



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**FACTORES DE RIESGO
PREDICTIVOS DE PERITONITIS POR
STAPHYLOCOCCUS SPP. RESISTENTE
A METICILINA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
DIÁLISIS PERITONEAL**

Natalya Vannessa Rojas Guerra
Maestrante

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Bogotá, Colombia
2020

FACTORES DE RIESGO PREDICTIVOS DE PERITONITIS POR *STAPHYLOCOCCUS SPP.* RESISTENTE A METICILINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL

Natalya Vannessa Rojas Guerra

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director (a):

Dr. Carlos Humberto Saavedra

Codirector (a):

Dr. Rafael Mauricio Sanabria

Línea de Investigación:

Epidemiología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2020

A mi familia, fuente constante de apoyo, esfuerzo y perseverancia en mi vida personal, académica y profesional. A ti mamá, por tu amor y apoyo incondicional.

Declaración de obra original

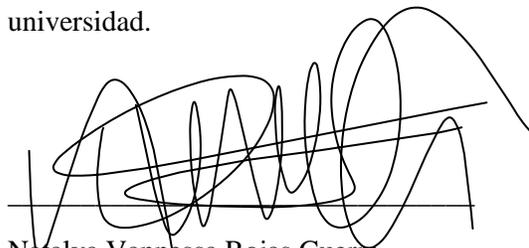
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned above a horizontal line.

Natalya Vannessa Rojas Guerra

CC: 1.014.243.538 de Bogotá

10/07/2020

Resumen

El motivo de este estudio es la búsqueda de factores predictivos de peritonitis por *Staphylococcus Spp* resistentes a oxacilina en paciente en diálisis peritoneal, con el fin de caracterizar factores que permitan predecir la presencia de meticilinoresistencia y con ello promover un adecuado manejo antimicrobiano en el paciente por parte del personal médico.

Objetivo: Identificar factores de riesgo predictivos de presencia de *Staphylococcus spp.* resistente a oxacilina en peritonitis en los pacientes con enfermedad renal crónica en manejo con diálisis peritoneal en una cohorte colombiana. **Diseño:** Se realiza un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, con variable dependiente dicotómica en una muestra retrospectiva de pacientes en diálisis peritoneal, quienes presentan peritonitis secundaria a *Staphylococcus spp.*, se aplica como diseño estadístico la regresión logística binaria.

Resultados: Dando una muestra final de 374 casos para este estudio, de los cuales 208 son sensibles a oxacilina (55,6%) y 166 casos resistentes (44,4%). En el modelo final, se encuentra que la afiliación al SGSSS, a través del régimen contributivo y la infección por *S. aureus* se constituyen en factor de protección para resistencia a la oxacilina, es decir que pertenecer al régimen subsidiado y presentar infección por *Staphylococcus coagulasa* negativa son factores de riesgo para resistencia a oxacilina, esto con un OR: 0.48 [0.3 – 0.77] y 0.48 [0.29 – 0.8], respectivamente.

Palabras clave: factor de riesgo, peritonitis, Estafilococos, *Staphylococcus aureus*, Estafilococos coagulasa negativos, diálisis peritoneal.

Abstract

The reason for this study is the search for predictive factors of oxacillin-resistant *Staphylococcus* Spp peritonitis in patients on peritoneal dialysis and characterize factors that can predict the presence of methicillin resistant and thereby promote adequate antimicrobial management in the patient by medical personnel. **Objective:** To identify predictive risk factors of presence of *Staphylococcus* spp. resistant to oxacillin in peritonitis in patients with chronic kidney disease in peritoneal dialysis management in a Colombian cohort. **Design:** A case study and controls nested in a cohort, with dichotomous dependent variable in a retrospective sample of patients on peritoneal dialysis, who have peritonitis secondary to *Staphylococcus* spp. The binary logistic regression is applied as statistical design. **Results:** A final sample of 374 cases for this study, of which 208 are sensitive to oxacillin (55.6%) and 166 cases resistant (44.4%). The final model, it is found that membership of the SGSSS, through the contributory regime and infection with *S. aureus*, constitute a protective factor for resistance to oxacillin, or in other words, belonging to the subsidized regimen and presenting infection with coagulase-negative staphylococci (CoNS) are risk factor for resistance to oxacillin, this with an OR : 0.48 [0.3 – 0.77] and 0.48 [0.29 – 0.8], respectively.

Keywords: risk factor, peritonitis, *Staphylococci*, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, peritoneal dialysis.

TABLA DE CONTENIDO

Declaración de obra original	IV
Resumen	V
Lista de Figuras	VIII
INTRODUCCIÓN	X
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
2. OBJETIVOS	18
General	18
Específicos:	18
3. MARCO TEÓRICO	19
Palabras claves:	19
Estrategias de búsqueda bibliográfica:	23
4. MATERIALES Y MÉTODOS	30
Metodología	30
Población de estudio	30
Tamaño de la muestra	30
Muestra	30
Hipótesis	31
5. CONSIDERACIONES ETICAS	32
6. ANÁLISIS	33
7. MEDICIÓN	34
Variables y Formato de reporte de casos (CFR)	34
8. RESULTADOS	39
Descripción de la muestra	39
Análisis Estadístico	42
9. CONCLUSIONES	59
Discusión	60
Limitaciones	61
Conflicto de interés	61
10. ANEXOS	62
A. Presupuesto y financiación	62
B. Cronograma	62
C. Aprobación comité ético	63
D. Escala de Newcastle- Ottawa	66

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	68
---------------------------------------	----

Lista de Figuras

Gráfica 1 : Estadio de la Enfermedad Renal Crónica _____	X
Gráfica 2: Prevalencia ajustada de la enfermedad renal crónica por edad, por cada 100 habitantes, entre los años 2013 y 2017. _____	XI
Gráfica 3: Incidencia ajustada por la edad de la ERC por cada 1000 habitantes, en los años 2015, 2016 y 2017_____	XII
Gráfica 4: Desviación Residual según Id. _____	56
Gráfica 5: Residual estandarizado de Pearson según Id. _____	56
Gráfica 6: Leverage según Id. _____	57
Gráfica 7: Área bajo la curva. _____	57
Gráfica 8. Sensibilidad según 1- Especificidad. _____	58

Lista de Tablas

Tabla 1: Descripción FINER _____	16
Tabla 2: Descripción PICO _____	16
Tabla 3: Puntos de corte _____	23
Tabla 4: Base de datos _____	24
Tabla 5: Referencias bibliográficas _____	25
Tabla 6: Datos Personales _____	35
Tabla 7: Patología _____	35
Tabla 8: Información de diálisis. _____	36
Tabla 9: Características personales _____	39
Tabla 10: Características patológicas _____	40
Tabla 11: Características dialíticas _____	40
Tabla 12: Especies de Staphylococcus spp. _____	41
Tabla 13: Cultivo peritoneal de S. aureus _____	42
Tabla 14: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Uso de Antibiótico _____	42
Tabla 15: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Sexo _____	43
Tabla 16: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Edad _____	43
Tabla 17: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y edad mayor a 65 años. _____	43
Tabla 18: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y tipo de afiliación. _____	44
Tabla 19: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y causa de ERC. _____	44
Tabla 20: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM). _____	44
Tabla 21: Regresión logística: Resistencia Oxacilina e índice de masa corporal (IMC). _____	45
Tabla 22: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de sobrepeso. _____	45

Tabla 23: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y nivel de albumina.	45
Tabla 24: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de Hipoalbuminemia.	46
Tabla 25: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y peritonitis previas.	46
Tabla 26: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de peritonitis previas.	46
Tabla 27: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y tiempo en diálisis .	47
Tabla 28: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y tipo de diálisis peritoneal.	47
Tabla 29: Regresión logística: Resistencia Oxacilina e infección por S. aureus.	47
Tabla 30. Modelo Inicial	48
Tabla 31. Eliminación de variables de interacción	49
Tabla 32. Eliminación variable sexo	50
Tabla 33 Eliminación variable albumina	50
Tabla 34 Eliminación variable UsoAB	51
Tabla 35 Eliminación variable Antecedente peritonitis	51
Tabla 36 Eliminación variable sobrepeso	52
Tabla 37 Eliminación variable tiempo de diálisis	52
Tabla 38: Modelo Final	52
Tabla 39: Bondad de Ajuste	53
Tabla 40: Fitstat	53
Tabla 41 Colinealidad modelo final.	54
Tabla 42: Linktest modelo inicial	55
Tabla 43: Linktest modelo final	55

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida progresiva e irreversible de la función renal, es así mismo reconocida como una de las enfermedades de alto costo en Colombia en conjunto con la hemofilia, el cáncer, la artritis reumatoide e infecciones virales como el VIH, y la hepatitis C.

La cuenta de alto costo colombiano define la ERC como una afectación irreversible de la función renal, en el cual el grado de afectación se determina por una filtración glomerular (FG) $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ o la presencia directa o indirecta de daño renal; resultando en la pérdida de la capacidad de eliminar desechos, concentrar la orina y mantener en equilibrio los electrolitos. Esta afectación renal se clasifica en 5 estadios según la FG, como se presenta en la siguiente imagen:

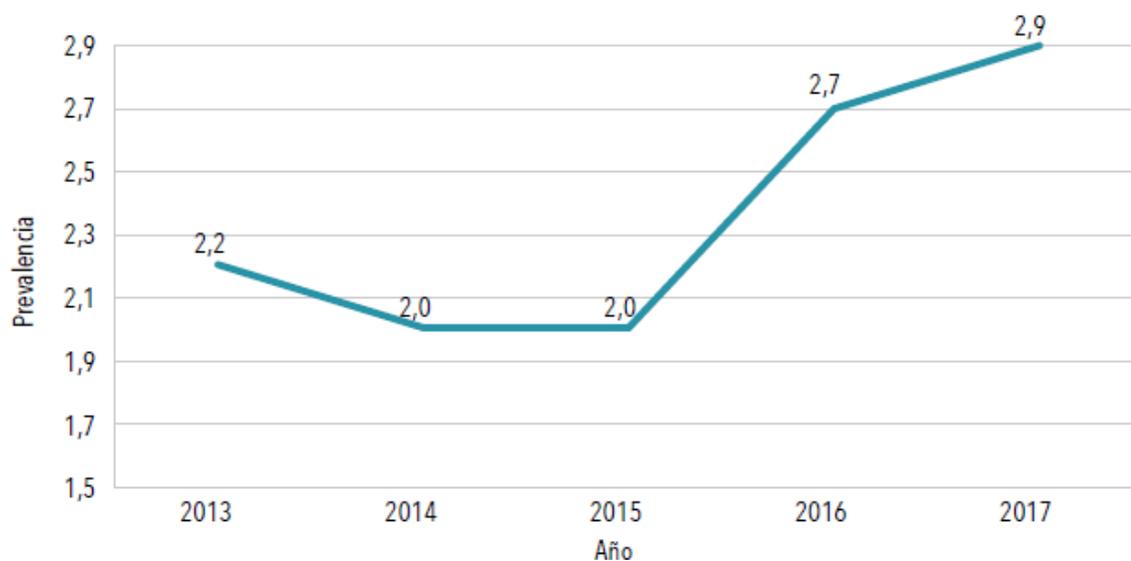
Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m ²)
1	>90
3	60-89
3a	45-59
3b	10-44
4	15-29
5	<15

Gráfica 1 : Estadio de la Enfermedad Renal Crónica

Nota. Recuperado de “Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica”, de Martínez et al. 2014. Copyright 2014

En Colombia reporta la Cuenta de Alto Costo (CAC) que durante el 2014 se identificaron 3.055.568 casos en diferentes estadios de la enfermedad renal, y estableció una incidencia de 11.01 pacientes por cada 100.000 afiliados al Sistema General de seguridad Social en salud (SGSSS), así mismo una tasa de mortalidad por ERC de 28.19 por cada 100.000 afiliados.

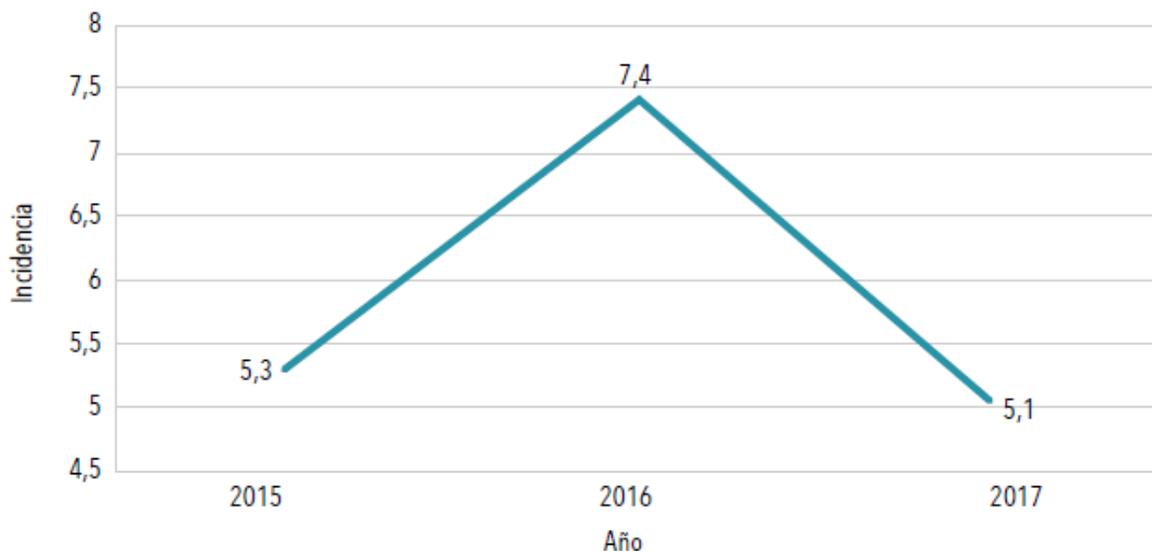
Así mismo, informó en el 2017 un total de 1.406.364 casos, es decir 34.1% de la población tiene ERC, con una prevalencia ajustada por la edad de 2,9 casos por 100 habitantes, el cual presenta una tendencia al alta entre el 2013 y 2017 (gráfico 2).



Gráfica 2: Prevalencia ajustada de la enfermedad renal crónica por edad, por cada 100 habitantes, entre los años 2013 y 2017.

Nota. Recuperado de: CAC. Situación de la ERC en Colombia. 2017

Por lo que respecta a su incidencia, la CAC notificó en el año 2017 un total de 249.275 casos nuevos con ERC, y una incidencia ajustada por edad de 5,1 casos por cada 1.000 habitantes (gráfico 3).



Gráfica 3: Incidencia ajustada por la edad de la ERC por cada 1000 habitantes, en los años 2015, 2016 y 2017

Nota. Recuperado de “Situación de la ERC en Colombia”, de centro de Alto costo. 2017. Copyright 2017

La enfermedad renal es reconocida como la primera causa para el inicio de la terapia de reemplazo renal (TRR), el cual se caracteriza por la realización de diálisis. La diálisis es un proceso artificial de filtración de los productos de desecho y la eliminación del exceso de líquidos acumulados en el organismo que según las características del paciente se dividen en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (automatizada o Continua Ambulatoria). En Colombia, el requerimiento de TRR se plantea en el estadio 5 de la ERC, y según la CAC en Colombia se reporta un total de 37.409 casos, con una prevalencia de 76 casos por 100.000 habitantes en el año 2017, y la mayoría de sexo masculino con 55,2%. De los casos incidentes se encontró que la hemodiálisis era el tipo de TRR más utilizado con un 57% (2.239 casos), seguido de la diálisis peritoneal (31.2% - 1.227 casos), la terapia no dialítica (6.3%) y, por último, el trasplante renal con 0.2% (6 casos). (CAC, 2017)

La diálisis peritoneal es una técnica de depuración extrarrenal, esta se caracteriza por la utilización de un catéter ubicado en la membrana peritoneal, el cual actúa como un filtro. Durante este tratamiento, el catéter se usa para llenar la cavidad abdominal con dializado y después de un periodo de tiempo se drena, dependiendo del método de tratamiento utilizado. (Ford-Martin P. ,2002)

Entre los métodos de tratamiento utilizados en diálisis peritoneal se encuentra la continua ambulatoria (CAPD) y automatizada (APD). La diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) se caracteriza porque la solución de diálisis está constantemente presente en el abdomen, y se intercambia 4 o 5 veces diariamente, dicho proceso de recambio se ejecuta manualmente por el paciente o su cuidador utilizando la fuerza de la gravedad para drenar y llenar el abdomen. (Hoffman, 2017)

La diálisis peritoneal automatizada (APD) se diferencia de la CAPD porque utiliza una maquina cicladora, la cual intercambia automáticamente el líquido dentro y fuera del abdomen. Dicho proceso dura entre 8 a 10 horas, y solo es requerido una vez al día. (Hoffman, 2017)

Con respecto a las complicaciones y principales causas de muerte en la diálisis peritoneal, CAC reportó en el año 2017 como principal causa la enfermedad cardiovascular con 346 casos (32.6%), seguido de otras causas con 255 casos (24.1%), infección con 136 casos (12.8%), causas externas con 128 casos (12.1%), enfermedad renal crónica con 49 casos (4.6%), cáncer con 23 casos (2.2%), y por último, por causas desconocidas con 23 casos (2.2%).

