

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
MENCIÓN EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA



TESIS

**“BACTERIEMIA Y FUNGEMIA EN PACIENTES COVID-19:
PREVALENCIA DE PATÓGENOS MICROBIANOS Y SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA, EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN
DE ESSALUD –TACNA, JUNIO 2020 A MAYO DEL 2021”**

TESIS PRESENTADA POR

BACH. JAZMYN VALERIA DIAZ MARTINEZ

ASESOR

LIC. T.M. EDWIN CUARESMA CUADROS

**Para obtener el Grado Académico de:
LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

TACNA – PERÚ

2021

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPITULO I.....	9
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:.....	11
1.2.1 Problema general:.....	11
1.2.2 Problemas específicos:	11
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	12
1.3.1 Objetivo general	12
1.3.2 Objetivos específicos	12
1.4 JUSTIFICACIÓN	13
1.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	15
CAPITULO II.....	16
REVISION BIBLIOGRAFICA.....	16
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	16
2.2 MARCO TEÓRICO.....	24
CAPITULO III	41
VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	41
3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	41
CAPITULO IV.....	42
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	42
4.1 DISEÑO	42
4.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	42
4.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN	42
4.4 ÁMBITO DE ESTUDIO.....	42
4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	43
4.5.1 Población.....	43

4.5.2	Unidad de estudio.....	43
4.5.3	Muestra.....	43
4.6	CRITERIOS	43
4.6.1	Criterios de inclusión	43
4.6.2	Criterios de exclusión.....	44
4.7	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	44
	CAPITULO V	45
	PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS	45
	CAPITULO VI.....	48
	RESULTADOS	48
	DISCUSION	59
	CONCLUSIONES	63
	RECOMENDACIONES	64
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
	ANEXOS.....	72

DEDICATORIA

A mis padres, Norma y Jerry, quienes me impulsaron desde un inicio en este largo camino, por su apoyo incondicional y por forjarme como la persona que soy hoy en día. Mis logros son gracias a ustedes.

A mis hermanos, Mariana y Jerrycito, por apoyarme y confiar siempre en mí.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios por guiarme en este camino y por permitir que cumpla todas mis metas.

A mi asesor Lic. T.M. Edwin Antonio Cuaresma Cuadros, ya que desde un inicio me brindó su apoyo, confianza, seguridad y sobre todo su amistad. Gracias a él esto es realidad.

A todos mis maestros de la Universidad Privada de Tacna, quienes han contribuido en mi formación profesional.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad antimicrobiana en pacientes COVID-19 con bacteriemia o fungemia, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021. **Material y Métodos:** La investigación presenta un diseño epidemiológico, de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Para la realización del estudio se contó con 156 hemocultivos positivos de pacientes con COVID - 19 realizados en el área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna; además de una ficha de recolección de datos diseñada para esta investigación. **Resultados:** Se observó que los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron estafilococos coagulasa negativo (57.7%) y pseudomona aeruginosa (7.1%). Respecto a la sensibilidad antimicrobiana se evidenció: 100% a colistina y tigeciclina en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, 100% a colistina en bacilos gram negativo no fermentadores. 100% en daptomicina y glicopéptidos en *Staphylococcus spp.*, 100% a daptomicina y linezolid en *Enterococcus spp.* 100% a 5-Fluorocitosina y Anfotericina B en *Candida spp.* **Conclusiones:** Los patógenos microbianos aislados con mayor frecuencia son: el género estafilococo con 60.3%, con una sensibilidad de 100% a daptomicina y glicopéptidos; los bacilos gram negativo con 26.9% y sensibilidad de 100% a colistina.

Palabras clave: Hemocultivo, bacteriemia, fungemia, sensibilidad antibacteriana.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of microbial pathogens and antimicrobial sensitivity in COVID-19 patients with bacteremia or fungemia, at Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, June 2020 to May 2021. **Material and Methods:** The research presents an epidemiological design, of an observational, transversal, retrospective and descriptive type. To carry out the study, there were 156 positive blood cultures from patients with COVID - 19 performed in the Clinical Microbiology area of the Clinical Pathology and Pathological Anatomy service of Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna; in addition to a data collection sheet designed for this research. **Results:** It was observed that the most frequently isolated microorganisms were coagulase negative staphylococci (57.7%) and pseudomonas aeruginosa (7.1%). Regarding antimicrobial sensitivity, it was evidenced: 100% to colistin and tigecycline in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, 100% to colistin in non-fermenting gram negative bacilli. 100% in daptomycin and glycopeptides in Staphylococcus spp., 100% in daptomycin and linezolid in Enterococcus spp. 100% 5-Fluorocytosine and Amphotericin B in Candida spp. **Conclusions:** The most frequently isolated microbial pathogens are: the staphylococcus genus with 60.3%, with a sensitivity of 100% to daptomycin and glycopeptides; gram negative bacilli with 26.9% and sensitivity of 100% to colistin.

Key words: Blood culture, bacteremia, fungemia, antibacterial sensitivity.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 es una enfermedad muy similar a la neumonía que surgió en Wuhan, China, en noviembre de 2019. La OMS lo denominó enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (1). En unos pocos meses, el daño fue significativo en la salud pública, generando pérdidas económicas en muchos países. A nivel mundial, los casos confirmados de la enfermedad habían llegado a 111 millones con 2.4 millones de muertes confirmadas al 20 de febrero de 2021. EEUU continúa siendo el país con casos confirmados y muertes en el mundo, seguido de Brasil, India Reino Unido y Rusia, que representan el 49% de todos los casos confirmados a nivel mundial (2). En Perú, los casos confirmados de COVID-19 han llegado a 1.269.523 con una letalidad del 3.52% (3).

A pesar de la prescripción frecuente de antimicrobianos empíricos de amplio espectro en pacientes con infecciones respiratorias asociadas al coronavirus, hay una escasez de datos que apoyen la asociación con la coinfección respiratoria bacteriana/micótica. Por lo tanto, se requiere con urgencia la generación de evidencia prospectiva para apoyar el desarrollo de políticas antimicrobianas e intervenciones de administración apropiadas específicas para la pandemia de COVID-19 (4). Si bien los expertos han advertido sobre el vínculo entre COVID-19 y la resistencia antimicrobiana, los estudios informan evidencia contradictoria. Varios estudios, en particular de Alemania, Italia y los EE. UU., han informado de brotes o un aumento en las infecciones y/o la adquisición de bacterias multirresistentes durante la pandemia de COVID-19 (5–8).

Nuestro país y la región de Tacna en particular no es ajena a un escenario donde la aparición de resistencia antimicrobiana pueda generar problemas en las políticas de salud pública, por ello nos hacemos la interrogante, sobre ¿Cuál es la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad antimicrobiana en pacientes COVID-19 con bacteriemia o fungemia?, donde a partir del cual buscaremos determinar la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad antimicrobiana en hemocultivos de pacientes COVID-19, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.

CAPITULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por COVID-19 constituye un reto sin precedentes en la atención sanitaria a nivel mundial (9). En la pandemia del virus SARS-CoV-1 la coinfección bacteriana fue del 22% y en las pandemias del virus de la gripe la coinfección bacteriana osciló entre 2-65% y la fúngica entre el 15-25%.

En pacientes hospitalizados por COVID-19, la coinfección y sobreinfección varía ampliamente en función de la población estudiada: del 2-27% en pacientes adultos hospitalizados, del 14-58% en severos o críticos y en aproximadamente el 50% en fallecidos por COVID-19 (9).

Los informes sobre la coinfección del SARS-CoV-2 son pocos, asimismo, los datos clínicos de la coinfección por SARS-CoV-2 son de gran valor para orientar el tratamiento basado en la evidencia (10), y habiendo encontrado un aumento estadísticamente significativo en las infecciones del torrente sanguíneo durante la pandemia que se asoció a un aumento de la duración de la estadía y la mortalidad durante el COVID-19 (11). Asimismo, información reciente ha determinado que la bacteriemia por *S. aureus* se asocia con altas tasas de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se necesitan más investigaciones para comprender el impacto del COVID-19 y la bacteriemia secundaria por *S. aureus* (12).

Los pacientes ingresados por COVID-19 presentan varios factores, no excluyentes entre sí, que predisponen a la infección bacteriana y fúngica (9).

La carencia de estudios respecto a la sensibilidad antimicrobiana en pacientes COVID-19 en la ciudad de Tacna significa un problema ya que no se posee información de gran importancia, lo que podría generar el uso indiscriminado de terapia antimicrobiana empírica, tratamiento tardío y producción de resistencia

a antimicrobianos, sobre todo en países en desarrollo. Por ello determinar la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad de pacientes COVID 19, realizados en el Hospital III DAC – Essalud, Tacna – 2020-2021, ayudará a conocer la cinética de sensibilidad antimicrobiana.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1 Problema general:

¿Cuál es la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad antimicrobiana en pacientes COVID-19 con bacteriemia o fungemia, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021?

1.2.2 Problemas específicos:

- ¿Cuál es la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos (Bacilos Gram Negativo Fermentador y No Fermentador) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021?
- ¿Cuál es la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos (Cocos Gram Positivo) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021?
- ¿Cuál es la sensibilidad antifúngica de los principales patógenos (Levaduras) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021?
- ¿Cuál es la frecuencia de Beta-lactamasa de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de patógenos microbianos y la sensibilidad antimicrobiana en pacientes COVID-19 con bacteriemia o fungemia, en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos (Bacilos Gram Negativo Fermentador y No Fermentador) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021.
- Determinar la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos (Cocos Gram Positivo) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021.
- Determinar la sensibilidad antifúngica de los principales patógenos (Levaduras) aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021.
- Determinar la frecuencia de Beta-lactamasa de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, aislados en hemocultivos de pacientes COVID-19, realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, junio 2020 a mayo 2021.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con infecciones graves por SARS-CoV-2, tienen una alta tasa de coinfección. Se recomienda que, bajo criterios de bioseguridad del personal de laboratorio, fortalecer la investigación de la coinfección de pacientes con COVID-19, que proporcione una base teórica y fáctica para la prevención y un preciso tratamiento (10). Conocer el informe acumulado de los antibiogramas de hemocultivo de pacientes COVID-19, permitirá tomar mejores decisiones en la prescripción de la terapia antimicrobiana empírica en pacientes críticos con COVID-19 de la región de Tacna, así como disminuir el riesgo de resistencia antimicrobiana.

El estudio del informe acumulado de sensibilidad antimicrobiana en el campo de la medicina de ayuda al diagnóstico es aún poco abordado en Tacna, buscamos en el contexto por pandemia COVID-19 tener un acercamiento bajo el rigor del método científico sobre la frecuencia de patógenos microbianos y la cinética de sensibilidad antimicrobiana en hemocultivos de pacientes COVID-19.

