

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN- MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

HOSPITAL DR. FERNANDO VELEZ PAIZ

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.**

Tema:

Utilidad del diagnóstico molecular microbiológico en la neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz
Abril 2021 – diciembre 2021

Autor:

Dr. Thomas Maudiel Briones Rugama
Residente de Medicina Interna.

Tutor clínico y metodológico:

Dr. Guillermo David Porras Cortés.
Especialista en Medicina Interna e Infectología

Fecha: marzo del 2022

OPINION DEL TUTOR

Sin duda alguna, con propiedad puedo expresar que la investigación del Dr. Briones es pionera en la región centroamericana y del caribe. El Dr. Briones evalúa una novedosa aplicación para una prueba molecular diseñada originalmente para el tamizaje de pacientes colonizados a nivel rectal por bacilos Gram negativos resistentes a los carbapenémicos, pero en el presente estudio en el contexto clínico de neumonía asociada a ventilador.

La utilidad demostrada por esta monografía para la toma de decisiones tempranas y aplicable a un programa de optimización de uso de antibióticos es una evidencia inobjetable de la calidad y especialmente de la aplicabilidad en la práctica clínica de dichos resultados.

Los métodos moleculares de plataforma cerrada y que dan resultado en un relativo corto periodo de tiempo se convierten en una herramienta del diario quehacer para la óptima decisión clínica de los médicos. En ese ámbito el Dr. Briones demuestra que es posible la identificación precoz de bacterias expresando un patrón de resistencia a los carbapenémicos.

Más allá de las decisiones clínicas existe también relevancia epidemiológica ya que identifica reservorios en los que debe de implementarse estrictas medidas de aislamiento y de precaución por contacto para evitar la transmisión a lo interno de la unidad de cuidados intensivos.

No me queda más que expresar con verdadero beneplácito lo satisfactorio que me resulta leer y revisar la presente monografía.

Dr. Guillermo Porras Cortés
Infectología – Medicina Interna
Epidemiología Clínica.

TABLA DE CONTENIDOS

<u>RESUMEN.....</u>	<u>1</u>
<u>DEDICATORIA.....</u>	<u>2</u>
<u>AGRADECIMIENTOS.....</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUCCION.....</u>	<u>5</u>
<u>ANTECEDENTES</u>	<u>6</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</u>	<u>9</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>10</u>
<u>MARCO TEÓRICO.....</u>	<u>11</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODO.....</u>	<u>18</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>30</u>
<u>DISCUSION.....</u>	<u>32</u>
<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>38</u>
<u>RECOMENDACIONES.....</u>	<u>39</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>40</u>
<u>ANEXOS.....</u>	<u>45</u>

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico molecular puede ser útil en la detección temprana de organismos resistentes productores de neumonía asociada a ventilador (NAV), y decisiones terapéuticas oportunas pueden ser tomadas.

Objetivo: Evaluar la utilidad del diagnóstico molecular (Xpert Carba-R) en NAV por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Fernando Vélez Paiz entre abril de 2021 a diciembre de 2021.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, de pruebas diagnóstica. Realizado en el Hospital Fernando Vélez Paiz entre abril de 2021 y diciembre de 2021. La muestra está compuesta por 45 pacientes con NAV, a los cuales se les realizó el ensayo Xpert Carba-R y cultivo convencional de muestra traqueobronquial.

Resultados: La prevalencia de NAV por microorganismos resistentes a los carbapenémicos diagnosticada por método molecular (Xpert Carba-R) fue 60%. El gen de resistencia a los carbapenémicos más prevalente fue NDM (81%). El Xpert Carba-R obtuvo una sensibilidad de 86.7%, especificidad 93.3%, valor predictivo positivo 96.3%, y valor predictivo negativo 77.8% comparado con el cultivo. Los factores de riesgo asociados a positividad de Xpert Carba-R en muestras clínicas de NAV fueron diabetes mellitus, estancia prolongada en UCI, ventilación mayor o igual a 8 días, SOFA mayor o igual a 2 puntos al ingreso y estado de choque al ingreso.

Conclusión: La prevalencia de NAV por microorganismos resistentes a los carbapenémicos fue alta. El gen más prevalente fue NDM. El Xpert Carba R demostró tener buen desempeño diagnóstico en NAV por organismos resistentes a carbapenémicos.

Palabras Clave: neumonía asociada a ventilador, Xpert Carba- R, microorganismo resistente a los carbapenémicos, genes de resistencia.

DEDICATORIA.

A Dios, por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi padre (QEPD), que, a pesar de no estar presente físicamente en esta tierra, si lo está en mi corazón y sé que estaría muy orgulloso de ver este logro más alcanzado teniendo en cuenta que era uno de sus sueños.

A mi madre, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional.

A mi hermana, la cual ha sido mi compañera desde mi infancia y que igualmente ha sido clave como buena consejera.

A mis amigos y maestros que encontramos a lo largo de este camino del saber, los cuales aportan un granito de arena para lograr lo que hoy en día soy.

Y a todas aquellas personas que constantemente ha demostrado su cariño hacia mí y que gracias a sus consejos y ayuda incondicional estoy este día culminando este nivel más en mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

Primeramente, a Dios, por darme la vida y la oportunidad de culminar este nivel de mi formación como profesional.

A mis padres, por instruirme siempre en el buen camino y darme la educación necesaria para llegar a ser alguien de bien.

A mi tutor de este trabajo, Dr. Guillermo Porras, por tomarse el tiempo y dedicación para juntos culminar esta investigación, así como aportar gran parte en mi formación en Medicina interna, especialmente en infectología.

A las autoridades (especialmente a la dirección) por el apoyo brindado, médicos de base y maestros del Hospital Fernando Vélez Paiz por aportar sus conocimientos a mi formación como especialista.

Finalmente agradezco a quien lee este apartado y más que mi tesis, por permitir a mis experiencias, investigaciones y conocimientos, incurrir dentro de su repertorio de información mental.

A todas gracias.

ABREVIATURAS:

NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VIM: metalo- β -lactamasa del integrón de Verona.

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

IMP: imipenemasa.

PROA: un programa de optimización en el uso de antibióticos.

CRO: organismos resistentes a los carbapenémicos.

CPE: *Enterobacter* productores de carbapenemasas.

(LR +): Razón de verosimilitud positiva.

(LR -): Razón de verosimilitud Negativa.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

HFVP: Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz

VP -: Valor predictivo negativo

VP +: Valor predictivo positivo

INTRODUCCION

Las infecciones causadas por microorganismos con resistencia a los carbapenémicos se asocian con una alta morbimortalidad. Estos microorganismos son frecuentemente responsables de infecciones respiratorias asociadas al uso de dispositivos médicos debido a la creciente colonización de los pacientes por organismos multirresistentes.⁽¹⁾ La resistencia a los carbapenémicos hace que el tratamiento empírico y dirigido de las infecciones abdominales sea un desafío, debido al alto riesgo de ineficacia de los antibióticos de uso común (p. ej., cefalosporinas, carbapenémicos) y la necesidad de adoptar estrategias antibióticas alternativas.⁽²⁾

La neumonía asociada a ventilador (NAV) es un problema creciente en las unidades de cuidados intensivos lo cual ha sido tema de muchos estudios, encaminados hacia el diagnóstico precoz y oportuno. Sumado a esto está la problemática de la participación en dicha entidad de bacterias resistentes a los antibióticos disponibles en nuestras unidades de salud. Las opciones limitadas resultantes y poco accesibles, nos obligan a buscar alternativas para la prevención, tratamiento oportuno y eficaz, así como la adecuada rehabilitación.

Encontrar terapias oportunas y eficaces depende en gran parte de los medios diagnósticos que estemos utilizando. Con este estudio el cual tiene como objetivo primario evaluar la utilidad del Xpert Carba-R en el diagnóstico microbiológico de NAV por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos Hospital Fernando Vález Paiz. Es un estudio de corte transversal para la evaluación de pruebas diagnósticas.⁽³⁾

Dicho estudio tiene como finalidad establecer la utilidad del Xpert Carba-R en el diagnóstico microbiológico de NAV causada por bacterias resistentes a carbapenémicos de tal manera que siendo un método molecular y que tiene un tiempo relativamente corto de procesamiento (70 minutos) auxiliaría a los clínicos a la toma de decisiones oportunas en el manejo de los pacientes.

Se evaluó la sensibilidad y especificidad de dicha prueba, para ser implementada de manera permanente en esta unidad, así como extrapolar dichos resultados a otras unidades de salud de nuestro país e internacionalmente.

ANTECEDENTES

La neumonía asociada a ventilador es un problema creciente en las unidades de cuidados intensivos lo cual ha sido tema de muchos estudios, los cuales han estado encaminados hacia el diagnóstico precoz y oportuno. Se hizo una revisión de la literatura nacional e internacional, no se encontraron estudios en Nicaragua de este tópico en particular que evaluara directamente el uso de Xpert Carba-R en muestras clínicas.

Somarriba A., en el año 2020 realiza un estudio sobre los factores de riesgo relacionado a neumonía asociada a ventilador con documentación microbiológica en la unidad de cuidados intensivos del hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, en donde encontró que en 36 pacientes con neumonía asociada a ventilador se aisló un total de 48 microorganismos. Todas las bacterias identificadas fueron Gram negativas y resaltando que 63.9% eran resistentes a carbapenémicos. Un porcentaje considerable (72.2%) de las bacterias identificadas reunían criterios para ser clasificadas como organismo multi-drogorresistente (resistencia a más de 3 clases de antibióticos). En este estudio el método microbiológico utilizado fueron cultivos convencionales. ⁽⁴⁾

Un estudio en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el año 2020, realizado por López Navarro J, evaluó factores de riesgo e impacto clínico de la colonización por bacilos Gram-negativos productores de carbapenemasas detectado por método molecular (Xpert Carba-R) en pacientes trasladados a dicha unidad. Esa investigación encontró una prevalencia del 30.33% de pacientes colonizados por bacterias resistentes a carbapenémicos. Los genes de resistencia detectados fueron NDM, VIM y KPC. Hay que destacar que ese estudio fue el primero en utilizar método molecular como procedimiento de detección de cepas resistentes a carbapenémicos en el área centroamericana. ⁽⁵⁾

Como parte de la utilización de la plataforma Xpert en muestras clínicas se encontró un estudio en el mismo año y hospital, elaborado por Maliaños R, sobre la prevalencia de *Staphylococcus aureus* en infecciones de piel y estructuras cutáneas. Un 60% de los *S. aureus* eran portador del gen *mecA*, es decir eran resistentes a meticilina (MRSA). La sensibilidad de la prueba GeneXpert MRSA-SSTI fue 88% y la especificidad 66%. ⁽⁶⁾

En España, Burillo publicó un estudio en el año 2020 para la evaluación del ensayo Xpert Carba-R utilizando cultivos de muestras bronquiales de pacientes con sospecha de neumonía asociada al ventilador en un hospital universitario. El estudio comparaba el método molecular con método convencional cuantitativo y en los resultados no se encontraron falsos positivos o falsos negativos independientemente de la dilución utilizada. La sensibilidad y especificidad de la prueba fueron del 100% respectivamente. ⁽⁷⁾

