

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



TESIS

**“PREVALENCIA DE PATÓGENOS BACTERIANOS Y SENSIBILIDAD
ANTIBACTERIANA, EN SECRECIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO
INFERIOR DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19, HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA – 2020”**

Presentado por:

Bach. Dayana Francesca Huanca Cárdenas

Para optar título profesional de:

Licenciada Tecnólogo Médico con mención en Laboratorio Clínico y
Anatomía Patológica

ASESOR:

Lic. T.M. Edwin Cuaresma Cuadros

TACNA – PERÚ

2022

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I	9
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
1.1. Planteamiento del problema	9
1.2. Formulación del problema	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	14
CAPÍTULO II	15
REVISION DE LA LITERATURA	15
2.1. Antecedentes de la investigación	15
2.2. Marco teórico	27
CAPÍTULO III	56
VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	56
3.1. Operacionalización de variables	56

CAPÍTULO IV	57
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	57
4.1. Diseño	57
4.2. Nivel de investigación.....	57
4.3. Tipo de investigación	57
4.4. Ámbito de estudio.....	57
4.5. Población y muestra.....	58
4.5.1. Criterios de inclusión.....	59
4.5.2. Criterios de exclusión	59
CAPÍTULO V.....	60
PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	60
CAPÍTULO VI.....	66
6.1. RESULTADOS.....	66
6.2. DISCUSIÓN	74
CONCLUSIONES.....	77
RECOMENDACIONES.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
ANEXOS	88

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mis padres, Francisco Huanca Mamani y Lourdes Cárdenas Alanoca que me han apoyado para poder llegar a esta instancia de mis estudios, ya que ellos siempre han estado para apoyarme con consejos, comprensión, amor y ayuda en los momentos difíciles; y por apoyarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis principios, mis valores y mi perseverancia para conseguir mis objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradezco a Dios por haberme otorgado unos padres maravillosos, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo.

Agradezco de forma especial a mi Asesor de Tesis Lic. T.M. Edwin Cuaresma Cuadros por su asesoría, en base a su experiencia y sabiduría ha sabido direccionar mis conocimientos, por la cual llegué a concluir y desarrollar la tesis.

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

RESUMEN

TÍTULO: “Prevalencia de patógenos bacterianos y sensibilidad antibacteriana, en secreción del tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2020”

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de patógenos bacterianos y la sensibilidad antibacteriana, aislados en cultivos de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.

MÉTODO: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se observaron 916 cultivos positivos para la realización del estudio de la prevalencia de patógenos bacterianos y la sensibilidad antibacteriana, aislados en cultivos de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.

RESULTADOS: De 916 cultivos positivos de SVRB de pacientes COVID-19, se encontró *Acinetobacter baumannii* (28,2%), *Klebsiella pneumoniae* (20,3%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17,1%), como los patógenos bacterianos más frecuentes. La tasa de aislamiento de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* sensible a colistina fueron de 100 y 99%, respectivamente. Asimismo, *K. pneumoniae* fue 98% a colistina. La sensibilidad a glicopéptidos y daptomicina fue de 100% en *S. aureus*. Por otro lado, se confirmaron a los aislamientos *E. coli* y *K. pneumoniae* como BLEE positivos.

CONCLUSIONES: Los patógenos bacterianos más frecuente fueron *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*; asimismo, la mayor sensibilidad antibacteriana en BGNF se observó en colistina, en BGN fue en colistina y carbapenémicos, mientras que en *S. aureus* fue en glicopéptidos y daptomicina. La Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo fue de 65.8%; asimismo, el 71.1% de aislamientos de *E. coli* y el 64.5% de aislamientos de *K. pneumoniae* resultaron ser BLEE positivo.

PALABRAS CLAVE: Antimicrobiano, Antibiograma, Resistencia bacteriana, Sensibilidad, Antibiótico, Mapa microbiológico.

ABSTRACT

TITLE: "Prevalence of bacterial pathogens and antibacterial sensitivity, in lower respiratory tract secretion of critically ill patients with COVID-19, Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2020"

OBJECTIVE: To determine the prevalence of bacterial pathogens and antibacterial sensitivity, isolated in secretion cultures of the lower respiratory tract of critically ill patients with COVID-19, from Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2020.

METHOD: Observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study. 916 positive cultures were observed to carry out the study of the prevalence of bacterial pathogens and antibacterial sensitivity, isolated in cultures of secretion from the lower respiratory tract of critically ill patients with COVID-19, from Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2020.

RESULTS: Of 916 SVRB-positive cultures from COVID-19 patients, *Acinetobacter baumannii* (28.2%), *Klebsiella pneumoniae* (20.3%), and *Pseudomonas aeruginosa* (17.1%) were found to be the most frequent bacterial pathogens. The isolation rate of colistin-sensitive *A. baumannii* and *P. aeruginosa* were 100% and 99%, respectively. Likewise, *K. pneumoniae* was 98% colistin. The sensitivity to glycopeptides and daptomycin was 100% in *S. aureus*. On the other hand, *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were confirmed as ESBL positive.

CONCLUSIONS: The most frequent bacterial pathogens were *A. baumannii*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*; Likewise, the highest antibacterial sensitivity in BGNF was observed in colistin, in BGN it was in colistin and carbapenems, while in *S. aureus* it was in glycopeptides and daptomycin. Extended-spectrum Beta-lactamase (ESBL) positive was 65.8%; likewise, 71.1% of *E. coli* isolates and 64.5% of *K. pneumoniae* isolates were ESBL positive.

