresistentes en Ecuador reportado por el INSPI en el 2015 nos refleja hallazgos bacteriológicos que reportan a nivel comunitario la resistencia de *E. coli* a la ampicilina es del 80,9% y en un 63% a ciprofloxacino; *S. aureus* presentó resistencia a eritromicina en un 41,2% y a la oxacilina en un 45% a nivel hospitalario, mientras que a nivel comunitario se observó una resistencia del 30%; *K. pneumoniae* era resistente en un 82% a cefotaxima en sangre y en un 60% en orina; *A. baumannii* fue resistente a trimetoprim sulfametoxazol en un 72%, a ciprofloxacina en un 75%, y a meropenem en un 61%; *P. aeruginosa* fue resistente a gentamicina con el 37%, a ciprofloxacina en el 36,6% y el 30% de *E. faecium* fueron resistentes a gentamicina de alto nivel (27).

Finalmente, a nivel local, referenciamos un estudio realizado por D. Valdiviezo, Cuenca, 2017, a través del cual se conoce el aislamiento de 292 bacterias, de las cuales el 29.5% fueron *E. coli*, seguida por un 26% de *Staphylococcus* coagulasa negativo, el 20% de *K. pneumoniae* y un 17% de *S. aureus*; así mismo solo se conoce prevalencia y no se establece asociación con factores que pudieron incrementar el porcentaje de infecciones (28).

2.1.4 Conceptos básicos de resistencia a los antimicrobianos (29).

- **La resistencia intrínseca** es inherente de todos o casi todos los miembros de una especie a los antibióticos, por lo que no es necesario realizar pruebas de sensibilidad.



- **La resistencia adquirida** es el proceso adquisición de mecanismos de resistencia a los antibióticos por parte de agentes susceptibles de la población bacteriana de tipo salvaje.

La expresión de los mecanismos de resistencia bacteriana es inconstante, lo que complica su detección entre ellos tenemos (30):

- **Mecanismos de resistencia expresados constitutivamente.**
- **Mecanismos de resistencia inducibles.**

2.1.5 Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia son variados, incluyen desde: alteraciones en el target, enzimas, bombas de eflujo y pérdida de porinas, pudiendo coexistir en una misma cepa. Gran parte de los mecanismos son mutaciones cromosómicas, que confieren ventajas en la supervivencia bajo la presión selectiva de antibióticos. En forma general, se han caracterizado bien tres mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos, especialmente en referencia a los betalactámicos (31,32):

- Disminución de la penetración en el sitio objetivo.
- Alteración del sitio objetivo.
- Inactivación por una enzima bacteriana.

2.1.6 Antibióticos implicados

Quinolonas: la resistencia a ciprofloxacino en infecciones urinarias incrementó en los últimos años; se puntualiza que a nivel mundial existe una resistencia de aproximadamente 27% para *E. coli*, que representa el agente etiológico a nivel comunitario y del 38% a nivel hospitalario (17).

Cefalosporinas: son inactivadas por las betalactamasas de espectro extendido, las cuales provocan el 41% de las infecciones urinarias teniendo a la hospitalización o cirugía previa y el uso de antibióticos como los factores de riesgo más notables (18).

Carbapenémicos: las enterobacterias resistentes a carbapenémicos aumentan el riesgo de iniciar tratamientos empíricos inapropiados y con ello aumenta la mortalidad, la estadía hospitalaria y los costos (14).

Colistin: la resistencia a colistin es común principalmente en *Klebsiella spp.*, se asocia a presencia de carbapenemasas tipo KPC; lo cual genera un reto terapéutico, proponiéndose tratamientos combinados de colistin, amikacina y tigeciclina por sinergia in vitro (14).



2.1.7 Multiresistencia bacteriana y factores asociados.

En el siguiente estudio se consideran algunas especificaciones para los factores asociados, entre los cuales se detallan:

1. **Diabetes Mellitus:** se considera como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por bacterias multiresistentes, ya que instauran susceptibilidad al individuo, especialmente a infecciones de tracto urinario, en relación, esto se demuestra en un estudio realizado por Nocúa-Báez, quien demostró enterobacterias productoras de BLEE y Amp C en aislamientos de pacientes diabéticos con infección de tracto urinario adquirida en la comunidad (33); así también García et al. (34) concluyó que dentro de los factores que influyeron para la presencia de cepas BLEE se encontraban las patologías crónicas, considerada una de ellas a la diabetes mellitus (OR: 5.1; IC 95%; 2.5-10.6)
2. **Hipertensión arterial:** se ha considerado como factor de riesgo en varios estudios iniciando por Li X. et al. (35) quien demostró que enfermedades sistémicas, entre ellas la hipertensión arterial ($p = 0.0136$), constituyó uno de los factores de riesgo potenciales para las infecciones inducidas por patógenos multidrogaresistentes en pancreatitis aguda severa. De igual manera Londoño et al (36) en su investigación de casos y controles sobre infecciones intrahospitalarias por bacterias multirresistentes encontró que uno de los factores que influyeron en el origen de esta patología fue la hipertensión arterial (OR: 2,07, IC 95%: 1,079-3,976).
3. **Hospitalización previa:** en relación a la hospitalización previa, estudios respaldan que una estancia hospitalaria por más de 5 días aumentó en 5.3 veces el riesgo de contraer infecciones, la estancia en UCI tiene 2.37 veces más riesgo, recalando que, si la duración es superior a 6 días, éste incrementa a 5.7 (12), así también Isendahl et al. (37) al estudiar las bacteremias por betalactamasas de espectro extendido, corroboró que la hospitalización previa estuvo fuertemente asociado con un OR 6,68.
4. **Dispositivos médicos** Los pacientes a quienes se les insertaron dispositivos médicos representados por el cateterismo central presentan 4 veces mayor probabilidad de infecciones que los pacientes que no tuvieron estos dispositivos durante la estancia hospitalaria (38), corroborado por Saldarriaga et al. (9) quien recalcan el uso de catéter venoso central con un OR de 2.16 y Santé et al. (39) con un factor de riesgo OR: 2.19 ($p = 0.043$) para bacteremias.