Otro estudio realizado entre el año 2014 y el año 2015 en una Unidad de Cuidados Intensivos Generales en Palermo comparó los resultados de Xpert Carba-R con cultivo microbiológico estándar en muestras clínicas tomadas de pacientes con sepsis intraabdominal. En dicho entorno clínico, el rendimiento general de Xpert Carba-R para la detección de resistencia a carbapenémicos en presencia de genes detectables y no detectables por el método fue: sensibilidad 50.0% y especificidad 93.1%. ⁽⁸⁾

En un estudio coreano realizado en el año 2016 se utilizó Xpert Carba-R con el fin de valorar el rendimiento del método en pacientes de la unidad de cuidados intensivos de un hospital de atención terciaria. La prevalencia de colonización intestinal por organismos resistentes a carbapenémicos fue 17.5%. ⁽⁹⁾

En China se usó el ensayo Xpert Carba-R para la detección y diferenciación de genes de carbapenemasas a partir de muestras de esputo en pacientes con diagnóstico clínico de neumonía. Los genes de carbapenemasas que se detectaron fueron KPC (12), NDM (11), IMP (15) y VIM (11). ⁽¹⁰⁾

El método también ha sido evaluado a partir de muestras de hemocultivos una vez que siendo positivos han demostrado crecimiento en medio de agar. Un estudio en Francia encontró una sensibilidad y especificidad del 100% de identificación de resistencia a carbapenémicos (independientemente del gen) en dichas muestras clínicas. ⁽¹¹⁾

Otro estudio en 2019, en Corea del Sur, utilizó muestras de frotis rectales encontrando una sensibilidad y especificidad del Xpert Carba-R del 95.0% y 98.1% respectivamente. ⁽¹²⁾

JUSTIFICACIÓN

Los microorganismos Gram-negativos resistentes a los carbapenémicos, son hoy en día un problema creciente a nivel mundial dado el impacto clínico y económico que conllevan. Se ha estimado que este tipo de microorganismos son causantes de un gran número de muertes a nivel mundial y Nicaragua no es la excepción al respecto.

Con la pandemia de COVID-19 ha aumentado el número de pacientes que ameritan ventilación mecánica invasiva usualmente prolongada lo cual aumenta eventualmente el riesgo para neumonía asociada a ventilador (NAV). Es bien reconocido el aumento de las bacterias resistentes a carbapenémicos como agentes causales en este tipo de enfermedad asociada a la atención en salud.

La toma de decisiones tempranas y oportunas en este contexto clínico podría tener un impacto benéfico en los pacientes. Para tal fin se debe contar con métodos diagnósticos que de manera fiable y en un corto período de tiempo aporten un resultado identificando o no la participación de bacterias resistentes a carbapenémicos en NAV.

La plataforma de diagnóstico molecular Xpert Carba-R tiene el principio de identificar genes de resistencia (VIM, KPC, IMP, OXA-48, NDM) en muestras clínicas. Inicialmente fue un método diseñado para la detección de pacientes colonizados a nivel rectal por dichos microorganismos, sin embargo, diversos estudios han demostrado que podría ser una prueba diagnóstica útil en especímenes clínicas.

El presente estudio tiene como finalidad establecer la utilidad del Xpert Carba-R en el diagnóstico microbiológico de NAV causada por bacterias resistentes a carbapenémicos de tal manera que siendo un método molecular y que tiene un tiempo relativamente corto de procesamiento (70 minutos) auxiliaría a los clínicos a la toma de decisiones oportunas en el manejo de los pacientes. Podría también constituirse en un elemento para un programa de optimización en el uso de antibióticos (PROA).

Este es un estudio trascendental para ser aplicado en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz y podría ser extrapolable a otras unidades hospitalarias de Nicaragua.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la utilidad del Xpert Carba-R en el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la utilidad del diagnóstico molecular microbiológico en neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos Hospital Fernando Vélez Paiz en el período comprendido entre abril de 2021 a diciembre de 2021.

Objetivos Específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes en estudio.
- Mencionar la prevalencia de neumonía asociada a ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos.
- Describir la prevalencia de los diferentes genes de resistencia a carbapenémicos detectados por Xpert Carba-R.
- Establecer la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de Xpert Carba R comparado con el método estándar (cultivo).
- Identificar características distintivas de los pacientes con neumonía asociada a ventilador por bacterias resistentes a carbapenémicos.
- Establecer el desenlace clínico de los pacientes infectados con bacterias expresando genes de resistencia a los carbapenémicos.

MARCO TEÓRICO.

La propagación global de bacterias *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y del género *Acinetobacter* productoras de carbapenemasas (esto es, microorganismos no sensibles a los carbapenémicos) constituye un grave problema médico y de salud pública. Estas bacterias son a menudo resistentes a todos los betalactámicos y suelen ser corresponsables a varias clases de otros antimicrobianos, lo que deja muy pocas opciones de tratamiento.

La aparición de nuevas β -lactamasas con actividad hidrolizante directa de carbapenémicos ha contribuido a una creciente prevalencia de organismos resistentes a los carbapenémicos (CRO). En los Estados Unidos, el sur de Europa, Israel y Brasil, la mayoría de las infecciones clínicas debidas a organismos productores de carbapenemasas (CPO) se han atribuido a organismos que contienen *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

En Brasil, se observó una amplia diseminación de este gen en 2010, con la diseminación de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos observado en varios hospitales de diferentes ciudades y estados brasileños. Se han informado brotes debidos a organismos que contienen enzimas oxacilinasas (p. Ej., OXA-48), particularmente en algunos países europeos, y organismos que contienen la metalo- β -lactamasa del integrón de Verona (VIM) y la familia de carbapenemasas imipenemasa (IMP) también son problemáticas en América del Sur, Europa y Asia.⁽¹³⁾

Investigaciones recientes han demostrado que los factores de riesgo asociados con CRO incluyen terapia de cuidados intensivos, hospitalización en los últimos seis meses, exposición a procedimientos invasivos y antimicrobianos, compartir habitaciones con portadores conocidos y un alto grado de presión de colonización.

Entre las CRO, los *Enterobacteriaceae* productores de carbapenemasas (CPE) tienen una importancia particular en términos de control de infecciones debido a la facilidad con que los genes de las carbapenemasas pueden propagarse entre otros a través de plásmidos.⁽¹⁴⁾

La detección temprana de ECP y la implementación de estrictas medidas de control de infecciones son esenciales para controlar la propagación de estos organismos multirresistentes.

La detección de portadores fecales de bacterias productoras de carbapenemasas se ha convertido en una práctica clínica de rutina en muchas partes del mundo y es recomendada por organizaciones de salud pública. Las pautas de control de infecciones de los CDC incluyen la identificación precisa y rápida de la colonización por organismos productores de carbapenemasas (CPO). Tanto los CDC como la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) apoyan políticas de detección periódica adicionales dentro de las instalaciones, para pacientes hospitalizados en unidades de alto riesgo.⁽¹⁵⁾

Se han desarrollado comercialmente ensayos basados en PCR múltiple molecular con detección directa de organismos productores de carbapenemasas, a partir de hisopos rectales y se afirma que superan la mayoría de las limitaciones del cultivo de vigilancia y las pruebas moleculares convencionales. La principal ventaja de las nuevas pruebas de CPO molecular sobre el procedimiento microbiológico de referencia es un tiempo de respuesta (TAT) mucho menor, sin necesidad de personal capacitado con experiencia en biología molecular y sin necesidad de áreas específicas para manipular las muestras.⁽¹⁶⁾

De acuerdo con las regulaciones de las Enmiendas de mejora de laboratorios clínicos (CLIA), la adopción de una nueva plataforma molecular requiere estudios de precisión para reproducir las características de rendimiento declaradas por el fabricante, y los laboratorios individuales deben calcular el rendimiento de la prueba de acuerdo con su epidemiología local, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Los retos terapéuticos asociados a las bacterias *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos han creado una mayor conciencia de la necesidad de la detección rápida y de la implementación de medidas eficaces de contención y prevención de la transmisión. Los antimicrobianos, como las nuevas combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas, tienen diferentes actividades contra bacterias productoras de diferentes tipos de betalactamasas.

Los resultados del ensayo Xpert Carba-R que indiquen la presencia de genes de metalobetalactamasas IMP, VIM, y NDM de colonias puras de los microorganismos indicados pueden ayudar a determinar una estrategia terapéutica que incluya combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. ⁽¹⁸⁾

Mecanismos de resistencia a los carbapenémicos.

Los microorganismos resistentes a los carbapenémicos en los que el mecanismo implicado fundamental es la producción de betalactamasas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos, siendo estos elementos genéticos transferibles.

Dichas enzimas se denominan genéricamente carbapenemasas y se agrupan en las diferentes clases moleculares de Ambler que se corresponden con diferentes grupos funcionales de la clasificación de Bush y Jacoby del año 2010.

Las primeras carbapenemasas de origen plasmídico se describieron en Japón en el año 1991 en *P. aeruginosa* y con posterioridad en diversas especies de enterobacterias, entre ellas *S. marcescens*, y también en *Pseudomonas putida* y *Achromobacter xylosoxidans*. El grupo más importante de carbapenemasas lo constituyen las metalo-betalactamasas pertenecientes a la clase B o grupo 3 de Bush y Jacoby. Las enzimas principales son las IMP y VIM que tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. ⁽¹⁸⁾

Otro grupo importante de carbapenemasas son las de clase A (grupo 2f). Estas enzimas, cuyo primer representante fue la betalactamasa SME, confieren un fenotipo con pérdida marcada de sensibilidad a los carbapenémicos y un perfil hidrolítico que incluye el aztreonam y en menor medida a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Otras enzimas relacionadas son las de los grupos IMI (IMI-1 y -2) y NMC-A. No obstante, dentro de las carbapenemasas de clase A, las que tienen mayor importancia epidemiológica son las denominadas KPC. Son de naturaleza plasmídica asociadas al trasposón *Tn4401*. Desde el punto de vista fenotípico, las enzimas KPC hidrolizan de forma eficiente penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

En el grupo de las OXA (clase D de Ambler y 2da de Bush y Jacoby) también se encuentran variantes que hidrolizan los carbapenémicos. Entre ellas destacan las variantes de los subgrupos OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 y, en menor medida, OXA-51 descritas en *Acinetobacter* spp. ⁽¹⁹⁾

Xpert Carba R.

El ensayo Xpert Carba-R (Cepheid, Sunnyvale, CA) es un dispositivo de diagnóstico molecular diseñado específicamente para la detección cualitativa de genes de carbapenemasas, incluidos KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48, utilizando PCR en tiempo real con resultados disponibles en menos de una hora. Este tipo de método diagnóstico ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU.