La infección del peritoneo descrita también como peritonitis, se presenta como un proceso inflamatorio del peritoneo y por ello un evento adverso no deseado en pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal, debido a que es un resultado desfavorable no relacionado con la historia natural de la enfermedad. Dicho proceso se describe por la aparición de por lo menos 2 de 3 criterios: Síntomas y signos de inflamación peritoneal, líquido peritoneal turbio con recuento leucocitario superior a 100 cel./mm³ con al menos 50% de polimorfonucleares y/o presencia de gérmenes en el líquido peritoneal drenado. (International Society of Peritoneal Dialysis, s.f.)

Dicho evento sucede no solo por la presencia de un dispositivo ajeno en el cuerpo humano, sino también a la inmunosupresión que puede presentar el paciente por sus patologías (DM, ERC, LES, etc.); esta complicación no solo puede generar la interrupción de la terapia dialítica, sino también es causalidad para retiro de catéter y cambio de terapia dialítica, lo cual afecta la continuidad de su tratamiento y su calidad de vida.

Según la sociedad internacional de diálisis peritoneal, el diagnostico de peritonitis se confirma con la presencia de dos o más de los siguientes criterios: el dolor abdominal, la presencia de líquido peritoneal turbio, recuento en efluente superior a 100 leucocitos/mm³, hinchazón o sensación de distensión en la zona del abdomen, fiebre, presencia o no de reporte positivo de cultivo en liquido peritoneal.

Según datos reportados por North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, describiéndose el año 2011 una tasa de 0,79-0,41 episodios/paciente/año. De acuerdo con Nieto et al (2014), exterioriza una tasa de peritonitis entre el 0.8-0.9, la cual se calcula de una muestra ubicada en Medellín.

Con respecto al cultivo de líquido peritoneal, este se debe ejecutar en la primera bolsa de desecho previo al inicio de la terapia antimicrobiana, dicha toma se realiza con técnica estéril realizando previa desinfección del orificio y depositando la muestra en un tubo estéril, todo este proceso se realiza con elementos de protección personal como lo son: guantes estériles, gorro quirúrgico, bata estéril y tapabocas, esto con la finalidad de evitar contaminación de la muestra.

Los microorganismos que con mayor frecuencia se documentan en las peritonitis asociadas a diálisis peritoneal son el género *Staphylococcus*, el cual posee alrededor de 40 especies,

entre ellos el *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* y *S. aureus*, los cuales se destacan no solo por su presencia en la flora humana, sino también por su impacto patológico. (V. Seija (2008).)

El resultado del cultivo es variable, a nivel mundial se reportan “principalmente el *Staphylococcus* coagulasa negativo (32% a 35%), seguido por *Staphylococcus aureus* (4% a 22%), otros gram positivos (16%-17%), gram negativos (11% a 20%), hongos (3% a 6 %) y anaerobios (1% a 4%)” (Pérez, E., Palma, J., Benítez, C. & Zarza, J., 2006).

En Colombia los reportes estadísticos presentan similitudes, datos encontrados en el estudio de Nieto et al (2014) reportó un total de 836 casos, de los cuales 20,8% son *Staphylococcus aureus* y 21,8% *Staphylococcus* coagulasa negativo; aunque no especifica la presencia de resistencia a oxacilina o no.

Empleando las palabras de Seija (2008), los *S. aureus* pueden generar resistencia a diferentes antimicrobianos, esto se ha encontrado no solo a nivel hospitalario sino también a nivel comunitario, donde se ha encontrado la presencia de un gen para la producción de penicilinasa, y con ello se ha observado de manera progresiva ahora no solo a la penicilina sino también a otros agentes como la meticilina (oxacilina), los aminoglucósidos y/o macrólidos.

A nivel nacional la presencia de resistencia a oxacilina no está descrita en diálisis peritoneal pero si en otros aspectos, a nivel internacional se han encontrado estudios que reportan cultivos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en 6.6% de las bacterias aisladas de los pacientes con episodios de peritonitis y que se encuentran en terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal (Nishina et al. 2013), no se puede aceptar que estos sean los únicos casos de resistencia, pues solo agrupa un especie específica de *Staphylococcus* (*S. aureus*), y es necesario reconocer la resistencia de los demás especies. Otro caso reportado es el de Pehuén et al (2016), quienes recogen los datos de los pacientes que iniciaron DP entre 1992 y 2017, y encuentran que, de un total de 131 bacterias aisladas en cultivo peritoneal, se identificó un total de 9 casos meticilinoresistentes (6.87%), de los cuales 5 fueron SARM y 4 *Staphylococcus* coagulasa negativa.

Con respecto a la presencia de *Staphylococcus spp.*, en España, Cuevas et al (2008), realizaron un estudio nacional y reportaron un total de 866 cepas de estafilococos, 463 eran *S. aureus* (53.46%) y 29,2% de las mismas fueron resistentes a la oxacilina, dicho estudio fue realizado durante el año 2006 cubriendo todas las áreas geográficas, sin restricciones por tipo de hospital o servicio, tipo de paciente, origen de la muestra, o adquisición de la infección. Todos estos casos por estafilococos, ya sea que presenten resistencia o no a la oxacilina, son de interés general tanto en el ámbito clínico como para el presente estudio, pues demuestra una alta incidencia de este microorganismo y la necesidad de una adecuada prevención y atención, así no sean casos específicos de paciente en terapia de reemplazo renal.

Debido a la presencia de la especie *S. aureus* y al tiempo de espera del reporte de cultivo, el personal médico define un manejo inicial con antibioterapia basado en las características clínicas y antecedentes del paciente para el correcto manejo, se encuentra que la vancomicina

es uno de los predilectos para el manejo terapéutico inicial, creando en algunos casos resultados insatisfactorios en el manejo debido al incorrecto cubrimiento al *Staphylococcus* sensibles a meticilina, así mismo presenta un mayor riesgo de intoxicación y pérdida de función renal residual del paciente que lo padece.

Por parte del investigador del presente estudio no se encontraron factores que puedan predecir o asociar la meticilinoresistencia en los pacientes con episodios de peritonitis en Colombia, por ello se propone la realización del presente estudio, y la búsqueda de algún factor de impacto en la población colombiana con enfermedad renal crónica que se encuentre en manejo con diálisis peritoneal.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La enfermedad renal crónica es reconocida como una enfermedad de alto costo y los tratamientos requeridos en el paciente para aumentar su expectativa de vida pueden generar nuevas o mayores complicaciones, generando un aumento de gastos y afectación de la calidad de vida.

Bajo el concepto del FINER, explicado en la Tabla 1 y PICO en la tabla 2:

Tabla 1: Descripción FINER

Factible	Hay disponibilidad de una base de datos de pacientes en diálisis peritoneal a nivel nacional.
Interesante	Se podrá reconocer variables asociadas con la presencia de <i>Staphylococcus spp.</i> meticilinoresistente en episodios de peritonitis en pacientes en DP.
Novedoso	No hay información ni planteamiento de factores asociados a meticilinoresistencia en peritonitis.
Ético	Aprobado por el Comité de ética de la facultad de Medicina de la UN, así como de Baxter (RTS), el esfuerzo y los recursos propuestos para este trabajo son producto de la necesidad de conocer información clínica relevante al tema sin afectar la calidad de atención ni la vida de los pacientes. Este trabajo no es copia ni retoma preguntas de investigación de otros trabajos.
Relevante	Aporta al conocimiento científico, y sus resultados pueden ser aplicados en la vida diaria del paciente con ERC en diálisis, adicional puede ser utilizada para modificar o fundamentar la elaboración de protocolos ante el manejo de este tipo de pacientes.

Tabla 2: Descripción PICO

P: Paciente	Paciente prevalente en diálisis peritoneal que se encuentre registrado en la base de datos de RTS.
I: Intervención	Búsqueda activa de factores de riesgo que se encuentren asociados a la peritonitis por <i>Staphylococcus spp.</i> meticilinoresistente.
C: Comparación	Comparación entre los casos de peritonitis con presencia o no de gérmenes meticilinoresistentes.
O: Resultados	Exposición de factores que presenten una predicción significativa en los eventos de peritonitis por <i>Staphylococcus spp.</i> Meticilinoresistente

A la fecha se han encontrado múltiples estudios investigativos que evalúan la presencia o no de factores de impacto ante la presencia de microorganismos resistentes a meticilina, pero no logran en la mayoría de los casos una significancia estadística. Así mismo no se ha

encontrado ningún factor de riesgo en la población colombiana, de allí nace la pregunta de investigación, **¿Qué factores pueden predecir la presencia de Staphylococcus meticilinoresistentes en episodios de peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes con ERC en Colombia?**, puesto que en la literatura solo se han encontrado estudios que enuncian características de la población que presenta peritonitis, pero no, si realmente tienen alguna relación que pueda asociar la misma de manera estadística.

2. OBJETIVOS

General

Identificar factores predictivos de *Staphylococcus* spp. Resistentes a oxacilina en peritonitis en los pacientes con enfermedad crónica renal en diálisis peritoneal como terapia de reemplazo renal.

Específicos:

- Caracterizar población muestral del estudio
- Estimar frecuencia estadística del *Staphylococcus* spp. oxacilina resistente y sensible.
- Caracterizar variables de estudio que asocien la presencia de *Staphylococcus* spp. meticilinoresistentes en peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal.
- Derivar un modelo estadístico que exponga los factores predictivos de presencia de microorganismo meticilino resistente en el paciente con peritonitis que se encuentre en diálisis peritoneal.

3. MARCO TEÓRICO

Para la realización del presente estudio, se realiza una búsqueda bibliográfica que brinde una base adecuada para la investigación. En este capítulo se enuncian términos claves utilizados para la búsqueda de literatura, así como una descripción breve de los artículos encontrados.

Palabras claves:

- **Enfermedad renal crónica:** se ha definido a la enfermedad renal crónica (ERC) como la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor que 60 mL/min/1,73m² SC o como la presencia de daño renal (lesión renal) durante más de 3 meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia de los riñones o en forma indirecta por marcadores de daño en este órgano, tales como albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario e imagenológicas. (Poll J et al, 2017)
- **Diálisis:** “Reemplaza la función de los riñones, que normalmente sirven como sistema de filtración natural del cuerpo. Mediante el uso de un filtro de sangre y una solución química conocida como dializado, el tratamiento elimina los productos de desecho y el exceso de líquidos del torrente sanguíneo, a la vez que mantiene el equilibrio químico adecuado de la sangre. Hay dos tipos de tratamiento de diálisis: hemodiálisis y peritoneal”. (Ford P. ,2002)
- **Diálisis peritoneal:** “El peritoneo del paciente, o el revestimiento del abdomen, actúa como un filtro de sangre. Un catéter se inserta quirúrgicamente en el abdomen del paciente. Durante el tratamiento, el catéter se usa para llenar la cavidad abdominal con dializado. Los productos de desecho y el exceso de líquidos se mueven desde el flujo sanguíneo del paciente a la solución de dializado. Después de un período de espera de seis a 24 horas, dependiendo del método de tratamiento utilizado, el dializado relleno de desechos se drena del abdomen y se reemplaza con dializado limpio. Hay dos tipos de diálisis: continua ambulatoria y automatizada”. (Ford P. ,2002)
 - **Diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD):** Es un tipo de diálisis, donde la solución de diálisis CAPD está constantemente presente en el abdomen, y se intercambia de cuatro a cinco veces al día, dicho proceso se realiza diariamente. El líquido de diálisis es intercambiado manualmente por el paciente utilizando la fuerza de la gravedad para drenar y llenar el abdomen. (Hoffman, 2017)
 - **Diálisis peritoneal automatizada (APD):** A diferencia del CAPD, en la APD se utiliza una maquina cicladora, la cual intercambia automáticamente el líquido dentro y fuera del abdomen. Dicho proceso dura entre 8 a 10 horas,

y se realiza en la noche durante el periodo de sueño del paciente. (Hoffman, 2017)

- **Peritonitis:** International Society of Peritoneal Dialysis (s.f) define la peritonitis como la presencia de al menos dos de tres criterios:
 1. Síntomas y signos de inflamación peritoneal.
 2. Líquido peritoneal turbio con recuento leucocitario superior a 100 cel./mm³ con al menos 50% de polimorfonucleares.
 3. Presencia de gérmenes en el líquido peritoneal drenado.

- **Factores de riesgo:** Según la Organización Mundial de la salud (s.f) se define factor de riesgo como cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Durante la revisión bibliográfica se encontraron los siguientes posibles factores: Hipoalbuminemia, diabetes, nivel de educación, edad avanzada, índice de masa corporal, nivel socioeconómico y sexo.

- ***Staphylococcus:***

En la actualidad hay 47 especies reconocidas en el género *Staphylococcus*. Los estafilococos son grampositivos aeróbicos y facultativamente anaeróbicos que producen catalasa y tienen una tendencia a formar racimos irregulares. Con respecto a su clasificación, el *S. aureus* y *S. intermedius* son coagulases positivos, y el restante de las especies se clasifican como coagulasa negativos, para su identificación requieren un análisis de biotipos. (Foster, 1996) (Tufariello et al, s.f.)

Foster (1996) postula que al menos 30 especies de estafilococos han sido reconocidas por análisis bioquímicos y en particular por hibridación ADN-ADN. Once de ellos pueden ser aislados de los seres humanos como comensales. *S. aureus* (nariz) y *S. epidermidis* (nariz, piel) son comunes y también tienen el mayor potencial patógeno. *S. saprophyticus* (piel, ocasionalmente) también es una causa común de infección del tracto urinario. *S. hemolyticus*, *S. simulans*, *S. cohnii*, *S. warneri* y *S. lugdunensis* también pueden causar infecciones en el hombre.

- ***Staphylococcus aureus:*** “Es una bacteria Grampositiva (mancha púrpura por tinción de Gram) que tienen forma de cocci. En los medios, estos organismos pueden crecer en hasta un 10% de sal, y las colonias son a menudo doradas o amarillas (aureus significa dorado o amarillo). Estos organismos pueden crecer aeróbico o anaeróbicamente (facultativo) y a temperaturas entre 18 C y 40 C. Las pruebas de identificación bioquímica típicas incluyen catalasa positiva (todas las especies patógenas *Staphylococcus*), coagulasa positiva (para distinguir *Staphylococcus aureus* de otras especies de *Staphylococcus*), novobiocina sensible (para distinguir de *Staphylococcus saprophyticus*), y la fermentación de manitol positiva (para distinguir de *Staphylococcus epidermidis*). Las cepas de MRSA llevan un gen *mec* en el cromosoma bacteriano, lo que confiere resistencia

a múltiples antibióticos dependiendo del tipo SCC*mec*. El gen *mec* codifica la proteína PBP-2a (proteína de unión a la penicilina 2a). PBP-2a es una proteína de unión a la penicilina (PBP), o enzima esencial de la pared celular bacteriana que cataliza la producción del peptidoglicano en la pared celular bacteriana. PBP-2A tiene una menor afinidad para unirse a los beta-lactámicos (y otros antibióticos derivados de la penicilina) en comparación con otros PBP, por lo que PBP-2A continúa catalizando la síntesis de la pared celular bacteriana incluso en presencia de muchos antibióticos. Como resultado, las cepas de *S. aureus* que sintetizan PBP-2A pueden crecer en presencia de muchos antibióticos, y estas cepas de SARM son resistentes a muchos antibióticos como la meticilina, nafcilina, oxacilina y cefalosporinas”. (Taylor, 2020)

Steven et al (2015) definen que: “es un patógeno humano bacteriano importante que causa una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Las infecciones son comunes tanto en entornos adquiridos en la comunidad como en entornos adquiridos en el hospital y el tratamiento sigue siendo difícil de manejar debido a la aparición de cepas multirresistentes como el SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina). *S. aureus* se encuentra en el medio ambiente y también en la flora humana normal, ubicada en la piel y las membranas mucosas (principalmente área nasal) de la mayoría de los individuos sanos. *S. aureus* normalmente no causa infección en la piel sana; sin embargo, si se permite entrar en el torrente sanguíneo o los tejidos internos, estas bacterias pueden causar una variedad de infecciones potencialmente graves. La transmisión es típicamente de contacto directo, sin embargo, algunas infecciones pueden tener otros métodos de transmisión.”