5. **Cirugía previa:** el antecedente de cirugía se incluye como factor de riesgo con un OR de 1.09 según Nocúa-Báez (34); de la misma manera Castillo et al (40) en su estudio de casos y controles identificó la asociación entre infecciones de tracto urinario producidos por *Escherichia coli* productora de BLEE y cirugía previa (OR 2,75).
6. **Ventilación mecánica:** el ventilador mecánico (VM) es el dispositivo que evidenció mayor riesgo, considerando que la ventilación invasiva por más de 5 días incrementa el riesgo de infección por gérmenes resistentes hasta 10.6 veces (41). Demostrado también por Mathers, et al. (7) quien observó los factores de riesgo independientes para *K. pneumoniae* carbapenemasa, entre los cuales destaca ventilación mecánica con un OR de 1.02.
7. **Terapia antibiótica previa:** se estima que aproximadamente el 50% de los antibióticos que se prescriben son innecesarios provocados por la indicación de los mismos en infecciones que no lo requieren, la falta de pruebas apropiadas de diagnóstico y el uso creciente de los antibióticos con fines no terapéuticos en la producción de animales destinados al consumo humano (42).

Se ha descrito además que las cefalosporinas aumentan en 27.6 veces el riesgo de infecciones por cepas resistentes, de la misma forma, Lim et al., reporta un riesgo de 2.27 veces para este grupo de antibióticos (42). Por lo que es importante destacar que la selección óptima de antibióticos disminuye la ocurrencia de diarrea asociada a antibióticos, infección por *C. difficile* y selección de bacterias resistentes en los pacientes (14, 15, 16).

En relación a las afecciones respiratorias, la American Thoracic Society y la Infectious Disease Society of America proporcionan detalles sobre los factores de riesgo para patógenos resistentes a múltiples fármacos, detallando entre ellos el uso de antimicrobianos intravenosos dentro de los 90 días, choque séptico en el momento de la neumonía asociada al ventilador, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hospitalización actual de 5 días o más y terapia de reemplazo renal aguda (43).



HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis

Los pacientes tienen mayor probabilidad de infecciones por bacterias multiresistentes cuando están expuestos a hospitalización previa, cirugía previa, terapia antibiótica previa, hipertensión arterial, diabetes, y ventilación mecánica en comparación con los controles.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Determinar los factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes en el hospital “Vicente Corral Moscoso”, en la ciudad de Cuenca, 2018-2019.

3.2.2 Objetivos específicos

- Describir las características generales de los pacientes estudiados según edad y género.
- Identificar a los pacientes con infecciones por bacterias multiresistentes, a través de cultivo y antibiograma.
- Establecer la probabilidad de asociación entre las infecciones por bacterias multiresistentes y factores tales como: hipertensión arterial, diabetes, hospitalización previa, cirugía previa, terapia antibiótica previa, uso de catéter venoso central y ventilación mecánica.



4.1 Métodos y técnicas

4.1.1 Tipo de estudio

La investigación realizada fue de tipo analítico de casos y controles pareados por sexo, edad y agente bacteriano.

4.1.2 Área de estudio

- Lugar: Ecuador, provincia del Azuay, cantón y ciudad de Cuenca. Área urbana, Hospital Vicente Corral Moscoso.
- Ubicación: Av. los Arupos y Av. 12 de Abril.
- Institución: Hospital Vicente Corral Moscoso (HVCM).

4.1.3. Universo y muestra

4.1.3.1 Universo

- Universo: pacientes del Hospital “Vicente Corral Moscoso”, ingresados por procesos infecciosos en las áreas de clínica, cirugía y cuidados intensivos en el período 2018-2019.
- Caso: paciente hospitalizado que cumpla tratamiento antibiótico debido a infección por bacterias multiresistentes.
- Control: Paciente semejante en edad (± 5 años) y género al caso, hospitalizado que cumpla tratamiento antibiótico debido a infección por bacterias sensibles.

4.1.3.1 Muestra

Se trabajó con una muestra de 294 pacientes, 147 casos y 147 controles. Para determinar el tamaño de la muestra se tomó en consideración el antecedente de antibioticoterapia previa de acuerdo un estudio realizado en 2015 (36) que consideró la proporción de exposición de este factor en el 15% para los casos y 5% para los controles. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en el software Epidat 3.1 con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 80%, con un OR estimado de 3,20 considerando un control por caso. La selección de los casos se realizó en forma aleatoria a partir de la base de datos obtenido del laboratorio de la institución y los controles se seleccionó por conveniencia, realizando el pareamiento con los casos obtenidos.



4.1.4 Unidad de análisis y observación

La unidad de análisis tuvo las siguientes características: pacientes hospitalizados en los departamentos de clínica, cirugía y cuidados intensivos del Hospital Vicente Corral Moscoso, de género masculino o femenino, en edades comprendidas entre: 16 a 100 años, con procesos infecciosos en cumplimiento de tratamiento antibiótico, durante el período 2018-2019.

4.1.5 Criterios de inclusión para los casos

Caso: paciente hospitalizado que cumpla tratamiento antibiótico debido a infección por bacterias multiresistentes.

4.1.6 Criterios de inclusión para los controles

Control: Paciente semejante en edad (+5 años) y género al caso, hospitalizado que cumpla tratamiento antibiótico debido a infección por bacterias sensibles.

4.1.7 Criterios de exclusión para los casos y controles

Se excluirá del estudio a pacientes cuyas historias clínicas digitales no cumplan con los datos requeridos para el estudio.