Para la detección de genes de carbapenemasas directamente de hisopos rectales y peri rectales y colonias puras. Los estudios publicados han demostrado que el ensayo Carba-R es capaz de detectar genes de carbapenemasas a partir de colonias bacterianas puras, así como hisopos rectales con alta sensibilidad y especificidad. Se utiliza el ensayo Carba-R para detectar genes de carbapenemasas a partir de muestras respiratorias rara vez se han informado y no se incluyen en el uso previsto del ensayo. ⁽²⁰⁾

Los sistemas del instrumento Xpert automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal y software precargado para realizar pruebas y ver los resultados. Requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen el proceso de la PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. ⁽²¹⁾

El ensayo Xpert Carba-R incluye reactivos para la detección de secuencias de genes KPC, NDM, VIM, OXA-48 y IMP, así como un control de procesamiento de muestras (SPC) para que el procesamiento de las bacterias diana sea el adecuado y para indicar la presencia de

inhibidores en la reacción PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente.

Un control interno adicional, el control de comprobación de la sonda (PCC) verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. Los cebadores y las sondas del ensayo Xpert Carba-R detectan secuencias patentadas asociadas a la ausencia de sensibilidad a los carbapenémicos en bacterias Gram negativas. ⁽²²⁾

Neumonía Asociada a Ventilador (NAV)

Hay que tener en cuenta el concepto de NAV en el que se define como una neumonía en la que el paciente recibe ventilación mecánica durante > 2 días calendario consecutivos en la fecha del evento, siendo el día de colocación del ventilador el día 1. Existen criterios clínicos y de imagen que están acorde a esta definición:

Paciente con 48 horas posterior a intubación y ventilación que presenta:

- Dos o más radiografías de tórax con alguno de los siguientes hallazgos nuevos o persistentes: Infiltrado, consolidación o cavitación en la radiografía de tórax.
- En pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente una sola radiografía con los hallazgos es criterio.

Al menos uno de los siguientes criterios:

- Fiebre (T° mayor 38.0°C)
- Leucocitosis ($\geq 12,000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($\leq 4,000/\text{mm}^3$)

Y al menos dos de los siguientes criterios:

- Inicio de nuevo esputo purulento o cambio en las características del esputo, o aumento de las secreciones respiratorias, o aumento de los requerimientos de aspiración.

- Para pacientes recientemente extubados: Inicio o empeoramiento de tos, disnea, o taquipnea.
- Auscultación de crepitantes o roncus.
- Empeoramiento gasométrico (disminución de PaO₂/FiO₂, mayor requerimiento de oxígeno, o aumento de la demanda del ventilador) ⁽²³⁾

La neumonía asociada con el ventilador es un fenómeno fisiopatológico multifactorial. Éste se desarrolla cuando los mecanismos de defensa pulmonar se encuentran debilitados o son rebasados, permitiendo a los microorganismos multiplicarse rápidamente. La colonización gástrica, el crecimiento bacteriano en las superficies epiteliales con la colonización de la vía respiratoria, la aspiración de microorganismos, las defensas del huésped debilitadas, la inhalación de microorganismos y la bacteriemia son factores que influyen en la aparición de neumonía asociada con el ventilador.

Los patógenos que pueden causar neumonía entran a las vías respiratorias inferiores por varios mecanismos: inhalación, aspiración, bacteriemia, diseminación hematógena y translocación. La colonización orofaríngea y gástrica contribuyen a la aparición de la neumonía asociada con el ventilador. La flora normal de la orofaríngea ocupa los sitios de unión de las bacterias en la mucosa orofaríngea, lo que previene la colonización por bacterias patógenas. ⁽²⁴⁾

Neumonía asociada al ventilador por bacterias productoras de carbapenemasas.

Existe literatura internacional en la cual se aborda que entre las principales causas de neumonía en pacientes hospitalizados y la elección de la terapia antimicrobiana para estos tipos de neumonía es difícil, ciertamente por la misma participación activa de estos microorganismos. Por lo tanto, la identificación de aislamientos de estas bacterias a partir de muestras de muestras clínicas (esputo) ha sido un paso importante para el manejo de pacientes con diagnóstico clínico de neumonía asociada al ventilador.

El desarrollo de un método rápido y conveniente para la detección e identificación de genes de resistencia identificados directamente del esputo mejoraría la terapia de la neumonía en estos pacientes. Existe un estudio realizado en China en el año 2020, en el cual se recogieron

y analizaron un total de 301 muestras de esputo. Se comparó con el cultivo bacteriano seguido de la identificación por PCR de los genes de resistencia de las colonias. Dichos autores encontraron datos importantes tales como: que el ensayo Carba-R redujo el tiempo de respuesta de 56 a 84 horas a menos de 2 horas y que los genes de carbapenemasas fueron detectados por el ensayo Carba-R fueron incluyendo los diferentes microorganismos: *Klebsiella pneumoniae* (n: 236), *Escherichia coli* (n: 22), *Enterobacter cloacae* (n: 23), *Klebsiella oxytoca* (n: 8), *Serratia marcescens* (n: 6), *Citrobacter freundii* (n:6) y *Klebsiella aerogenes* (n: 2), cuyos genes de resistencia fueron: 112. KPC (33,5%), 70 NDM (21,0%), 8 IMP (2,4%) y 2 VIM (0,6 %), con un porcentaje de acuerdo positivo, un porcentaje de acuerdo negativo y tasas de concordancia de 92,9%, 86,7% y 88,3%, respectivamente.

Con esto los autores de dicho estudio concluyen que dado las características convenientes, rápidas y simples del ensayo Xpert Carba-R lo convierten en una herramienta potencial para la detección e identificación de microorganismo productores de carbapenemasas directamente en muestras de esputo. ⁽²⁵⁾

Dada la importancia de este tópico y la problemática que incluye otros autores han estudiado el rendimiento de este ensayo directamente en aspirados bronquiales. Un estudio realizado en Madrid, en el cual su objetivo fue correlacionar el número de ciclos para un resultado positivo (Ct) con el recuento bacteriano. Dichos autores tomaron los aspirados bronquiales de pacientes con sospecha de neumonía asociada a ventilador, se enriquecieron con una dilución de 1 de 4 organismos MDR portadores de los genes de resistencia detectados por la prueba preparada hasta una concentración final de $10^2 - 10^5$ ufc/ml.

Luego utilizaron una curva ROC y proporcionaron áreas bajo la curva (AUC) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados de este estudio refieren que de las cien pruebas artificiales que se realizaron, no hubo resultados falsos positivos o falsos negativos, en cualquier dilución utilizada. La sensibilidad y especificidad de la prueba fueron del 100% (IC 95% 95,5-100%); detectó todos los organismos productores de carbapenemasas en todas las concentraciones estudiadas y no hubo resultados falsos positivos con ninguno de los controles negativos. ⁽²⁶⁾

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: Estudio observacional unicéntrico prospectivo de pruebas diagnósticas.

Periodo de estudio:

De abril 2021 a diciembre 2021.

Área de estudio

El presente estudio se realizó en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz de Managua. Durante el periodo de estudio funcionó con dos unidades de Cuidados Intensivos, con una capacidad total de 10 pacientes en la unidad número 1 y 12 pacientes en la unidad número 2.

Universo:

El universo fue de 45 pacientes constituido por todos los pacientes ingresados a Unidad de Terapia Intensiva durante el periodo de estudio que desarrollaron neumonía asociada a ventilador a los cuales se le envió muestra de secreciones bronquiales para carba R y cultivo.

Muestra

La muestra fue similar al universo. Se incluyó a todos los pacientes por una situación de conveniencia ante una cantidad baja de individuos cumpliendo con los requisitos o criterios de inclusión necesarios para el estudio.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión.

1. Mayor o igual a 18 años.
2. Pacientes ingresados en alguna de las unidades de cuidados intensivos del HFVP durante el período de estudio.
3. Pacientes que cumplieron los criterios para neumonía asociada a ventilador según definición del CDC (Atlanta).
4. Pacientes a los cuales se les haya tomado muestra de secreción traqueobronquiales para cultivo y Xpert Carba-R.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes que fallecieron en un lapso menor de 48 horas desde su ingreso.
2. Pacientes que no reunieron los criterios de inclusión.

Se creó el protocolo y un algoritmo del estudio, el cual fue presentado a las autoridades institucionales (Ver figura Numero 2 en Anexos), quienes aprueban el uso del Xpert Carba-R, como método de diagnóstico para neumonía asociada a ventilador por bacterias resistentes a los carbapenémicos en las salas de cuidados intensivos. Posteriormente se presentó en la reunión del Comité de Control de Infecciones, protagonizado por el servicio de infectología, autoridades del hospital (director y subdirector) y jefes de los diferentes servicios. Se dio a conocer a los médicos de UCI para iniciar a implementarlo.

Los pacientes incluidos en el estudio debían de cumplir los criterios de inclusión descritos anteriormente. El diagnóstico de neumonía asociada a ventilador se realizó en base a los criterios clínicos, laboratorio y de imagen, recomendados por el CDC. (ver anexos Figura Numero 2).

Recolección y manejo de las muestras clínicas.

Desde abril 2021 hasta diciembre 2021, se recolectaron muestras de aspirado traqueobronquial de pacientes con diagnóstico clínico de neumonía asociada al ventilador. La recolección de dicha muestra se realizó por el personal médico de las unidades de cuidados intensivos.

Se envían las muestras al laboratorio al área de microbiología. Se realizaron tinciones de Gram para evaluar la calidad del esputo antes del procesamiento de la muestra. Los especímenes fueron recolectados y divididos en alícuotas en dos porciones. Se usó una alícuota para el cultivo bacteriano por práctica microbiológica de rutina. La otra alícuota se utilizó para realizar la prueba Xpert Carba-R.

Cultivo bacteriano e identificación de aislados. (Prueba de referencia)

Las muestras de esputo se cultivaron en agar sangre y agar Mc Conkey para la recuperación de patógenos. Después de 24 h de incubación a 35 °C en CO₂ al 5%, se seleccionaron

colonias de patógenos sospechosos del agar para su identificación con una tarjeta Vitek 2 GN y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana con Vitek 2 AST-GN04. Se estableció un cultivo positivo cuando se aisló un microorganismo el cual reportaba resistencia a los carbapenémicos.

Ensayo Xpert Carba-R.

Todas las muestras clínicas se analizaron directamente con el ensayo Carba-R. El esputo se procesó como se describió anteriormente antes de ingresar al cartucho Xpert. En resumen, se mezclaron 300 µl de la muestra con 600 µl de NaOH al 4 % durante 30 a 60 min. Una vez que la muestra estuvo completamente licuada, se agregaron 900 µl de reactivo de muestra y se transfirieron 1,7 ml de la mezcla al cartucho para la prueba. El control de calidad del ensayo Xpert incluye un control de verificación de sonda interna (PCC) y un control de procesamiento de muestras (SPC). El sistema de instrumentos GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA) es un instrumento automatizado de PCR cuantitativa fluorescente en tiempo real (qPCR) diseñado para detectar los cinco genes de carbapenemasas KPC, NDM, VIM, OXA-48 e IMP. El ensayo Carba-R se realizó en todas las muestras de validación de acuerdo con el prospecto del fabricante y los resultados se interpretaron directamente a partir del informe generado por el instrumento GeneXpert. Se estableció el resultado de la prueba positivo cuando se identificaba por este método al menos un gen de resistencia a los carbapenémicos.