- **Resistencia a meticilina:** “Se reconoce a todo microorganismo que presenta resistencia a la meticilina, en algunos casos incluye resistencia a derivados β -lactámicos.”. Camarena (s.f).

Es importante aclarar que la resistencia a la meticilina (oxacilina) puede ser de tipo homogénea o heterogénea. SEMIC (2011) menciona que: “el fenotipo de resistencia a la meticilina (y a la oxacilina) es mucho más frecuente entre las diferentes especies de ECN (con la excepción de *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus saprophyticus*) que en *S. aureus*. Esta resistencia se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, que posee baja afinidad por los betalactámicos. La resistencia a la meticilina implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas (con la posible excepción de las cefalosporinas ceftobiprole y ceftarolina, todavía no introducidas en el arsenal terapéutico, y cuyos valores de CMI se ven menos afectadas), monobactamas y carbapenemas (con la posible excepción de razupenem, tampoco introducido en el arsenal terapéutico e igualmente con CMI menos afectadas). Como se indicó anteriormente, la resistencia a la meticilina (oxacilina, meticilina, cloxacilina, nafcilina) en estafilococos se debe a la adquisición de ADN exógeno que codifica la producción de una proteína fijadora de penicilina (PBP) supernumeraria, de baja afinidad

por los betalactámicos y que no se inhibe por estos antimicrobianos. *S. aureus* normalmente contiene 4 PBPs, de las cuales las PBPs 1, 2 y 3 son esenciales. La PBP de baja afinidad denominada PBP2a o PBP2', de 78 kDa, está codificada por el gen cromosómico *mecA*. La expresión fenotípica de la resistencia mediada por el gen *mecA* es compleja y se afecta por diferentes factores como la temperatura, el pH, la osmolaridad, la presencia de secuencias cromosómicas reguladoras y de otros genes cromosómicos no relacionados. Se pueden diferenciar dos tipos de cepas de SARM o de ECN resistentes a la meticilina, unas con resistencia homogénea y otras con resistencia heterogénea. En las cepas que presentan resistencia homogénea o de alto nivel a la oxacilina, la mayor parte de la población expresa la resistencia. Sin embargo, la expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina generalmente es heterogénea (CMI de oxacilina 1-16 mg/L). Las cepas con expresión heterogénea se caracterizan porque sólo una pequeña proporción de la población ($\leq 0,1\%$) sobrevive con concentraciones de oxacilina superiores a 10 mg/L, mientras que la mayor parte de la población no es viable con bajas concentraciones del antimicrobiano (1-5 mg/L)."

SEMIC precisa que la resistencia a la oxacilina en los *Staphylococcus* implica resistencia al resto de los betalactámicos, tanto si presentan homorresistencia como heterorresistencia y no es necesaria ni recomendable la inclusión de ninguno de ellos en el antibiograma. Las cepas con heterorresistencia suelen mostrarse como sensibles a muchos betalactámicos cuando se realiza un antibiograma con discos y su interpretación como sensibles puede conducir a fracasos terapéuticos. Las cepas con resistencia homogénea a la oxacilina presentan alto nivel de resistencia cruzada a todos los betalactámicos incluyendo las penicilinas, las cefalosporinas, las carbapenemas y las monobactamas. (2011)

- **Cultivo:** "El cultivo es el proceso de proliferación de microorganismos al proporcionarles un entorno con condiciones apropiadas."(Brooks et al., 2017).

Es el tipo de examen requerido para definir la presencia o no de microorganismos en una muestra específica, en este estudio serán las muestras del líquido peritoneal depositados en frascos de hemocultivo (aerobios y anaerobios), bajo una técnica estéril y aséptica.

"La mayoría de los aislamientos clínicos presentan patrón de heterorresistencia bajo las condiciones rutinarias de cultivo. Sin embargo, las cepas heterogéneas pueden aparecer como homogéneas bajo ciertas condiciones, como el crecimiento en un medio hipertónico (suplementado con 2% de NaCl) o la incubación a 30°C. El fenotipo de resistencia a la meticilina en *Staphylococcus* se puede detectar en el laboratorio mediante la técnica de difusión con discos de oxacilina (1 µg) y/o cefoxitina (30 µg) o por dilución en caldo o en agar. Para ello se utiliza el medio de Mueller Hinton suplementado con 2% de NaCl en el caso de realizar los métodos de dilución y además ajustado con cationes en el caso de que se realice mediante el método de dilución en caldo. Se requiere un inóculo equivalente al 0,5 de la escala de McFarland y 24 horas completas de incubación en atmósfera aerobia a 35°C. La incubación a temperaturas superiores a 35°C puede no permitir la detección de la resistencia a la meticilina en los estafilococos. Una cepa de *S. aureus* se considera resistente a la oxacilina cuando el halo de inhibición de la oxacilina es ≤ 10 mm o cuando la CMI de oxacilina es ≥ 4 mg/L. En el caso de los ECN, una cepa se considera resistente a la oxacilina

cuando la CMI es $\geq 0,5$ mg/L, excepto en *S. lugdunensis* que se considera resistente si la CMI de oxacilina es ≥ 4 mg/L.” (SEMIC, 2011)

El reporte de los puntos de corte del cultivo del presente estudio no sé realizo por parte del investigador, pero se certifica que los laboratorios a cargo de RTS se rigen según los criterios vigentes del Instituto Americano de Estándares Clínicos y de Laboratorio, que son:

Tabla 3: Puntos de corte

	Contenido del disco	Categoría interpretativa y puntos de interrupción de diámetro de zona, Mm		Categoría interpretativa y punto de corte MIC, $\mu\text{g/mL}$	
		S	R	S	R
<i>S. aureus</i> y <i>S. lugdunensis</i> :	30 μg cefoxitin (surrogate test for oxacillin)	>22	≤ 21	≤ 2 (oxacilina) ≤ 4 (cefoxitin)	≥ 4 (oxacilina) ≥ 8 (cefoxitin)
<i>S. pseudintermedius</i> y <i>S. schleiferi</i>	1 μg oxacilina	≥ 18	≤ 17	≤ 0.25	≥ 0.5
CoNS excepto <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. pseudintermedius</i> , y <i>S. schleiferi</i>)	30 μg cefoxitin (surrogate test for oxacillin)	≥ 25	≤ 24	≤ 0.25 (oxacilina)	≥ 0.5 (oxacilina)

Nota. Recuperado de “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing”, de CLSI. 2018. Copyright 2018

Estrategias de búsqueda bibliográfica:

Con respecto a la búsqueda bibliográfica se plantea una seria de definiciones que serán también reconocidas como palabras claves, así como MeSH para la búsqueda de artículos.

Para la realización de este estudio se realiza una revisión de la literatura que permita conocer los casos de peritonitis por *Staphylococcus* resistente a oxacilina, en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Se descartan artículos repetidos y con periodo mayor de 20 años de publicación, después se realiza una evaluación de la calidad según el tipo de estudio mediante la Escala Newcastle-Otawa (NOS), la cual se anexa al final de este escrito.

Para la obtención de artículos se utilizan palabras claves, términos MeSH o Booleano para su correcta identificación, los cuales se enuncian en la tabla 4:

Tabla 4: Base de datos

Base de Datos	Palabras	N° Inicial	N° final
MEDLINE	((methicillin resistance[MeSH Terms]) AND (peritoneal dialyses[MeSH Terms])) AND (staphylococcus aureus[MeSH Terms])	12	5
Biblioteca virtual en Salud	(staphylococcus) AND (methicillin resistance) AND (peritoneal dialysis)	60	3
Scielo	(Staphylococcus) AND (Peritoneal dialysis)	11	4
EBSCO	peritoneal dialysis AND staphylococcus aureus AND methicillin res	20	2

En la tabla 5 se exponen los datos encontrados:

Tabla 5: Referencias bibliográficas

Titulo	Lugar Año	Resultados
MEDLINE		
In vitro evaluation of the activities of telavancin, cefazolin, and vancomycin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in peritoneal dialysate	USA 2007	Este estudio comparó la capacidad de la telavancina con la capacidad de cefazolina y vancomicina para eliminar estafilococos del líquido de diálisis peritoneal mediante el uso de un modelo estático in vitro para simular las condiciones de diálisis peritoneal. Resultados: telavancina exhibió una muerte estadísticamente significativamente mejor ($P < 0,05$) contra el <i>Staphylococcus aureus</i> metilino susceptible y resistente.
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members	Taiwán 2007	Las tasas de colonización por SARM fueron del 2,41% para pacientes de diálisis peritoneal y 2,36% para pacientes de hemodiálisis. Los cultivos clínicos de SARM presentaron el mismo tipo molecular que las cepas colonizadas de las personas, la colonización del SARM precedió a una infección clínica. Se observaron tasas de transporte nasal SARM significativamente más altas entre los miembros del personal de salud que de los familiares del paciente en diálisis ($P = 0,0024$). Las Enfermedades pulmonares (OR: 4.873, 95% IC: 1.668–14.235), ingreso reciente a un hospital (OR: 2.797, 95% CI: 1.291–6.059) y el uso reciente de antibióticos (OR: 2.319, IC del 95%: 1.053–5.104) se asociaron significativamente con el transporte SARM.
Determination of <i>Staphylococcus aureus</i> carriage in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and evaluation of the clonal relationship between carriage and clinical isolates	Turquía 2011	Los cultivos reportaron 8 (26,6%) aislados en HD, 9 (22,5%) DP, 4 (30,7%) del personal, y 8 (20%) de los controles. Todos los aislados eran susceptibles de metilina excepto uno de un paciente de hemodiálisis. Un historial de ingreso hospitalario en los últimos 6 meses y antecedentes de infección se asoció con un aumento de la tasa de transporte de la especie. Se establecieron un total de 23 genotipos para los 28 aislados, lo que demuestra una alta heterogeneidad clonal. Todos los aislados clínicos, excepto uno, estaban "indistinguibles/estrechamente relacionados" con sus mismos cultivos de transporte.
Routine use of mupirocin at the peritoneal catheter exit site and mupirocin resistance: still low after 7 years	Canadá 2004	16/147 pacientes (10,9%) transportaban <i>S. aureus</i> : de estos 13 (8,8%) tenía un cultivo positivo nasal/axilas; 2 (1,4%) tenían cultivo positivo tanto a nivel nasal/axila como en la salida del dispositivo; y solo 1(0.7%) tenía el cultivo positivo en la salida del dispositivo. En estos 16 portadores, encontramos cepas resistentes a la mupirocina (MuRSA) en 4 pacientes (25%) y SARM en 2 pacientes (12,5%).

		Entre los cuatro transportistas MuRSA, uno tenía tanto nasal / axila y orificio de salida positivo y 3 sólo tenían nasal/ axilae cultivo positivo. 1MuRSA también era resistente a la meticilina. Todas las cepas de MRSA eran sensibles a la vancomicina y la rifampicina.
Changes in the organisms of resistant peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis	Japón 2004	Los organismos de peritonitis resistente eran el SCN resistente a la meticilina (13%), las especies de Candida (21%), Pseudomonas aeruginosa (13%), Serratia (13%), Citrobacter (13%) y Corynebacterium (13%). En los últimos años, el SNC resistente a la meticilina ha llegado a ser el principal organismo de peritonitis resistente. La incidencia de peritonitis resistente está aumentando y que los organismos de peritonitis resistente están cambiando.
SCIELO		
Diez años del Registro Uruguayo de Peritonitis en Diálisis Peritoneal	Uruguay 2016	En 2009-2013: 14/54 <i>S. aureus</i> y 26/71 SCoN fueron meticilinoresistente, similar al período previo. En 145/467 (31%) episodios no se identificó germen. Se logró cura primaria en 71% de las peritonitis por grampositivos y en 45% por gramnegativos ($\chi^2 p < 0,05$). En 2013 se observó mayor incidencia de peritonitis en los centros en los que no se controló el estado de portador nasal.
Variaciones estacionales e influencia del clima en la aparición de la infección peritoneal	Madrid 2014	las tasas de infección peritoneal son semejantes en las cuatro estaciones del año, aunque en el caso de los gérmenes gramnegativos en primavera y verano se produce un aumento en su aparición.
A 15 year-review of peritoneal dialysis-related peritonitis: Microbiological trends and patterns of infection in a teaching hospital in Argentina	Argentina 2008	La sensibilidad a meticilina fue de 92,3% para <i>Staphylococcus aureus</i> y 33,3% para estafilococos coagulasa negativos; la vancomicina fue activa frente al 100% de los cocos gram-positivos. La evolución clínica de las peritonitis fue: 73 curas, 19 remociones de catéter y cuatro muertes relacionadas.
Incidencia de peritonitis por gérmenes resistentes a oxacilina-cefazolina en diálisis peritoneal	España 2005	No se observó resistencia a la teicoplanina en ninguno de los gérmenes gram positivos, ni a la ceftazidima en los gram negativos; sin embargo, un 50% de estafilococos fue resistente a la oxacilina y cefazolina. El porcentaje de curación fue superior al 90% no permitiendo distinguir características entre ellas. La alta tasa de curación de las peritonitis por gram positivos tratados con teicoplanina-ceftazidima se suman a los argumentos a favor de validar este tratamiento como elección en las peritonitis en diálisis peritoneal.
BVS		

Microbiology of peritoneal dialysis-related infection and factors of refractory peritoneal dialysis related peritonitis: A ten-year single-center study in Taiwan.	Taiwán 2019	Los organismos grampositivos fueron la principal causa de peritonitis relacionada con la DP, pero organismos gramnegativos, esp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , eran predominantes para la infección del sitio de salida y la infección del túnel. La resistencia a la meticilina se observó en 2 (13,3%) de 15 aislados de <i>S. aureus</i> . Las infecciones por <i>Staphylococcus</i> spp. y <i>Escherichia coli</i> se asociaron significativamente con peritonitis refractaria.
Microbiological Trends and Antimicrobial Resistance in Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis, 2005 to 2014.	2017	La resistencia a la meticilina estuvo presente en el 57% de <i>Staphylococcus epidermidis</i> y en el 20% de otros estafilococos coagulasa negativos. <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) resistente a la meticilina representó sólo el 11% de la peritonitis de <i>S. aureus</i> en comparación con el 2% en nuestro estudio anterior de PDRP de 1991 a 1998.
Peritonitis in recent years: clinical findings and predictors of treatment response of 170 episodes at a single Brazilian center.	Brasil 2012	La tasa global de peritonitis fue de 0,65 episodios/paciente-año. CoNS fueron las principales especies Grampositivas identificadas en 48 episodios. De ellos, el 56,3% eran resistentes a la meticilina. La resistencia a la oxacilina y la etiología NFGNB fueron fuertes predictores de la no resolución, mientras que la edad más avanzada era el único predictor de la muerte. Los protocolos antibióticos no influyeron en el resultado. La comparación con los resultados entre 1990-1995 mostró una menor tasa de peritonitis, una fuerte disminución en la proporción de episodios de <i>Staphylococcus aureus</i> , un aumento significativo en la frecuencia de CoNS resistente a la oxacilina.
EBSCO		
Effects of infectious complications on patients' survival in peritoneal dialysis.	Turquía 2013	No hubo diferencia estadísticamente significativa en comparación con los grupos en términos de edad, género, niveles educativos, historial de hemodiálisis. La especie más frecuente fue <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina y <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina en ambas condiciones, mientras que el 25% de la infección por el sitio de salida del catéter y el 25% de los ataques de peritonitis fueron negativos en el cultivo. Durante el período de seguimiento, 60 pacientes fueron trasladados a hemodiálisis, 58 pacientes murieron, 18 pacientes tuvieron trasplante renal con antecedentes de infección. La tasa de mortalidad se encontró más alta en pacientes con antecedentes de infección (rango largo: 0.030).