Un estudio reciente ha demostrado que la mayoría (72%) de las personas con COVID-19 que fueron hospitalizadas, recibieron antibióticos y solo una fracción (8%) en realidad tuvo coinfección (4). Esto implica que los antibióticos pueden no ser necesarios en muchos casos. El aumento de las tasas de prescripción de antimicrobianos para pacientes con COVID-19 podría empeorar aún más la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (13). Alcanzar los objetivos del presente estudio nos ayudaría a conocer el impacto de la sobre medicación en la presencia de resistencia antimicrobiana, esta, es desde ya un problema para el sistema de salud en el mundo y nuestro país no es ajeno a esta realidad, asimismo la región de Tacna carece de informes que se aconsejan sean anuales respecto a la resistencia antimicrobiana, tampoco existe informe sobre la frecuencia de Betalactamasa de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, ambos patógenos de gran significancia clínica, abordar ello es objetivo del presente trabajo de investigación.

Se conoce que la resistencia a los antimicrobianos es una amenaza global que normalmente se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La aparición de la resistencia a los antimicrobianos no solo complica el tratamiento de las infecciones potencialmente mortales, sino que también pone en peligro la base de la atención sanitaria moderna. Se ha proyectado que para 2050, las enfermedades causadas por organismos multirresistentes se convertirán en la principal causa de muerte en todo el mundo. Si bien la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana se produce por medios naturales, se ve facilitada principalmente por el uso excesivo y el uso indebido de antimicrobianos (14). El presente estudio se suma en el esfuerzo de aportar en el conocimiento de información confiable que sirva de base para estudios que permita articular conclusiones que ayude a tomar decisiones sobre políticas de control de resistencia antimicrobiana.

1.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- Hemocultivo: El hemocultivo se define como el cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida mediante una punción independiente (15).
- Bacteriemia: Se define bacteriemia a la invasión del torrente circulatorio por bacterias, diagnosticándose mediante hemocultivos(16).
- Fungemia: Se define fungemia a la invasión del torrente circulatorio por microorganismos micóticos, diagnosticándose mediante hemocultivos (17).
- Sensibilidad antibacteriana: Se realiza mediante el antibiograma, que mide la sensibilidad de una bacteria frente a diferentes antimicrobianos in vitro y a partir de estos resultados predice la eficacia in vivo(18).
- Resistencia bacteriana: Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos (19).

CAPITULO II

REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Internacionales

Sepúlveda, J. et al. 2020. “Utilización de bacteriemia y hemocultivos durante la oleada de COVID-19 en la ciudad de Nueva York”.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilización y el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos durante la pandemia de COVID-19 para determinar la prevalencia y las etiologías comunes de la bacteriemia. Esta investigación cuenta con un análisis de 88,201 hemocultivos de 28,011 pacientes en una red multicéntrica de hospitales dentro de la ciudad de Nueva York para evaluar el volumen de pedidos, la tasa de positividad, el tiempo hasta la positividad y las etiologías de cultivos positivos en COVID-19.

Se muestra como resultado que el volumen de pedidos aumentó en 34.8% en la segunda quincena de marzo de 2020 respecto al nivel de la primera quincena del mes, así mismo se define que la tasa de bacteriemia fue significativamente menor entre los pacientes COVID-19 (3.8%) que entre los pacientes COVID-19 negativos (8.0%) y los no evaluados (7.1%) ($P < 0,001$). Los pacientes con COVID-19 tenían una alta proporción de organismos que reflejaban la microbiota cutánea comensal, que, cuando se excluyó, redujo la tasa de bacteriemia al 1,6%. Más del 98% de todos los cultivos positivos se detectaron dentro de los 4 días posteriores a la incubación. Por tanto, concluyeron que, las infecciones del torrente sanguíneo son muy raras para los pacientes con COVID-19, lo que respalda el uso prudente de los hemocultivos en ausencia de evidencia convincente de coinfección bacteriana. Se sugiere que es necesaria una comunicación clara con los proveedores de pedidos para evitar la sobreutilización de hemocultivos durante las oleadas de pacientes, y los laboratorios deben considerar acortar el período de incubación de 5 días a 4 días, si es necesario, para liberar capacidad adicional (20).

Mahmoudi, H. et al. 2020. “Coinfecciones bacterianas y resistencia a los antibióticos en pacientes con COVID-19”.

El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de infecciones bacterianas y resistencia a antibióticos en pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se obtuvo hemocultivo (BC) y aspirado endotraqueal (ETA) de pacientes con COVID-19 (RT-PCR positiva para SARS-CoV-2). La resistencia a los antibióticos se determinó mediante el método de difusión en disco. Entre estos 340 pacientes con COVID-19, un total de 43 (12,46%) pacientes tenían infecciones bacterianas secundarias. Las bacterias más comunes aisladas a través de ETA y BC fueron las especies de *Klebsiella* 11 (25,59%), *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA) 9 (20,93%), *Escherichia coli* 7 (16,28%), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) 6 (13,95%), especies de *Enterobacter* 5 (11,63%), *Streptococcus pneumoniae* 1 (2,32%) y *Pseudomonas aeruginosa* 4 (9,30%). Los resultados mostraron que los aislados de *Enterobacteriaceae* de pacientes con COVID-19 tenían la mayor resistencia al cotrimoxazol (74%), piperacilina (67,5%), ceftazidima (47,5%) y cefepima (42,5%). Todos los aislamientos fueron susceptibles a la amikacina (100%). Los aislados de *S. aureus* fueron sensibles a la vancomicina (100%) y las tasas de resistencia a la oxacilina, eritromicina y clindamicina fueron superiores (90%). *P. aeruginosa* fue susceptible (90%) al imipenem. Como conclusión la coinfección bacteriana es relativamente poco frecuente en pacientes hospitalizados por COVID-19. Según los resultados, una de las causas de muerte de estos pacientes podría ser una infección secundaria (21).

Cuntrò, M. et al. 2021 “Infecciones del torrente sanguíneo durante la primera ola de COVID-19. Una breve fotografía retrospectiva microbiológica en el Hospital Papa Giovanni XXIII, Bérgamo, Italia”

Este artículo tiene como objetivo describir la causa de la infección del torrente sanguíneo COVID-19 en el Hospital Papa Giovanni XXIII en Bérgamo, Italia. Se evaluaron dos períodos: 22 de febrero al 21 de mayo de 2019/2020. Se consideraron los siguientes factores: el número de pacientes y grupos de

hemocultivos, los tipos de aislamientos (bacterias, especialmente las indicadas por el estándar EARS; CoNS; *Candida albicans*) y su susceptibilidad antibiótica. En 2020, desaparecieron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. Principalmente se halló *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos (22).

Hughes, S. et al. 2020 “Coinfección bacteriana y fúngica entre pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo en un entorno de atención secundaria del Reino Unido”

El siguiente estudio investiga la incidencia de coinfección bacteriana y micótica de pacientes hospitalizados con síndrome respiratorio agudo severo confirmado por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en dos hospitales de Londres durante la primera ola de enfermedad por coronavirus en el Reino Unido de 2019 (COVID-19).

Se analizó una serie de casos de pacientes hospitalizados con SRAS-CoV-2 confirmado por PCR. Esto se contrastó con un grupo de control de pacientes con influenza positiva ingresados durante la temporada de influenza 2019-2020.

Se obtuvieron hemocultivos, muestras respiratorias, antígenos urinarios neumocócicos o de *Legionella* y paneles de PCR viral respiratoria de 643 (77%), 110 (13%), 249 (30%), 246 (29%) y 250 (30%) COVID-19 pacientes, respectivamente. Se identificó un hemocultivo positivo en 60 pacientes (7,1%), de los cuales 39 fueron clasificados como contaminantes. La bacteriemia resultante de una infección respiratoria se confirmó en dos casos (uno de *Klebsiella pneumoniae* adquirido en la comunidad y uno de *Enterobacter cloacae* asociado al ventilador). Se identificó bacteriemia relacionada con la línea en seis pacientes (tres *Candida*, dos *Enterococcus* spp. Y una *Pseudomonas aeruginosa*).

Se identificó un bajo rendimiento de cultivos respiratorios positivos; *Staphylococcus aureus* fue el patógeno respiratorio más común aislado en la coinfección adquirida en la comunidad (4/24; 16,7%), con *pseudomonas* y levaduras identificadas en la infección de inicio tardío. Las infecciones fúngicas invasivas (n = 3) se atribuyeron a infecciones relacionadas con la línea.

Como conclusión el estudio encontró una baja frecuencia de coinfección bacteriana en la presentación hospitalaria temprana por COVID-19 y ninguna evidencia de infección fúngica concomitante, al menos en la fase temprana de COVID-19 (23).

Rajni, E. et al . 2021 “Prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo y su etiología en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de atención terciaria en Jaipur”

Este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia y las características de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con COVID-19 ingresados en una institución médica terciaria en Jaipur. El estudio incluyó todos los hemocultivos obtenidos de pacientes COVID-19 positivos ingresados en la UCI y salas designadas para el cuidado de COVID. Se utilizó cuestionarios prediseñados y probados para recopilar datos relevantes. Durante el período de estudio de 5 meses, el centro recibió a 1.578 pacientes COVID-19 positivos, de los cuales se recibieron 158 hemocultivos. De estos, 15 (9,4%) fueron positivos. La mediana de edad de los pacientes con hemocultivos positivos es de 54 años. Diez pacientes (67%) requirieron cuidados intensivos en la UCI. Se concluyó que la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con COVID-19 es baja. La profilaxis antibiótica debe usarse con precaución y debe suspenderse inmediatamente según el criterio clínico (24).

Cataldo, M. et al. 2020 “Incidencia de infecciones del torrente sanguíneo bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19 en cuidados intensivos: un alarmante efecto colateral”

Con el fin de evaluar la incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas del torrente sanguíneo (ITS) en pacientes con COVID-19 en cuidados intensivos, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del 1 al 15 de marzo a abril de 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Roma, Italia.

El tiempo medio desde el ingreso en la UCI hasta la aparición de la ITS fue de 13 \pm 7 días (rango de 3 a 34 días).

Los agentes aislados más comunes incluyeron *Enterococcus* spp. (11 casos) y *Pseudomonas* spp. (8 casos); *Candida* spp. se aislaron en 5 casos; en 3 pacientes se aisló más de un agente a partir de hemocultivos.

Entre *Pseudomonas* spp. cepas, cuatro (4/10, 40%) fueron resistentes a piperacilina / tazobactam y una a carbapenémicos (1/10, 10%).

En cuanto a Enterobacteriales, dos aislamientos fueron productores de β -lactamasa de espectro extendido (2/6, 33%); no se observó resistencia a los carbapenémicos entre estos aislados.

Todas las *Candida* spp. los aislados fueron susceptibles a las equinocandinas, solo 1 (*C. parapsilosis*) fue resistente al fluconazol.

Nuestros hallazgos evidenciaron un riesgo exagerado de contraer BSI bacterianas y fúngicas entre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en la UCI, es decir, una incidencia casi 20 veces mayor que la incidencia reportada en las UCI europeas.

En el período pre-COVID-19, la prevalencia de ITS en pacientes que permanecieron en nuestra UCI fue 3,8 veces menor que la prevalencia observada en nuestros pacientes de UCI COVID-19 (25).

Posteraro, B. et al . 2021 “Factores de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 que desarrollan infecciones del torrente sanguíneo causadas principalmente por organismos resistentes a los antimicrobianos: análisis en un gran hospital universitario en Italia”

El objetivo del estudio fue caracterizar a los pacientes infectados por COVID-19 que desarrollan una infección del torrente sanguíneo (BSI) y evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria.