Recolección de los datos.

Una vez procesados dichos estudios, se lleva un registro por escrito en el laboratorio de microbiología, en donde se describe los datos de paciente y los resultados. En otro libro se registra el cultivo e igualmente en el tiempo previsto.

Los resultados se suben a la plataforma de intranet del MINSA “Fleming”, el cual puede ser revisado por médicos responsables del paciente en tiempo y forma, para así tomar las decisiones clínicas pertinentes.

Procesamiento y análisis de la información.

Se estableció el universo y la muestra y se solicitó al servicio de dirección del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz la autorización para revisar la base de datos de laboratorio de Xpert Carba-R y revisar expediente clínico de forma electrónica mediante el sistema Fleming donde se realizó depuración en base a los criterios de inclusión y exclusión (ve anexo figura 1).

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos mediante la ficha de recolección se introdujeron en el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 28.0.1.0 para Windows 10. Posteriormente se realizó el análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para variables continuas, las variables cualitativas se presentaron como frecuencia y porcentaje de cada una de las repuestas posibles. Las pruebas de hipótesis utilizada con las variables cuantitativas fueron U de Mann-Whitney y en las cualitativas y categóricas se utilizó prueba de chi cuadrado y p de la probabilidad exacta de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativa los valores de $p < 0.05$. Teniendo en cuenta la división en dos grupos lo que corresponde a los casos, los pacientes que desarrollas NAV con Carba- R positivo y los controles los que presentan Carba- R negativo.

Para todas a aquellas variables asociadas a mayor probabilidad de tener un resultado Xpert Carba-R positivo y que resultaron con significancia estadística se aplicó un análisis de medida de asociación con el cálculo de razón de momios (RM) y un análisis de regresión logística multivariante. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables de interés.

Se determinó la prevalencia mediante el cálculo de la tasa cuyo denominador será todos los pacientes con neumonía asociada a ventilador a los cuales se les realizó Xpert Carba R.

Para evaluar la validez de la prueba diagnóstica se utilizaron las formulas correspondientes para sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razón de probabilidades previo y posterior y la realización de nomograma de Fagan para el cálculo de la probabilidad post test.

Declaración de Ética.

Se renunció a la necesidad de un consentimiento informado por escrito de los pacientes, ya que los pacientes incluidos no estaban sujetos a procedimientos o preguntas adicionales. Las muestras se recogieron como parte de la atención estándar.

Enunciado de variables por objetivos.

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes en estudio.
 - Edad.
 - Sexo.
 - Comorbilidades
 - Valores de BHC
 - Valores de Química sanguínea
 - Valores de Biomarcadores

- Mencionar la prevalencia de neumonía asociada a ventilador por microorganismos resistentes a los carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos.
 - Pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilador.
 - Pacientes con cultivos de secreciones bronquiales.
 - Pacientes con GenXpert Carba R de secreciones bronquiales.
 - Genes de resistencia identificados en las muestras de carba R positivos.
 - Bacterias más comúnmente aisladas en las muestras de cultivos positivos de secreciones bronquiales.

- Describir la prevalencia de los diferentes genes de resistencia a carbapenémicos detectados por Xpert Carba-R.
 - Número de pacientes a los cuales se identificó gen VIM.
 - Número de pacientes a los cuales se identificó gen IMP.
 - Número de pacientes a los cuales se identificó gen OXA48.
 - Número de pacientes a los cuales se identificó gen NDM.

- Número de pacientes a los cuales se identificó gen KPC.
 - Establecer la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de Xpert Carba R comparado con el método estándar (cultivo).
- Número de pacientes con carba R de secreciones bronquiales positivo.
- Número de pacientes con carba R de secreciones bronquiales negativo.
- Número de pacientes con cultivo de secreciones bronquiales positivo.
- Número de pacientes con cultivo de secreciones bronquiales negativo.

- Identificar características distintivas de los pacientes con neumonía asociada a ventilador por bacterias resistentes a carbapenémicos.
 - Estancia prolongada en UCI
 - Ventilación prolongada.
 - Uso de antibióticos previos
 - Fallo de destete de ventilador.
 - Antecedente de colonización por bacterias productoras de carbapenemasas
 - Presencia de choque séptico.
 - Terapia inmunosupresora.
 - Puntuación SOFA al ingreso.

- Establecer el desenlace clínico de los pacientes infectados con bacterias expresando genes de resistencia a los carbapenémicos.
 - Número de pacientes dados de alta
 - Número de pacientes fallecidos.

Operacionalización de las variables.

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADO R	ESCALA A	VALOR
Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes en estudio.				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta finalizar el estudio o su muerte.	Número de años	Ordinal	Media \pm DE
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Categoría	Ordinal	Masculino Femenino
Comorbilidades	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Categoría	Nominal	Diabetes Hipertension arterial Artritis R ERC EPOC
Procedencia	Área geográfica de nacimiento del paciente.	Área geográfica	Nominal	Urbana Rural
Biometría hemática completa	Estudio de laboratorio que distingue entre los elementos formes de la sangre.	Exámenes de laboratorio.	Ordinal	Recuento de Leucocitos. Recuento de neutrófilos Recuento de linfocitos.
Química sanguínea	Estudio de laboratorio, para medir mediante electroscopia valores generalmente de proteínas en la sangre.	Exámenes de laboratorio.	Ordinal	Glicemia Creatinina Lactato
Biomarcadores	Estudio de laboratorio que mide determinadas sustancias que se producen en respuesta a una infección.	Exámenes de laboratorio.	Ordinal	Procalcitonina PCR Ferritina Dimero D
Establecer la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de Xpert Carba R comparado con el método estándar (cultivo).				
Número de pacientes con carba R de	Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos a los cuales	Número de pacientes.	Ordinal	

secreciones bronquiales positivo.	se les realiza estudio de Carba R de secreciones bronquiales en el cual se detecta uno de los genes de resistencia a los carbapenémicos.				
Número de pacientes con carba R de secreciones bronquiales negativo.	Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos a los cuales se les realiza estudio de Carba R de secreciones bronquiales en el cual no se detecta ninguno de los genes de resistencia a los carbapenémicos.	Número de pacientes.	Ordinal		
Número de pacientes con cultivo de secreciones bronquiales positivo	Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos a los cuales se les cultivo de secreciones bronquiales en los cuales de identifica un microorganismo.	Número de pacientes.	Ordinal		
Número de pacientes con cultivo de secreciones bronquiales negativo.	Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos a los cuales se les cultivo de secreciones bronquiales en los cuales no se identifica ningún microorganismo	Número de pacientes.	Ordinal		
Mencionar la prevalencia de Neumonía asociada a ventilador por microorganismos resistentes a los carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos.					
Número de Pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilador.	Es el total de pacientes ingresado en la unidad de cuidados intensivos en ventilación mecánica invasiva los cuales desarrollan según los criterios establecidos neumonía asociada al ventilador.	Número de pacientes	Ordinal		

Número de Pacientes con cultivos de secreciones bronquiales.	Es el total de pacientes ingresado en la unidad de cuidados intensivos en ventilación mecánica invasiva los cuales desarrollan según los criterios establecidos neumonía asociada al ventilador y de les toma muestra.	Número de pacientes	Ordinal		
Número de Pacientes con Xpert Carba-R de secreciones bronquiales.	Es el total de pacientes ingresado en la unidad de cuidados intensivos en ventilación mecánica invasiva los cuales desarrollan según los criterios establecidos neumonía asociada al ventilador a los cuales se les toma GenXpert Carba R de secreciones bronquiales.	Número de pacientes.	Ordinal		
Genes de resistencia identificados en las muestras de carba R positivos.	Estructura proteica del microorganismo identificado por un determinado método molecular.	Tipo de gen identificado	Nominal	NDM KPC OXA48 IMPJ VIM	
Bacterias más comúnmente aisladas en las muestras de cultivos positivos de secreciones bronquiales.	Microorganismo identificado en la muestra de secreciones bronquiales por medio de método estándar (cultivo).	Tipo de bacteria identificada	Nominal	Klebsiella pneumoniae Acinetobacter baumannii Pseudomona aeruginosa. Otros	
Identificar características distintivas de los pacientes con neumonía asociada a ventilador por bacterias resistentes a carbapenémicos.					
Días Estancia en UCI	Número de días desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta el alta de esta y paso a la sala general.	Días	Ordinal	Media más DE	

Días ventilador	Número de días desde el inicio de ventilación mecánica invasiva hasta el weaning del ventilador.	Días	Ordinal	Media más DE	
Uso de antibióticos previos	Paciente los cuales antes de estar hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos estaban utilizando antibióticos para diversos tipos de infecciones.	Categoría	Nominal	Si No Sin datos	
Antecedente de colonización por bacterias productoras de carbapenemasas	Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos los cuales se les realiza test de screenen para colonización por bacterias productoras de carbapenemasas.	Categoría	Nominal	Si No Sin datos	
Nivel de severidad de la neumonía	Escala identificada en el paciente de acuerdo a escalas diagnósticas y de severidad.	Categoría	Nominal	Leve Moderado Severo	
Terapia inmunosupresora.	Uso de fármacos que influyen negativamente en el sistema inmunológico causando inmudepresión.	Categoría	Nominal	Si No Sin datos	
Fallo de weaning	Pacientes los cuales fueron retirados de ventilación mecánica invasiva y que según su evolución fueron catalogados como fallo de weaning.	Categoría	Nominal	Si No Sin datos NA	
SOFA mayor de 2 puntos	Puntuación que evalúa la presencia de fallas orgánicas en los pacientes con sepsis ingresados en UCI.	Escala pronostica	Nominal	Si No	

Choque séptico	Presencia de hipotensión que amerite uso de vasopresor más presencia de lactato mayor o igual a 2.	Categoría	Nominal	Si No	
Exponer el desenlace de los pacientes identificados con genes de resistencia a los carbapenémicos.					
Pacientes dados de alta	Número de pacientes los cuales son egresados de la unidad de cuidados intensivos a sala general.	Porcentaje	Ordinal		
Pacientes fallecidos	Pacientes los cuales presentan deceso durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.	Porcentaje	Ordinal		
Describir la prevalencia de los diferentes genes de resistencia a carbapenémicos detectados por Xpert Carba-R.					
Número de pacientes a los cuales se identificó gen VIN.	Portador de gen para la metalobetalactamasa codificada por integrón de Verona.	Categoría	Ordinal		
Número de pacientes a los cuales se identificó gen IMP.	Portador del gen betalactamasa no hidrolizante de imipenem.	Categoría	Nominal		
Número de pacientes a los cuales se identificó gen OXA48.	Portador del gen betalactamasas tipo oxacilinasas (OXA) por su capacidad de hidrolizar oxacilina y cloxacilina.	Categoría	Nominal		
Número de pacientes a los cuales se identificó gen NDM.	Portador del gen de la metalobetalactamasa de Nueva Delhi	Categoría	Nominal		

Utilidad del diagnóstico molecular microbiológico en la neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos del hospital Dr. Fernando Vález Paiz. Abril a diciembre 2021.