<p>Pathogens of peritoneal dialysis peritonitis: Trends from a single-center experience over 15 years.</p>	<p>Corea 2020</p>	<p>Entre 643 pacientes con DP, 252 pacientes experimentaron uno o más episodios de peritonitis por DP (total 308 episodios) durante la mediana de seguimiento de 66 meses. En ambos períodos, las bacterias grampositivas fueron los patógenos dominantes (22,2% frente a 53,8%, $P < 0,01$). No hubo aumento en la prevalencia de patógenos resistentes como <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE) resistente a la meticilina, <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) y <i>Escherichia coli</i> productora de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) entre los períodos A y B. La función renal residual preservada se asoció con un menor riesgo de peritonitis por DP (relación de probabilidades, 0,53; intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,88; $P < 0,01$).</p> <p>Los organismos Grampositivos seguían siendo dominantes, siendo <i>S. epidermidis</i> el patógeno más común.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología

Se realiza un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes en diálisis peritoneal que presentan peritonitis por *Staphylococcus* spp., con una variable dependiente dicotómica. La muestra se clasifica en los siguientes grupos:

- **Caso:** se define como aquel paciente en diálisis peritoneal que durante el periodo de estudio presenta peritonitis por *Staphylococcus* spp. resistente a meticilina.

Para esta investigación se definió como resistente a meticilina todo aquel con reporte en el cultivo de líquido peritoneal resistencia a oxacilina.

- **Control:** Se define como aquel paciente en diálisis peritoneal que presente peritonitis por *Staphylococcus* spp. Sensible a la meticilina.

Población de estudio

La población del presente estudio es todo aquel paciente que presenta peritonitis asociada a *Staphylococcus* spp., que se encuentre en terapia de reemplazo renal mediante diálisis peritoneal con RTS en Colombia.

Tamaño de la muestra

Al ser un estudio de regresión logística de predicción, se calcula el tamaño de la muestra según lo encontrado en la literatura, donde se identifica una probabilidad tomada del artículo de Nieto et al (2014), quien refiere una exposición del grupo control del 20.8% y un OR promedio de 1.9, dando un valor de **196** casos, así mismo se deja una relación de 1:1 entre caso y control, dando un requerimiento mínimo de **392** pacientes. Este tamaño de muestra se calculó con un nivel de potencia de 80% y una significancia estadística del 95%.

Muestra

Es un muestreo por conveniencia, en el cual se recoge la totalidad de pacientes en diálisis peritoneal registrados en la base datos de RTS entre el 1° de enero de 2017 hasta el 30 de mayo del 2019. A partir de esta cohorte, se realiza un filtro de los datos y se conservan solo aquellos que cumplan los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión del estudio.

- Criterios de inclusión:
 - Paciente con enfermedad renal crónica que se encuentra en diálisis peritoneal con presencia de peritonitis entre el periodo 1° de enero de 2017 hasta el 30 de mayo del 2019.
 - Reporte de cultivo de líquido peritoneal por *Staphylococcus* spp.
 - Paciente mayor de 18 años.
- Criterios de no inclusión

- Peritonitis con un tiempo menor de 2 semanas a la inserción del catéter peritoneal: con el fin de excluir los casos por infección asociadas al cuidado de la salud.
- Evento repetido en la misma cohorte: solo se tendrá en cuenta el primer evento durante el periodo de estudio.
- Criterios de exclusión:
 - Periodo de seguimiento menor de 3 meses.

Hipótesis

Para el planteamiento de hipótesis, se realiza la expresión de las siguientes:

- Biológica: Existen factores asociados a la presencia de gérmenes resistentes a la metilina en los episodios de peritonitis en el paciente con diálisis peritoneal
- Estadística:
 - Ho:
 - No existen factores predictivos en las infecciones metilinoresistentes en pacientes en diálisis peritoneal. ($p>0.05$).
 - No es un factor independiente (covariable) no es un factor predictivo.
 - Ha:
 - Es un factor de predictivo de metilino resistencia ($p<0.05$)

5. CONSIDERACIONES ETICAS

Para la realización de este estudio de tipo retrospectivo se realizará recolección de información mediante bases de historias clínicas de RTS, esto teniendo en cuenta la resolución 1995 de 1999 del Ministerio de salud, sobre el manejo de historia clínica reconociendo, que es información personal y se utilizará dicha información solo con finalidad investigativa respetando la confidencialidad del paciente. Teniendo en cuenta una previa aceptación por parte del comité de ética de ambas instituciones de estudio (RTS y UNAL), las cuales se dejan en el anexo de este escrito.

Y según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud, que expresan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, clasifica la investigación por categorías: Investigación sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo, por parte este estudio se trata de una investigación sin riesgo, y de acuerdo con el párrafo primero del artículo 16, puede eximir al investigador. Se debe establecer si existe un consentimiento informado de los pacientes sometidos a diálisis para usar sus datos en procesos de investigación y si no existe esta autorización pre firmada, solicitar al comité la dispensa del consentimiento individual a partir de las consideraciones de riesgo menor al mínimo, dado que puede encontrarse información sensible que vulnere en alguna forma no solo la confidencialidad y el buen nombre, de pacientes e instituciones.

Sin olvidar las recomendaciones de la Declaración de Helsinki – principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (2013) de la Asociación Médica Mundial que enuncian principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Se deja en anexos las cartas de aprobación por parte de la Universidad Nacional de Colombia y Baxter (RTS), para la realización del presente estudio.

6. ANÁLISIS

Para este estudio se realiza un análisis descriptivo que incluye las variables continuas, el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables categóricas se utilizan frecuencias absolutas y porcentajes. Así como un análisis bivariado para la búsqueda de variables relacionadas a multirresistencia en peritonitis, y se identificaron las posibles variables predictivas por medio χ^2 (chi cuadrado) para variables categóricas.

Adicionalmente, se realizó un modelo analítico de regresión logística, en el cual se definirá la predicción o no de la variable dependiente (*Staphylococcus* spp. meticilinoresistente) con variables independientes, y se explora la posibilidad de interacción o de confusión entre dichas variables.

DISEÑO ESTADÍSTICO

- Regresión logística

Ferre M. (2019) describe que la regresión logística es el conjunto de modelos estadísticos utilizados cuando se desea conocer la relación entre una variable dependiente cualitativa dicotómica (regresión logística binaria o binomial) o con más de dos categorías (regresión logística multinomial).

Una o más variables explicativas independientes, llamadas covariables, ya sean cualitativas o cuantitativas. Las covariables cualitativas deben ser dicotómicas, tomando valor 0 para su ausencia y 1 para su presencia.

El propósito de este análisis es predecir la probabilidad de que un evento ocurra para una persona dada. Así mismo determinar qué variables generan impacto llegando a aumentar o disminuir la probabilidad de que a alguien le suceda el evento en cuestión. Para realizar el análisis nos basamos en las características que presentan los sujetos a los que, efectivamente, les ocurren o no estos sucesos, como en este estudio, solo se estudió en población con infección por *Staphylococcus* spp.

Los modelos de regresión logística tienen tres finalidades:

- Cuantificar la importancia de la relación existente entre cada una de las covariables y la variable dependiente.
- Clarificar la existencia de interacción y confusión entre covariables respecto a la variable dependiente (es decir, los odds ratio para cada covariable).
- Clasificar individuos dentro de las categorías (presente/ausente) de la variable dependiente.

Todo este proceso de análisis se realiza mediante programa estadístico.

7. MEDICIÓN

Variables y Formato de reporte de casos (CFR)

Para este estudio se realizará recolección de datos según los siguientes grupos relevantes encontrado en bibliografía: Datos personales (Tabla 6), datos patológicos del paciente (Tabla 7) y por último datos con respecto al procedimiento de diálisis (Tabla 8). Aunque cabe aclarar que este tipo de características puede variar según la literatura, así como el consenso de expertos (infectología), por lo cual solo se hará la enunciación de ellos con su respectiva descripción.

Tabla 6: Datos Personales

Variable	Definición	Resultado	Tipo de dato	Codificación	Codificación final
Sexo	Identidad sexual identificada en la base de datos del paciente.	%: resultado del # de hombres o mujeres / número de grupo	Cualitativa / nominal / Dicótoma	0 = M 1 = F	0 = Masculino 1 = Femenino
Edad	Número de años cumplidos.	Media / mediana, según su normalidad, así como sus rangos de valores.	Cuantitativa / de razón / Continua	Años	Vejez: 0: <64 años 1: >64 años
EPS	Se realizará una descripción categórica según tipo de vinculación en salud	%: Total de cada categoría/ población total.	Cualitativa / nominal	0: Subsidiado, 1: contributivo, 2: Vinculado, 3: Especial	Afiliación: 0: subsidiado 1: Contributivo, especial y excepción.

Tabla 7: Patología

Variable	Definición	Resultado	Tipo de dato	Codificación	Codificación final
Causa de ERC	Patología que presenta el paciente a nivel crónico (>6 meses).	%: Número total de cada patología / población total	Cualitativa / nominal	0: DM, 1: HTA, 2: GMN, 3: Riñón poliquístico obstructivo, 4: Otros, 5: No conocido	Causa de ERC: 0: otras causas 1: HTA 2: DM.
Antecedente de DM	Paciente presenta enfermedad de diabetes mellitus		Cualitativa / nominal / Dicótoma	0: No 1: Si	0: No 1: si
Antecedente de HTA	Paciente presenta enfermedad de Hipertensión arterial		Cualitativa / nominal / Dicótoma	0: No 1: Si	0: No 1: Si

IMC	Estado nutricional del paciente. Desnutrición, delgadez, normal, sobrepeso, obesidad.	%. Número total de cada categoría/ población total.	Cualitativa / ordinal	0: Desnutrición, 1: delgadez, 2: normal, 3: sobrepeso, 4: obesidad.	Sobrepeso: 0: IMC <25 1: IMC ≥ 25.
Nivel de albumina	Nivel de albumina del paciente con periodo más cercano al evento de la peritonitis.	%. Total de cada religión/ población total.	Cuantitativa / de razón / Continua	gr/dL	Alb: 0 ≥ 3.5 1 < 3.5 (hipoalbuminemia).

Tabla 8: Información de diálisis.

Variable	Definición	Resultado	Tipo de dato	Codificación	Codificación final
Eventos de peritonitis	Número de eventos (peritonitis) que ha presentado el paciente durante su terapia de diálisis hasta el tiempo de estudio.	Media / mediana, según su normalidad.	Cuantitativa / de razón / Continua	Numérica	Antecedente de peritonitis: 0: No 1: Presento episodios previos.
Tiempo de diálisis	Tiempo desde la primera diálisis peritoneal hasta episodio de peritonitis registrado en el estudio.	Media / mediana, según su normalidad.	Cuantitativa / de razón / Continua	Numérica	Numérica reportada en días.
Tipo de diálisis	Se clasificará según tipo de diálisis peritoneal reconocidas como: manual o automatizada.	%. Total según diálisis / población total.	Cualitativa / nominal	0: manual 1: automatizada.	0: Manual 1: Automatizada.
A/B previo	Uso de antibiótico en los últimos 3 meses previos del paciente.	Si/No	Cualitativa / nominal / Dicótoma	0: No 1: si	0: No 1: si

Germen	Reporte de <i>Staphylococcus</i> en cultivo de líquido peritoneal.		Cualitativo/ nominal		Reporte de <i>S. aureus</i>: 0: No 1: si
---------------	--------------------------------------------------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------------------------------------

Posterior de la obtención de la información, se realiza una segunda transformación de los valores de las variables nominales y continuas, este para realizar la aplicación del método estadístico (regresión logística), y se codifican los valores de las variables de estudio en 0 y 1, con las siguientes indicaciones:

Variables:

- **Edad:** Es una variable continua y simétrica, por la nula significancia estadística se realiza una transformación y se deja como variable dicotómica, dando el siguiente resultado:
 - **Vejez:** categórica: 0 es menor a 64 años, 1 es mayor de 64 años
- **Régimen SGSS:** Al ser una variable nominal, con los siguientes datos 1: contributivo, 2: subsidiado, 3: Especial, 4: Excepción, por la baja proporción de los dos últimos grupos se convierten en una variable dicotómica de la siguiente manera:
 - **Afiliación:** Categórica: 0 si es subsidiado, 1 si es contributivo, especial y excepción.
- **Causa ERC:** Es una variable nominal con los siguientes grupos 1: Hipertensión, 2: Diabetes, 3: Glomerular/Autoinmune, 4: Enfermedad Poliquística, 5: Desconocida, 6: Otras. Por la baja proporción de los tres últimos grupos se dejarán las siguientes variables:
 - **Causa de ERC:** Nominal, 0: otras causas, 1: HTA, 2: DM.
- **IMC:** Es una variable continua de característica asimétrica. Al no presentar significancia en el modelo se realiza una transformación de datos y se deja como variable dicotómica:
 - **Sobrepeso:** Categórica, 0: IMC menor de 25, 1: IMC mayor o igual a 25.
- **Albumina:** Es una variable continua simétrica. Al no presentar significancia en el modelo se realiza una transformación de datos y se deja como variable dicotómica:
 - **Alb:** dicotómica, donde 0 es un nivel de albumina mayor o igual a 3.5, y 1 es menor a 3.5 (hipoalbuminemia). Se define el valor de 3,5 según lo encontrado en la literatura como valor mínimo en el rango de normalidad de la albumina en sangre para los pacientes en diálisis peritoneal.
- **#peritonitis:** Es una variable ordinal de característica asimétrica. Al no presentar significancia en el modelo se realiza una transformación de datos y se deja como variable dicotómica:
 - **Antecedente de peritonitis:** dicotómico, donde 0 es que no presenta peritonitis previas, y 1 es que presenta si presenta episodios previos al estudio.
- **Germen:** Con un total de 16 especies es una variable cualitativa de tipo nominal. Al presentar una gran cantidad de subvariables con proporciones pequeñas, se reagruparán de la siguiente manera:
 - **Aureus:** 0: no, 1: sí. Definido como la presencia de *S. aureus* o no. Esto debido a la finalidad del estudio, que es el uso adecuado de vancomicina por parte del personal médico.

8. RESULTADOS

Descripción de la muestra

A nivel nacional durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2017 hasta el 30 de mayo del 2019, se obtuvo un total de 459 casos de peritonitis de los cuales se descartan:

- 81 casos repetidos.
- 2 por no contar con información sobre la presencia o no de resistencia a oxacilina.
- 2 casos por presentar reporte de germen ajeno a la investigación (No *Staphylococcus* spp.).

Dando una muestra final de **374 casos** para este estudio, de los cuales 208 son sensibles a la meticilina (55,6%) y 166 casos son resistentes (44.4%).

En las características demográficas se encuentra que los episodios de peritonitis por *Staphylococcus Spp* presenta una media de 57 años con una desviación estándar de 16 años. Con respecto a la variable Sexo se observa que más de la mitad son del sexo masculino con un 59.9% , el restante de los datos se identificó como femenino (40.1%).

Por último, la variable régimen de seguridad, se clasifica entre contributivo y subsidiado de los cuales el 73% de los pacientes eran del régimen contributivo y solo el 27% eran del régimen subsidiado; de dicha variable se encuentra que el 44.38% reporta resistente a la oxacilina. (Tabla 9)

Tabla 9: Características personales

VARIABLE	SENSIBLE (n: 208)	RESISTENTE (n: 166)	Valor P
Edad Asimetría: -0,3 Curtosis: 2,5	57,6 [SD:16,23]	57,5 [SD:16,7]	0,5
<64 años	131 (35,03%)	99 (26,5%)	
Sexo			0,47
Femenino	80 (21,4%)	70 (18,7%)	
Masculino	128 (34,2%)	96 (25,7%)	
Régimen de SGSS			0,003
Contributivo – Especial – Excepción	165 (44,12 %)	109 (29,14%)	
Subsidiado	43 (11,5%)	57 (15,24%)	

Con respecto a las características patológicas, la principal causa de la ERC es la diabetes mellitus (38%), y 55.6% presentan reporte de cultivo sensible a meticilina. El Índice de masa corporal se describió en 2 tipos: valor continuo con una mediana de 24,68 y un rango intercuartílico 22-28; y como variable dicotomía en paciente en normo peso o no, con punto de corte el IMC en 25, el cual identifica que el 52% de los casos se encuentran en normo peso; de dicha clasificación el 44% reportaron cultivo resistente a oxacilina, aunque esta

variable no presenta significancia estadística. Con respecto a la variable Albumina, se encuentra que solo 44% reporto meticilino resistencia en su cultivo, aunque tienen una distribución equitativa con respecto a su nivel en sangre (50- 50%). (Tabla 10)

Tabla 10: Características patológicas

VARIABLE	SENSIBLE (n: 208)	RESISTENTE (n: 166)	Valor P
Causa de ERC			0.41
Otros: Glomerular / autoinmune, Enfermedad Poliquística / Desconocida/ Otros	59 (15,8%)	47 (12,6%)	
Hipertensión arterial	76 (20,3%)	51 (13,6%)	
Diabetes	73 (19,5%)	68 (18,2%)	
DM			0.53
No	117 (31%)	88 (23%)	
Si	91 (24%)	78 (21%)	0.17
IMC Asimetría: 19 Curtosis: 371	25 [22 -27.9]	24.4 [22 -28.4]	
<25	102 (27%)	93 (25%)	
>25	106 (28%)	73 (19%)	
Albumina Asimetría: -0.5 Curtosis: 3.5	3.4 [0,56]	3.38 [0,65]	0.46
<3.5	107 (29%)	79 (21%)	
>3.5	101 (27%)	87 (23%)	

IMC: Índice de masa corporal. DM: Diabetes Mellitus. ERC: Enfermedad renal crónica.