4.1.8 Procedimientos, técnicas e instrumentos

4.1.8.1 Recolección información: para éste paso se solicitó al departamento de microbiología, la base de datos de los cultivos que aislaron microorganismos bacterianos tanto resistentes como sensibles; posterior a la selección se dirigió a la historia clínica digital correspondiente, donde se recopiló los datos para determinar los factores estudiados. En referencia a las muestras biológicas seleccionadas, se destaca la inclusión de la muestra de esputo respaldado en la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica en su actualización 2020; en la cual destaca el cultivo de esputo como una técnica muy específica en el diagnóstico etiológico cuyo objetivo inicia con la probabilidad de cambiar el tratamiento antibiótico empírico, reducir el fracaso del tratamiento y prevenir el uso excesivo de antibióticos.

4.1.8.2 Instrumentos utilizados: debido a las limitaciones del estudio por la emergencia sanitaria, la recaudación de la información fue realizada en su totalidad de las bases de datos digitales de la institución.



4.1.9 Aspectos Éticos

- a) El manejo de los datos recolectados en todo momento fue confidencial, con el uso de códigos en lugar de los nombres. La base de datos e información de la historia clínica digital fue únicamente discernida entre los responsables directos de la investigación: tutor del proyecto y la investigadora principal.
- b) En base a la naturaleza del estudio y su diseño, no hay riesgos para los participantes; en su lugar, los beneficios potenciales son mayores: el reconocimiento de la probable asociación de determinados factores y las infecciones por bacterias multiresistentes.
- c) El acceso a base de datos están disponibles al Comité de Bioética y autoridades de la Universidad de Cuenca para la verificación de datos.
- d) Al momento, culminada la investigación, se decide mantener en archivo la base de datos por un período de 5 años; posterior al mismo se procederá a eliminar la información.
- e) El financiamiento de la investigación fue cubierto en su totalidad por la autora, se declara que no existe conflictos de interés.

4.1.10 Análisis de los datos

Los datos recolectados a través de las historias clínicas digitales y de laboratorio, fueron tabulados en el programa SPSS versión de prueba, la estadística descriptiva fue representada en base a frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Para establecer la probabilidad de asociación entre las variables estudiadas se calculó los Odds Ratio para una muestra pareada, por coincidencia, con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%, con un nivel de significancia dado por el valor de $p < 0.05$, calculado por la prueba de McNemar.

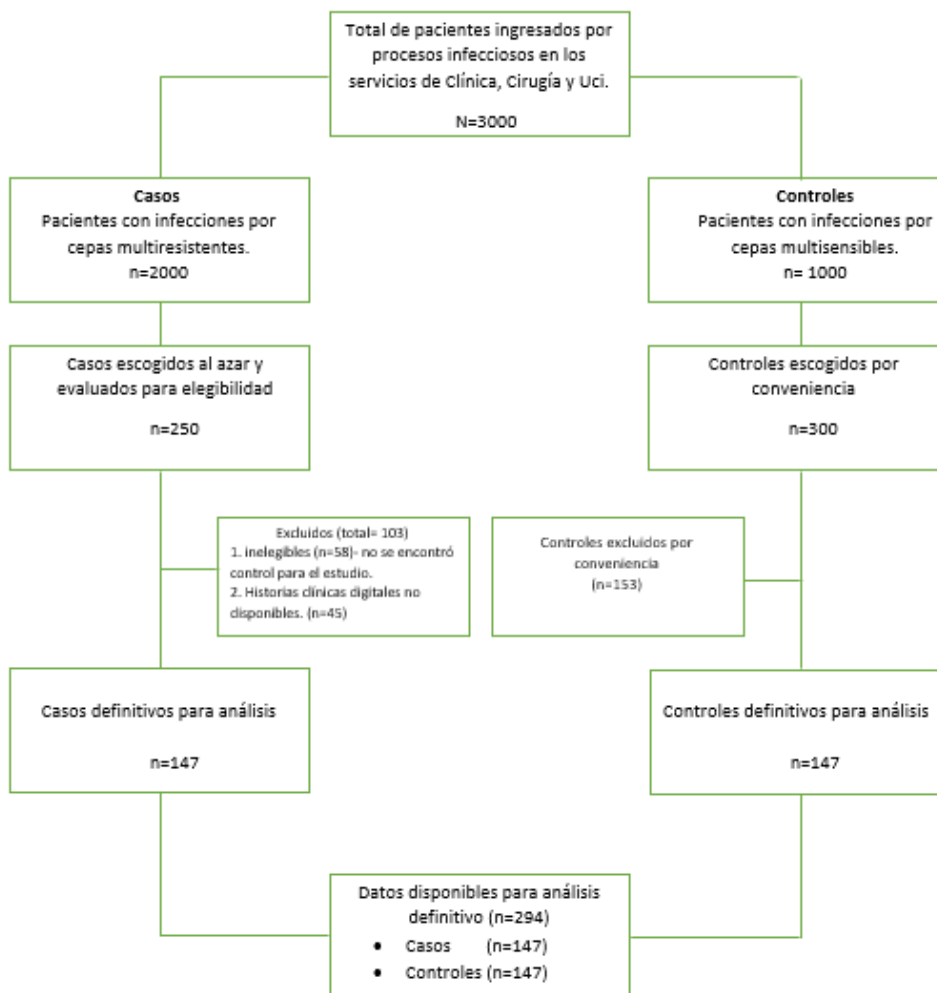
RESULTADOS

5.1 Resultados

5.1.1 Diagrama de flujo de la selección de pacientes para el estudio.

La muestra obtenida partió de la base de datos proporcionada por el área de microbiología que constaba de un registro de 3000 cultivos en total, de los cuales 2000 correspondían a aislamiento de cepas multiresistentes y 1000 a cepas multisensibles. De los 2000 cultivos fueron escogidos al azar 250 y posterior a la evolución de elegibilidad fueron descartadas 58 muestras; de los 192 elegibles reclutados, a su vez se descartaron 45, obteniéndose finalmente una muestra de 147 cultivos que correspondieron a los casos. Concomitantemente de los 1000 cultivos de cepas multisensibles se seleccionaron 300 cultivos por conveniencia y finalmente al realizar el pareamiento con los casos se excluyeron 153 siendo seleccionados por conveniencia los 147 controles para el posterior análisis, con una muestra total de 294 cultivos.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes para el estudio.