Se realizó un análisis de regresión de Cox o de supervivencia de Kaplan-Meier en los 293 pacientes COVID-19 estudiados. 46 pacientes (15,7%) tenían ITS

clínicamente relevantes después de la infección por SARS-CoV-2 en el hospital. Doce episodios (20,7%) ocurrieron al tercer día de ingreso. Se aislaron un total de 69 especies de *Staphylococcus aureus* (32,8%), *Enterobacter* (20,7%), *Enterococcus faecalis* (17,2%), *Candida* (13,8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%). Entre 69 aislamientos, 27 (39,1%) eran organismos resistentes a múltiples fármacos. De los 22 pacientes que no eran aptos para la terapia antimicrobiana empírica, 12 (54,5%) estaban infectados con bacterias multirresistentes. De 46 pacientes, 26 (56,5%) sobrevivieron y 20 (43,5%) fallecieron. La tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19 con BSI es muy alta (26).

Bonazzetti, C. et al. 2021 “Alta frecuencia inesperada de infecciones por enterococos en el torrente sanguíneo en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 ingresados en una UCI italiana: un estudio observacional”

El propósito de este estudio es evaluar la frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en la UCI en pacientes con enfermedad por coronavirus. Se calculó la frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo por cada 1,000 días de hospitalización en la UCI entre 89 pacientes con enfermedad por coronavirus, y la muerte y el alta de la UCI se utilizaron como eventos competitivos para estimar la probabilidad de infección del torrente sanguíneo. Sesenta pacientes experimentaron al menos uno de 93 episodios de infección del torrente sanguíneo, con una frecuencia de 87 hospitalizaciones en UCI por 1000 días. La mediana de tiempo desde el ingreso a la UCI hasta la primera aparición de infección del torrente sanguíneo fue de 10 días. Las bacterias grampositivas representaron 74 episodios (79,6%), de los cuales *Enterococcus* fue el más común (53 episodios, 55,8%). 32 aislamientos (27,3%) mostraron multirresistencia.

La enfermedad por coronavirus pareció aumentar la frecuencia de las infecciones del torrente sanguíneo (particularmente la infección del torrente sanguíneo relacionada con *Enterococcus*) después de la admisión a la UCI (27).

Haedo, M. et al. 2021 “Utilidad de los hemocultivos en la neumonía COVID-19”

La pandemia de la Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a los sistemas de salud del mundo, lo que destaca la necesidad de optimizar su gestión y tratamiento clínicos. No se ha demostrado la utilidad de los hemocultivos en pacientes con neumonía COVID-19. El objetivo es describir el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos tempranos en pacientes con neumonía COVID-19 en un hospital público de la Ciudad de Buenos Aires. Este estudio observacional descriptivo incluyó a todos los pacientes adultos con neumonía COVID-19 ingresados en la sala de Medicina Interna del Hospital Durand entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de julio de 2020, a quienes se les extrajeron hemocultivos dentro de los 5 días posteriores al ingreso hospitalario. Entre los 267 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19, a 38 se les extrajeron hemocultivos tempranos. No se aisló ningún microorganismo clínicamente relevante de la sangre y se recuperaron microorganismos contaminantes en 7 (18,4%) pacientes. Este estudio no encontró evidencia de bacteriemia en pacientes con neumonía COVID-19. Además, la tasa de hemocultivos contaminados casi duplica la informada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (10%), lo que puede explicarse por la falta de familiaridad con el equipo de protección personal adicional que usan los trabajadores de la salud. Los resultados abogan por la indicación rutinaria de hemocultivos al ingreso en la Sala de Medicina Interna de los pacientes con neumonía COVID-19. Se sugiere que los hemocultivos solo podrían ser útiles en caso de deterioro clínico o sospecha de infección intrahospitalaria (28).

Zhang, H. et al 2020 “Riesgos y características de las infecciones secundarias en pacientes graves y críticos con COVID-19”

El COVID-19 severo o crítico se asocia con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, el aumento de la tasa de infección secundaria y conduciría a un peor pronóstico significativo. No se han descrito los riesgos y las características relacionadas con las infecciones secundarias en el COVID-19 grave. Se incluyeron

pacientes con COVID-19 graves y críticos de Shanghai. Se recolectó muestras de vías respiratorias inferiores, orina, catéteres y sangre según la necesidad clínica y se realizó cultivo y mNGS. Se archivaron datos clínicos y de laboratorio. Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, sanguíneas y urinarias, y en las respiratorias, los patógenos más detectados fueron las bacterias gramnegativas (26, 50,00%), seguidas de las bacterias grampositivas (14, 26,92%), virus (6, 11,54%), hongos (4, 7,69%) y otros (2, 3,85%).

Concluyeron que su estudio ilustró originalmente la proporción de infecciones secundarias en pacientes graves y críticos con COVID-19. El cultivo acompañado de secuenciación metagenómica aumentó la tasa de diagnóstico de patógenos. Los riesgos de infecciones secundarias aumentaron después de recibir ventilaciones respiratorias invasivas y dispositivos intravasculares, y llevarían a una tasa de alta más baja y una tasa de mortalidad más alta (29).

2.2 MARCO TEÓRICO

- Sepsis

La sepsis es una complicación que ocurre cuando el cuerpo crea una respuesta inmune y desequilibrada a una infección. La sepsis es una emergencia médica. Si no se diagnostica y trata a tiempo, puede causar daño tisular irreversible, shock séptico, insuficiencia orgánica múltiple y poner en peligro la vida. El choque séptico es una forma grave de sepsis en la que los trastornos circulatorios, celulares o metabólicos son tan graves que aumentan significativamente el riesgo de muerte (30).

- Bacteriemia

Se define bacteriemia a la invasión del torrente circulatorio por microorganismos, diagnosticándose mediante hemocultivos. La mayoría de las bacteriemias son provisionales, a excepción de las infecciones endovasculares, que se comportan como bacteriemias sostenidas, de ahí que de regular manera la rentabilidad de los hemocultivos aumente si se extraen coincidiendo con el episodio de tiritona que precede al aumento de temperatura, en las bacteriemias transitorias, siendo este dato indiferente en las sostenidas (16).

- Fungemia

Las infecciones fúngicas son las micosis invasivas más comunes, tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad y aumentan debido al incremento de pacientes inmunodeprimidos (especialmente casos de cáncer). Las enfermedades fúngicas varían según ciertas características demográficas (edad, sexo y área geográfica) y características clínicas (enfermedad

subyacente, foco principal de infección y estado de neutropenia). Además, la causa juega un papel importante en su aparición (31).

- Patógenos microbianos

Los microorganismos son seres vivos que son tan pequeños que solo pueden verse a través de un microscopio. Estos organismos unicelulares o multicelulares, eucariotas o procariotas son estudiados específicamente por una rama de la biología, la microbiología. Actualmente se acepta el sistema propuesto por Woese en 1978, que incluye tres dominios principales: bacterias, arqueas y eukarya. Los microorganismos se dividen en cuatro grupos: bacterias, virus, hongos y parásitos; Cada uno de estos grupos tiene diferentes aspectos de relación, estructura, morfología, nutrición y reproducción (32).

- Bacilos Gram Negativos

Los bacilos entéricos gram-negativos comprenden especies de la familia Enterobacteriaceae y bacilos gram-negativos no fermentadores que también incluyen especies de Pseudomonas y Acinetobacter (33).

- E. coli

Es un bacilo anaerobio facultativo gramnegativo perteneciente al género Escherichia de la familia Enterobacteriaceae. Esta bacteria se instala en el intestino humano varias horas después del nacimiento. Se considera un microorganismo de flora normal, pero algunas cepas pueden ser patógenas, causar daño y producir diferentes síntomas clínicos, incluida la diarrea (34).

➤ *K. pneumoniae*

Es un bacilo gramnegativo no móvil de la familia Enterobacteriaceae. Es la especie clínicamente más importante y más estudiada dentro del género *Klebsiella*. Suele desarrollar una cápsula que actúa como determinante de la virulencia de la bacteria y se puede clasificar en 77 serotipos diferentes según sus determinantes antigénicos. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares y de los factores bactericidas séricos, inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b (35).

➤ BGNF

Los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNF) son un grupo grande y complejo de microorganismos aeróbicos no esporulados que son incapaces de fermentar los carbohidratos omnipresentes en el medio ambiente. Las fuentes comunes de aislamiento son el suelo, las plantas y el agua, aunque es posible ampliamente en los hospitales, tanto en instrumentos como humidificadores, ventiladores mecánicos, colchones, como en la piel de los trabajadores de la salud, que representan aproximadamente el 15% del total de aislamientos de muestras clínicas. De las 120 especies reconocidas hasta el momento, conviene destacar algunas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Ralstonia pickettii* y *Sphingomonas paucimobilis*, que provocan infecciones en pacientes con importantes enfermedades inmunodeprimidas por sus principales brotes nosocomiales, además de su capacidad para

adaptarse a las principales enfermedades en entornos hospitalarios debido a su versatilidad dietética, su capacidad para propagarse desde reservorios exógenos o endógenos, su resistencia intrínseca a múltiples antibióticos de amplio espectro y su facilidad de resistencia a varios agentes antimicrobianos (36).

Cocos Gram Positivos

Forman parte del reino de los procariotas, representado por un grupo de microorganismos que carecen de membranas nucleares y tienen ribosomas 70s. Estos microorganismos tienen la principal característica de ser esféricos (37).

➤ Streptococcus sp.

Las infecciones estreptocócicas son causadas por algunos tipos de estreptococos. Estas bacterias esféricas grampositivas (cocos) causan muchas enfermedades, como faringitis estreptocócica, neumonía e infecciones de las heridas, la piel, las válvulas cardíacas y el torrente sanguíneo. Los diferentes grupos de estas bacterias se propagan de diferentes maneras, como al toser o estornudar, a través del contacto con heridas o úlceras infectadas o durante el parto vaginal (de madre a hijo). Estas infecciones afectan diferentes partes del cuerpo, incluida la garganta, el oído medio, los senos nasales, los pulmones, la piel, los tejidos debajo de la piel, las válvulas cardíacas y el torrente sanguíneo (38).

➤ Staphylococcus spp.

Los estafilococos son bacterias esféricas, gran positivas, piógenas por excelencia, y su proceso de separación celular es tal que se asemejan a los racimos de uvas. Se hallan en alimentos, objetos inanimados u otros animales. En la gente, dichos microorganismos

se establecen primordialmente en la dermis y sus protestas clínicas se expresan con más o menor magnitud de acuerdo con el lugar primario o secundario de la infección. En pacientes hospitalizados, recién nacidos, ancianos o inmunológicamente deteriorados, estas manifestaciones tienden a ser de más grande inquietud, y recientemente ha aparecido en dichos pacientes una manifestación clínica clasificada como mucositis estafilocócica (39).

- Antibacterianos

Son moléculas naturales, sintéticas o semisintéticas que poseen la función de inhibir el aumento y la multiplicación de microorganismos, son empleados como agentes terapéuticos ejerciendo una acción específica. Estas moléculas tienen la posibilidad de tener acción bactericida llevando al patógeno a una lisis bacteriana, así como una acción bacteriostática alcanzando concentraciones en el suero o tejidos que producen un problema en el desarrollo y multiplicación bacteriana (40).