Número de pacientes a los cuales se identificó gen KPC.	Portador del gen <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasa	Categoría	Nominal		
--	---	-----------	---------	--	--

RESULTADOS

Con respecto a las características sociodemográficas de los pacientes en estudio, el sexo predominante fue el masculino con un 53.3%. La edad promedio fue 55.8 ± 11.7 años, el grupo etario predominante fue entre los 56 y 65 años (35.6%). (Tabla 1A)

La comorbilidad más frecuentemente asociada fue diabetes mellitus tipo 2 (62%). (Tabla 1A). De las características de laboratorio de los pacientes, se observó con respecto a la biometría hemática completa (BHC) un promedio de recuento de leucocitos de $13,700 \pm 5,400/\text{mm}^3$. Con respecto a la química sanguínea se encontró una glicemia promedio de 181 ± 79.09 mg/dl, creatinina de 1.41 ± 1.03 mg/dl y lactato de 2.34 ± 1.13 mmol/L. (Tabla 1B)

En los biomarcadores, la procalcitonina fue 1.09 ± 1.24 ng/dl, la proteína C reactiva (PCR) 146.0 ± 87.8 mg/dl y la ferritina 777.54 ± 511.0 mg/dl. El parámetro de oxigenación tomado fue relación PaO₂/FIO₂ que se encontró con un promedio de 107 ± 66.92 mm-Hg, al momento de ingreso a la UCI. (Tabla 1B)

Veintisiete pacientes tuvieron un resultado de Xpert Carba-R de secreciones traqueales positivo. Esto refleja una prevalencia de 60% por este método. Por el cultivo se encontró 30 pacientes con aislamiento de microorganismos resistentes a carbapenémico para una prevalencia de 66% por este método. (Tabla IIA)

La bacteria las más frecuentemente identificada fue *Acinetobacter baumannii* en un 36% (n: 11). (Tabla IIB). NDM fue el gen más prevalente en un 81% (Tabla III).

Pacientes catalogados como verdaderos positivos fueron 26, falsos negativos: 4, falsos positivos: 1, verdaderos negativos: 14. (Figura 1).

Al realizar los análisis para valorar la utilidad de una pruebas diagnósticas y comparar el Xpert Carba- R de secreciones traqueobronquiales en correspondencia con el estándar de oro (cultivo), se obtuvo una sensibilidad del 86.87% (IC 95%: 0.74- 0.99), especificidad 93.33%

(IC 95%: 0.80- 1.05), valor predictivo positivo 96.30% (IC 95%: 0.79 – 0.99), valor predictivo negativo 77.78% (IC 95%: 0.51- 0.92), cociente de probabilidad para un test positivo (LR+): 13 (IC: 95%: 1.95- 86.81), cociente de probabilidad para un test negativo (LR-): 0.14 (IC: 95%: 0.06- 0.36). La razón de probabilidades previo 2.0, razón de probabilidades posterior 26.0 y número de pruebas necesarias para obtener resultado positivo en sujetos sanos (NND) de 1.25. (Tabla IV)

Las características distintivas de los pacientes en el estudio, se estudiaron al comparar dos grupos, uno corresponde a pacientes con Xpert Carba- R positivo y otro negativo. Se menciona la edad en promedio de 56.8 años \pm 11.7 vs 54.8 \pm 10.7, sexo masculino 14 (51.8%) vs 10 (55.5%), días estancia UCI (media + DE) 16.6 \pm 3.9 vs 6.83 \pm 3.07, días de ventilación mecánica (media + DE) 16.52 \pm 3.90 vs 6.67 \pm 3.12, exposición a carbapenémicos previo al ingreso 26 (96.2%) vs 15 (88.3%), exposición a otros antimicrobianos 27 (100%) vs 14 (77.7%), uso de terapia inmunosupresora previo al ingreso a UCI 19 (70.3%) vs 15 (83.3%), fallo del destete del ventilador 7 (15.5%) vs 3(6.66%), comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2: 25 (92.5%) vs 3(16.6%), hipertensión arterial crónica 10 (37%) vs 7(38.8%), EPOC 6 (22.2%) vs 0%, choque séptico 22(81.4%) vs 9(50%), SOFA mayor de 2 puntos 24 (88.9%) vs 10 (55.6%). (Tabla V).

Al analizar los factores de riesgo con significancia estadística, se aplicaron pruebas estadísticas para medir la asociación para presentar un resultado de Xpert Carba R positivo, (RM) con sus respectivo IC 95%, los resultados fueron: días de estancia en UCI mayor de 8d RM 43.75 (IC: 7.0- 269.78 p: 0.00002), días de ventilación mecánica mayor o igual a 8 con una RM 5.5 (IC: 1.43- 21.09 p: 0.00003), diabetes tipo 2 RM: 62.5 (IC: 9.34-417.98 p: 0.009), SOFA mayor de 2 puntos RM 6.4 (IC: 1.40-29.20 p: 0.006) y choque séptico RM 4.4 (IC: 1.15- 16.81 p:0.001). (Tabla VI)

Con respecto al desenlace clínico de los pacientes involucrados en el estudio, el grupo Xpert Carba R positivo presenta 24 (53.3%) fallecidos vs 13 (28.8%) en el grupo de control, RM para mortalidad hospitalaria: 3.07 IC 95% (0.63- 14.97) p: 0.099 (Tabla VII).

DISCUSION

El presente estudio fue realizado con el objetivo de conocer cuál es la utilidad del Xpert Carba-R en el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz. Debemos recordar que estudios publicados anteriormente se ha evidenciado el problema creciente que implican las bacterias Gram negativas en las unidades de terapia intensiva y el alto riesgo de mortalidad al ser la etiología de neumonía asociada al ventilador.

Con respecto a las características sociodemográficas de los pacientes, el sexo predominante fue el masculino en un 53.3% y la edad promedio oscilaba entre los 55.8 ± 11.7 años. Similar a estudio de Somarriba 2022, en el cual encontró que las edades en sus grupos de estudio oscilaban en los mismos rangos. Considerando esto se conoce en series anteriores, la edad como un factor de riesgo para NAV dado el fenómeno de inmunosenescencia, así como la probabilidad de poseer más comorbilidades conforme se produce el envejecimiento.

La comorbilidad más significativa fue la diabetes tipo 2 en un 62%, en el cual difiere a lo encontrado por Somarriba, en el cual descubrió que la mayoría de sus pacientes eran epilépticos. Sin embargo, se ha visto en la literatura universal que los pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 u otros estados de hiperglicemia crónica son los que más frecuentemente están asociados a complicaciones orgánicas que incluye la función micro y macrovascular, y a los fenómenos de inmunodepresión asociados, razón por la cual estos pacientes están mayormente predispuestos a sufrir eventos graves que conlleven ingresos a unidades de cuidados intensivos y mayor índice de complicaciones infecciosas.

De las características de laboratorio encontradas, es importante mencionar que en promedio se encuentran pacientes con leucocitosis, lo que si esta en relación a procesos infecciosos bacterianos y relacionado a la prevalencia de SIRS. A demas presentan falla renal, valorada por la cifra de creatinina la cual está por encima del valor normal promedio esperado, sumado otros estados como la hiperlactatemia, la cual puede relacionarse con la presencia de otras fallas orgánicas.

La media de la procalcitonina, la ubica en un rango para considerar una prueba positiva asociada a un PCR aumentado, ambos a favor de la enfermedad infecciosa en cuestión (NAV) y se asocian a su severidad. No se encontraron estudios similares que evaluaran estas características.

La prevalencia de neumonía asociada a ventilador por microorganismos resistentes a los carbapenémicos diagnosticada por método molecular (Xpert Carba-R), de un 60% durante el periodo en estudio, similar al estudio realizado por Somarriba A en la misma unidad de cuidados intensivos en donde encontró una prevalencia de 66%. Se observa un porcentaje menor a lo descrito por otros autores; Ángel L. Zamora comenta en su estudio una prevalencia de NAV de 47.5%. La prevalencia alta de NAV en esta unidad de salud podría obedecer a otros factores de riesgo importantes los cuales debe de ser tema de estudio en futuras investigaciones.

En los cultivos convencionales se encontró que el microorganismo comúnmente aislado fue *Acinetobacter baumannii* en un 36 %. Difiere a lo publicado por Zhen Cai et al, en el cual encontraron más frecuentemente *Klebsiella pneumoniae*, pero fue similar al resultado del estudio de Somarriba en el cual encontró que los bacilos Gram negativos, especialmente los no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, se aislaban más frecuentemente. Estos son los microorganismos descritos en la literatura universal y que corresponde en relación al principal gen codificador de carbapenemasas más prevalente en este estudio (NDM).

Los genes de resistencia a los carbapenémicos identificados el más prevalente fue NDM en un 81% en todas las especies bacterianas. López J encontró en la misma unidad de salud (al evaluar la colonización por bacterias resistentes a los carbapenémicos), que los genes más comúnmente identificados eran NDM, KPC y VIM. Lo descrito en la literatura internacional con este estudio es similar. En China evaluaron el ensayo Xpert Carba-R para la detección y diferenciación de genes de carbapenemasas a partir de muestras de esputo en pacientes con neumonía los cuales reportan NDM en un 21% y KPC en un 33.5%.

Al momento de valorar la utilidad de Xpert Carba- R en comparación con el estándar de oro (cultivo), se encontró que del total de pacientes incluidos en el estudio se consideraron como

positivos por método molecular un 60% y por cultivos un 66%, como se puede apreciar la diferencia en la identificación por plataforma Xpert es mínima. Se puede inferir que tal eventualidad puede obedecer a la técnica utilizada por el personal del laboratorio, entre otras.

Los pacientes catalogados como verdaderos positivos en nuestro estudio fueron 26 y 3 falsos negativos. Se encuentran diferencias a lo encontrado por Burillo quien comparó el método molecular con el convencional y no encontró falsos positivos o falsos negativos independientemente de la dilución utilizada, lo cual nos lleva a considerar que puede ser secundario a una mala técnica al realizar el procedimiento por parte del personal de laboratorio y/o a contaminación misma de la muestra.

Los cultivos negativos podrían deberse a pacientes que ya habían recibido antibióticos, especies bacterianas resistentes que eran exigentes y no crecían en el medio selectivo, o bacterias que contenían genes de resistencia que no se expresaron o solo se expresaron en niveles bajos. Es importante destacar que el ensayo Xpert Carba-R puede detectar genes de carbapenemasas de otros organismos *Enterobacteriaceae* o no *Enterobacteriaceae*.