5.1.2 Resultados de variables demográficas.

Tabla 1. Distribución de los casos y controles de acuerdo a edad, sexo y servicio hospitalario.
Hospital Vicente Corral Moscoso. 2018-2019.

	Caso (n=147)	Control (n=147)
Edad		
Población juvenil (16-19 años)	0 (0%)	1 (1%)
Adulto joven (20-39 años)	37 (26%)	34 (23%)
Adultos de mediana edad (40-59 años)	36 (24%)	38 (26%)
Personas mayores (≥ 60 años)	74 (50%)	74 (50%)
Sexo		
Masculino	81 (55%)	81 (55%)
Femenino	66 (45%)	66 (45%)
Servicio hospitalario		
Clínica	99 (67%)	99 (67%)
Cirugía	34 (23%)	34 (23%)
Unidad de Cuidados Intensivos	14 (10%)	14 (10%)

En la Tabla 1 se observa que el 50% de la población en estudio son mayores de 60 años y el grupo minoritario en ambas cortes corresponde a la población juvenil, así mismo el 55% está representado por el sexo masculino y el servicio hospitalario de origen más frecuente fue el área de Clínica con el 67% de la población estudiada.

5.1.3 Resultados de acuerdo al agente bacteriano y tipo de muestra.

Tabla 2. Distribución de los casos y controles de acuerdo a agente bacteriano.

Bacteria	(n=294)
<i>Escherichia coli</i>	144 (49%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82 (28%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	28 (10%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (4%)
Otros (<i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>K. oxytoca</i>)	12 (4%)

La tabla 2 demuestra que la mayoría de la población en estudio presenta infecciones por *E. coli* en un 49%; seguido entre un 10 al 28% por microorganismos como: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y un 8% representado por *A. baumannii* y otros gérmenes.

Tabla 3. Distribución de los casos y controles de acuerdo a muestras de laboratorio.

Muestra	(N=294)
Espito	98 (32%)
Orina	84 (29%)
Herida	84 (29%)
Sangre	18 (6%)
Absceso	6 (2%)
Secreción bronquial	2 (1%)
Líquido peritoneal	2 (1%)

La distribución de las muestras biológicas evidenciada en la tabla 3 demuestra que el 32% de las mismas correspondieron a muestras de esputo; las muestras correspondientes a urocultivo y cultivo de herida siguieron en orden de frecuencia para luego tener una minoría entre las que se hallaron hemocultivos, muestras de abscesos, secreción bronquial y muestra de líquido peritoneal.

Tabla 4. Distribución de los agentes bacterianos de acuerdo a mecanismo de resistencia.

Mecanismo de resistencia (Casos n=147)			
	AMPc	BLEE	PC
Gram negativos			
<i>E. Coli</i>	-	70 (97%)	2 (3%)
<i>K. Neumoniae</i>	-	9 (22%)	32 (78%)
<i>P. Aeruginosa</i>	-	-	8 (100%)
<i>A. Baumannii</i>	-	1 (7%)	5 (83%)
<i>E. Cloacae</i>	1 (100%)	-	-
<i>S. Marcescens</i>	-	-	1 (100%)
<i>K. Oxytoca</i>	-	-	1 (100%)
Gram positivos			
	MR	PR	VAR
<i>S. Aureus</i>	14 (100%)	-	-
<i>S. Pyogenes</i>	-	2 (100%)	-
<i>E. Faecalis</i>	-	-	1 (100%)

MR: METICILIN-RESISTENTE

BLEE: BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO

PC: PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS

PR: PENICILINO-RESISTENTES

VAR: VANCOMICIN-RESISTENTE

Tabla 5. Distribución de los casos de acuerdo a mecanismo de resistencia.

Mecanismo de resistencia (Casos n=147)	(n=147)
AMPc	1 (0.5%)
BLEE	80 (54%)
PC	49 (33%)
MR	14 (11%)
PR	2 (1 %)
VAR	1 (0.5 %)
TOTAL	147

MR: METICILIN-RESISTENTE

BLEE: BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO

PC: PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS

PR: PENICILINO-RESISTENTES

VAR: VANCOMICIN-RESISTENTE

La tabla 3 y 4 resume la distribución de los agentes bacterianos en relación a los mecanismos de resistencia, observando que en el caso de las enterobacterias predominaron las betalactamasas de espectro extendido, seguido de las cepas productoras de carbapenemasas y en los microorganismos Gram positivos predominó el *S. aureus* meticilino resistente; al ser la *E. coli* el microorganismo más prevalente el 97% se presentaron como BLEE.

5.1.4 Factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes de acuerdo a pertenencia a grupo caso o control.

Tabla 6. Factores asociados con infecciones por bacterias multiresistentes de acuerdo a pertenencia a grupo caso o control. OR, IC 95% y valor de p. Hospital “Vicente Corral Moscoso” Cuenca, 2018-2019.