- Carbapenémicos

Los carbapenems son antimicrobianos b-lactámicos de amplio espectro de actividad antimicrobiana. Existían a la fecha dos carbapenems: imipenem/cilastatina y meropenem de uso principalmente en infecciones intrahospitalarias y de múltiples dosis diarias (41).

- Cefalosporinas

Son antibióticos parecidos a las penicilinas, no obstante han demostrado tener mejor resistencia a las B-lactamasas por lo cual son más efectivas. Estos antibióticos se obtienen del ácido 7-ACA el cual al ser modificado dio origen a 4 generaciones bien

diferenciadas y en la actualidad se está ensayando generar cefalosporinas de acción dual enlazando quinolonas a la postura 3' de la cefalosporina, lo que resulta en un crecimiento de su actividad contra bacterias gram negativas y positivas las cuales poseen como mecanismo de resistencia al antibiótico la hidrólisis del anillo beta-lactámico por inducción cromosomal de B-lactamasas tipo I (42).

➤ Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos representan un grupo de antimicrobianos de amplio espectro que son utilizados para el tratamiento de la infecciones por bacterias gramnegativas y ejercen su actividad inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la unión al ARNr 16S (43).

➤ Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas o quinolonas son un grupo de antibióticos sintéticos, bactericidas y de amplio espectro que actúan inhibiendo a las enzimas topoisomerasa II (girasa de ADN) y topoisomerasa IV bacterianas, requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano (44).

➤ Furanos

Los furanos son compuestos heterociclos aromáticos que se emiten a la atmosfera como contaminantes antropogénicos primarios desde la combustión de combustibles fósiles, basuras, plantas y en especial desde la quema de biomasa. Dichos compuestos además son contaminantes secundarios provocados desde la fotooxidación de hidrocarburos con composición $CH_2=CH-CR_1=CHR_2$, como 1,3-butadieno, isopreno y 1,3-pentadieno y compuestos aromáticos como tolueno y o-xileno (45).

- Resistencia bacteriana

Mecanismo por medio del cual reduce la acción de antimicrobianos por acción de la bacteria. A partir de la perspectiva clínico se estima que una bacteria es vulnerable a un antibacteriano una vez que la concentración de este en el sitio de la infección es por lo menos 4 veces mayor a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por abajo de la CIM clasifica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente susceptibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son definitivamente relativos y dependen tanto del costo de la ubicación de la infección como de la dosis y vías de gestión del antibiótico (18).

- Betalactamasa de espectro extendido

La producción de betalactamasas es uno de los más importantes mecanismos de resistencia bacteriana. Las betalactamasas son enzimas capaces de inactivar los antibióticos del núcleo familiar betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos). Las primeras descripciones de estas enzimas se han realizado poco tiempo después de comenzado la utilización de las penicilinas. Con el surgimiento y uso cíclico de nuevos betalactámicos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas fueron apareciendo nuevas variantes de betalactamasas, hasta que en 1983 se describen por primera ocasión las denominadas betalactamasas de espectro extendido capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam. Aun cuando se han descrito con más frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las betalactamasas de espectro extendido tienen la posibilidad de ser elaboradas por cualquier de las enterobacterias, inclusive por los bacilos no fermentadores *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (46).

- Patógenos micóticos:

Las infecciones micóticas ejecutadas por las levaduras del género *Candida*, en especial por *Candida albicans*, son complicaciones relevantes en los pacientes inmunosuprimidos. Las tasas de morbilidad y mortalidad de estas infecciones se han aumentado de manera considerable a lo largo de las últimas 2 décadas, es fundamental saber que la severidad de las infecciones micóticas se incrementa proporcionalmente con el crecimiento de la disfuncionalidad del sistema inmune. (47).

- *Candida sp.*

Candida sp. son parte de la flora de la dermis, las faneras, las mucosas, el tracto digestivo y el artefacto genitourinario de las personas. Además está aislado en animales, plantas, objetos inanimados y medio ambiente. Se tiene conocimiento de más de 200 especies de *Candida*, dichos microorganismos crecen en medios de cultivo comunes, identificándose por su morfología microscópica y por pruebas bioquímicas convencionales (48).

- *Candida albicans*

Candida albicans es un comensal que coexiste en la gente; alteraciones a su medio como por ejemplo el cambio de pH, uso de antibióticos, alteraciones del sistema inmune tienen la posibilidad de ocasionar que *Candida albicans* prolifere y cause una infección; estas infecciones van a partir de infecciones superficiales mucosas o dérmicas como candidiasis oral, dermatitis del pañal, e infecciones urinarias y vaginales; hasta infecciones hematógenas diseminadas con un porcentaje de mortalidad (49).

- *Candida glabrata*

Candida glabrata es un patógeno emergente, que se recupera generalmente en pacientes que han recibido tratamiento

antifúngico previo, se asocia a falla terapéutica por su mayor resistencia a fluconazol, y que posee factores de virulencia, por lo que debe ser estudiada hasta precisarse su especie en el laboratorio (50).

➤ *Candida tropicalis*

C. tropicalis es una levadura diploide, cuyo genoma ha sido secuenciado en 2009 (cepa MYA-3404) en un análisis llevado a cabo por Butler . Tiene un tamaño genómico de 14,5 Mb, tiene 6.258 genes que codifican proteínas y un contenido de guanina-citosina del 33,1%. Se convirtió en una de las especies de *Candida* de mayor relevancia , fue extensamente considerada como la segunda especie de *Candida* más virulenta , solo precedida por *C. albicans* ,es una especie clínicamente importante y podría ser el segundo o tercer mánger etiológico de candidemia, especialmente en territorios de Latinoamérica y Asia (51).

• Antifúngicos

Los antifúngicos incluye una vasta diversidad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La categorización se hace según criterios convencionales que atienden a su composición en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros ,según su origen en sustancias elaboradas por seres vivos o derivados de síntesis química; según con su espectro de acción en: extenso o restringido y según el lugar de acción (52).

➤ 5-fluorocitosina

La 5 fluorocitosina (5FC) es una pirimidina fluorinada, la cual tiene un átomo de flúor que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN

en la célula fúngica. Es un fármaco bastante específico, que no actúa en la síntesis de nucleótidos de las células humanas.

La 5 fluorocitosina es específica debido a que puede entrar en la membrana fúngica debido a la enzima citosina permeasa, que no está presente en la célula de mamíferos. Al entrar en la célula, esta molécula sufre modificaciones y va hacia la síntesis de ARN, sin embargo origina una fluorouridina aberrante, mejor dicho, crea un ARN mutante, que va a afectar la síntesis proteica, funcionalidad importante en las células. Sin embargo, puede inhibir la enzima que posibilita el paso de uridina a timidina, o timidilato sintetasa, ya que el ADN está constituido por timidina y no por uracilo, lo que además perjudica la síntesis de ADN (53).

➤ Anfotericina B

Los diversos antifúngicos que conforman el núcleo familiar de los polienos poseen distinta afinidad por lípidos; ejemplificando, la anfotericina B tiene más afinidad por el ergosterol que por el colesterol.

La anfotericina B es bastante tóxica, crea reacciones febriles, gastrointestinales y azotemia, por nefrotoxicidad; por consiguiente, constantemente que se suministre este fármaco se debería monitorizar los niveles de potasio, la funcionalidad renal y las reacciones febriles, y usar antipiréticos una vez que sea necesario; además, puede producir anemia normocítica normocrómica(53).

➤ Miconazol

Su impacto es fungistático, puede ser fungicida dependiendo de la concentración; inhibe la biosíntesis de ergosterol u otros esteroides, daña la membrana de la pared celular fúngica y cambia su permeabilidad; Como consecuencia, puede ocasionar la pérdida de recursos intracelulares fundamentales, además inhibe la biosíntesis

de triglicéridos y fosfolípidos de hongos, además de la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa, lo cual involucra una acumulación intracelular de concentraciones tóxicas de peróxido de hidrógeno, lo cual puede contribuir al deterioro de los órganos subcelulares y contribuye a la necrosis celular (54).

➤ Itraconazol

Es un triazol que tiene espectros sobre diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus*, se puede tomar por vía oral e intravenosa, y es bien tolerado, comparado con el fluconazol tiene menor resistencia. En pacientes con cirrosis hepática por ayuno, su absorción es reducida gracias a la mala tolerancia digestiva o al uso de inhibidores H₂ en pacientes con neutropenia y en pacientes con sida provocado por el bajo contenido de ácido hídrico asociado. Aun cuando su espectro sobre *Aspergillus* y su presentación oral lo convierten en un producto terapéutico llamativo, inclusive en condiciones óptimas de administración, las formulaciones accesibles no tienen la posibilidad de absorberse por completo, lo cual limita la utilización de este compuesto en el procedimiento de pacientes terapéuticos. La funcionalidad inmunológica está debilitada (55).

➤ Ketoconazol

Inhibe la biosíntesis de ergosterol entre otros esteroides, destruye la membrana de la pared celular fúngica y cambia su permeabilidad. Por lo tanto, puede ocurrir la pérdida de elementos intracelulares esenciales; también inhibe la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos fúngicos; además inhibe la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa, y provoca la acumulación de una concentración tóxica de peróxido de hidrógeno en la célula, lo que puede conducir al deterioro de los orgánulos subcelulares y

necrosis celular. En el tratamiento de *Candida albicans*, inhibe la transformación de blastoporas en formas miceliales agresivas (56).

➤ Fluconazol

Este compuesto tiene una alta biodisponibilidad tras la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas de aproximadamente el 80% de la obtenida en comparación con una dosis intravenosa. Los inhibidores de H₂ o los alimentos no afectan significativamente la absorción y la vida media prolongada permite la dosificación diaria. Este compuesto tiene una farmacocinética lineal que permite concentraciones plasmáticas más altas cuando se aumenta la dosis utilizada. Las concentraciones alcanzadas en el LCR son aproximadamente el 70% de las del plasma. Debido a su alta biodisponibilidad, la mayoría de los pacientes pueden tratarse por vía oral con un importante ahorro de recursos (53).

- Hemocultivo

En el caso de las bacteriemias y septicemias es necesario el cultivo de sangre, así como en las infecciones endovasculares el cultivo de la punta de catéter para el diagnóstico microbiológico de los mismos.

Existen varios métodos para el cultivo y/o detección de microorganismos en sangre: métodos manuales cuantitativos, semicuantitativos y cualitativos. Por otra parte, existen métodos automatizados, los cuales permiten un monitoreo continuo de la muestra mediante la incorporación de un método de detección, incubador y un mecanismo de agitación, lo cual optimiza el estudio microbiológico(15).

➤ Extracción de sangre

La efectividad de un laboratorio microbiológico y el éxito de los procedimientos dependen en gran medida del modo de obtención, transporte, rapidez y oportunidad con que las muestras llegan al

laboratorio. Estos procedimientos son prioritarios para que el laboratorio contribuya eficientemente en el diagnóstico, es por ello que todos los miembros del equipo de salud involucrados deben entender la naturaleza crítica de mantener la calidad de la muestra durante todo el proceso.

Obtención de muestra de sangre mediante uso de jeringa:

La proporción entre el volumen de sangre obtenida y el volumen del caldo de cultivo debe estar en una relación de 1:5 - 1:10.