Con respecto a las cualidades del Xpert Carba-R para el diagnóstico de NAV por microorganismos resistentes a los carbapenémicos se encontró una sensibilidad de 86.87% con valores que pueden ir hasta el 99%; una especificidad del 93.33% igualmente con valores que pueden ser el 100%. Similar al estudio realizado en España por Burillo es España, el cual encontró valores del 100% con respecto a los mismos parámetros. En otros estudios como el realizado en Francia en el cual se tomaron muestras de hemocultivos a los cuales se les aplico Xpert Carba- R también obtuvieron una sensibilidad y especificidad del 100%, similar a la presente investigación.

Se considera que el Xpert Carba- R es una prueba la cual podríamos aplicar como prueba de tamizaje en aquellos paciente en los cuales sospechemos NAV por bacterias resistentes a los carbapenémicos teniendo en cuenta de que la tasa de falsos negativos sería muy baja, e igualmente cuando se requiera confirmar un diagnóstico en el que deseamos tener una tasa de falsos positivos baja, sería la opción ideal, teniendo en cuenta el tiempo de espera para el resultado sería menor en comparación con el cultivo.

El valor predictivo positivo fue de 96.30% y el valor predictivo negativo fue de 77.78% con valores que pueden oscilar hasta un 92%. Se entiende que el Xpert Carba- R muestra una alta probabilidad de que los pacientes que presenten un resultado positivo realmente tengan NAV por bacterias resistentes. Los estudios descritos anteriormente se reportan valores predictivos y negativos similares.

Teniendo en cuenta de que los VP varían enormemente dependiendo de la prevalencia de la enfermedad, por lo que, si nuestros pacientes tuvieran un riesgo mayor o menor de presentar NAV, los resultados no serán aplicables, debido a esto se realizó el cálculo de los cocientes de probabilidad, los cuales reportan valores para LR+ de 12.43 y LR- de 0.14. Esto indica que los pacientes que tienen realmente NAV tienen 13 veces más probabilidad de tener un resultado de Xpert Carba-R sea positivo.

Al calcular la probabilidad post- test, la cual se describen, en el nomograma de Fagan (ver Figura N°2). Se obtiene una razón de probabilidades posterior positivo del 26.0 (96%), considerando que solo el 4% de los pacientes serían catalogados como falsos negativos. Con lo antes mencionado podemos aseverar que este es un método conveniente y rápido con altas tasas de factibilidad en comparación con el cultivo convencional.

EL número de pruebas necesarias para obtener resultado positivo en sujetos sanos (NND) de 1.25, lo que implica que solamente aplicando una sola prueba obtendremos un resultado fidedigno. No hay estudios en la literatura nacional y centroamericana que evalúen de esta forma dicha prueba diagnóstica.

Otros aspectos importantes a mencionar con respecto a las características distintivas de los pacientes que están en el estudio. Al comparar valores como la edad encontramos una variación mínima y el sexo masculino predominaba en ambos grupos como se mencionó antes similar a otros estudios realizados.

Los días de estancia hospitalaria en UCI, se encuentra una media de 16.6 días en el grupo de casos. Somarriba encontró una media de estancia hospitalaria fue de hasta 26.61 días, pero con una desviación estándar de 17.82 días. Esto puede sugerir cierta variabilidad en

comparación a los estudios previos, sin embargo, no disponemos de mayores datos de otras investigaciones lo que podría dar un dato con mayor impacto estadístico.

El grupo de casos presentan más días en ventilación mecánica invasiva con respecto a los controles. No hay estudios previos que aborden este tópico en particular, sin embargo, algo muy importante a abordar es que con la pandemia de COVID-19 ha aumentado el número de pacientes que ameritan ventilación mecánica invasiva la cual es usualmente prolongada. Esto aumenta eventualmente el riesgo para neumonía asociada a ventilador (NAV) por bacterias resistentes. Sin embargo, se necesitan más estudios que aborden como estas entidades aumentan el riesgo de prolongar la ventilación mecánica en estos pacientes, lo cual no es objetivo de este estudio. Pero si se encuentra una asociación entre el tener ventilación mecánica prolongada aumenta eventualmente el riesgo de un resultado positivo de Xpert Carba-R.

Con respecto a uso de antibióticos previo al ingreso, se encontró que en el grupo de casos tenían mayor índice de uso de carbapenémicos y otros antimicrobianos de diferentes clases, probablemente por enfermedades infecciosas sobre agregadas tales como infección de vías urinarias complicadas, infecciones de piel y estructuras cutáneas, infecciones del SNC y casos de neumonías adquiridas en la comunidad. Similar a lo encontrado por López Navarro, quien reporta que el uso de antimicrobianos previo del tipo carbapenémicos se asociaba a mayor riesgo de colonización. No hay otros estudios internacionales que aborden este factor de riesgo. Este estudio encuentra dicha asociación sin embargo no es estadísticamente significativa.

El uso previo de terapias inmunosupresoras (en nuestro medio más frecuentemente los esteroides), estuvo presente mayormente en el grupo de casos. Somarriba reporta hallazgos similares, aunque estudios han encontrado el uso de esteroides como un factor protector para NAV.

Dos aspectos importantes encontrados en el grupo de casos, quienes presentan escala SOFA mayor de dos puntos al igual que la presencia de choque séptico en comparación con los controles que tenían menor incidencia de ello. Este aspecto no ha sido evaluado en estudios descritos como antecedentes.

Se obtuvieron algunos factores de riesgo con significancia estadística ($p < 0.05$), tales como: días de estancia en UCI y ventilación mecánica invasiva mayor o igual a 8 días, diabetes tipo 2, SOFA mayor de dos puntos y choque séptico.

Se hace un análisis para el cálculo de razón de momios, para ver la asociación de estos con la positividad del Xpert Carba-R. Se mencionan los que tienen mayor significancia estadística. La estancia en UCI y la ventilación mecánica invasiva mayor o igual a 8 días, aumenta el riesgo en 43.75 y 5.5 veces más de desarrollar NAV por microorganismos resistentes a los carbapenémicos respectivamente. López Navarro J, evaluó este aspecto para el riesgo de colonización por COR, sin embargo, no encontró significancia estadística. Este aspecto no es valorado en otros estudios.

La presencia de diabetes aumenta el riesgo para desarrollar NAV por bacterias resistentes a carbapenémicos en 62.5 veces más, esto se relaciona con los ya antes descrito. Los pacientes con SOFA mayor de 2 puntos y choque séptico, tienen mayor riesgo de presentar NAV en 6.4 y 4.4 veces más respectivamente.

El uso de antibióticos tipo carbapenémicos muestra 73% más riesgo de desarrollar NAV por bacterias resistentes a los carbapenémicos, sin embargo, carece de significancia estadística; a diferencia de Lopez Navarro J, el cual describe una RM 9.83 IC 95% 3.39 – 29.3, para ser colonizado por COR.

Por último, con respecto al desenlace clínico, se encontró que el tener un NAV con Xpert Carba- R positivo aumenta la mortalidad en 3.07 veces más.

El presente estudio evidencia que el ensayo Xpert Carba-R es un método conveniente y rápido con altas tasas sensibilidad, especificidad. VPD y VPN, en comparación con el cultivo para detectar genes CRE en muestras traqueobronquiales de pacientes con NAV en las unidades de cuidados intensivos y que sigue siendo un tipo de muestra ampliamente utilizado en la práctica clínica.

CONCLUSIONES.

- La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 55.8 años y el género predominante fue el masculino.
- La prevalencia neumonía asociada a ventilador por microorganismos resistentes a los carbapenémicos diagnosticada por método Xpert Carba-R en las unidades de cuidados intensivos es alta y el microorganismo más predominantemente aislado fue *Acinetobacter baumannii*.
- De los genes de resistencia a los carbapenémicos identificado mediante el ensayo molecular Xpert Carba-R, el más prevalente fue NDM.
- El método molecular Xpert Carba-R obtuvo una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico microbiológico de NAV por microorganismos resistentes a los carbapenémicos, así mismo presenta un alto valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.
- Factores de riesgo más importantes positividad del Xpert Carba-R son: estancia en UCI y ventilación mecánica invasiva mayor o igual a 8 días, diabetes tipo 2, SOFA mayor de 2 puntos y choque séptico.
- El desarrollo de NAV con Xpert Carba-R positivo parece aumentar el riesgo de mortalidad hospitalaria.

RECOMENDACIONES

- Utilizar el método molecular Xpert Carba- R para el diagnóstico microbiológico de neumonía asociada a ventilador para la identificación de microorganismos resistentes a los carbapenémicos.
- Tener en cuenta los factores de riesgo asociados a positividad de Xpert Carba-R para el manejo adecuado de los pacientes con ventilación mecánica invasiva en las salas de cuidados intensivos.

REFERENCIAS

1. Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Muñoz Rubio E, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martínez A. Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2022];33(2):122–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7111233/>
2. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014 [citado el 8 de febrero de 2022];32(10):666–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767691/>
3. Cointe A, Walewski V, Hobson CA, Doit C, Bidet P, Dortet L, et al. Rapid carbapenemase detection with Xpert Carba-R V2 directly on positive blood vials. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019 [citado el 8 de febrero de 2022]; 12:3311–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695450/>
4. Somarriba García AM. Factores de riesgo para Neumonía asociada a ventilador con documentación microbiológica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Dr. Fernando Vélez Paíz. Abril 2018 –octubre 2020. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2021.
5. Maliaños Miranda RN. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* en infecciones de piel, estructuras cutáneas y osteoarticulares diagnosticadas por método molecular en el periodo enero 2019–diciembre 2020. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2021.