Variable	Análisis					p [±]
	Grupo		OR	IC 95%		
	Caso	Control		Inf	Sup	
Catéter venoso central						
Si	34 (23%)	18 (12%)	3.35	1.71	6.75	0.000
No	113 (77%)	129 (88%)				
Hospitalización previa						
Si	70 (48%)	37 (25%)	2.43	1.33	4.51	0.0003
No	77 (52%)	110 (75%)				
Ventilación mecánica						
Si	31 (21%)	17 (12%)	3.16	1.21	9.68	0.014
No	116 (79%)	130 (88%)				
Antibioticoterapia previa						
Si	125 (85%)	73 (49%)	5.583	2.60	12.61	0.000
No	22 (15%)	74 (51%)				
Cirugía previa						
Si	73 (49%)	62 (42%)	1.75	0.70	4.47	0.163
No	74 (51%)	85 (58%)				
Hipertensión arterial						
Si	47 (32%)	55 (37%)	0.58	0.27	1.24	0.104
No	100 (68%)	92 (63%)				
DMT2						
Si	35 (24%)	28 (19%)	1.20	0.61	2.35	0.589
No	112 (76%)	119 (81%)				

* Mc Nemar



La tabla 4 resume la influencia de los factores de riesgo y su asociación con la presencia de infecciones por bacterias multiresistentes; observándose que antecedentes como:

Catéter venoso central: dentro de la hospitalización la necesidad de colocación y mantenimiento de catéter venoso central se presentó en el 23% de los casos y en el 12% de los controles, representando un factor de riesgo con un OR de 2.35, siendo estadísticamente significativo con una p de 0.000.

Hospitalización previa: presente en el 48% de los casos y el 25% de los controles con un OR de 1.43, con un intervalo de confianza que supera la unidad estableciéndose, con una p de 0.0003, considerado estadísticamente significativo lo que significa que la hospitalización previa constituye un factor de riesgo para la presencia de infecciones por gérmenes multiresistentes.

Ventilación mecánica: presente en el 21% de los casos y en el 12% de los controles; éste constituye un factor de riesgo asociado con un OR de 2.16, siendo estadísticamente significativo.

Antibioticoterapia previa: el 85% de los casos y 49% de los controles presentaron antecedente de antibioticoterapia con un OR de 4.58, un intervalo de confianza entre 2.60-12.61 con una p calculada por la prueba de Mc Nemar de 0.000, siendo éste factor de riesgo estadísticamente significativo.

Los factores de estudio tales como cirugía previa, hipertensión arterial, DMT2, no fueron estadísticamente significativos con intervalos de confianza que incluían la unidad y p superior a 0.05, por lo que no se consideraron ni como factores de riesgo o protectores.

5.1 Discusión

Los factores de riesgo en relación a la resistencia bacteriana han sido abordados en forma aislada, por lo que el objetivo de ésta investigación es unificar los resultados, haciendo que las estadísticas calculadas sean el verdadero rostro de la magnitud del problema estudiado en nuestra realidad.

Demostrada, en este estudio, la asociación estadísticamente significativa entre las infecciones bacterianas y la presencia de **catéter venoso central** con un OR de 3.35, contraponemos a investigaciones de casos y controles realizadas; refiriendo a Saldarriaga et al. (9) quien estudió varios factores de riesgo y su asociación con infecciones por bacterias multiresistentes entre los que se recalcan el uso de catéter venoso central con un OR de 2.16; por su parte Santé et al. (39) expone al cateterismo central como un factor de riesgo OR: 2.19 ($p = 0.043$) para bacteremias; así también Silva et al. (44) justifica la relación estadísticamente significativa entre infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa y la presencia de catéter venoso central con un OR de 30,5 ($p = 0.008$).

En cuanto a estudios retrospectivos nuevamente Santé et al. (45) incluye a todos los pacientes hospitalizados con bacteriemias clínicamente significativas del Hospital de Canarias y determina la asociación estadísticamente significativa con el cateterismo venoso ($p = 0,001$), así como Parra et al. (46) quien refiere que pacientes con uso prolongado de catéter venoso central ($p = 0.014$) eran más propensos a desarrollar una infección.

Todos estos estudios relevantes respaldan el resultado presentado, justificando esta asociación por la característica principal de estos dispositivos que corresponde a la presencia de biofilm, lo cual provoca adhesión bacteriana y de acuerdo al estado general del paciente, posibilidad de infección (39).

En cuanto a la **hospitalización previa**, la asociación estadísticamente significativa en nuestro estudio se presentó con un OR de 3.16; lo que corresponde a la investigación realizada por Nicolás et al (47) a través de un análisis de casos y controles en Francia, donde ve la asociación entre infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos con la hospitalización en los últimos 12 meses (OR: 2,3); por otro lado Isendahl et al. (37) al estudiar las bacteremias por betalactamasas de espectro extendido, corroboró que la hospitalización previa considerada en el último mes estuvo fuertemente asociado con un OR 6,68; así también lo hizo Saldarriaga et al. (9), con un OR de 1.73.



Por su parte Carbajal R et al. (48) en un estudio observacional, analítico y transversal, observó las características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones del tracto urinario por uropatógenos productores de BLEE, encontrando asociación estadísticamente significativa con la hospitalización previa con Chi cuadrado de 6.44; para finalmente citar a Calle A et al. (49) quien a través de un estudio analítico, retrospectivo tipo caso-control, ve la asociación entre a la hospitalización previa (OR: 2.57) y las infecciones urinarias por *Escherichia coli* BLEE. Todo lo anteriormente es justificado por la exposición a agentes bacterianos de medios hospitalarios, provocando colonización y posterior infección.

La asociación del antecedente de **ventilación mecánica** fue estadísticamente significativa con un OR de 3.16, semejante a lo reflejado en un metanálisis publicado por Cheng et al. (50) con 3.607 artículos y 20 estudios de cohorte observándose que ésta intervención hospitalaria aumentó el riesgo de neumonía por bacterias tales como: *S.aureus* (MRSA), betalactamasas de espectro extendido, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* con un OR: 7.97; así mismo, Mathers, et al. (7) en cambio observó los factores de riesgo independientes para *K. pneumoniae* carbapenemasa, entre los cuales destaca ventilación mecánica con un OR de 1.02; por su parte, Meregildo (51) en su estudio de cohortes prospectivo determinó la asociación estadísticamente significativa de la ventilación mecánica (OR: 2) e infección por bacterias BLEE; siendo estos resultados justificables, debido a que este antecedente constituye un procedimiento sumamente invasivo, en pacientes críticamente enfermos y con otros factores que predisponen a procesos infecciosos.