El volumen de sangre dependerá de la edad del paciente; por cada venopunción se recomienda:

Adultos: 10 - 20 ml

Niños: 1 - 5 ml

Lactantes: 1 - 2 ml

Neonatos: 0.5 - 1 ml

El momento óptimo de obtención de la muestra para hemocultivo es justo antes del pico más alto de fiebre, sin embargo, esta situación ideal no es frecuente. Alternativamente las muestras pueden obtenerse de acuerdo con el caso, ejemplo:

- Bacteriemias continuas: En cualquier momento, ejemplo, Endocarditis.
- Bacteriemias intermitentes: Una hora antes del pico febril, ejemplo, Brucelosis (57).

➤ Procedimiento microbiológico

1. Utilizar un frasco para adulto o pediátrico para el cultivo.
2. Desinfectar el diafragma del frasco de hemocultivo con alcohol de 70%, alcohol polivinílico o alcohol yodado.
3. Inocular la muestra de sangre requerida para cada frasco, el cual contiene medio de cultivo a través del diafragma.

4. Debe realizarse inmediatamente de obtenida la muestra para evitar que se coagule.
5. Mezclar el contenido del frasco inclinándolo suavemente dos o tres veces.
6. Descartar la aguja y la jeringa en un contenedor resistente a las punturas. No volver a introducir la aguja en su funda.
7. Limpiar la tapa del frasco.
8. Etiquetar el frasco apropiadamente indicando el código de la muestra, número de muestra, nombre del paciente y fecha de la muestra.
9. Transportar el hemocultivo inmediatamente al laboratorio.
10. Incubación por 5 días, si sale POSITIVO el frasco sembrado, hacer el Subcultivo o “cultivo ciego” al frasco.
11. Sembrar el frasco positivo en agar sangre, agar McConkey y Agar Sabouraud, Colocar 1 ml de sangre en un tubo estéril y trabajar con esa muestra también en un portaobjetos limpio y numerado para realizar la coloración y lectura del Gram.
12. Incubar las placas en estufa de cultivo a 35°C por 18-24 horas.
13. Al día siguiente realizar lectura de las placas y efectuar identificación y estudio de sensibilidad según corresponda (15).

➤ Proceso de validación microbiológica

En caso de hemocultivo positivo:

Una vez que la alarma del equipo detecte la posibilidad de un hemocultivo positivo, se realiza el frotis por coloración gram y cultivar en Agar Sangre, Agar MacConkey y Agar Sabouraud. Si el frotis revela la presencia de microorganismo, se hace un informe telefónico indicando lo observado y también un informe escrito en el que se indica la morfología y reacción a la coloración gram del microorganismo, anotando que se continuara con la identificación etiológica y el antibiograma. El laboratorio enviara el original del

informe preliminar a la sala, guardando una copia y entregara la otra al comité de infecciones nosocomiales.

En caso de hemocultivos negativos:

Al quinto día de su incubación, el equipo arroja los resultados negativos, el cual se reporta y envía a la sala como “NEGATIVO AL QUINTO DIA DE INCUBACION” o “NO HUBO crecimiento en 5 días de incubación”, si se cumple esa condición (15).

- Antibiograma automatizado

El sistema automatizado para hemocultivo consiste básicamente en botellas con diversos medios de cultivo (aeróbicos, anaeróbicos, hongos, micobacterias y con resinas que captan antibióticos) que se incuban en equipos que agitan constantemente las muestras y que poseen modernos sistemas de detección microbiana. Estos se basan en la detección de productos del metabolismo bacteriano (CO₂) mediante técnicas radiométricas, espectrofotométricas, fluorométricas y/o colorimétricas. El computador asociado a los equipos relaciona las mediciones con índices y/o gráficas de crecimiento microbiano que dan un aviso cuando la detección sobrepasa un punto de corte. Las botellas se descargan, se hace una tinción de Gram y se informan precozmente (58).

- Walkaway

El Microscan WalkAway, de diseño más antiguo, utiliza microplacas de 96 pocillos, independientes para la identificación y las pruebas de sensibilidad, realizando la lectura ya sea por turbidimetría, colorimetría y fluorimetría. Emplea 32 sustratos reactivos y diversas diluciones de antibióticos. Requiere más reactivos adicionales que los dos anteriores, aunque pueden

incorporarse automáticamente, y la lectura se hace a las 2-18 h, dependiendo de las bacterias y el sistema de paneles (59).

- Antifungigrama

El antifungigrama se encarga de medir la susceptibilidad de ciertos hongos que se sospecha sean responsables de una infección. Sirve para guiar las decisiones terapéuticas individuales, además permite guiar la evolución de las resistencias. Los estudios de susceptibilidad a antifúngicos anteriores al uso de métodos estandarizados eran inconsistentes y muy poco reproducibles, ya que contaban con muchos factores que afectaban el ensayo, como el tamaño del inóculo, la composición, el pH del medio, formato de la prueba y temperatura de incubación (60).

- Fungitest

Se utiliza para el estudio del crecimiento de hongos en presencia de 6 agentes antimicóticos en 2 diferentes concentraciones, en un medio tamponado RPMI 1640 modificado y en presencia de un indicador de oxidorreducción. La verificación del crecimiento se basa en la reducción del indicador de color, que provoca el cambio desde el color azul al rosa. Cuando el agente antimicótico inhibe el crecimiento, el medio permanece de color azul. Esta prueba, que se realiza en una microplaca de 16 pocillos, consiste en: 2 pocillos para el control del crecimiento, 12 pocillos que contienen los agentes antimicóticos deshidratados (6 agentes antimicóticos a 2 concentraciones diferentes), 2 pocillos para el control negativo. Un inóculo calibrado de la cepa que se va a someter a prueba se diluye en el “medio de suspensión” y luego se distribuye en cada uno de los pocillos de la microplaca. El “medio de suspensión” inoculado

vuelve a hidratar los agentes antimicóticos presentes en cada pocillo.

Las concentraciones antimicóticas obtenidas corresponden a concentraciones discriminadoras, que permiten la clasificación de las cepas en: cepas sensibles (S), cepas intermedias (I), cepas resistentes (R) (61).

- Mapa microbiológico

Los mapas microbiológicos en áreas hospitalarios brindan una información de gran interés, permite resumir estadísticamente las bacterias circulantes a nivel del hospital, su identificación por tipo de muestras clínicas, por servicios, incluyendo los de atención al grave y su comportamiento frente a los antibióticos en uso; contribuye además al inicio del tratamiento efectivo y oportuno en los pacientes que presentan infecciones, a la disminución de la estadía hospitalaria y la reducción de los costos de la atención médica. El éxito depende en gran medida de la actualización constante que permita protocolizar el tratamiento antimicrobiano teniendo en cuenta los diferentes procesos infecciosos y sus agentes causales debido a la capacidad que tienen las bacterias para desarrollar mecanismos de resistencia (62).

CAPITULO III

VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIA	ESCALA
Bacteriemia y fungemia	Patógenos microbianos	<ul style="list-style-type: none">• Bacilo Gram Negativo fermentador• Bacilo Gram Negativo no fermentador• Cocos Gram Positivo• <i>Candida sp.</i>	Nominal
Sensibilidad antibacteriana	Antibiograma (hemocultivo)	<ul style="list-style-type: none">• Sensible• Resistente	Nominal
Resistencia bacteriana	Betalactamasa de espectro extendido	<ul style="list-style-type: none">• Positivo• Negativo	Nominal

CAPITULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 DISEÑO

Epidemiológico, no experimental.

4.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo

4.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo
- Descriptivo

4.4 ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en el distrito de Calana, la cual se encuentra ubicada en la región de Tacna – Perú, cuenta con una población asegurada de 127,056 afiliados activos y está situada a 562 msnm.

EsSalud Tacna posee ocho C.A.S. (Centro Asistencial en Salud): Siete C.A.S. en atención primaria (III Metropolitano, II Luis Palza Lévano, II Oscar Fernández Dávila, I Ite, I Ilabaya, I Tarata, I Locumba); y una Base Regional (El Hospital III “Daniel Alcides Carrión”).

También cuenta con servicios destinadas a la ayuda diagnóstica, entre ellas el servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, en el que se encuentra el área

de Microbiología Clínica, donde se realizan diferentes procedimientos bacteriológicos y fúngicos como el hemocultivo, empleando para la identificación y sensibilidad antimicrobiana de las muestras procedentes de los diferentes servicios del hospital, el equipo automatizado Walkaway – Microscan y fungitest.

Durante la pandemia por COVID-19 se instaló áreas de triaje, emergencia, carpa de atención y UCI exclusivamente para la atención de pacientes con COVID-19.

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.5.1 Población

156 hemocultivos positivos de pacientes con COVID - 19 realizados en el área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna.

4.5.2 Unidad de estudio

Un hemocultivo positivo de pacientes con COVID – 19, realizados en el área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna

4.5.3 Muestra

No aplica.

4.6 CRITERIOS

4.6.1 Criterios de inclusión

Hemocultivos positivos de pacientes con COVID – 19 con identificación y sensibilidad del patógeno aislado en el área de Microbiología Clínica del

servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna.

4.6.2 Criterios de exclusión

- Hemocultivo positivo en pacientes COVID-19, repetido en una misma toma microbiológica.
- Hemocultivo positivo en pacientes COVID-19, que carezcan de registro completo.
- Hemocultivo positivo en pacientes COVID-19, sin validación microbiológica por personal responsable.

4.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleó una ficha de recolección de datos para recoger la información necesaria de los hemocultivos que permita alcanzar los objetivos del trabajo de investigación. La información se obtuvo de la base de datos del área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, del Hospital III Daniel Alcides Carrión Essalud – Tacna. (ANEXO 01)

CAPITULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS

Previa autorización de parte de la gerencia de la Red Asistencial Essalud Tacna, se coordinó con el jefe (a) del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica y el coordinador del área de Microbiología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión Essalud – Tacna para que se brinden las facilidades necesarias, las cuales permitieron alcanzar un levantamiento de información fiable y veraz; asimismo, se les informó sobre los objetivos, procedimientos de investigación y criterios de inclusión/exclusión para la realización del presente trabajo de investigación.

El registro lo conforma el agente patógeno microbiano aislado, la sensibilidad microbiana analizados en el antibiograma, antifungigrama, la identificación y confirmación de Betalactamasa de espectro extendido.

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

Los datos obtenidos se procesaron en el siguiente orden:

- a) Los datos generales se ingresaron en un programa informático de procesamiento de texto (Word).
- b) Se elaboró una base de datos digital en un programa de hoja de cálculo (Excel).
- c) Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se obtuvieron las frecuencias de las variables de estudio mediante los estadísticos descriptivos, según indican los objetivos del estudio en su diseño epidemiológico y nivel descriptivo, asimismo se determinó la prevalencia de los patógenos microbianos en

hemocultivo y el porcentaje proporcional de sensibilidad antibacteriana y Betalactamasa de espectro extendido.

- d) Para el diseño de gráficas y tablas se utilizó un programa de hoja de cálculo (Excel).