Con respecto a la terapia dialítica, se encontró que la diálisis peritoneal automatizada (APD) es la más empleada con 66% del total de la muestra. Con respecto a la presencia de antecedente de peritonitis, 23% de los pacientes habían presentado uno o más casos previos al estudio. No obstante, es importante resaltar que en la muestra total 44% fue infección por un germen resistente a oxacilina.

Por último, se identificó que el manejo antimicrobiano de manera profiláctica es frecuentemente prescrito, pues presentan 335 casos (89%) de la muestra total, de los cuales 151 casos (44%) registraron peritonitis por germen resistente a oxacilina (p:0.43). (Tabla 11)

Tabla 11: Características dialíticas

VARIABLE	SENSIBLE (n: 208)	RESISTENTE (n: 166)	Valor P
Modalidad de diálisis			0.8
APD (0)	140 (37%)	110 (29%)	
CAPD	68 (18%)	56 (15%)	

Antecedente de peritonitis			0.06
No	145 (39%)	130 (34%)	
Si	63 (17%)	36 (10%)	
Uso de AB			0.43
No	24 (6%)	15 (4%)	
Si	184 (49%)	151 (40%)	
Tiempo de diálisis Asimetría: 1.3 Curtosis: 4.8			0.1
	966 días [SD:932]	829 días [SD:773]	

*APD: diálisis peritoneal automatizada, CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Con respecto a las especies encontradas, en total fueron 16 identificadas: *aureus*, *auricularis*, *capitis*, *cohnii*, *epidermidis*, *haemolyticus*, *hominis*, *intermedius*, *lentus*, *lugdunensis*, *pasteuri*, *saprophyticus*, *sciuri*, *simulans*, *warneri* y *xylosus*. (Tabla 12)

Tabla 12: Especies de *Staphylococcus* spp.

		Resistente		Total	%
		No	Si		
<i>Staphylococcus</i>	<i>Aureus</i>	63	30	93	24.87
<i>Staphylococcus</i>	<i>auricularis</i>	1	1	2	0.53
<i>Staphylococcus</i>	<i>capitis</i>	2	0	2	0.53
<i>Staphylococcus</i>	<i>cohnii</i>	3	0	3	0.80
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	81	99	180	48.13
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	3	15	18	4.81
<i>Staphylococcus</i>	<i>hominis</i>	6	6	12	3.21
<i>Staphylococcus</i>	<i>intermedius</i>	0	1	1	0.27
<i>Staphylococcus</i>	<i>lentus</i>	1	1	2	0.53
<i>Staphylococcus</i>	<i>lugdunensis</i>	2	1	3	0.80
<i>Staphylococcus</i>	<i>pasteuri</i>	1	0	1	0.27
<i>Staphylococcus</i>	<i>saprophyticus</i>	5	1	6	1.60
<i>Staphylococcus</i>	<i>sciuri</i>	0	2	2	0.53
<i>Staphylococcus</i>	<i>simulans</i>	2	0	2	0.53
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	38	8	46	12.30
<i>Staphylococcus</i>	<i>xylosus</i>	0	1	1	0.27
		208	166	374	

48% de los pacientes presento peritonitis asociada a *Staphylococcus epidermidis* de los cuales 55% (99 pacientes) eran meticilinoresistentes, seguido del *Staphylococcus aureus* (25%) de los cuales 32,3% (30 pacientes) reportaron meticilinoresistentes. (Tabla 13)

Para la realización del modelo, se define si hay infección por *Staphylococcus aureus* o no, esto debido a que la finalidad del estudio es verificar la presencia de meticilino resistencia en esta especie, y con ello promover el uso adecuado de la terapia antimicrobiana en el paciente.

Tabla 13: Cultivo peritoneal de *S. aureus*

Especie	Meticilinosensibles	Meticilinoresistente	Total
Otros <i>Staphylococcus</i> spp.	145 (39%)	136 (36%)	281 (75%)
<i>S. aureus</i>	63 (17%)	30 (8%)	93 (25%)
	208	166	374

Demostrando una variable con alta asociación por una p significativa (0,007).

Análisis Estadístico

Para la realización de este estudio se realiza un modelo logístico de predicción, donde se busca realizar el análisis entre una variable dependiente y covariables independientes, dichas variables se evaluaron con una p significativa <0.2 para ingresarlas al modelo, así como consenso con experto clínico en infectología para definir variables de interés clínico.

Pasos de análisis:

1. Análisis bivariado con variable dependiente (Resistencia a Oxacilina) y covariables
 - a. **Uso de antibiótico (AB):** variable con OR 1.3 [0.6 – 2.5] pero no es una variable estadística significativa p=0.43.

$$\begin{array}{rcl}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} & = & 374 \\
 \text{LR chi2(1)} & = & 0.63 \\
 \text{Log likelihood} & = & -256.56115
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{rcl}
 \text{Prob} > \text{chi2} & = & 0.4291 \\
 \text{Pseudo R2} & = & 0.0012
 \end{array}$$

Tabla 14: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Uso de Antibiótico

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Uso de AB: Si	1.313	0.455	0.78	0.432	0.665	2.591
_cons	0.625	0.205	-1.43	0.153	0.327	1.191

- b. **Sexo:** variable con OR 0.85 [0.56 – 1.3] con una p=0.47. Y modelo no es significativo.

$$\begin{array}{rcl}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} & = & 374 \\
 \text{LR chi2(1)} & = & 0.53 \\
 \text{Log likelihood} & = & -256.60991
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{rcl}
 \text{Prob} > \text{chi2} & = & 0.4676 \\
 \text{Pseudo R2} & = & 0.0010
 \end{array}$$

Tabla 15: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Sexo

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Sexo: Hombre	0.857	.181	-0.73	0.467	0.565	1.299
_cons	0.875	.143	-0.82	0.415	0.634	1.205

- c. **Edad:** variable con OR 0.9 [0.98 – 1.01] pero no es una variable estadística significativa $p=0.95$. Y modelo no significativo.

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(1)} &= 0.00 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.9501 \\ \text{Log likelihood} &= -256.87182 & \text{Pseudo R2} &= 0.0000 \end{aligned}$$

Tabla 16: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y Edad

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Edad	0.999	0.006	-0.06	0.950	0.987	1.012
_cons	0.816	0.314	-0.53	0.598	0.384	1.734

- d. **Vejez:** variable con OR 1.15 [0.75 – 1.75] pero no es una variable estadística significativa $p=0.509$. Y el modelo no es significativo.

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(1)} &= 0.44 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.5095 \\ \text{Log likelihood} &= -256.65622 & \text{Pseudo R2} &= 0.0008 \end{aligned}$$

Tabla 17: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y edad mayor a 65 años.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% IC]	
Vejez: Mayor de 64 años	1.151	0.246	0.66	0.509	0.757	1.750
_cons	0.755	0.101	-2.10	0.035	0.582	0.981

- e. **Tipo de afiliación:** variable con OR 0.49 [0.31 – 0.71] siendo una variable estadística significativa $p=0.035$. Y modelo significativo ($p<0,05$).

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(1)} &= 8.77 & \text{Prob} > \text{chi2} &= \mathbf{0.0031} \\ \text{Log likelihood} &= -252.49067 & \text{Pseudo R2} &= 0.0171 \end{aligned}$$

Tabla 18: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y tipo de afiliación.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Contributivo	0.498	0.118	-2.94	0.003	0.313	0.792
_cons	1.326	0.268	1.40	0.163	0.892	1.969

- f. **Causa de ERC:** Al ser una variable Dummy, se encuentra un OR 0.84 [0.49 – 1.42] pasar de otras causas de ERC a HTA, y pasar de otras causas de ERC a DM un OR 1.16 [0.70 – 1.9] aunque ninguna es estadísticamente significativa ($p=0.5$). Y el modelo es no significativo ($p>0,05$).

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(2)} &= 1.77 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.4136 \\ \text{Log likelihood} &= -255.9909 & \text{Pseudo R2} &= 0.0034 \end{aligned}$$

Tabla 19: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y causa de ERC.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
HTA	0.842	0.224	-0.64	0.520	0.499	1.420
DM	1.169	0.302	0.61	0.544	0.705	1.939
_cons	0.797	0.156	-1.16	0.245	0.543	1.168

- g. **Antecedente de DM:** variable con OR 1.13 [0.75 – 1.7] pero no es una variable estadística significativa $p=0.53$. Y el modelo no es significativo ($p>0.05$).

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(1)} &= 0.39 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.5319 \\ \text{Log likelihood} &= -256.67843 & \text{Pseudo R2} &= 0.0008 \end{aligned}$$

Tabla 20: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM).

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Dx DM: Si	1.139	0.238	0.63	0.532	0.756	1.717
_cons	0.752	0.106	-2.02	0.044	0.570	0.992

- h. **IMC:** variable con OR 0.99 [0.98 – 1] pero no es una variable estadística significativa $p=0.75$. Y el modelo no es significativo ($p>0.05$).

$$\begin{aligned} \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\ \text{LR chi2(1)} &= 0.00 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.9475 \end{aligned}$$

Log likelihood = -256.87161 Pseudo R2 = 0.0000

Tabla 21: Regresión logística: Resistencia Oxacilina e índice de masa corporal (IMC).

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
IMC	1.002	0.024	0.07	0.948	0.956	1.049
_cons	0.767	0.469	-0.43	0.664	0.231	2.542

- i. **Normopeso o sobrepeso:** variable con OR 0.75 [0.5 – 1.13] pero no es una variable estadística significativa $p=0.17$. Y el modelo no es significativo ($p>0.05$).

N° de observados = 374
 LR chi2(1) = 1.81 Prob > chi2 = 0.1788
 Log likelihood = -255.96991 Pseudo R2 = 0.0035

Tabla 22: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de sobrepeso.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Sobrepeso: Si	0.755	0.158	-1.34	0.179	0.501	1.138
_cons	0.912	0.131	-0.64	0.519	0.688	1.210

- j. **Nivel del albumina:** variable con OR 0.88 [0.63 – 1.2] pero no es una variable estadística significativa $p=0.48$. Y el modelo no es significativo ($p>0.05$).

N° de observados = 374
 LR chi2(1) = 0.48 Prob > chi2 = 0.4869
 Log likelihood = -256.63204 Pseudo R2 = 0.0009

Tabla 23: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y nivel de albumina.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Albumina	0.886	0.153	-0.70	0.487	0.631	1.245
_cons	1.203	0.720	0.31	0.758	0.372	3.89

- k. **Normo o hipoalbuminemia:** variable con OR 1.16 [0.77 – 1.7] pero no es una variable estadística significativa $p=0.45$. Y el modelo no es significativo ($p>0.05$).

Tabla 24: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de Hipoalbuminemia.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% Conf.]	Interval]
Hipoalbuminemia: Si	1.167	0.243	0.74	0.459	0.775	1.755
_cons	0.738	0.109	-2.05	0.041	0.552	0.987

- l. Número de peritonitis previa:** Al ser una variable dummy, se deja como valor inicial 0 eventos previos de peritonitis. El modelo no es significativo ($p>0.05$).

$$\begin{aligned}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\
 \text{LR chi2(5)} &= 4.99 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.4173 \\
 \text{Log likelihood} &= -254.37947 & \text{Pseudo R2} &= 0.0097
 \end{aligned}$$

Tabla 25: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y peritonitis previas.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
1	0.663	0.196	-1.39	0.164	0.372	1.182
2	0.627	0.272	-1.07	0.283	0.268	1.468
3	0.836	0.646	-0.23	0.817	0.184	3.807
4	0.223	0.245	-1.36	0.173	0.026	1.934
5	1.115	1.583	0.08	0.939	0.069	1.801
_cons	.896	0.108	-0.90	0.366	0.707	1.136

- m. Antecedente de peritonitis:** variable dicotómica con OR 0.63 [0.39 – 1.02] con un $p=0.062$. El modelo no es significativo ($p>0.05$).

$$\begin{aligned}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\
 \text{LR chi2(1)} &= 3.55 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.0596 \\
 \text{Log likelihood} &= -255.09888 & \text{Pseudo R2} &= 0.0069
 \end{aligned}$$

Tabla 26: Regresión logística: Resistencia Oxacilina y presencia de peritonitis previas.

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	[95% IC]	
Ant. Peritonitis: Si	0.637	0.154	-1.87	0.062	0.397	1.022
_cons	0.896	0.108	-0.90	0.366	0.707	1.136

- n. Tiempo de diálisis hasta la infección:** variable continua con OR 0.99 [0.99 – 1] con un $p=0.13$. El modelo no es significativo ($p>0.05$).

Al ser una modelo de predicción se valorarán todas las covariables que puedan presentar interacción entre ellas, como son:

- Uso de Antibiótico previo x Antecedente de peritonitis
- Edad x peso
- DM + sobrepeso

Lo anterior se define bajo consenso de expertos, así como resultados encontrado en la literatura.

3. Definir variables del modelo inicial

Se recuerda que es un modelo de asociación con la variable dependiente resistencia a oxacilina. Según el anterior paso se utilizarán las siguientes variables, ya sea por:

- Significancia estadística:
 - Germen causal: presencia o no de *S. aureus*
 - Afiliación
- significancia clínica
 - Sexo
 - Niveles de albumina
 - Sobrepeso
 - Antecedente de peritonitis
 - Tiempo de diálisis
 - Uso de antibiótico previo
- Posibles variables de interacción:
 - Uso de Antibiótico previo x Antecedente de peritonitis
 - Edad x peso
 - DM x sobrepeso

N° de observados	=	374		
LR chi2(11)	=	27.02	Prob > chi2	= 0.0046
Log likelihood	=	-243.36297	Pseudo R2	= 0.0526

Tabla 30. Modelo Inicial

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4678381	.1236175	-2.87	0.004	.2787285	.7852531
Afiliación	.5010819	.1258833	-2.75	0.006	.3062439	.8198796
Sexo	.9809591	.2249142	-0.08	0.933	.6258748	1.537497
Albumina	.9575134	.1808647	-0.23	0.818	.6612435	1.386527
Sobrepeso	1.079761	.838338	0.10	0.921	.2357465	4.945494
Ant. Peritonitis	.9435269	.7745869	-0.07	0.944	.1887825	4.715707

LR chi2(7) = 23.85 Prob > chi2 = **0.0012**
 Log likelihood = -244.94877 Pseudo R2 = 0.0464

Tabla 32. Eliminación variable sexo

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4810387	.1255862	-2.80	0.005	.2883728	.8024273
Afiliación	.506451	.124168	-2.77	0.006	.3132175	.8188962
Albumina	.9112546	.1636377	-0.52	0.605	.6408937	1.295667
Sobrepeso	.7279347	.1588629	-1.46	0.146	.4746003	1.116495
Ant. Peritonitis	.7300502	.1845696	-1.24	0.213	.444789	1.198261
Tiempo Diálisis	1.000.587	.0004902	1.20	0.231	.999627	1.001548
Uso de AB	1.449.053	.5359764	1.00	0.316	.7018453	2.991762
_cons	7.75e-06	.0000805	-1.13	0.257	1.13e-14	5.321989

A continuación, se retira la variable Albumina, no se observa afectación en las covariables residuales por lo cual la retiramos del modelo y descartamos así misma confusión.

N° de observados = 374
 LR chi2(6) = 23.58 Prob > chi2 = **0.0006**
 Log likelihood = -245.08288 Pseudo R2 = 0.0459

Tabla 33 Eliminación variable albumina

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4813166	.1256076	-2.80	0.005	.2885995	.8027237
Afiliación	.5055623	.1239331	-2.78	0.005	.3126884	.8174055
Sobrepeso	.7197868	.1562745	-1.51	0.130	.4703246	1.101565
Ant. Peritonitis	.7288836	.1842937	-1.25	0.211	.4440554	1.196408
Tiempo Diálisis	1.000.599	.0004896	1.22	0.221	.9996394	1.001559
Uso de AB	1.427.972	.5265277	0.97	0.334	.6932044	2.941563
_cons	4.53e-06	.0000468	-1.19	0.234	7.31e-15	2.802807

Se retira la variable UsoAB, se observa que el OR no presente afectación mayor del 10% en las covariables residuales por lo cual la retiramos del modelo y se descarta como variable confusión.