Sin duda la **exposición a antibioticoterapia previa**, es la variable más estudiado y constituyó un factor de riesgo con un OR de 5,5 en esta investigación, haciendo eco a los estudios como el realizado por Tenney et al. (19) el mismo que incluyó 25 estudios con un total de 31.284 pacientes, en donde el uso de antibióticos previos, tiene una asociación estadísticamente significativa con multirresistencia; por su parte Cheng et al. (50) mostró mayor riesgo de adquisición de neumonías por multiresistentes a través de 6 estudios con uso de antibióticos dentro de 30 días anteriores (OR: 2.35) así como la antibioticoterapia inapropiada (OR: 14,99); Mathers, et al. (7) observó la asociación con el uso de carbapenémicos con un OR de 2,56; de la misma forma Okamoto et al, (34) con un OR de 2,25. En los estudios de las infecciones intrahospitalarias por *A. baumannii*, Moghnieh et al. (8) vio relación estadísticamente significativa con el uso de carbapenémicos o piperacilina tazobactam con un OR de 4,20 y finalmente Saldarriaga et al. (9) demostró asociación con un OR de 1.86; todo esto justificado por la presión positiva que ejercen los antibióticos.



Finalmente de todos los estudios presentados, encontramos que existe concordancia con lo presentado en esta investigación; sin embargo, es siempre imprescindible dar a conocer las limitantes, ya que por la emergencia sanitaria actual, no fue posible recabar mayores factores asociados y establecer otros determinantes que nos permitieran ampliar el análisis, ya que las historias clínicas digitales no cuentan con todos los datos requeridos; mas con estas restrictivas, expresamos que los resultados obtenidos son valiosos y pueden establecer una base para estudios posteriores.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

Con lo expuesto concluimos que en este análisis de casos y controles pareados con relación 1:1

- La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (55%), el 50% de la población perteneció a personas mayores de 60 años, el 67% pertenecieron al servicio de medicina interna, la bacteria aislada más frecuente fue *E. coli* (49%) y el mayor número de muestras biológicas estuvo representada por esputo (32%).
- El estudio determinó la asociación estadísticamente significativa entre infecciones por bacterias multiresistentes y factores como: presencia de catéter venoso central, antibioticoterapia previa, antecedente de ventilación mecánica y hospitalización previa.

6.2 Recomendaciones

En base a los resultados obtenidos se plantean las siguientes recomendaciones:

- Formar parte de estudios semejantes a nivel local con la finalidad de conformar un consolidado que nos permitan conocer la epidemiología bacteriana de cada servicio hospitalario, para que las terapias empíricas de inicio sean decididas en base a la misma, disminuyendo el uso de terapias de amplio espectro innecesarias.
- Realizar guías de prácticas clínicas locales, para evitar el uso indiscriminado de antibióticos, manejar un mismo idioma en cuanto a determinados procesos infecciosos y justificar el plan terapéutico con bases científicas.
- Finalmente se requiere de personal especializado que supervise los procedimientos médicos que están fuertemente asociados con las infecciones por cepas multiresistentes ya demostrados en este estudio.

6.3 Limitaciones

Este estudio tenía una finalidad más amplia, sin embargo, debido a la situación de emergencia sanitaria actual debido a la pandemia por COVID 19, este manuscrito presentó varias limitaciones.

- Debido a la imposibilidad de remitirnos al registro médico físico, se recabaron los datos de las historias clínicas digitales; ya que el sistema se maneja únicamente en el servicio de clínica, se perdieron varios pacientes óptimos para el estudio por falta de datos; en cuanto a



los paciente que corresponden a las áreas de cirugía y unidad de cuidados intensivos la información se obtuvo de las epicrisis encontradas en el sistema.

- Por lo antes mencionado fue necesario excluir varios factores que inicialmente formarían parte del estudio, siendo un total de 14, así mismo se considera al reducirse el tamaño de la muestra, disminuyo la precisión del estudio, siendo ésta la principal limitante.
- Así mismo, se prescindieron gran cantidad de pacientes, por no contar con el registro completo; especialmente en los controles para el emparejamiento, por lo que cultivos con determinadas bacterias tuvieron que excluirse.



6.4 Referencias bibliográficas

1. Cortes JIA. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(10):692–9.
2. Chavolla A. Factores de riesgo asociados con infección de la vía urinaria provocada por superbacterias. *Rev Mex Urol*. 2018; 6(78):425–33.
3. Patient stories: The faces of antimicrobial resistance [Internet]. *Idsociety.org*. [citado el 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/public-health/patient-stories/patient-stories/>
4. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193.
5. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. *Who.int*. [citado el 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
6. Aureus S. Datos resistencia bacteriana Ecuador - 2015 [Internet]. *Gob.ec*. [citado el 19 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/09/Resistencia-Bacteriana-2015.pdf>
7. Mathers AJ, Vegesana K, German-Mesner I, Ainsworth J, Pannone A, Crook DW, et al. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *J Hosp Infect*. 2020; 104(4):456–68.
8. Moghnieh R, Siblani L, Ghadban D, El Mchad H, Zeineddine R, Abdallah D, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score. *J Hosp Infect*. 2016; 92(1):47–53.
9. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infection*. 2015; 19(4):161–7.
10. OPS/OMS [Internet]. *Paho.org*. 2014 [citado el 19 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9512:2014-countries-americas-share-risk-antibiotic-resistance-must-act-now-protect-health&Itemid=1926&lang=es
11. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. *Who.int*. [citado el 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>



12. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6:22–9.
13. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 7:79.
14. Durán L. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Rev médica Clín Las Condes.* 2018; 29(2):213–21.
15. González Del Castillo J, Julián-Jiménez A, Gamazo-Del Rio JJ, García-Lamberechts EJ, Llopis-Roca F, Guardiola Tey JM, et al. A multidrug-resistant microorganism infection risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(2):309–23.)
16. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Pública.* 2017; 41:e88.
17. Bos J, Zhang Q, Vyawahare S, Rogers E, Rosenberg SM, Austin RH. Emergence of antibiotic resistance from multinucleated bacterial filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(1):178–83.
18. Padilla-Serrano A, Serrano-Castañeda JJ, Carranza-González R, García-Bonillo MP. Clinical significance and risk factors for multidrug resistant *Enterobacteriaceae* colonization. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(3):257–62.
19. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J.* 2018; 26(5):678–84.
20. Mejía Cordero HR. Resistencia bacteriana y su relación con el mapa microbiológico en un Hospital Público. Lima, 2019. Universidad Nacional Federico Villarreal; 2020.
21. Rivera-Chavira BE, Palacios OA, Adame-Gallegos JR, Virginia G. La Resistencia Bacteriana a Antibióticos: Un Problema Ambiental y Multisectorial Microbial Antimicrobial Resistance: An Environmental and Multidisciplinary Problem [Internet]. Uadec.mx. [cited 2021 Jan26]. Available from: <http://www.biochemtech.uadec.mx/Articulos/No.24/4%20JBCT2020-003.pdf>
22. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in seven Latin American countries. *PLoS One.* 2016; 11(4):e0154092.)



23. Medio N. Avances en el diagnóstico de la resistencia bacteriana [Internet]. Amazonaws.com. [cited 2021 Jan 25]. Available from: https://s3.us-east-2.amazonaws.com/www.colmayor.edu.co/wpcontent/uploads/2019/10/233resumen_jnj_hzoa2.pdf
24. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(2):161–8.
25. Mejía Cordero HR. Resistencia bacteriana y su relación con el mapa microbiológico en un Hospital Público. Lima, 2019. Universidad Nacional Federico Villarreal; 2020.
26. Pesina J, Castillo G. Resistencia Bacteriana: ¿Emergencia Mundial? *Daena: International Journal of Good Conscience*. 2020 Sep; A7.15 (2):1–11.
27. Grupo-Whonet. Datos Resistencia Bacteriana Ecuador - 2015. Inst Nac Investig En Salud Pública Dr Leopoldo Izquieta Pérez [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 22]; Available from: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/09/Resistencia-Bacteriana-2015.pdf>
28. Valdiviezo D. Resistencias bacterianas en muestras de pacientes hospitalizados por servicios del hospital Vicente Corral Moscoso enero-diciembre 2015- 2016. [Internet] [Proyecto de investigación]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2017 [cited 2018 Sep 22]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/28696/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACION%20C3%93N.pdf>
29. Paho.org. [citado el 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf>
30. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(Suppl 1):S11-23.
31. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(3):391–408, table of contents.
32. Letourneau, AR. Antibióticos betalactámicos: Mecanismos de acción y resistencia y efectos adversos. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.
33. Nocua-Báez LC, Cortés JA, Leal AL, Arias GF, Ovalle-Guerro MV, Saavedra-Rojas SY, et al. Antimicrobial susceptibility profile in urinary pathogens causing community-acquired infections in diabetic patients in Colombia. *Biomedica*. 2017; 37(3):353–60.
34. García Mostajo JA, Díaz CA, Morón PR. Frecuencia de infección del tracto urinario intrahospitalaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y



- factores asociados en un hospital nacional. *Rev Soc Peru Med Interna* (línea). 2015;28(3):113–20.
35. Li X, Li L, Liu L, Hu Y, Zhao S, Sun J, et al. Risk factors of multidrug resistant pathogens induced infection in severe acute pancreatitis. *Shock*. 2020;53(3):293–8.
 36. Londoño Restrepo J, Macías Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016;20(2):77–83.
 37. Isendahl J, Giske CG, Hammar U, Sparen P, TegmarkWisell K, Ternhag A, et al. Temporal dynamics and risk factors for bloodstream infection with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in previously colonized individuals: National population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(4):641–9.
 38. Bou G. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multiresistentes. *SocEsp De Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2015; 55:9–12.
 39. Santé L, Lecuona M, Jaime-Aguirre A, Arias A. Risk factors to secondary nosocomial bacteremia to UTI in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(4):311–6.
 40. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2017;55:16–9.
 41. Gutiérrez Rodríguez AB. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
 42. Lim C. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;1(23):4–9.
 43. Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ, emergency ID NET Study Group. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(9):1150–8.
 44. Silva Alvim, Couto BRGM, Gazzinelli A. Factores de riesgo para Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: un estudio de caso control. *Enferm glob*. 2020; 19 (58): 257–86.
 45. Santé L, Aguirre-Jaime A, Miguel MA, Ramos MJ, Pedroso Y, Lecuona M. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. *J InfectPublicHealth*.



46. Parra-Flores M, Souza-Gallardo LM, García-Correa GA, Centellas-Hinojosa S. Incidencia de infección asociada a catéter venoso central y factores de riesgo relacionados en pacientes con nutrición parenteral total en un hospital de tercer nivel. *Cir Cir.* 2017; 85(2):104–8.
47. Nicolas-Chanoine M-H, Vigan M, Laouénan C, Robert J, “E-carb Study Group”. Risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(2):383–93.
48. Carbajal López RA. Características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE, hospital regional de Loreto 2017-2018. Universidad de la Amazonía Peruana; 2018.
49. Calle Núñez A, Colqui Campos KA, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichiacoli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Medica Hered.* 2017;28(3):142.
50. Chen G, Xu K, Sun F, Sun Y, Kong Z, Fang B. Risk factors of multidrug-resistant bacteria in lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020; 2020:7268519.
51. Meregildo E. M.D [Internet]. PERÚ: LAMBAYEQUE, PERÚ; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.20731.41765>

**ANEXOS****Anexo 1**

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADOS
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

FACTORES ASOCIADOS CON INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRESISTENTES EN EL
HOSPITAL “VICENTE CORRAL MOSCOSO” CUENCA, 2018-2019.