ASPECTO ÉTICO

Compromiso

Me comprometo a respetar la veracidad, confiabilidad y la confidencialidad de los resultados del estudio: “Bacteriemia y fungemia en pacientes COVID-19: prevalencia de patógenos microbianos y sensibilidad antibacteriana en hemocultivo, hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2020”.

Bioseguridad

Se consideró los más altos estándares de bioseguridad establecido por el Ministerio de Salud (MINSA) para evitar complicaciones de infección de SARS-COV-2 en el momento de la recolección de datos del sistema de registro de resultados del área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna.

Permisos o autorización institucional:

Se solicitó el visto bueno del jurado dictaminador determinado por la Universidad Privada de Tacna, para la elaboración del presente trabajo de investigación, seguidamente se tramitará la resolución respectiva de autorización de desarrollo del presente estudio.

El estudio se realizó en función de la base de datos de hemocultivos del área de Microbiología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, por lo que se tramitó la autorización respectiva al área de capacitación, el cual a su vez solicitó opinión favorable a la unidad de investigación, siendo la gerencia de la Red Asistencial Essalud – Tacna quien emitió la resolución respectiva que autoriza su realización y acceso a los registros necesarios que permite alcanzar los objetivos establecidos en el presente estudio.

PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Autonomía

Se define como autodeterminación, libertad de acción, no hay condiciones externas. El principio de autonomía ha adquirido una importancia fundamental en la ética contemporánea, prevaleciendo incluso sobre el principio de beneficencia, que era el que primaba en la relación médico paciente en el pasado (63).

Beneficencia

La medicina, desde sus orígenes, ha tenido un alto carácter moral en su desempeño buscando hacer el mayor bien posible al paciente desde la comprensión y un conocimiento adecuado del doctor. La beneficencia no se entiende como caridad o piedad ya que se da en personas autónomas con derecho a tomar decisiones (63).

No maleficencia

No lastimes primero. Incluido en el juramento hipocrático puede ser requerido de alguna manera. Obligatorio. Si en alguna situación no podemos hacer cosas buenas, al menos no hacer cosas malas (63).

Justicia

Este es el principio final, ya que es el último en considerar en la ética biomédica. La justicia puede estar compuesto en dos niveles: el primero es la situación donde varios pacientes tienen una patología o situaciones similares que requieren recursos de diagnóstico o en tratamiento, y tienes que elegir a quien se designa estos recursos (camas de UCI, trasplante Órganos, diálisis). En segundo lugar, la justicia puede aplicarse al modo de distribuir los recursos según el presupuesto asignado. Corresponde a los administradores de los sistemas sanitarios tomar este tipo de decisiones (63).

CAPITULO VI
RESULTADOS

TABLA N° 01

**PATÓGENO MICROBIANO AISLADO EN HEMOCULTIVO DE
PACIENTES COVID-19, EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES
CARRIÓN, ESSALUD-TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021**

	MICROORGANISMO	N	%	N	%
BACILO GRAM NEGATIVO FERMENTADOR (BGN)	<i>Escherichia coli</i>	10	6.4	22	14.1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	08	5.1		
	Otros BGN	04	2.6		
BACILO GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR (BGNF)	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	11	7.1	20	12.8
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	07	4.5		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	02	1.3		
ESTAFILOCOCOS	Estafilococos coagulasa negativo (SCN)	90	57.7	94	60.3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	04	2.6		
ENTEROCOCOS	<i>Enterococcus faecalis</i>	06	3.8	12	7.7
	<i>Enterococcus faecium</i>	06	3.8		
LEVADURAS	<i>Candida albicans</i>	03	1.9	08	5.1
	<i>Candida tropicalis</i>	03	1.9		
	<i>Candida glabrata</i>	02	1.3		
Total		156	100.0	156	100.0

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

Tabla N° 01, los patógenos microbianos aislados con mayor frecuencia en hemocultivo de pacientes COVID-19, son: el género estafilococo con 60.3%, bacilos gram negativo fermentador con 14.1% y bacilo gram negativo no fermentador con 12.8%, asimismo, es la especie Estafilococo coagulasa negativo el microorganismo más frecuente con 57.7%, seguido de Pseudomona aeruginosa con 7.1% y Escherichia coli con 6.4%.

TABLA N° 02

**SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE PATÓGENO, AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19,
DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021**

Bacilos Gram Negativo	N	ANTIBACTERIANO (%)																													
		AM	AZT	AUG	AMS	PTZ	TGC	CXM	CTX	CAZ	FEP	FOX	GM	TOB	AK	CIP	LVX	IP	MP	ETP	CL	SXT									
Fermentador	22	9	55	41	50	91	100	41	55	50	59	82	82	73	95	41	55	95	95	95	95	45									
No Fermentador	20	R	30	R	R	80	R	R	R	25	75	R	20	20	20	30	30	15	10	R	100	45									
Cocos Gram Positivo	N	AM	AUG	CIP	LVX	CLI	DAP	ERY	FOS	GM	TOB	LNZ	MUP	OX	PRS	SYN	TE	SXT	TEI	VAN	HLG	HLS									
Staphylococcus	94	R	12	22	23	20	100	11	93	47	49	96	48	15	87	98	89	51	100	100	-	-									
Enterococcus	12	R	-	17	17	R	100	17	-	R	R	100	-	-	58	-	33	R	75	75	92	50									
Hongos levaduriformes	N	ANTIFÚNGICO (%)																													
		5-Fluorocitosina					Anfotericina B					Itraconazol					Ketoconazol					Miconazol					Fluconazol				
Candida sp.	08	100					100					63					63					50					75				

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

R: resistencia intrínseca

Tabla N° 02, en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna; se observó en los bacilos gram negativo fermentador una mayor sensibilidad antibacteriana a tigeciclina (100%) y carbapenems, colistina y amikacina (95%); en bacilos gram negativo no fermentador fue a colistina (100%), piperacilina/tazobactam (80%) y cefepima (75%); en estafilococos fue a daptomicina y glicopéptidos (100%); en Enterococcus fue a daptomicina y linezolid con 100%, por último, en los hongos levaduriformes, fue 5-Fluorocitosina y Anfotericina B con 100%.

TABLA N° 03

**SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BACILO GRAM NEGATIVO FERMENTADOR, AISLADO EN
HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD –
TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021**

BACIOS GRAM NEGATIVO FERMENTADOR	N	ANTIBACTERIANO (%)																				
		AM	AZT	AUG	AMS	PTZ	TGC	CXM	CTX	CAZ	FEP	FOX	GM	TOB	AK	CIP	LVX	IP	MP	ETP	CL	SXT
<i>Escherichia coli</i>	10	20	50	50	60	100	100	50	50	50	60	100	70	80	90	30	40	100	100	100	100	30
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	08	0	50	50	50	75	100	50	50	38	50	88	88	63	100	50	63	88	88	88	100	50
Otros BGN	04	0	75	0	25	100	100	0	75	75	75	25	100	75	100	50	75	100	100	100	75	75
BGN	22	9	55	41	50	91	100	41	55	50	59	82	82	73	95	41	55	95	95	95	95	45

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

Tabla N° 03, con respecto a los bacilos gram negativo fermentador aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna; se observó en *Escherichia coli* una mayor sensibilidad antibacteriana en carbapenems, colistina cefoxitina, tigeciclina y piperacilina/tazobactam (100%); en *Klebsiella pneumoniae* fue a colistina, tigeciclina y amikacina (100%), así como a carbapenémicos con 88%, detectándose por primera vez en Essalud Tacna la enzima de resistencia a carbapenémicos; mientras que en otros bacilos gram negativo fermentadores fue a carbapenems, amikacina, gentamicina, tigeciclina y piperacilina tazobactam con 100%.

TABLA N° 04

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BACILO GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR, AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021

BACIOS GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR	N	ANTIBACTERIANO (%)																				
		AM	AZT	AUG	AMS	PTZ	TGC	CXM	CTX	CAZ	FEP	FOX	GM	TOB	AK	CIP	LVX	IP	MP	ETP	CL	SXT
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	R	0	R	R	100	R	R	R	09	73	9	9	9	9	09	18	18	09	R	100	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	07	R	86	R	R	71	R	R	R	43	71	R	43	43	43	43	43	14	14	R	100	86
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	02	R	0	R	R	0	R	R	R	50	100	R	0	0	0	100	50	0	0	R	100	50
BGNF	20	R	30	R	R	80	R	R	R	25	75	R	20	20	20	30	30	15	10	R	100	45

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

R: resistencia intrínseca

Tabla N° 04, con respecto a los bacilos gram negativo no fermentador aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna; se observó en *Acinetobacter baumannii* una mayor sensibilidad antibacteriana en colistina y piperacilina/tazobactam (100%); en *Pseudomona aeruginosa* fue de 100% en colistina y 86% en aztreonam y trimetoprim/sulfometoxazol; mientras que en *Stenotrophomonas maltophilia* fue de 100% en colistina, cefepima y ciprofloxacino.

TABLA N° 05

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE STAPHYLOCOCCUS SP., AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021

COCOS GRAM POSITIVO (STAPHYLOCOCCUS)	N	ANTIBACTERIANO (%)																		
		AM	AUG	CIP	LVX	CLI	DAP	ERY	FOS	GM	TOB	LNZ	MUP	OX	PRS	SYN	TE	SXT	TEI	VAN
Staphylococcus coagulasa negativo	90	R	11	21	23	21	100	11	92	47	49	96	46	13	87	98	90	49	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	04	R	25	50	25	0	100	0	100	50	50	100	100	50	100	100	75	100	100	100
Staphylococcus sp.	94	R	12	22	23	20	100	11	93	47	49	96	48	15	87	98	89	51	100	100

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

R: resistencia intrínseca

Tabla N° 05, con respecto a los cocos gram positivo (Staphylococcus) aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna; se observó en Staphylococcus coagulasa negativo una mayor sensibilidad antibacteriana en daptomicina y glicopéptidos (100%); mientras que en *Staphylococcus aureus* fue de 100% en daptomicina, fosfomicina, linezolid, mupirocina, pristinamicina, trimetoprim/sulfometoxazol, glicopéptidos y synergid (combinación de estreptograminas A y B).

TABLA N° 06

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE STAPHYLOCOCCUS SP., AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021

COCOS GRAM POSITIVO (ENTEROCOCCUS)	N	ANTIBACTERIANO (%)													
		AM	CIP	LVX	CLI	DAP	ERY	GM	TOB	LNZ	PRS	TE	SXT	TEI	VAN
<i>Enterococcus faecalis</i>	06	R	33	33	R	100	33	R	R	100	17	17	R	83	83
<i>Enterococcus faecium</i>	06	R	0	0	R	100	0	R	R	100	100	50	R	67	67
Enterococcus sp.	12	R	17	17	R	100	17	R	R	100	58	33	R	75	75

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

R: resistencia intrínseca

Tabla N° 06, con respecto a los cocos gram positivo (Enterococcus) aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna; se observó en *Enterococcus faecalis* una mayor sensibilidad antibacteriana en daptomicina y linezolid (100%); mientras que en *Enterococcus faecium* fue de 100% en daptomicina, linezolid y pristinamicina.