N° de observados = 374
 LR chi2(5) = 22.63 Prob > chi2 = 0.0004

Log likelihood = -245.55796 Pseudo R2 = 0.0441

Tabla 34 Eliminación variable UsoAB

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4798357	.1249306	-2.82	0.005	.2880532	.7993048
Afiliación	.5214248	.1264319	-2.69	0.007	.3241885	.8386598
Sobrepeso	.7254109	.1571877	-1.48	0.138	.4743939	1.109249
Ant. Peritonitis	.7358138	.1855286	-1.22	0.224	.4488956	12.0612
Tiempo Diálisis	100.067	.0004836	1.38	0.166	.9997221	1.001618
_cons	1.35e-06	.0000139	-1.32	0.187	2.60e-15	7.046617

Se retira la variable Antecedente de peritonitis, se observa que el OR no presente afectación mayor al 10% en las covariables residuales por lo cual la retiramos del modelo y descartamos así misma confusión.

N° de observados = 374
 LR chi2(4) = 21.14 Prob > chi2 = 0.0003
 Log likelihood = -246.3046 Pseudo R2 = 0.0411

Tabla 35 Eliminación variable Antecedente peritonitis

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4689152	.1215947	-2.92	0.003	.2820777	.7795068
Afiliación	.5098355	.123098	-2.79	0.005	.3176219	.81837
Sobrepeso	.7312236	.158005	-1.45	0.147	.4787624	1.116813
Tiempo Diálisis	1.000.775	.0004752	1.63	0.103	.9998442	1.001707
_cons	1.36e-07	1.37e-06	-1.57	0.116	3.79e-16	4.904089

Se retira la variable sobrepeso, se observa que el OR no presente afectación en las covariables residuales por lo cual se descarta del modelo, y negamos presencia de confusión en este variable.

N° de observados = 374
 LR chi2(3) = 19.03 Prob > chi2 = 0.0003
 Log likelihood = -247.35844 Pseudo R2 = 0.0370

Tabla 36 Eliminación variable *sobrepeso*

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	Z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.4856525	.1248335	-2.81	0.005	.2934474	.8037498
Afiliación	.4991649	.1200445	-2.89	0.004	.3115573	.7997425
Tiempo Diálisis	1.000.748	.0004733	1.58	0.114	.9998211	1.001677
_cons	2.09e-07	2.09e-06	-1.54	0.125	6.21e-16	70.07350

Se retira la variable tiempo de diálisis (Q), se observa que el OR no presente afectación en las covariables residuales por lo cual se descarta del modelo, y negamos presencia de confusión.

$$\begin{aligned}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\
 \text{LR chi2(2)} &= 16.51 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.0003 \\
 \text{Log likelihood} &= -248.61704 & \text{Pseudo R2} &= 0.0321
 \end{aligned}$$

Tabla 37 Eliminación variable *tiempo de diálisis*

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.498448	.1272263	-2.73	0.006	.3022422	.8220243
Afiliación	.4901944	.1174523	-2.98	0.003	.3064907	.7840058
_cons	1.583.658	.339858	2.14	0.032	1.039898	2.411748

5. Se define modelo final

Al encontrar la variable *S. aureus* y afiliación, como significativas se dejan en el modelo final. Así mismo se descartó la presencia de variables de interacción y confusión durante la eliminación hacia atrás.

$$\begin{aligned}
 \text{N}^\circ \text{ de observados} &= 374 \\
 \text{LR chi2(2)} &= 16.51 & \text{Prob} > \text{chi2} &= 0.0003 \\
 \text{Log likelihood} &= -248.61704 & \text{Pseudo R2} &= 0.0321
 \end{aligned}$$

Tabla 38: Modelo Final

Resistencia Oxacilina	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	IC 95%	
<i>S. aureus</i>	.498448	.1272263	-2.73	0.006	.3022422	.8220243
Afiliación	.4901944	.1174523	-2.98	0.003	.3064907	.7840058
_cons	1.583.658	.339858	2.14	0.032	1.039898	2.411748

En el modelo final, se encuentran como covariables predictoras a meticilino resistencia el tipo de *afiliación* con un OR: 0.48 [0.3 – 0.77] y la presencia de *infección por S. aureus* OR: 0.48 [0.29 – 0.8]. Con valor estadístico de LR $\chi^2(2)$ de 16.51, y una probabilidad asociada de 0.0003, que permite rechazar la hipótesis conjunta de que todos los coeficientes de las variables son cero con un nivel de significancia del 95%.

6. Bondad de ajuste: Se realiza este análisis para medir que tanta relación hay entre los datos observados y los datos esperados, este se calcula según el χ^2 . Al realizar el análisis se encuentra que la probabilidad no es significativa por lo cual no es posible rechazar la hipótesis nula (H_0), la cual define que la muestra proviene de la distribución inicial y tienen relación.

Se calcula una bondad de ajuste usando las muestras de estimación, este bajo análisis de Pearson.

Tabla 39: Bondad de Ajuste

Modelo logístico de Resistencia Oxacilina. Test bondad de ajuste	
Número de observaciones	374
Número de covariantes	4
Pearson $\chi^2(1)$	0,29
Prob > χ^2	0,5878

Así mismo se realiza un análisis entre el modelo el inicial y el final, dando los siguientes valores:

Tabla 40: Fitstat

Modelo:	Modelo Final	Modelo Inicial	Diferencia
N:	374	374	0
Log-Lik Intercept Only:	-256.874	-256.874	0.000
Log-Lik Full Model:	-248.617	-243.363	-5.254
D:	497.234(371)	486.726(362)	10.508(9)
LR:	16.513(2)	27.022(11)	-10.508(-9)
Prob > LR:	0.000	0.005	-0.004
McFadden's R2:	0.032	0.053	-0.020
McFadden's Adj R2:	0.020	0.006	0.015
Maximum Likelihood R2:	0.043	0.070	-0.027
Cragg & Uhler's R2:	0.058	0.093	-0.035
McKelvey and Zavoina's R2:	0.055	0.091	-0.036
Efron's R2:	0.043	0.070	-0.027

Variance of y*:	3.480	3.618	-0.138
Variance of error:	3.290	3.290	0.000
Count R2:	0.596	0.639	-0.043
Adj Count R2:	0.090	0.187	-0.096
AIC:	1.346	1.366	-0.020
AIC*n:	503.234	510.726	-7.492
BIC:	-1700.665	-1657.855	-42.810
BIC':	-4.665	38.145	-42.810

Y se encuentra que la diferencia de 42.8 en BIC ' proporciona fuerte apoyo al modelo final.

7. Se realiza el diagnóstico en el modelo final, según los siguientes:

a. Supuestos:

i. Multicolinealidad: Relación lineal perfecta o exacta entre variables independientes.

Se encuentra que hay cumplimiento de este supuesto, puesto que ningún VIF supero el valor de 10 en el modelo final.

Tabla 41 Colinealidad modelo final.

Variable	VIF	SQRT VIF	Tolerancia	R-Squared
Resistencia Oxacilina	1.05	1.02	0.9567	0.0433
<i>S. aureus</i>	1.02	1.01	0.9797	0.0203
Afiliación	1.02	1.01	0.9759	0.0241

Mean VIF= 1.03

	Eigenval	Cond Index
1	26.510	1.0000
2	0.7716	1.8536
3	0.4650	2.3877
4	0.1124	4.8571

b. Link test: Es una prueba de enlace de especificación para modelos de ecuación única.

Modelo inicial:

N° de observados	=	374		
LR chi2(2)	=	27.29	Prob > chi2	= 0.0000
Log likelihood	=	-243.22903	Pseudo R2	= 0.0531

Tabla 42: Linktest modelo inicial

Resistencia Oxacilina	Coefficiente	Std. Err.	z	P>z	IC 95%	
_hat	.9345651	.2375609	3.93	0.000	.4689542	1.400176
_hatsq	-.1425054	.2775399	-0.51	0.608	-.6864736	.4014628
_cons	.0326706	.1319868	0.25	0.804	-.2260187	.29136

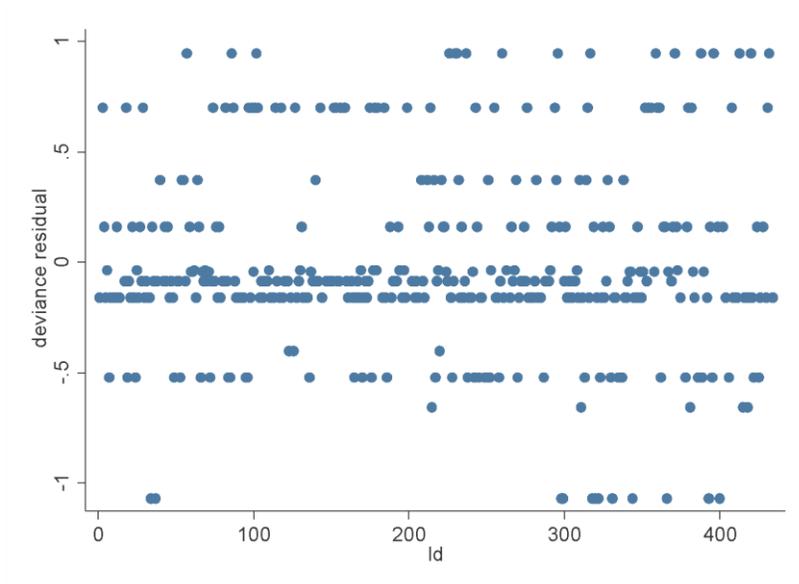
Bajo este análisis se observa que *hatsq* no es significativo (>0.05), aceptando el modelo inicial y final:

N° de observados = 374
 LR chi2(2) = 16.70 Prob > chi2 = 0.0002
 Log likelihood = -248.52245 Pseudo R2 = 0.0325

Tabla 43: Linktest modelo final

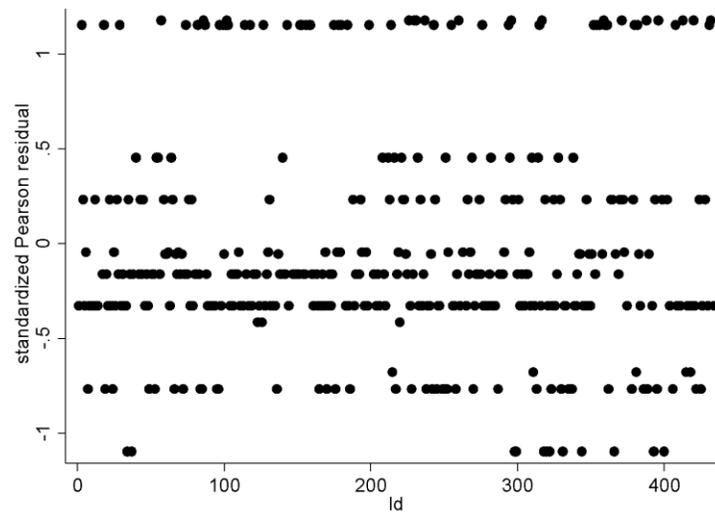
Resistencia Oxacilina	Coefficiente	Std. Err.	z	P>z	IC 95%	
_hat	.9173429	.3165802	2.90	0.004	.2968571	1.537829
_hatsq	-.1964359	.4522668	-0.43	0.664	-1.082862	.6899906
_cons	.0257467	.1332049	0.19	0.847	-.23533	.2868235

- c. Valores atípicos: el objetivo de esta es valorar la presencia de puntos influenciados en el modelo, este análisis se realiza con valores residuales encontrados:
- i. Desviación residual: Medida de bondad de ajuste, en el cual miden la alineación de los puntos de datos y el modelo real.



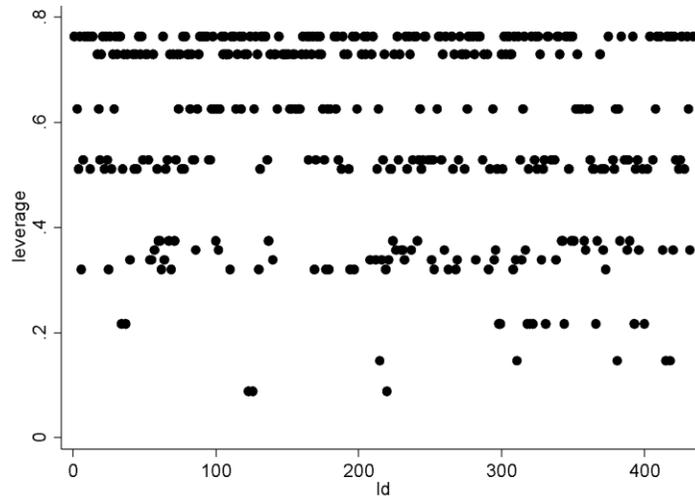
Gráfica 4: Desviación Residual según Id.

- ii. Residual de Pearson estandarizado: La presencia de puntos influenciados, indica la falta de ajuste al supuesto de independencia.



Gráfica 5: Residual estandarizado de Pearson según Id.

- iii. Leverage: También denominado apalancamiento, proyectan variables lejanas que debido a su alto o bajo valor, cambian el valor de respuesta del modelo.



Gráfica 6: Leverage según Id.

No se encontraron valores atípicos en los datos residuales, por lo cual no se elimina ningún dato de la base de datos.

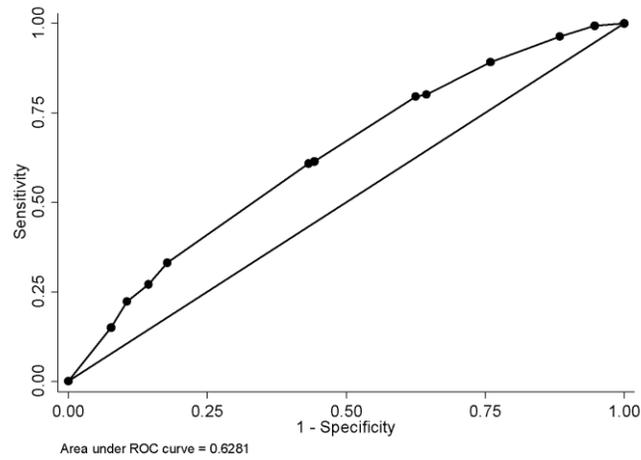
8. Post estimación:
 - a. Área bajo la curva:

Gráfica 7: Área bajo la curva.

Modelo logístico para Resistencia de Oxacilina:

Numero de observaciones: 374

Área bajo la curva: 0.62



Gráfica 8. Sensibilidad según 1- Especificidad.

El área bajo la curva define que el modelo no proporciona una discriminación adecuada, aunque no la rechaza ya que dicho valor es mayor de 0.5.

9. CONCLUSIONES

Se obtuvo una muestra final en el presente estudio de 474 eventos de los cuales 208 eran causados por gérmenes sensibles a la meticilina (56%) y 166 casos resistentes (44%).

El modelo inicial se integró por variables con significancia estadística, clínica o que puedan presentar interacción y/o confusión. Significancia estadística: germen causal y afiliación, las cuales demostraron un valor estadístico significativo en su análisis bivariado; significancia clínica: sexo, niveles de albumina, sobrepeso, antecedente de peritonitis, tiempo de diálisis y uso de antibiótico previo, dichas variables se concretaron según lo encontrado en la literatura y el consenso con expertos; posible interacción y/o confusión: Uso de Antibiótico previo x Antecedente de peritonitis, Edad x peso y DM x sobrepeso, estas fueron definidas por el investigador según lo encontrado en estudios previos y consenso de expertos.

Se realizó un Stepwise con eliminación hacia atrás y hacia adelante con el modelo completo, en el primer análisis se evidencia que las variables reconocidas como posibles variables de interacción presentan una p no significativa ($p > 0.05$), descartando la presencia de interacción en el modelo y permitiendo su eliminación de este. Se continúa con el Backward Stepwise descartando las variables no significativas una por una, verificando la presencia de variabilidad de los OR de las variables residuales, esto con el fin de identificar variables de confusión en el modelo, sin embargo, no se encontró ninguna variable que generará impacto en el modelo al retirarla, por este motivo se descarta la presencia de variables de confusión en el modelo planteado.

Al efectuar el ajuste de las variables, se encontró que el mejor modelo era el que incluía como variable de predicción: el tipo de **afiliación: contributivo** con un **OR** 0.48 [0.3 – 0.77] e **infección por *S. aureus*** **OR** 0.48 [0.29 – 0.8].