Se trata de un estudio de casos y controles que busca determinar la asociación entre factores y las infecciones por bacterias multiresistentes, en el Hospital “Vicente Corral Moscoso”.

Formulario N.º. _____ Historia Clínica: _____ Fecha: _____

BASE DE DATOS PARA RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA					
VARIABLES	ESCALA		VARIABLES	ESCALA	
Edad			Sexo		
	1. 20-29 años de edad.			1. Masculino	
	2. 30-39 años de edad.				
	3. 40-49 años de edad.				
	4. 50-59 años de edad.			2. Femenino	
	5. 60-69 años de edad.				
Diabetes	1. Si		Hipertensión Arterial	1. Si	
	2. No			2. No	
Multiresistencia	Cultivo de:		Microorganismo	Clase de Bacteria	
	1. Sangre				
	2. Orina				
	3. LCR				
	4. Esputo				



	5. Heces				
	6. Secreción Bronquial				
	7. Otros				
Antibioticoterapia previa	1. Si (especificar antibiótico)				
	2. No				
Uso de dispositivos médicos invasivos	1. Sonda vesical				
	2. Sonda nasogástrica				
	3. Sonda de Gastrostomía				
	4. Sonda de cistostomía				
	5. CVC-Catéter de HD				
	6. Nutrición parenteral				
	7. Ventilación mecánica				
	8. Drenes				
	9. Otros				
Ventilación Mecánica	1. Si (especificar)		Cirugía en hospitalización	1. Si	
	2. No			2. No	

FIRMA DEL ENCUESTADOR



Anexo 2

Operacionalización de las variables

Variables moderadoras			
VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	ESCALA
Edad	Período de tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha	Años cumplidos, reportado en la historia clínica digital.	Numérica 1. Población Juvenil (de 16 a 19 años) 2. Adultos jóvenes (de 20 a 39 años) 3. Adultos de mediana edad (de 40 a 59 años) 4. Personas mayores (de 60 años y más)
Género	División del género humano en dos grupos: masculino y femenino	Condición de ser hombre o mujer referido por la persona, reportado en la historia clínica digital.	Nominal 1. Masculino 2. Femenino
Tipo de microorganismo	Patógeno causante de la infección bacteriana.	Reporte de laboratorio.	Clase de Bacteria ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM). ✓ <i>Enterococcus</i> resistentes a glucopéptidos. ✓ Enterobacterias productoras de carbapenemasas. ✓ Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido BLEE ✓ <i>Acinetobacter baumannii</i> multiresistente ✓ <i>Staphylococcus aureus</i> metilicilina sensible ✓ <i>Enterococcus</i> ✓ Enterobacterias ✓ <i>Acinetobacter baumannii</i>
Variables independientes			
Diabetes	Elevación de concentraciones de glucosa en sangre debido a una alteración en el	Valor en gr/dl. Antecedente registrado en la historia clínica digital.	Nominal 1. Si 2. No



	funcionamiento de la insulina.		
Hipertensión arterial	Elevación de la tensión arterial por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular	Cifras en mmHg: PAS: 130-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg en adultos; antecedente registrado en la historia clínica digital.	Nominal 1. Si 2. No
Antibioticoterapia previa de segunda línea	Fármaco o fármacos antimicrobianos utilizados previos a aislamiento bacteriano.	Reporte en la historia clínica digital sobre antibiótico previo.	Nominal 1. Si 2. No
Uso de dispositivos médicos invasivos	Cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, implante, reactivo, material utilizado para el diagnóstico y tratamiento médico que modifique la anatomía y fisiología del paciente.	Clase de Dispositivo	Nominal 1. Sonda vesical 2. Sonda nasogástrica 3. Sonda de gastrostomía 4. Sonda de cistostomía 5. CVC-Catéter de HD 6. Nutrición parenteral 7. Drenes 8. Ventilación Mecánica
Cirugía mayor previa o intervención quirúrgica de cualquier tipo	Toda intervención quirúrgica llevada a cabo durante la hospitalización.	Registro en historia clínica digital de antecedente quirúrgico en hospitalización.	Nominal 1. Si 2. No
Hospitalización previa	Ingreso hospitalario por más de 24 horas en los últimos 30 días	Registro en historia clínica digital de permanencia hospitalaria previa.	Nominal 1. Si 2. No
Variables dependientes			
Multiresistencia	Característica bacteriana determinada por antibiograma en relación a sensibilidad o resistencia a más de 2 familias de antibióticos.	Reporte de antibiograma	Nominal 1. Si 2. No



Anexo 3

Cronograma

Proyecto	Año 1 (2018)									Año 2 (2019)									Año 3 (2020)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
MESES	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D			
	N	B	R	B	Y	N	L	G	P	C	V	C	N	B	R	B	Y	N	L	G	P	C	V	C	N	B	R	B	Y	N	L	G	P	C	V	C			
Presentación y aprobación del protocolo																																							
Elaboración del marco teórico																																							
Revisión de los instrumentos de recolección de datos																																							
Recolección de los datos																																							
Análisis e interpretación de los datos																																							
Elaboración y presentación de la información																																							
Conclusiones y recomendaciones																																							
Elaboración del informe																																							



Anexo 4

Recursos humanos

- Autora: Thalía Aracely Mogrovejo Loyola.
- Directora: Dra. Marlene Álvarez.
- Asesor: Dr. Adrián Sacoto.

Recursos materiales

Recursos materiales	Valor unitario	Cantidad	Presupuesto
Gastos de copias	\$ 0.02	500	\$ 10.00
Material	\$ 50		\$ 50.00
Horas de internet	\$ 0.70	24h	\$ 16.80
Horas de teléfono	\$ 15.00		\$ 15.00
Preparación del informe	\$ 150.00		\$ 150.00
Otros	\$ 30.00		\$ 30.00
Total			\$ 271.80

Presupuesto total

Recursos	Total
Recursos humanos	\$ 230
Recursos materiales	\$271.80
Total	\$501.80