TABLA N° 07

FRECUENCIA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PATÓGENO BACTERIANO AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021

BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)		
RESULTADO	N	(%)
POSITIVO	09	50.0
NEGATIVO	09	50.0
TOTAL	18	100.0

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

Tabla N° 07, la frecuencia de BLEE positivo identificado y confirmado, en patógenos bacterianos aislados en hemocultivo de pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud-Tacna, entre abril del 2020 y junio del 2021, fue de 50.0% (09).

TABLA N° 08

FRECUENCIA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PATÓGENOS (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) AISLADO EN HEMOCULTIVO DE PACIENTES COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION DE ESSALUD – TACNA, ABRIL 2020 – JUNIO 2021

PATÓGENOS BACTERIANOS	BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)					
	POSITIVO		NEGATIVO		TOTAL	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<i>Escherichia coli</i>	5	55.6	5	55.6	10	55.6
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	4	44.4	4	44.4	8	44.4
TOTAL	9	50.0	9	50.0	18	100.0

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

Tabla N° 08, en patógenos bacterianos aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud-Tacna entre los meses de abril del 2020 y junio del 2021, se observa lo siguiente; la frecuencia de BLEE positivo en *Escherichia coli* es de 55.6% (05) y en *Klebsiella pneumoniae* es 44.4% (04).

DISCUSION

El COVID 19 es una enfermedad potencialmente mortal aparecida el año 2020, aun es investigado la real dimensión de su impacto sobre la salud pública, específicamente sobre el uso de antimicrobianos en el contexto COVID-19 es poco conocido, entendiendo la importancia de la prevalencia de gérmenes patógenos y la cinética de la sensibilidad antimicrobiana en bacteriemia y fungemia, nos propusimos abarcar dicho campo de investigación. En este estudio se recopiló los datos de hemocultivos en pacientes COVID del Hospital III Daniel Alcides Carrión ESSALUD – Tacna.

El estudio que realizó Mahmoudi, H. et al. en los hospitales de Nahavand, Hamedan e Irán, se observa mayor frecuencia de aislamiento de *Klebsiella* spp. (25.59%) y *Staphylococcus aureus* (20.93%), con la salvedad de que se realizó en hemocultivos y aspirados endotraqueales; asimismo, en el estudio de Sepúlveda, J. et al. en la ciudad de Nueva York, se observó que los pacientes con COVID-19 tenían una alta proporción de organismos que reflejaban la microbiota cutánea comensal (estafilococo coagulasa negativo); por otro lado, en el estudio de Cuntrò, M. et al. en el Hospital Papa Giovanni XXIII, Bérgamo, Italia en el año 2020, principalmente se halló *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* y *Acinetobacter baumannii*; en el estudio de Cataldo, M. et al. 2020, en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Roma – Italia, los agentes aislados más comunes incluyeron *Enterococcus* spp. (11 casos) y *Pseudomonas* spp. (8 casos), *Candida* spp. se aislaron en 5 casos; en 3 pacientes se aisló más de un agente a partir de hemocultivos; en el estudio de Posteraro, B. et al. en un gran hospital universitario en Italia, se aislaron un total de 69 especies de *Staphylococcus aureus* (32,8%), *Enterobacter* (20,7%), *Enterococcus faecalis* (17,2%), *Candida* (13,8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%); en el estudio de Bonazzetti, C. et al. de pacientes COVID-19 ingresados en una UCI italiana, las bacterias grampositivas representaron 74 episodios (79,6%), de los cuales *Enterococcus* fue el más común (53 episodios, 55,8%), en el estudio de Haedo, M. et al. 2021, en un hospital

público de la Ciudad de Buenos Aires, no se aisló ningún microorganismo clínicamente relevante de la sangre y se recuperaron microorganismos contaminantes en 7 (18,4%) pacientes. En nuestro estudio los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron estafilococos coagulasa negativo (57.7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (7.1%).

Como notamos, existe una amplia variedad de resultados, casi todas discrepantes o diferentes de los nuestros, donde solo en los estudios de Sepúlveda, J. et al. y Bonazzetti, C. et al. muestras resultados similares a los encontrados por nuestro estudio, aun cuando en el estudio de Sepúlveda, J. et al. los excluye para su análisis e interpretación por considerarlos irrelevantes clínicamente.

En nuestro estudio no se excluyó aislamientos que previamente fueron validados microbiológicamente, entendiendo las dificultades y complicaciones propias en los cuidados y atenciones en pacientes COVID-19, lo cual podría (condicional atendible) estar generando coinfecciones bacterianas, específicamente por el género de los estafilococos coagulasa negativo.

Con respecto al perfil de susceptibilidad antibacteriana en los bacilos Gram Negativos; el estudio realizado por Mahmoudi, H. et al. muestra que los aislados de Enterobacteriaceae de pacientes con COVID-19 tenían la mayor sensibilidad a amikacina (100%), cefepima (57.5%) y ceftazidima (52.5%), mientras que *Pseudomonas aeruginosa* fue susceptible (90%) al imipenem; en el estudio de Cataldo, M. et al. la enterobacterias mostraron sensibilidad de 100% a carbapenémicos y las cepas de *Pseudomonas* spp., mostraron sensibilidad a carbapenémicos (90%) y piperacilina/tazobactam (60%). Nuestros resultados revelan en los bacilos gram negativo fermentador una mayor sensibilidad antibacteriana a tigeciclina (100%) y carbapenems, colistina y amikacina (95%); mientras que en bacilos gram negativo no fermentador fue a colistina (100%), piperacilina/tazobactam (80%) y cefepima (75%).

Nuevamente evidenciamos diferencias en nuestros resultados con respecto a los antecedentes de la misma línea de investigación, el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa positivo, confirmado por el método de inactivación, en

el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, impacta en la diferencia de resultados con respecto a la sensibilidad en carbapenémicos; con respecto a los bacilos gram negativo no fermentadores, es la *Pseudomona aeruginosa* el microorganismo de mayor frecuencia de aislamiento, y donde los fármacos de mayor sensibilidad antibiótica fueron colistina (100%) y aztreonam (86%).

Con respecto al perfil de sensibilidad antibacteriana en los cocos Gram positivos; el estudio de Mahmoudi, El *Staphylococcus aureus* mostró una sensibilidad de 100% a vancomicina y tasas de resistencia a la oxacilina, eritromicina y clindamicina fueron superiores al 90%. Nuestros resultados revelaron que estafilococos spp. fue sensible a daptomicina y glicopéptidos (100%), mientras que *Enterococcus* spp. lo fue a daptomicina y linezolid con 100%.

Esta vez nuestros resultados coinciden con el antecedente referenciado, el cual va en la misma línea de sensibilidad antibacteriana a cocos gram positivos pre-pandemia por COVID-19.

Con respecto al perfil de sensibilidad antifúngica en los hongos levaduriformes; el estudio realizado por Cataldo en Roma, indica que todas las *Candida* spp. fueron sensibles a las equinocandinas, solo 1 (*C. parapsilosis*) fue resistente al fluconazol. Nuestro estudio mostró mayor sensibilidad en: 5-Fluorocitosina y Anfotericina B con 100%.

En la data que tuvimos acceso del área de microbiología clínica, no se observó el testeado a equinocandinas, si bien no podemos contrastar nuestros resultados, estos pueden ser de utilidad como referencia para futuros estudios bajo esta línea de investigación.

Con respecto a la Betalactamasa de espectro extendido (BLEE); el estudio de Cataldo, M. et al. 2020, en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Roma – Italia, indica que la frecuencia de BLEE positivo en enterobacterias fue de 33%, mientras que en nuestro estudio fue de 50.0%, con mayor incidencia en *Escherichia coli* con 55.6%.

La escasa data en ambos estudios, 2/6 en el estudio de Cataldo, M. y 9/18 en nuestro estudio, podría generar sesgo de medición, por lo cual consideramos que se hace necesario ampliar la cobertura en el acceso de información de los diferentes hospitales a nivel nacional que cuenten con laboratorio de microbiología con equipamiento automatizado necesario a fin de corroborar los resultados obtenidos, bajo criterios estandarizados.

Las conclusiones a la que llegan los diferentes estudios de nuestros antecedentes que mantienen nuestra misma línea de investigación son diferentes y discrepantes, el contexto COVID-19 abre nuevos escenarios, nuestro estudio busca sumar en el esfuerzo de evidenciar información valiosa (respecto a la dificultad de acceso y estandarización) que sirva como elementos de importancia en la toma de decisiones en relación al uso racional de antimicrobianos.

CONCLUSIONES

- Los patógenos microbianos aislados con mayor frecuencia son: el género estafilococo con 60.3%, con una sensibilidad de 100% a daptomicina y glicopéptidos; los bacilos gram negativo con 26.9% y sensibilidad de 100% a colistina, finalmente el género cándida sp. con 5.1% y sensibilidad antifúngica de 100% a 5-Fluorocitosina y Anfotericina B.
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* mostraron sensibilidad compartida de 100% a colistina y tigeciclina, asimismo en bacilos gram negativo no fermentadores, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* mostraron sensibilidad de 100% a colistina.
- *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus* mostraron sensibilidad de 100% en daptomicina y glicopéptidos, asimismo, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* compartieron sensibilidad de 100% a daptomicina y linezolid.
- Los hongos levaduriformes, mostraron sensibilidad antifúngica de 100% a 5-Fluorocitosina y Anfotericina B y fluconazol en 75%.
- La frecuencia de BLEE positivo identificado y confirmado en bacilos gram negativo aislado en hemocultivo de pacientes COVID-19, fue de 50.0%, asimismo, se observó que la frecuencia de BLEE positivo en *Escherichia coli* es de 55.6% y en *Klebsiella pneumoniae* de 44.4%.