La medida de efecto del modelo de regresión logística es el odds ratio (OR), cabe resaltar que dicho valor define el tipo de asociación entre la variable dependiente y la independiente, las cuales son: asociación negativa cuando su OR es < 1 , donde define que la variable independiente aumenta las posibilidades de no presentar el evento (factor protector), asociación positiva si el OR es > 1 , donde precisa que la variable independiente aumenta las posibilidades de presentar el evento (factor riesgo) y la ausencia asociación si el $OR = 1$, donde concluye que la variable independiente no tiene ningún efecto en la variable dependiente. El OR se debe analizar en conjunto con su intervalo de confianza (IC), el cual no debe cruzar el valor de 1, pues perderá su significancia estadística.

Con lo anterior, se concluye que las variables independientes registran un $OR < 1$ mostrando una asociación negativa (protectora) a la variable dependiente y una significancia estadística pues sus IC no atraviesan 1. Así mismo, el modelo general presenta un estadístico LR significativo al conjunto de variables finales con un valor de 16.51 y una probabilidad asociada de 0.0003, la cual permite rechazar con una significancia del 95% la hipótesis conjunta de que todos los coeficientes de las variables son cero.

Dicho modelo se diagnosticó, demostrando no solo significancia estadística, sino también cumplimiento de supuestos. Así mismo se realiza un análisis de post estimación con área bajo la curva (ABC: 0.62), el cual concluye que el modelo no proporciona una discriminación adecuada, aunque no la rechaza pues es mayor a 0.5.

Discusión

Dadas las variables independientes presentes en el modelo final, se define que el tipo de afiliación contributivo y el reporte de cultivo de líquido peritoneal con *S. aureus* muestran una asociación negativa (OR: <1) con la variable dependiente resistencia a oxacilina, por esta razón se define que tener una afiliación como subsidiado y presentar reporte de cultivo de líquido peritoneal un *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN), aumenta la posibilidad de presentar peritonitis secundaria a germen resistente a oxacilina en el paciente con enfermedad renal crónica en manejo de diálisis peritoneal como terapia de reemplazo renal.

El género *Staphylococcus* posee alrededor de 40 especies (Seija V., 2008) de las cuales se lograron identificar 16 en este estudio, entre ellos el *S. epidermidis* y *S. aureus*, los cuales se destacan en la investigación clínica no solo por su presencia en la flora humana, sino también por su impacto patológico en el mismo. Como se ha encontrado en la literatura y en este estudio, la mayoría de los casos de peritonitis son por la especie coagulasa negativa (SCN) seguido del *S. aureus*.

Así mismo se encontró que la presencia de SCN aumenta la posibilidad de presentar resistente a oxacilina en comparación con una infección por *S. aureus*. Por lo encontrado anteriormente, se elaboró un análisis adicional, en el cual se realiza la regresión logística con las especies coagulasa negativa, pero no se encontraron variables con significancia estadística en el modelo.

Con respecto al tipo de afiliación de tipo contributivo, en Colombia para conseguir dicha clasificación es necesario realizar un pago mensual a la entidad prestadora de salud. Por lo cual se presume que todo aquel que presente dicha afiliación no se encuentra en estado de pobreza y proyecta normalmente un estado socioeconómico estable.

A nivel literario, Luciani et al (2011) describen la pobreza y el hacinamiento como posibles factores de riesgo de resistencia en la oxacilina, aunque estas no presentaron significancia estadística en el estudio. Así mismo el aspecto socioeconómico y la capacidad intelectual del paciente y/o cuidador se reflejan como un factor protector en la presencia de peritonitis, pero no para la resistencia a oxacilina (Chern Y. et al ,2013) (Kim H. et al., 2017) .

Dicho esto, se observa una relación acertada de los resultados del estudio con la literatura, donde se define que la presencia de un adecuado estado socioeconómico y/o competencia en el cuidado son factores protectores ante las infecciones, pero se recalca que es necesario la realización de nuevos estudios que puedan evaluar con mayor especificidad dicha relación.

En este trabajo solo se plantea la realización de un modelo de regresión logística y la búsqueda de variables predictivas de presencia de meticilinoresistencia en casos de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal y la verificación de supuestos del modelo. Es necesario plantear nuevos estudios donde observen la presencia o no de esta resistencia a través del tiempo en este tipo de peritonitis, así como el impacto en el tiempo en la aplicación de protocolos institucionales, nacionales y mundiales con respecto a la prevención de infecciones y multiresistencia.

La inclusión de variables adicionales como el antecedente de hemodiálisis previa, la presencia de un cuidador principal y el nivel educativo del paciente, que no fueron posibles incluir en el presente estudio

Finalmente, es importante resaltar que los reportes de las especies reportadas concuerdan con los encontrados en la literatura con respecto a la presencia *S. coagulasa* negativa y *S. aureus* respectivamente, así mismo recordar que la presente investigación estudiaba la relación con la especie *S. aureus* y no con los *S. coagulasa* negativa, por que conlleva la necesidad de realizar nuevas investigaciones con esta última especie debido a su alta incidencia.

Limitaciones

Por su diseño, el estudio tiene la limitación de evaluar el riesgo no solo a través del tiempo, sino también cuando se presentan más de un evento de infección.

Así mismo no fue posible la evaluación de las necesidades sociales de los pacientes y sus cuidadores, lo que podría ser importantes en los casos de peritonitis por aspectos sociales. Así mismo no fue posible la validación externa del modelo resultado de este estudio, esto secundario a tamaño muestral y tiempo para un adecuado estudio y análisis. No obstante, se confirma con la validación interna la significancia de este estudio y la posibilidad de replicación en otras poblaciones.

Conflicto de interés

Este estudio se realizó con autorización de RTS, bajo el condicional de fines académicos. El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

El presente estudio se realizó sin ningún ánimo de lucro, ni presento remuneración económica.

10. ANEXOS

A. Presupuesto y financiación

Tipo de insumos y concepto	Valor unitario	Cantidad	Valor Total
Humano			
Investigador	\$ 1.500.000	6	\$ 9.000.000
Asesoría bioestadística	\$ 200.000	3	\$ 600.000
Tecnología			
Computador	\$ 500.000	1	\$ 500.000
Sistema de análisis de datos	\$ 600.000	1	\$ 600.000
Otros			
Papelería	\$ 100.000	6	\$ 600.000
Transporte	\$ 50.000	6	\$ 300.000

B. Cronograma

Se plantea el siguiente cronograma como propuesta inicial para la realización del presente proyecto de tesis:

Fecha	Actividad	Tiempo
10-10-2017	Principio teórico y metodológico	6 meses
11-10-2018	Aprobación de comité de ética (UN-RTS)	4 mes
02-11-2018	Recolección de datos	6 meses
04-06-2019	Depuración de datos	1 mes
-2019	Análisis de datos	2 mes
- 2020	Exposición de resultados	1 mes

C. Aprobación comité ético

Bogotá, 28 de febrero de 2019

Acta N° 27

"factores de riesgo de peritonitis por S. Aureus spp resistentes a meticilina en pacientes en diálisis peritoneal"

Investigador: Natalya Vannessa Rojas Guerra

Miembros del comité que deliberan: Juan Carlos Castillo, Alejandra Molano, Roberto D'Achiardi, Ricardo Sánchez, Sergio Páez

Se presenta el protocolo "Factores de Riesgo de Peritonitis por S. Aureus spp resistentes a meticilina en pacientes en diálisis peritoneal" Se trata de un protocolo presentado previamente el 2 de octubre de 2018 que se había considerado aprobado con cambios sugeridos que se limitaban a aclarar el tiempo post cirugía de implante de catéter para descartar peritonitis nosocomiales, ajustar el número de variables y criterios de exclusión y el uso de un modelo de supervivencia de técnica ajustada a la presencia de peritonitis.

Los investigadores realizaron ajustes acordes a las solicitudes del comité en términos de variables de exclusión y seguimiento de variables en el tiempo (cox), pero, consideramos importante descartar las peritonitis nosocomiales para lo que se sugiere excluir los pacientes con peritonitis en las dos semanas siguientes al implante del catéter de diálisis peritoneal.

Conclusión: Aprobado.


Juan Carlos Castillo

Presidente comité de ética en investigación en seres humanos

RTS Baxter – Colombia

Alejandra Molano

Secretaria comité

ACTA DE EVALUACIÓN N° 005-077-18

Fecha: 15 de marzo de 2018

Nombre completo del proyecto: "PREDICCIÓN CLÍNICA DE PERITONITIS POR STAPHYLOCOCCUS SPP. RESISTENTE A METICILINA EN PACIENTES EN DIALISIS PERITONEAL".

Versión número: 01

Sometido por: la estudiante Natalya Vanessa Rojas Guerra

Dirigido por: el profesor Carlos Humberto Saavedra Trujillo

Presentado por: el profesor Ricardo Sánchez Pedraza, Coordinador Académico

Departamento o Sección: Maestría en Epidemiología Clínica de Medicina de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 15 de marzo de 2018

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acto 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo).
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación,
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

- | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1 | Amador Luis Roberto | Departamento de Patología |
| 2 | Arteaga Díaz Clara Eugenia | Pensionada Dpto. de Morfología |
| 3 | Díaz Cruz Luz Amparo | Departamento de Obstetricia y Ginecología |
| 4 | Duarte Gutiérrez Liz Marcela | Asesora Jurídica Facultad de Medicina |
| 5 | Duarte Torres Silvia Cristina | Departamento de Ocupación Humana |
| 6 | Guerrero Fonseca Carlos Arturo | Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas |
| 7 | Parra Pineda Mario Orlando | Departamento de Obstetricia y Ginecología |

[Página 1/1]
Elaboró: Jairo Esteban Pineda A.

Carrera 30 N° 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 - 1° piso, Of 136
Corrazaador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
eticom@fmed.unal.edu.co

Patrimonio
de todos
los colombianos

3. El Comité consideró que el presente estudio:

- Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

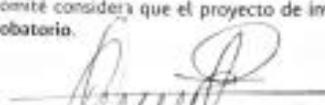
6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.

7. El Investigador principal deberá:

- Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética, de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite **Concepto Aprobatorio**.


Nombre: **CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA**
Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana
Cargo: Presidente Comité de Ética

[Página 2/2]
Elaboró: Jannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471- 1 piso, Of. 136
Commutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
eticas@unad_frebog@unal.edu.co

D. Escala de Newcastle- Ottawa

ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA¹		
Selección		
Representatividad de la cohorte de expuestos	Verdadera representatividad de los factores psicosociales en la muestra*	
	Cierta representatividad de los factores psicosociales en la muestra*	
	Grupos seleccionados del trabajador (pacientes)	
	No hay descripción	
Selección de la cohorte de no expuestos	Elegida de la misma comunidad que la cohorte de expuestos*	
	Elegida de un modo diferente	
	No hay descripción de la selección de la cohorte de expuesto.	
Conocimiento de la exposición	Fuente segura*	
	Entrevista estructura*	
	Cuestionario auto administrativo	
	No hay descripción	
Demostración de que el evento de interés no estaba presente al inicio del estudio.	Si*	
	No	
Comparabilidad		
Comparabilidad de la cohorte en la base del diseño o el análisis	Análisis de las cohortes por factores sociodemográficos*	
	Estudios de controles por otro factor adicional* (factores laborales y educacionales)	
Resultado		
Conocimiento de la exposición	Ciego independiente*	
	Acoplamiento de registro*	
	Auto informe	
	Sin descripción	
Fue el seguimiento suficientemente largo para que sucediera el resultado	Si* (Seguimiento adecuado para el resultado esperado >6m)	
	No	
Idoneidad del seguimiento de las cohortes	Seguimiento completo – todos los individuos*	
	Pérdida de sujetos insuficiente para introducir un sesgo*	
	Tasa de pérdidas %, sin descripción de estas pérdidas	
	Sin referencias	
TOTAL		

¹ Wells, GA et cols. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Versión PDF. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Abrahão, S., Ricas, J., Andrade D., Pompeu F., Chamahum L., Araújo T. et al. (2010) *Risk factors for peritonitis and hospitalizations*. J. Bras. Nefrol.; 32(1): p. (100-106). Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100016>.
2. Afrashtehfar, C., Pineda J., Afrashtehfar K.(2012). *Peritonitis asociada a diálisis peritoneal*. Rev Sanid Milit Mex.; 66(5): p.(219-224). Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2012/sm125d.pdf>
3. Aktaş, E., Pazarlı, O., Külah, C., Cömert, F., Külah, E., & Sümbüloğlu, V. (2011). *Determination of Staphylococcus aureus carriage in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and evaluation of the clonal relationship between carriage and clinical isolates*. American Journal of Infection Control, 39(5), 421–425. doi:10.1016/j.ajic.2010.06.012
4. Alfayez SM, Alsaqoub SM, Qattan AY, Alghamdi MA, Elfeky DS, Alrowaie FA, et al. (2019). *Peritoneal dialysis related infections in a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia*. Saudi Med J. Feb;40(2): p.(147–51).
5. Álvarez B., Iraola F., Nieto P., Molina D. (2006). *Factores Pronósticos en la Peritonitis*. MEDICRIT Revista de Medicina Crítica;3(2). Recuperado de: <http://www.medicrit.com/mrmc/index.php/mrmc/article/view/65>
6. Antony S., Dominguez D. (2008). *Use of a Novel Antibiotic (Tigecycline) in the Treatment of Peritoneal Dialysis-Associated MRSA Peritonitis*. Wiley Online Library [Internet]. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dat.20156>
7. Avilés, C, Betancour, P., Velasco, C., Godoy, R., Barthel, E., Martinez, F. (2016). *Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva*. Revista chilena de infectología. 33. P.(628-634). Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/313122908_Factores_asociados_a_infecciones_urinarias_producidas_por_enterobacterias_productoras_de_beta-lactamasas_de_espectro_extendido_una_cohorte_prospectiva.
8. Balaban, N., Gov, Y., Bitler, A., & Boelaert, J. R. (2003). *Prevention of Staphylococcus aureus biofilm on dialysis catheters and adherence to human cells*. Kidney International, 63(1), 340–345.
9. Barbero E, Tejada E, Junyent E, Berrada A, Collado S, Barbosa F. (2014). *Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de peritonitis en pacientes de diálisis peritoneal (DP)*. Enfermería Nefrológica;17: p.(38). Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2254-28842014000500025&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Blanchfield D., Longue J. *Encyclopedia of Medicine*. 2da edición, vol. 2, Gale, 2002, p. (1058-1062). Recuperado de: <https://www.gale.com/intl/ebooks>
11. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. (s.f). *Cultivo de microorganismos. Microbiología médica, 26e*. McGraw-Hill Medical. Recuperado de:

- <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1507§ionid=102890796>.
12. Bunnag S, Thanakitcharu P, Krairittichai U, Jirajan B, Meenune W, Kanjanapanth C. (2011). *Risk factors of infectious peritonitis of CAPD patients in Rajavithi Hospital*. J Med Assoc Thai.; 94 Suppl 4:p. (37-43).
 13. Camarena, J. et al. (s.f.). *Infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. Control calidad seimc. Versión PDF*. Recuperado de: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
 14. Camargo J, Quiróz G, Vargas J, Méndez P, Castañeda M, D´Achiardi R, et al. (2014). *Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con peritonitis en diálisis peritoneal crónica en el Hospital Militar Central de Bogotá*. Recuperado de: <https://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/148>
 15. Carrillo M, Pardo A, Quintero E. (2007). *Peritonitis bacteriana por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en pacientes cirróticos*. Gastroenterol Hepatol;30(1): p. (11–4). Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-peritonitis-bacteriana-por-staphylococcus-aureus-13097443>.
 16. Chen H-L, Tarng D-C, Huang L-H. (2019). *Risk factors associated with outcomes of peritoneal dialysis in Taiwan: An analysis using a competing risk model*. Medicine (Baltimore);98(6).
 17. Chern Y-B, Ho P-S, Kuo L-C, Chen J-B. (2013). *Lower education level is a major risk factor for peritonitis incidence in chronic peritoneal dialysis patients: a retrospective cohort study with 12-year follow-up*. Perit Dial Int.;33(5):p. (552–558).
 18. Chu, C., Wong, M. Y., Tseng, Y.-H., Lin, C.-L., Tung, C.-W., Kao, C.-C., & Huang, Y.-K. (2019). *Vascular access infection by Staphylococcus aureus from removed dialysis accesses*. MicrobiologyOpen, e800. doi:10.1002/mbo3.800
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute.(2018) *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 28th informational supplement*. CLSI/NCCLS M100. 28th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
 20. Clouse, F., Hovde, L., & Rotschafer, J. (2007). *In Vitro Evaluation of the Activities of Telavancin, Cefazolin, and Vancomycin against Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Peritoneal Dialysate*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51(12), 4521–4524.
 21. Cortes J, Gómez C, Cuervo S, Leal A, y GREBO. (2007) *Implicaciones en Salud Pública de Staphylococcus aureus Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia*. Rev. Salud Pública 9 (3); p.(448-454).
 22. Cuevas Ó., Cercenado E., José M, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. (2008). *Staphylococcus spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006)*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 26(5): p. (269-77).
 23. DANE. (s.f.). *Preguntas de estratificación*. Recuperado de: https://www.dane.gov.co/files/geoestadistica/Preguntas_frecuentes_estratificacion.pdf