6. Josa DF, Bustos G, Torres IC, Esparza S G. Evaluation of three screening methods for detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal swabs. *Rev chilena Infectol* [Internet]. 2018 [citado el 8 de febrero de 2022];35(3):253–61. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182018000300253&lng=pt&nrm=iso
7. Cortegiani A, Russotto V, Graziano G, Geraci D, Saporito L, Cocorullo G, et al. Use of Cepheid Xpert Carba-R® for rapid detection of carbapenemase-producing bacteria in abdominal septic patients admitted to intensive care unit. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado el 8 de febrero de 2022];11(8): e0160643. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27490684/>
8. Kim D-K, Kim HS, Pinto N, Jeon J, D’Souza R, Kim MS, et al. Xpert CARBA-R assay for the detection of carbapenemase-producing organisms in intensive care unit patients of a Korean tertiary care hospital. *Ann Lab Med* [Internet]. 2016 [citado el 8 de febrero de 2022];36(2):162–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709264/>
9. Cai Z, Tao J, Jia T, Fu H, Zhang X, Zhao M, et al. Multicenter evaluation of the Xpert Carba-R assay for detection and identification of carbapenemase genes in sputum specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020;58(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00644-20>
- 10 Xpert ® Carba-R [Internet]. Cepheid.com. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cephid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-Carba-R-Rx-Only-US-IVD-SPANISH-Package-Insert-301-2438-ES-Rev-G.pdf>

- 11 Byun JH, Kim YA, Kim M, Kim B, Choi JY, Park YS, et al. Evaluation of Xpert Carbapenemase assay v.2 to detect carbapenemase genes in two hospitals in Korea. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2022];40(3):209–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858760/>
- 12 Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2010 [citado el 8 de febrero de 2022];31 Suppl 1(S1): S51-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929371/>
- 13 Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 [citado el 8 de febrero de 2022];57(12):6344–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041898/>
- 14 Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, López-Gómez J, Fernández-Martínez NF, Redruello-Guerrero P, et al. OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacterales in Spanish hospitals: An updated comprehensive review on a rising antimicrobial resistance. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 8 de febrero de 2022];10(1):89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477731/>
- 15 Diz Mellado OM, NPunto. TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2022];100(100):1–100. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/30/tecnicas-de-biologia-molecular-en-el-diagnostico-de-enfermedades-infecciosas>

- 16 García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. 3251-3264 . 10.1016/S0304-5412(10)70027-5 García Palomo J D JD. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. Santos Benito M F MF Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. spa Journal Article Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. 2010 04 08. Medicine [Internet]. 2010 [citado el 8 de febrero de 2022];10(49):3251–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7144102/>
- 17 Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae [Internet]. Aacc.org. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aacc.org/cln/articles/2016/january/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-a-review-for-laboratorians>
- 18 Ardanuy C, Cercenado María E, Morosini I, Torres C. Seimc.org. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>
- 19 Navarro F, Mirelis B, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm infecc microbiol clín (Ed impr)* [Internet]. 2011 [citado el 8 de febrero de 2022];524–34. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-92915?lang=es>
- 20 Hoyos-Mallecot Y, Ouzani S, Dortet L, Fortineau N, Naas T. Performance of the Xpert® Carba-R v2 in the daily workflow of a hygiene unit in a country with a low prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49(6):774–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857917301127>

- 21 Xpert G-10, Carba-R ®. Cepheid.com. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en:
· <https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-Carba-R-Rx-Only-US-IVD-ENGLISH-Package-Insert-301-2438-Rev-G.pdf>

- 22 Cepheid [Internet]. Cepheid.com. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en:
· <https://www.cepheid.com/es/tests/Healthcare-Associated-Infections/Xpert-Carba-R>

- 23 PNEU [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en:
· <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/pneu/index.html>

- 24 Huggo V, Pluma C, Peña Santibañez J, Quintero Beltran M. neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim112h.pdf>

- 25 Gill CM, Asempa TE, Tickler IA, Dela Cruz C, Tenover FC, Nicolau DP. Evaluation of the Xpert Carba-R NxG assay for detection of carbapenemase genes in a global challenge set of *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2022];58(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115845/>

- 26 Muñoz C, Zumarán C, González T, Wozniak A, Castillo C, García P. Test evaluation and strategy proposal to detect and to characterize carbapenemase-producing gram negative bacilli. *Rev chilena Infectol* [Internet]. 2017 [citado el 8 de febrero de 2022];34(4):326–32. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182017000400326&lng=pt&nrm=i

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de la información.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA UNAN MANAGUA
HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ
INSTRUMENTO DE RECOLECCION

Num de ficha: _____

Nombres y apellidos: _____

Exp: _____ Edad: _____ Sexo _____

Ocupación: _____ Raza: _____ Procedencia: _____

Comorbilidades:

Hipertensión arterial: Si: ___ No: ___ SD: _____

Diabetes tipo 2: Si: ___ No: ___ SD: _____

Artritis Reumatoidea: Si: ___ No: ___ SD: _____

ERC: Si: ___ No: ___ SD: _____

Oncológico: Si: ___ No: ___ SD: _____

Características clínicas:

Clasificación del estado de su enfermedad:

Leve: ___ Moderado: ___ Severo: ___

Estudios especiales:

Carba R para colonización: Si: ___ No: ___ No aplica: _____

Durante su hospitalización desarrolla neumonía asociada a ventilador:

Si: ___ No: _____

Se enviaron estudios para cultivo de secreción:

Si: ___ No: ___

Resultado: Positivo: _____ Negativo: _____

En caso de ser positivo el cultivo, microorganismo aislado:

- *Klebsiella pneumoniae*

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- Otros

Se envió GenXpert Carba R de secreciones bronquiales. Si: ____ No: ____

Resultado: Positivo: ____ Negativo: ____

En caso de ser positivo: Gen de resistencia encontrado.

NDM KPC OXA48 IMPJ VIM

Factores de riesgo:

Fecha de ingreso: ____ Días de estancia: ____

Fecha de Weaning: ____ Días de ventilación: ____ NA: ____

Encierre si encuentra alguno de los siguientes:

- Uso de antibióticos previos
- Fallo de weaning
- Antecedente de colonización por bacterias productoras de carbapenemasas
- Enfermedad aguda severa.
- Terapia inmunosupresor.

Tipo de egreso:

Alta

Fallecido

Sin datos.

Figura 1- Criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

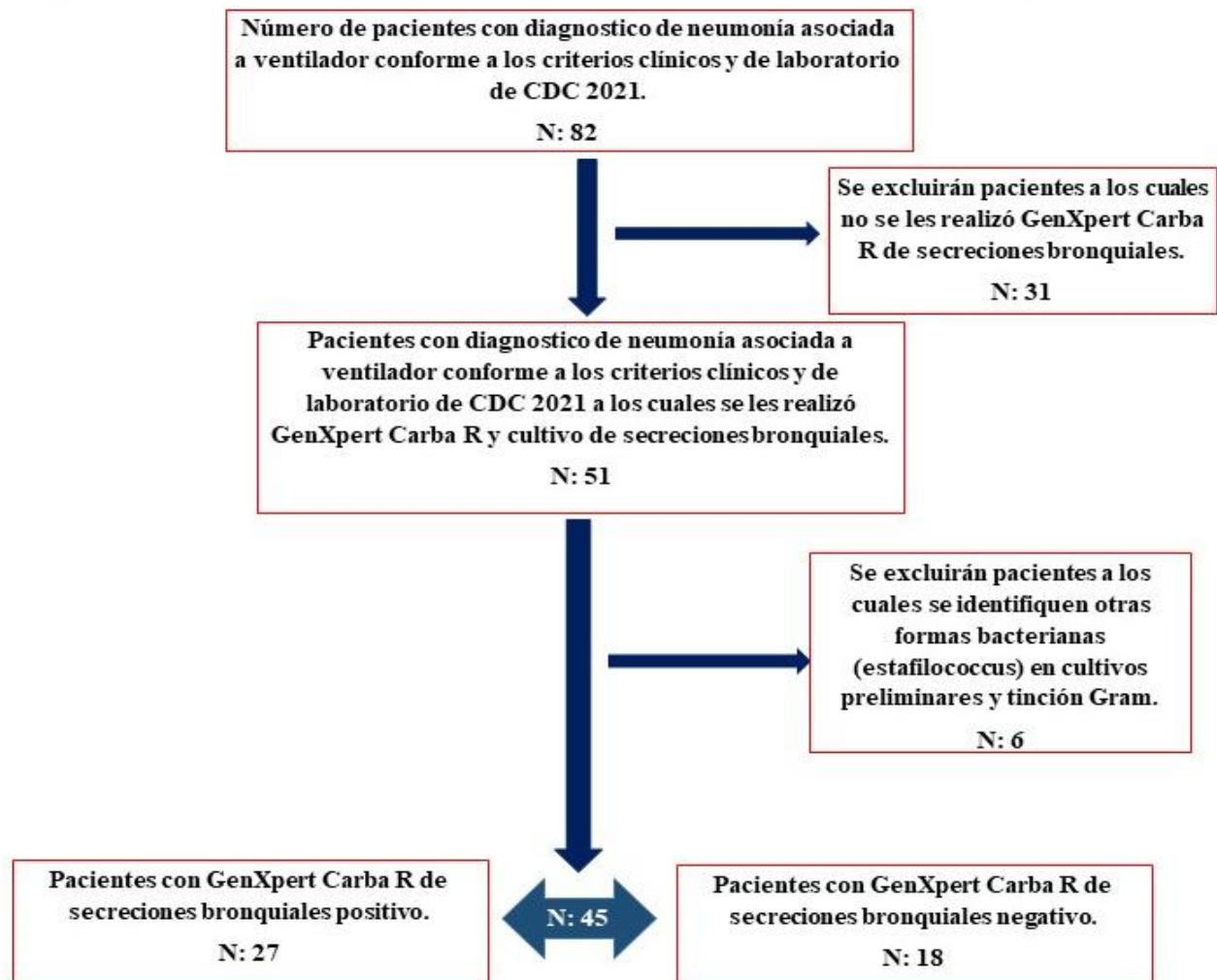


Figura 2- Algoritmo para la identificación de microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos.

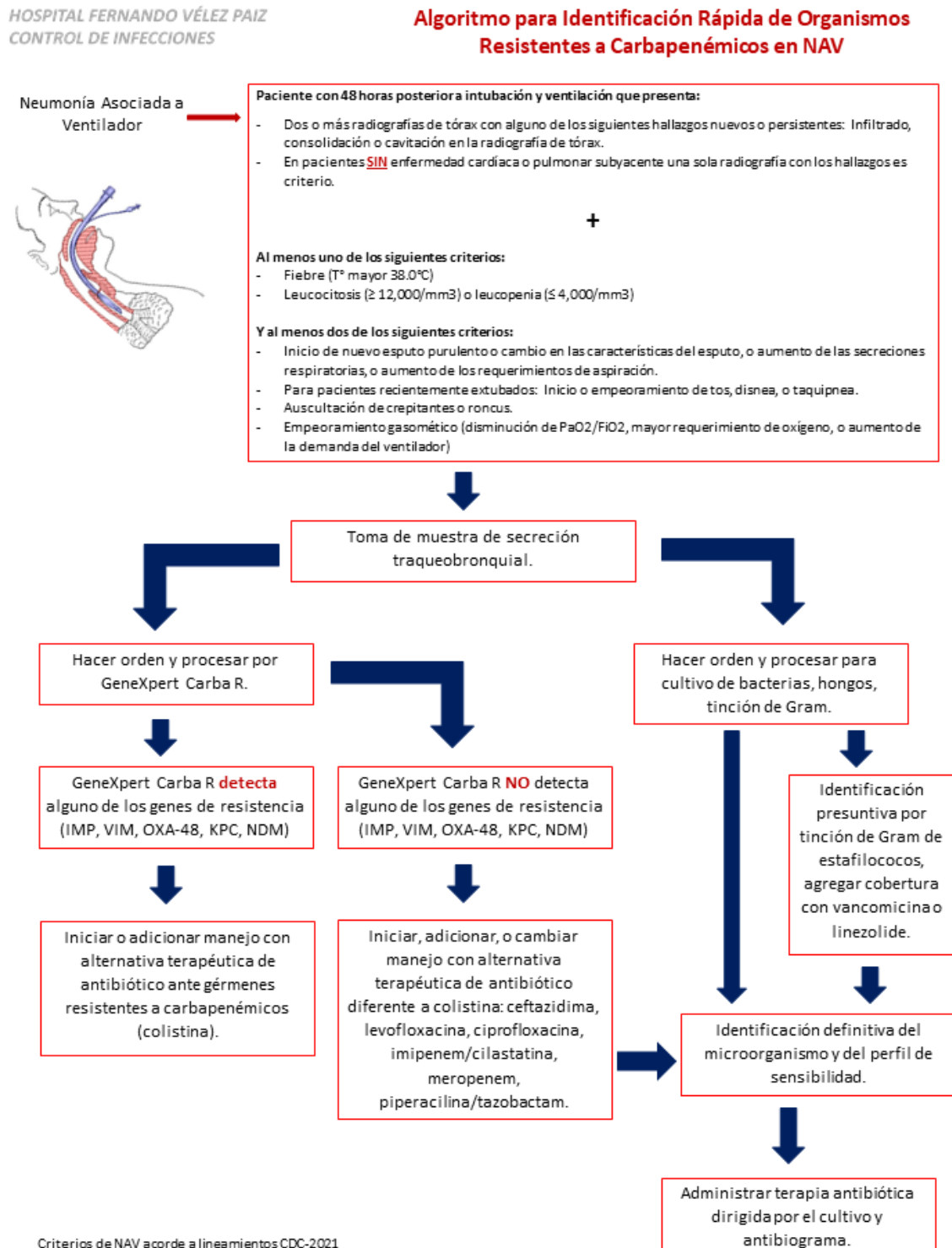


Figura N°3- Definición de la muestra en base a la positividad de las pruebas diagnósticas (Xpert Carba- R)