RECOMENDACIONES

- *Klebsiella pneumoniae* mostró una sensibilidad de 88% a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), detectándose por primera vez en Essalud Tacna este mecanismo de resistencia (carbapenemasas), poniendo en serio riesgo el éxito terapéutico antibacteriano, considerando que existen terapias alternativas que se asocia al fenotipo de resistencia, se recomienda tipificarlo en sus expresiones más frecuentes: metalo-betalactamasa y serin carbapenemasa.
- El aislamiento de bacilos gram negativo no fermentador es el segundo en mayor frecuencia, representando el 12.8%, asimismo ante la evidencia de sensibilidad de 100% únicamente a colistina y considerando que este grupo de bacterias presenta mayor cantidad de resistencia intrínseca, lo cual podría llevar al fracaso terapéutico, se recomienda considerar el testeo a fármacos de uso en opciones terapéuticas limitadas, como la ceftazidima/avibactam.
- La frecuencia de Las β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo es de 50.0 %, siendo en *Escherichia coli* de 42.2 % y en *Klebsiella pneumoniae* de 36.1 %, ante la alta tasa de resistencia, se recomienda realizar informes que permita conocer el fenotipo de resistencia de estos patógenos bacterianos que se encuentran bajo vigilancia epidemiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* mayo de 2020;109:102433.
2. DatosRTVE. Mapa del coronavirus en el mundo y datos de su evolución [Internet]. RTVE.es. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20210220/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
3. MINSA. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. 2021 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
4. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 de diciembre de 2020;71(9):2459-68.
5. Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control.* 22 de septiembre de 2020;9(1):154.
6. Nori P, Szymczak W, Puius Y, Sharma A, Cowman K, Gialanella P, et al. Emerging Co-Pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriales Infections in New York City COVID-19 Patients. *Int J Antimicrob Agents.* diciembre de 2020;56(6):106179.
7. Porretta AD, Baggiani A, Arzilli G, Casigliani V, Mariotti T, Mariottini F, et al. Increased Risk of Acquisition of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (NDM-CRE) among a Cohort of COVID-19 Patients in a Teaching Hospital in Tuscany, Italy. *Pathog Basel Switz.* 5 de agosto de 2020;9(8).
8. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med.* 25 de agosto de 2020;9(9).
9. Nebreda-Mayoral T, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 3 de diciembre de 2020 [citado 2 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X20304043>

10. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* septiembre de 2020;104(18):7777-85.
11. LeRose J, Sandhu A, Polistico J, Ellsworth J, Cranis M, Jabbo L, et al. The Impact of COVID-19 Response on Central Line Associated Bloodstream Infections and Blood Culture Contamination Rates at a Tertiary Care Center in Greater Detroit Area. *Infect Control Hosp Epidemiol.* undefined/ed;1-15.
12. Cusumano JA, Dupper AC, Malik Y, Gavioli EM, Banga J, Berbel Caban A, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infect Dis.* noviembre de 2020;7(11):ofaa518.
13. OMS. IRIS Home [Internet]. 2020 [citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/>
14. Holubar M. Antimicrobial resistance: a global public health emergency further exacerbated by international travel. *J Travel Med.* 3 de febrero de 2020;27(1).
15. Sánchez R, et al. Hemocultivos: ¿Qué te han contado y qué haces? *Enferm Glob.* abril de 2012;11(26):146-63.
16. Ruiz J, et al. Bacteriemias. *An Med Interna.* marzo de 2005;22(3):5-9.
17. Villanueva F, Veliz J, Canasa K, Bellido E, Martell S, Ortega S, et al. Características de las fungemias en un centro de referencia del Perú: retrospectiva de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* abril de 2020;37(2):276-81.
18. Cercenado E. et al. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatría Contin* [Internet]. 1 de agosto de 2009 [citado 22 de febrero de 2021];7(4):214-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-el-antibiograma-interpretacion-del-antibiograma-S1696281809719274>
19. Fernández F. et al. Resistencia bacteriana. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. marzo de 2003 [citado 15 de febrero de 2021];32(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572003000100007&lng=es&nrm=iso&tIng=es
20. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* [Internet]. 23 de julio de 2020 [citado 13 de febrero de 2021];58(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383550/>
21. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 17 de diciembre de

2020;15:Doc35. Disponible en:
<https://www.egms.de/static/en/journals/dgkh/2020-15/dgkh000370.shtml>

22. Cuntrò M, Manisco A, Guarneri D, Zuglian G, Vailati F, Passera M, et al. Blood stream infections during the first wave of COVID-19. A short microbiological retrospective picture at Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *New Microbiol.* enero de 2021;44(1):51-8.
23. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2020;26(10):1395-9.
24. Rajni E, Garg VK, Bacchani D, Sharma R, Vohra R, Mamoria V, et al. Prevalence of Bloodstream Infections and their Etiology in COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital in Jaipur. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* abril de 2021;25(4):369-73.
25. Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect”. *J Glob Antimicrob Resist.* diciembre de 2020;23:290-1.
26. Posteraro B, De Angelis G, Menchinelli G, D’Inzeo T, Fiori B, De Maio F, et al. Risk Factors for Mortality in Adult COVID-19 Patients Who Develop Bloodstream Infections Mostly Caused by Antimicrobial-Resistant Organisms: Analysis at a Large Teaching Hospital in Italy. *J Clin Med.* enero de 2021;10(8):1752.
27. Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, Oreni L, Casalini G, Galimberti LR, et al. Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Crit Care Med.* enero de 2021;49(1):e31.
28. Haedo MF, Melendi SE, Lauko Mauri M, Ujeda C, Leis R. Usefulness of blood cultures in COVID-19 pneumonia. *Medicina (Mex).* 2020;80 Suppl 6:44-7.
29. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* diciembre de 2020;9(1):1958-64.
30. OPS/OMS | Sepsis: Información General [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 15 de febrero de 2021]. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14278:sepsis-general-information&Itemid=72260&lang=es

31. Villanueva F, et al. Características de las fungemias en un centro de referencia del Perú: retrospectiva de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2020;37(2):276-81.
32. Vargas T, et al. Clasificación de los Microorganismos. *Rev Actual Clínica Investiga.* /;2309.
33. Ardila Medina CM, Alzate Vega J, Guzmán Zuluaga IC. Correlación de bacilos entéricos gram-negativos con parámetros clínicos y demográficos de pacientes con periodontitis crónica. *Av En Periodoncia E Implantol Oral*. agosto de 2014;26(2):77-82.
34. Rodríguez G. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *Salud Pública México*. septiembre de 2002;44(5):464-75.
35. López J, et al. *K. pneumoniae*: The new «“superbacteria”»? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms. *Iatreia*. junio de 2010;23(2):157-65.
36. Pulido J, et al. Antimicrobial resistance profile in non-fermenting gram negative bacilli isolated in water resources. *Rev Médica Risaralda*. diciembre de 2017;23(2):38-42.
37. Quispe Pari GD, Hilari Castillo L. Cocos Gram Positivos. *Rev Actual Clínica Investiga.* /;2603.
38. Bush M, et al. Infecciones por estreptococo - Infecciones. *Man MSD Versión Para Público Gen* [Internet]. [citado 15 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-grampositivas/infecciones-por-estreptococo>
39. Pereira C, et al. Papel de los *Staphylococcus Spp.* en la Mucositis oral: revisión de la literatura. 2011 [citado 15 de febrero de 2021];49. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2011/3/art-23/>
40. Calvo J. et al. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de enero de 2009 [citado 22 de febrero de 2021];27(1):44-52. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>
41. Morales R. et al. Ertapenem: Una nueva clase de carbapenem. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2003 [citado 15 de febrero de 2021];20(4):270-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182003000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
42. Rivas K. et al. Cefalosporinas: De la Primera a la Cuarta Generación. *Rev Fac Med* [Internet]. diciembre de 2002 [citado 15 de febrero de 2021];25(2):142-53. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-04692002000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

43. Guzmán M .et al. Identificación de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos en cepas intrahospitalarias de *Klebsiella pneumoniae*. Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. junio de 2016 [citado 22 de febrero de 2021];36(1):10-5. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562016000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
44. Carrillo A.et al. Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas. Med Interna México [Internet]. febrero de 2018 [citado 15 de febrero de 2021];34(1):89-105. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662018000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
45. Villanueva F. Degradación atmosférica del furano y sus derivados por átomos de cloro: Estudio cinético y de productos de reacción. 2006 [citado 22 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/handle/10578/2272>
46. Morejón M.et al. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cuba Med [Internet]. diciembre de 2013 [citado 15 de febrero de 2021];52(4):272-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232013000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
47. Panizo M.et al. *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. julio de 2001 [citado 22 de febrero de 2021];21(2):38-45. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562001000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
48. Cuenca M. Infecciones por *candida* spp. infecciones superficiales y profundas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 1 de enero de 2002 [citado 22 de febrero de 2021];8(68):3615-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541202706756>
49. Gulati M.et al. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. Microbes Infect [Internet]. mayo de 2016;18(5):310-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806384/>
50. Tapia C.et al. *Candida glabrata*. Rev Chil Infectol [Internet]. agosto de 2008 [citado 16 de febrero de 2021];25(4):293-293. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182008000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

51. Zuza D. et al. An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 16 de febrero de 2021];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01927/full>
52. Valdés G. et al. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cuba Farm* [Internet]. agosto de 2005 [citado 16 de febrero de 2021];39(2):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152005000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
53. Tapia C. Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. *Medwave* [Internet]. 1 de mayo de 2005 [citado 19 de febrero de 2021];5(04). Disponible en: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3548>
54. Miconazol [Internet]. [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Miconazol>
55. Fica A, et al. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev Chil Infectol*. 2004;21(1):26-38.
56. Ketoconazol, tabletas vaginales. *Rev Cuba Farm*. marzo de 2010;44(1):129-32.
57. López Ricardo Y, Zhurbenko R, Rodríguez Martínez C, Someillan Iglesias D, Ortega Suris A, Ortiz Rodríguez C, et al. Desempeño del hemocultivo HemoCen aerobio neonatal con muestras clínicas en hospitales de La Habana, Cuba. *Rev Cuba Investig Bioméd*. marzo de 2018;37(1):65-74.
58. March Rosselló GA, Bratos Pérez MÁ. Antibiograma rápido en Microbiología Clínica. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de enero de 2016;34(1):61-8.
59. Gobernado M, López-Hontangas JL. Identificación bacteriana. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 12 de mayo de 2003;21:54-60.
60. Gonzales N. Antifungigrama: Cuando realizarlo. 7 de noviembre de 2015 [citado 19 de febrero de 2021]; Disponible en: <http://microbiologiahospitalvargas.blogspot.com/2015/11/antifungigramacuan-do-realizarlo.html>
61. FUNGITEST TM PRUEBAS DETERMINACION DE LA SENSIBILIDAD DE LOS HONGOS A LOS AGENTES ANTIFUNGICOS [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://docplayer.es/91132726-Fungitest-tm-pruebas-determinacion-de-la-sensibilidad-de-los-hongos-a-los-agentes-antifungicos.html>
62. Pérez B. et al. Importancia del mapa microbiano para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en los servicios hospitalarios. *Correo Científico Méd* [Internet]. junio de 2017 [citado 15 de febrero de 2021];21(2):561-4.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1560-43812017000200021&lng=es&nrm=iso&tlng=es

63. Manjarrés SM. APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS A LA METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN. :4.

ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN- ESSALUD TACNA	Carretera a Calana Km. 6.5 Calana-Tacna		
Patógeno Aislado			
Coloración Gram			
Cultivo bacteriológico			
Resultado del antibiograma			
Antibióticos	Sensible	Intermedio	Resistente

ANEXO 2

ANEXO 2: Carta de aceptación para la realización de la investigación

DR. PAULO CESAR GORDILLO MAYDANA

Gerente de la Red Asistencial Tacna

De mi consideración:

La Jefa de Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, donde se ejecutará el estudio titulado **“BACTERIEMIA Y FUNGEMIA EN PACIENTES COVID-19: PREVALENCIA DE PATÓGENOS MICROBIANOS Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA, EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD –TACNA, JUNIO 2020 A MAYO DEL 2021”**, cuyo investigador principal es la Bach. T.M. Jazmyn Valeria Diaz Martinez, tiene el agrado de dirigirse a usted para manifestarle mi visto bueno para que el proyecto señalado se ejecute en el Área de Microbiología del Servicio de Patología Clínica.

Este proyecto deberá contar además con la evaluación del Comité Institucional de Ética en Investigación y la aprobación correspondiente por su despacho antes de su ejecución.

Sin otro particular, quedo de Usted.

Atentamente

 Essalud Red Asistencial Tacna


Dra. Guillian Fuentes Aliaga
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y AP
C.O.P. 60700 C.V. 035073

Jefa del Servicio de Patología Clínica
y Anatomía Patológica