24. Domínguez C, Machado V, Márquez J, Gómez C. (2005). *Incidencia de peritonitis por gérmenes resistentes a oxacilina-cefazolina en diálisis peritoneal*. Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica, 8(3), 51-54. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-13752005000300005&lng=es&tlng=es.
25. ECHEVARRIA J, IGLESIAS D. (2003). *Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos*. Rev Med Hered 14 (4), p. (195-203). Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n4/v14n4tr01.pdf>
26. Fernández P, Ledesma F, Douthat W, Chiurchiu C, Abiega C, de la Fuente J, et al. (2017). *Peritonitis en diálisis peritoneal. Epidemiología, factores de riesgo, incorporación del BACTECÕ a la recolección del cultivo tradicional y mortalidad a largo plazo*. Rev nefrol diál;37(2):p.(81-8). Recuperado de: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/140/152>
27. Ford-Martin, P. (2002). *Dialysis, Kidney.* "The Gale Encyclopedia of Medicine. 2da edición, vol. 2. p. (1058-1062). Recuperado de: <https://www.doi.gov/library/electronic/gale-virtual-reference-library>
28. Foster T.(1996) *Staphylococcus*. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 12. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>
29. Gadola, L, Gómez, T, Saez, L, Pérez, D, Orihuela, L, Ramella, V, Bugstaller, E, Canon, A, González-Bedat, Carlota, Larre-Borges, P, Mautone, M, Rébori, A, Sans, A, Orihuela, N, Forselledo, M, Torres D, María Eugenia, & Seija, Verónica. (2016). *Diez años del Registro Uruguayo de Peritonitis en Diálisis Peritoneal*. Revista Médica del Uruguay, 32(3), p. (166-177). Recuperado en 23 de octubre de 2019, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000300006&lng=es&tlng=es.
30. Grothe, C., Taminato, M., Belasco, A., Sesso, R., & Barbosa, D. (2016). *Prophylactic treatment of chronic renal disease in patients undergoing peritoneal dialysis and colonized by Staphylococcus aureus: a systematic review and meta-analysis*. BMC Nephrology, 17(1).
31. Hwang, T. Y., Kim, M. G., Oh, S. W., Jo, S.-K., Cho, W.-Y., & Yang, J. (2020). *Pathogens of peritoneal dialysis peritonitis: Trends from a single-center experience over 15 years*. Kidney Research and Clinical Practice, 39(2), p.(221-227).
32. Helsinki, D. De. (2008). *Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Asociación Médica Mundial, p.(1-8). Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/1524839913507280>
33. Henao, C.; Restrepo, C. (s.f). *Enfermedad Renal Crónica*. Recuperado de: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/06/Cap%C3%ADtulo-Enfermedad-Renal-Cro%CC%81nica.pdf>
34. Hoffman B.B. (2017). *Peritoneal dialysis*. Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e. McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?bookid=2287§ionid=177431191>

35. Hsin W, Chung H, Mei K, Shang-Yi L, Chin-Huei H, Chun-Yuan L, Yi-Wen C, Yen-Hsu C, Po-Liang L. (2019). *Microbiology of peritoneal dialysis-related infection and factors of refractory peritoneal dialysis related peritonitis: A ten-year single-center study in Taiwan*, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, Vol. 52, Issue 5, p. (752-759).
36. Hu S, Ming P, Qureshi AR, Lindholm B, Bo Y, Yang H. (2018). *Peritonitis: Episode Sequence, Microbiological Variation, Risk Factors and Clinical Outcomes in a North China Peritoneal Dialysis Center*. KBR;43(5):p. (1573–84). Recuperado de: <https://www.karger.com/Article/FullText/494443>
37. IBM. (s.f.). *Análisis de regresión de Cox*. Recuperado de: https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/es/SSLVMB_sub/statistics_mainhe_lp_ddita/spss/advanced/idh_coxr.html.
38. Karanika, S., Zervou, F. N., Zacharioudakis, I. M., Paudel, S., & Mylonakis, E. (2015). *Risk factors for meticillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in dialysis patients: a meta-analysis*. Journal of Hospital Infection, 91(3), 257–263.
39. Keleş M., Cetinkaya, R., Uyanik, A., Acemoglu, H, Eroğlu, F., Uyanik, M. (2010). *Peritoneal dialysis-related peritonitis: An analysis of risk factors in Northeast Anatolia*. Turk J Med Sci Congress of Nephrology. 40. 22-26. 10.3906/sag-1001-555.
40. Kim HJ, Lee J, Park M, Kim Y, Lee H, Kim DK, et al.(2017) *Lower Education Level Is a Risk Factor for Peritonitis and Technique Failure but Not a Risk for Overall Mortality in Peritoneal Dialysis under Comprehensive Training System*. PLOS ONE.12(1). Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056058/>
41. Kumar VA, Sidell MA, Yang W-T, Jones JP. (2014). *Predictors of peritonitis, hospital days, and technique survival for peritoneal dialysis patients in a managed care setting*. Perit Dial Int.;34(2):p. (171–8).
42. Lan PG, Johnson DW, McDonald SP, Boudville N, Borlace M, Badve SV, et al. (2014) *The association between peritoneal dialysis modality and peritonitis*. Clin J Am Soc Nephrol.;9(6):p.(1091–7).
43. Lobbedez, T., Gardam, M., Dedier, H., Burdzy, D., Chu, M., Izatt, S., Oreopoulos, D. G. (2004). *Routine use of mupirocin at the peritoneal catheter exit site and mupirocin resistance: still low after 7 years*. Nephrology Dialysis Transplantation, 19(12), 3140–3143.
44. Lu, P.-L., Tsai, J.-C., Chiu, Y.-W., Chang, F.-Y., Chen, Y.-W., Hsiao, C.-F., & Siu, L. K. (2008). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members*. Nephrology Dialysis Transplantation, 23(5), p.(1659–1665) doi:10.1093/ndt/gfm806
45. Luciani, K., Nieto-Guevara, J., Sáez-Llorens, X., de Summan, O., Morales, D., Cisternas, O., ... Estripeaut, D. (2011). *Enfermedad por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en Panamá*. Anales de Pediatría, 75(2), 103–109. doi:10.1016/j.anpedi.2011.02.008
46. Lye WC, Leong SO, Lee EJ.(1993). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage and infections in CAPD*. Kidney Int.;43(6):1357–62.

47. Martínez. A., Górriz,J, Bover J., Segura J., Cebollada,J., Escalada J, Esmatjes,Eet al.(2014) *Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica*. Nefrología 34(2):243-62. Recuperado de: <https://revistanefrologia.com/es-documento-consenso-deteccion-manejo-enfermedad-renal-cronica-articulo-X0211699514053919>
48. Min Salud. (s.f.). *Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*. Versión PDF. Tomado el: 30/10/2017. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
49. Min Salud. (s.f.) *Normas para el manejo de historia clínica*. Recuperado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%201995%20DE%201999.pdf
50. Mishalov VG, Zavodovskiy ES, Markulan LY, Goyda SM.(2015). *The risk factors of the dialysis peritonitis (Three-years prospective investigation)]*. Klin Khir. Sep;(9):p. (23–5).
51. Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC, Rigo M, Silva MM, Teixeira PS, et al. (2009). *Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center*. Perit Dial Int;29(5):p.(492–8).
52. Nakamoto H, Hashikita Y, Itabashi A, Kobayashi T, Suzuki H. (2004) *Changes in the organisms of resistant peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Adv Perit Dial. 2004;20:52-7. PMID: 15384795.
53. Nessim SJ, Komenda P, Rigatto C, Verrelli M, Sood MM. (2013). *Frequency and microbiology of peritonitis and exit-site infection among obese peritoneal dialysis patients*. Perit Dial Int.33(2):p.(167–74).
54. Nieto F., Díaz S., Arbeláez M, García Á, Rodelo J, Reino A, Serna L, Henao J.(2014). *Peritoneal dialysis-related peritonitis: twenty-seven years of experience in a Colombian medical center*. Nefrología (Madrid), 34(1), 88-95. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12002>
55. Nishina M, Yanagi H, Kakuta T, Endoh M, Fukagawa M, Takagi A. (2014). *A 10-year retrospective cohort study on the risk factors for peritoneal dialysis-related peritonitis: a single-center study at Tokai University Hospital*. Clin Exp Nephrol. 18(4):p. (649–54).
56. Núñez M, Sánchez J., González I, Peláez B, Quintana A & Rodríguez C. (2014). *Variaciones estacionales e influencia del clima en la aparición de la infección peritoneal*. Nefrología (Madrid), 34(6), p. (743-748). <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12420>
57. Oliveira, L. G., Luengo, J., Caramori, J. C. T., Montelli, A. C., Cunha, M. de L. R. S., & Barretti, P. (2012). *Peritonitis in recent years: clinical findings and predictors of treatment response of 170 episodes at a single Brazilian center*. International Urology and Nephrology, 44(5), 1529–1537. doi:10.1007/s11255-011-0107-7
58. OMS. (s.f.) *Definición de Factores de riesgo*. Recuperado de: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/

59. Oygur DD, Yalin AS, Altiparmak MR, Ataman R, Serdengeçti K. (2011) *Remisión obligatoria y otros factores relacionados con la peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal*. Nefrología (Madrid);31(4):p. (435–40). Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-69952011000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=en
60. Pastrana M, López E, Guevara L, Novales M, Solórzano F. (2006). *Factores de riesgo de peritonitis recurrente en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria*. Enf Infec Microbiol;26(2):p. (45–51). Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26532>
61. Peacock, S. J., & Paterson, G. K. (2015). *Mechanisms of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus*. Annual Review of Biochemistry, 84(1), 577–601. doi:10.1146/annurev-biochem-060614-034516
62. Pérez, E. G. D., Palma, J. C. P., Benítez, C. R., & Zarza, J. E. N. (2006). *Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal*. Medicina Interna de México.
63. Pérez M, Rodríguez A. (2012). *Peritonitis por germen que se complica*. Nefrología; 3(3):16–22. Recuperado de: <http://www.revistanefrologia.com/es-peritonitis-por-germen-que-se-articulo-X2013757512000740>.
64. Pérez N, Pavas N, Rodríguez E. (2010). *Resistencia de Staphylococcus aureus a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana*. Infectio; 14(3): p. (167-173)
65. Piraino, B. (2017). *Innovations in Treatment Delivery, Risk of Peritonitis, and Patient Retention on Peritoneal Dialysis*. Seminars in Dialysis, 30(2), p.(158–163).
66. Poll J, Rueda N, Poll A, Mancebo A, Arias L.(2017). *Factores de riesgo asociados a la enfermedad renal crónica en adultos mayores*. Medisan; 21(9): p.(2010-2017). Recuperado de: Academic Search Complete.
67. Portolés J, Janeiro D, Lou-Arnal L., López P, Ortega M, Peso G, Felipe C, Tato A, Velo M, Castellano I, Pérez V. (2013). *Primer episodio de infección peritoneal: descripción y factores pronósticos*. Nefrología (Madrid), 33(3), p. (316-324). Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11733>
68. Portolés J, Sánchez E, Janeiro D, Montenegro J. (2019) *Peritonitis e infecciones del catéter en la diálisis peritoneal*. Recuperado de: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-peritonitis-e-infecciones-del-cateter-223>
69. Portolés J, Janeiro D, Lou-Arnal LM, López P, Ortega M, Peso G del, et al.(2013) *Primer episodio de infección peritoneal: descripción y factores pronósticos*. Nefrología (Madrid); 33(3):p.(316–24). Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-69952013000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
70. Ramírez R, Coronado J, Luján M, Ramos E. (2018). *Factores de riesgo asociados a peritonitis y caracterización microbiológica en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el caribe colombiano* (Tesis). Universidad de Cartagena, Colombia. Recuperado de: <http://190.242.62.234:8080/jspui/handle/11227/6643>

71. Saldarriaga E, Echeverri L, Ospina S. (2015). *Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel*. Infectio. 2015. Vol. 19, Issue 4, P.(161-167). Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.04.003>
72. San Juan M., Pablo, Pérez J., Angélica, & Barrientos A., Cornelio. (2018). *Aspectos clínicos y microbiológicos de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en el Servicio de Urgencias*. Revista chilena de infectología, 35(3), p. (225-232). <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300225>
73. Santoianni, J. E., Predari, S. C., Verón, D., Zucchini, A., & De Paulis, A. N.. (2008). *A 15 year-review of peritoneal dialysis-related peritonitis: Microbiological trends and patterns of infection in a teaching hospital in Argentina*. Revista argentina de microbiología, 40(1), p. (17-23). Recuperado de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412008000100005&lng=es&tlng=en.
74. SEIMC (2011). *Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos*. Procedimientos en microbiología. Recuperado de: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>
75. Seija V.(2008). *Género Staphylococcus. Etiopatogenia y microbiología*. Revista FEFMUR: Temas de bacteriología y virología médica, p.(257-271).
76. Silva F, Valdivia B, Iop Rd, Gutierrez P, Silva Rd.(2013). *Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos*. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud; 24(3). Recuperado de: <http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/438>
77. Sinangil, A., Koc, Y., Unsal, A., Basturk, T., Sakaci, T., Ahabap, E., Budak, S. K., Doner, B., & Sevinc, M. (2013). *Effects of infectious complications on patients' survival in peritoneal dialysis*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 17(8), p.(1064–1072).
78. Stapleton, P. D., & Taylor, P. W. (2002). *Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation*. Science progress, 85(Pt 1), p.(57–72). Recuperado de: <https://doi.org/10.3184/003685002783238870>
79. Steven Y. C. Tong, Joshua S. Davis, Emily Eichenberger, Thomas L. Holland, Vance G. Fowler Jr. (2015). *Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management*. Clinical Microbiology Reviews , 28 (3) p. (603-661); DOI: 10.1128/CMR.00134-14
80. Taylor TA, Unakal CG. (2010) *Staphylococcus Aureus*. StatPearls. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
81. Tellez E, Torres F.(2017). *Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por Enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: Estudio de prueba diagnóstica* (tesis de posgrado). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

82. Tian Y, Xie X, Xiang S, Yang X, Lin J, Zhang X, et al. (2017). *Risk Factors and Outcomes of Early-Onset Peritonitis in Chinese Peritoneal Dialysis Patients*. *Kidney Blood Press Res*;42(6):p. (1266–76).
83. Tsai C, Lee J, Liu T, Ko W, Wu C, Pan C. (2013). *Effects of age and diabetes mellitus on clinical outcomes in patients with peritoneal dialysis-related peritonitis*. *Surg Infect (Larchmt)*;14(6): p(540–6).
84. van Geloven N, le Cessie S, Dekker FW, Putter H. (2017). *Transplant as a competing risk in the analysis of dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*. 1;32(suppl_2):p. (53-59). Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340227/>
85. Velasco Álvarez, P. (2016). *Modelo de regresión de Cox y sus aplicaciones biosanitarias*. (Trabajo fin de grado inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. Recuperado de: <https://idus.us.es/handle/11441/43493>
86. Wang H, Wang X, Dou H, Li C, Cui M, Gu C, et al. (2018). *Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis*. *Eur J Inflamm [Internet]*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/2058739218772243>
87. Wells, G., Shea B., O'Connell D., Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (s.f.) *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. Versión PDF. Recuperado de: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
88. Yang Z, Xu R, Zhuo M, Dong J. (2012). *Advanced nursing experience is beneficial for lowering the peritonitis rate in patients on peritoneal dialysis*. *Perit Dial Int*;32(1): p(60–6).
89. Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Ziakas, P. D., & Mylonakis, E. (2014). *Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(9), 2131–2141.
90. Zelenitsky, S. A., Howarth, J., Lagacé-Wiens, P., Sathianathan, C., Ariano, R., Davis, C., & Verrelli, M. (2017). *Microbiological Trends and Antimicrobial Resistance in Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis, 2005 to 2014*. *Peritoneal Dialysis International*, 37(2), p.(170–176). <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00136>