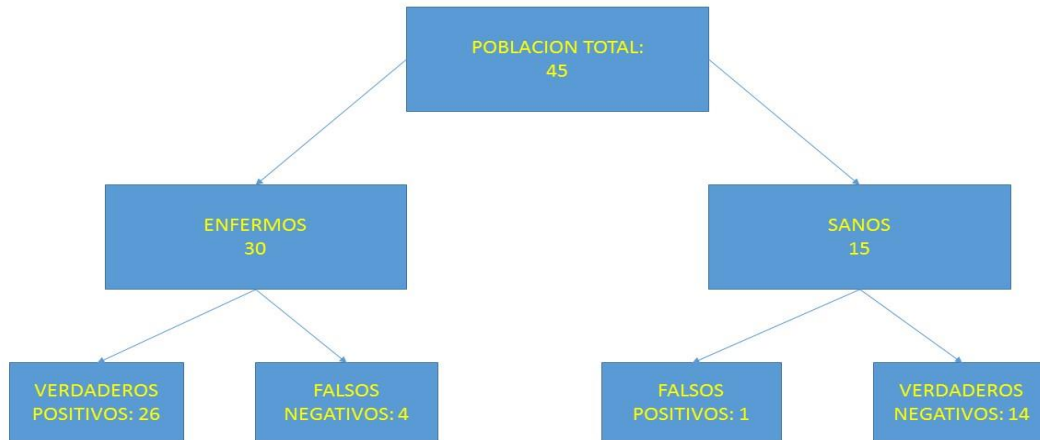
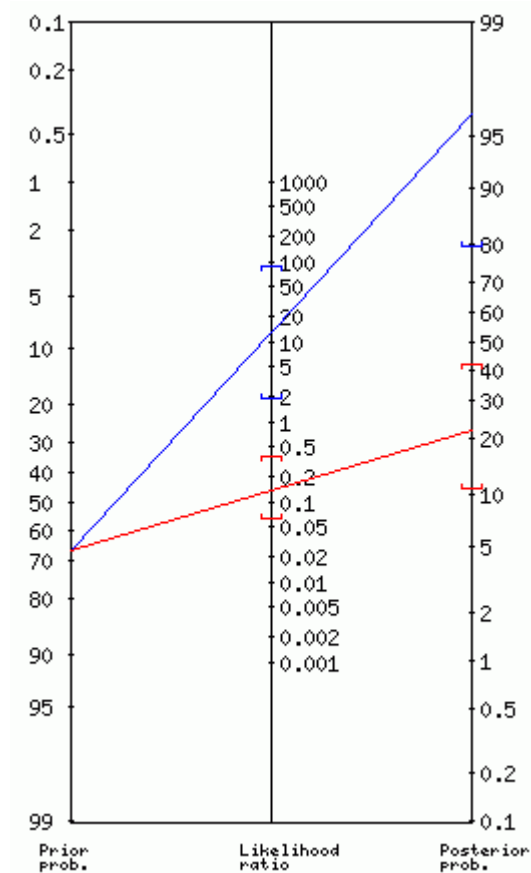


Figura N° 4- Nomograma de Fagan.



TABLAS RESULTADOS

TABLA IA. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

Variable	N=45 (%)
Edad en años (media ± DE)	55.8 ± 11.7
Sexo masculino	24 (53.3%)
Diabetes tipo 2	28 (62%)
Hipertensión arterial crónica	17 (37.8%)
EPOC	6 (13%)

Fuente: Expediente clínico.

TABLA IB- CARACTERISTICAS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

n:45

Variable	n (%)
Leucocitos/mm3 (media ± DE)	13 700/mm3 ± 5 400/mm3
Glicemia mg/dl (media ± DE)	181 mg/dl ± 79.09 mg/dl
Creatinina mg/dl (media ± DE)	1.41 mg/dl ± 1.03 mg/dl
Lactato mmol/L (media ± DE)	2.34mmol/L ± 1.13 mmol/L
Procalcitonina mg/dl (media ± DE)	1.09 ng/dl ± 1.24 ng/dl
PCR mg/dl (media ± DE)	146 mg/dl ± 87.8 mg/dl
Dímero D mg/dl (media ± DE)	325 mg/dl ± 331 mg/dl
Ferritina mg/dl (media ± DE)	777.54 mg/dl ± 511 mg/dl
PAO2/FIO2 mmHG (media ± DE)	107 mmHg ± 66.92 mmHg

Fuente: Expediente clínico.

Tabla IIA. PREVALENCIA DE NEUMONIA ASOCIADA A VENTILADOR EN UCI
N:45

	Cultivo positivo	Cultivo negativo	Total
Xpert Carba- R positivo	27 (60%)	0 (0%)	27 (60%)
Xpert Carba- R negativo	3 (6.6%)	15 (34%)	18 (40%)
Total	30 (66%)	15 (34%)	45 (100%)

Fuente: Expediente clínico.

Tabla IIB. MICROORGANISMOS AISLADOS POR CULTIVO
N: 27 (%)

Microorganismos aislados en cultivo.		
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (36%)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (27%)
	<i>Pseudomona aeruginosa.</i>	7 (23%)
	<i>Serratia Marcescens</i>	2 (7%)
	<i>Otros Gram-negativos</i>	4 (7%)

Fuente: Expediente clínico.

TABLA III- PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES GENES DE RESISTENCIA IDENTIFICADOS POR ENSAYO XPRT CARBA R
N = 27 (%)

Gen		
	NDM	22(81%)
	KPC	5 (26%)
	VIN	2 (7.4%)
	IMP	0 (0%)
	OXA-48	0 (0%)

Fuente: Expediente clínico.

TABLA IV- CALCULOS DE VALORES DE UTILIDAD DE PRUEBA DIAGNOSTICA.	
IC 95 %	
CALCULOS GENERALES	Valor
Prevalencia de la enfermedad	66.67% (IC 52.89 – 70.44)
Pacientes correctamente diagnosticados	88.89% (IC 75.15 – 95.84)
Sensibilidad	86.67% (IC 74.50 – 99.86)
Especificidad	93.33% (IC 80.71- 105.95)
Valor predictivo positivo	96.30% (IC 79.11 – 99.81)
Valor predictivo negativo	77.78% (IC 51.92- 92.63)
Cociente de probabilidades positivo	13.00 (IC 1.95 – 86.81)
Cociente de probabilidades negativo	0.14 (IC 0.06- 0.36)
Razón de probabilidad previo	2.0 (67%)
Razón de probabilidad posterior +	1.0 (96% IC 34- 242)
Razón de probabilidad posterior -	0.3 (22% IC 11- 42)
NND	1.25

Fuente: Expediente clínico.

TABLA V- CARACTERISTICAS DISTINTIVAS Y FACTORES DE RIESGO			
N: 45			
<i>Variable</i>	XPERT CARBA R + N (%)	XPERT CARBA R – N (%)	p
Edad en años (media + DE)	56.8 ± 11.7	54.8 ± 10.7	0.83
Sexo Masculino	14 (51.8%)	10 (55.5%)	0.80
Días estancia UCI (Media + DE)	16.6 ± 3.9	6.83 ± 3.07	<0.001
Días estancia en UCI mayor o igual a 8d	25 (92.5%)	4 (22.2%)	<0.001
Días de ventilación mecánica (Media + DE)	16.52 ± 3.90	6.67 ± 3.12	<0.001
Días de ventilación mecánica mayor 8d	22 (81.5%)	8 (44.4%)	0.01
Exposición a carbapenémicos previo al ingreso	26 (96.2%)	15 (83.3%)	0.28
Exposición a otros antimicrobianos	27 (100%)	14 (77.7%)	0.06
Uso de terapia inmunosupresora	19 (70.3%)	15 (83.3%)	0.32
Fallo destete del ventilador	7 (25.9%)	3(16.7%)	0.47
Diabetes tipo 2	25 (92.5%)	3 (16.6%)	<0.0001
Hipertensión arterial crónica	10 (37.0%)	7 (38.8%)	0.90
EPOC	6 (22.2%)	0 (0%)	0.06
Choque séptico	22 (81.4%)	9 (50.0%)	0.02
SOFA Mayor 2 puntos	24 (88.9%)	10 (55.6%)	0.01

Fuente: Expediente clínico.

Utilidad del diagnóstico molecular microbiológico en la neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos del hospital Dr. Fernando Vález Paiz. Abril a diciembre 2021.

TABLA VI- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA POSITIVIDAD DEL XPERT CARBA-R	
N: 45	
FACTORES	RM (IC95%)
Diabetes mellitus tipo 2	62.5 (9.34-417.98)
Estancia en UCI \geq 8 días	43.7 (7.09-269.78)
SOFA mayor o igual a 2 puntos	6.4 (1.40-29.2)
Ventilación mecánica \geq 8 días	5.5 (1.43-21.09)
Choque séptico al ingreso	4.4 (1.15-16.81)

Fuente: Expediente clínico.

Utilidad del diagnóstico molecular microbiológico en la neumonía asociada al ventilador por microorganismos resistentes a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos del hospital Dr. Fernando Vález Paiz. Abril a diciembre 2021.

TABLA VII- DESENLACE CLINICO DE LOS PACIENTES			
n: 45			
	FALLECIDOS n (%)	NO FALLECIDOS n (%)	p
XPERT CARBA R +	24 (53.3%)	3(6.6%)	0.1519
XPERT CARBA R -	13 (28.8%)	5(11.1%)	
	RM para mortalidad hospitalaria: 3.07 IC 95% (0.63- 14.97) p 0.099		

Fuente: Expediente clínico.