KEY WORDS: Antimicrobial, Antibiogram, Bacterial resistance, Sensitivity, Antibiotic, Microbiological map.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID -19 es una emergencia de salud pública mundial, que comprende un amplio espectro de manifestación clínica que va desde el síndrome similar a la gripe hasta neumonía con desenlaces fatales como la insuficiencia multiorgánica.

El riesgo de coinfecciones secundarias es elevado y responsable de un mal pronóstico, principalmente en el caso de infección bacteriana.

La infección viral podría facilitar la sobreinfección bacteriana por daño de las vías respiratorias inducido por virus, promoviendo la adherencia bacteriana, disminuyendo el aclaramiento mucociliar y deteriorando el sistema inmunológico.

Más allá de la patogenia del COVID-19, la coinfección microbiana juega un papel importante en la aparición y desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 al aumentar las dificultades de diagnóstico, tratamiento, pronóstico de COVID-19 e incluso aumentar los síntomas de la enfermedad y mortalidad.

Los casos de mortalidad por COVID-19 a nivel mundial entre el 1 de Enero del 2020 al 31 de Diciembre del 2021 fue de 14.9 millones, en América 600 mil y en Perú hasta 1.94 millones, siendo nuestro país el de más alta tasa de mortalidad, el cual se ha asociado a coinfección bacteriana con alta resistencia a los antibacterianos (1) .

El presente trabajo de investigación asume la neumonía bacteriana en pacientes COVID-19, formulando de forma descriptiva la prevalencia de patógenos bacterianos y su cinética de sensibilidad antibacteriana, con el fin de aportar en el control de la resistencia bacteriana, mediante el uso apropiado de los fármacos antibacterianos en la terapia empírica, para ellos se analizó los aislados en cultivo bacteriológico de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) condujo rápidamente a una emergencia de salud pública. En casos graves y críticos de COVID-19, que ocurren en 14% y 5% de los pacientes, respectivamente, la neumonía asociada a COVID-19 puede conducir a síndrome de dificultad respiratoria aguda (2).

La insuficiencia respiratoria se encuentra entre las principales causas de muerte en pacientes con COVID-19. Los pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 a menudo reciben ventilación mecánica invasiva y la mortalidad aumenta entre estos pacientes, especialmente entre los mayores de 65 años (3).

P. aeruginosa y *K. pneumoniae* son los agentes causales más comunes de infecciones crónicas del tracto respiratorio inferior con bronquiectasia y bronquitis crónica como enfermedad subyacente (4).

La OMS, en su boletín de julio del 2020, informa sobre los peligros del uso indiscriminado de los antibacterianos, habiéndose reportado el uso de azitromicina e hidroxiclороquina incluso en pacientes con sintomatología leve o moderado (5).

En las últimas décadas se ha observado un aumento significativo de la resistencia intrínseca y adquirida a los antimicrobianos de primera elección para enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (6–12). Las BLEE y las carbopenemasas son los principales mecanismos de resistencia que afectan a los agentes betalactámicos, aunque existen importantes variaciones geográficas (América, Europa y África) en las tasas de resistencia y la distribución de las enzimas (13–16).

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos en las UCI, se debe principalmente a la propagación de los clones de alto riesgo, que han desempeñado un papel importante en la aparición global de bacterias multidrogoresistentes, incluso frente a antibióticos de última línea como ceftazidima-avibactam (5). Durante el último año, la pandemia de COVID-19 ha generado un uso excesivo de antimicrobianos en pacientes críticos. Las guías actuales de pacientes con COVID-19 no incluyen recomendaciones específicas de uso de antibióticos o medidas de control especiales para evitar infecciones nosocomiales en estos pacientes (17).

A medida que aumenta el número de bacterias resistentes, los medicamentos antibacterianos se vuelven ineficaces, por lo que las enfermedades infecciosas de síntomas leves y que podrían recuperarse mediante el tratamiento adecuado, incluso si desarrollasen infecciones, se vuelven difíciles de tratar y se vuelven más graves, lo que aumenta las posibilidades de muerte (18).

En la actualidad, no existen publicaciones sobre el impacto de la pandemia COVID-19 en el consumo de antimicrobianos ni las relacionadas con el seguimiento de cultivos de vigilancia en pacientes infectados por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Estos estudios son necesarios para orientar el tratamiento de COVID-19 basado en la evidencia y aclarar el impacto del uso de antimicrobianos en la resistencia. (19).

En el presente trabajo de investigación buscamos aportar en los objetivos de control de resistencia bacteriana, estimando la prevalencia de los patógenos bacterianos asociados a coinfección por neumonía en pacientes COVID-19, así como el porcentaje de sensibilidad antibacteriana según los antibióticos testados para el caso y por último estimar la frecuencia de Betalactamasa de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en cultivos de secreción de vías respiratorias bajas en pacientes COVID-19.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general:

En pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020, ¿cuál es la prevalencia de patógenos bacterianos y la sensibilidad antibacteriana aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior?

1.2.2. Problemas específicos:

- En pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020, ¿cuál es la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos bacterianos (Bacilos Gram Negativo Fermentador) aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior?
- En pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020, ¿cuál es la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos bacterianos (Bacilos Gram Negativo No Fermentador) aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior?
- En pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020, ¿cuál es la sensibilidad antibacteriana de *Staphylococcus aureus* aislado en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior?
- En pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020, ¿cuál es la frecuencia de Beta- lactamasa de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020?

1.3. Objetivos de la investigación:

1.3.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de patógenos bacterianos y la sensibilidad antibacteriana, aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos bacterianos (Bacilos Gram Negativo Fermentador), aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.
- Determinar la sensibilidad antibacteriana de los principales patógenos bacterianos (Bacilos Gram Negativo No Fermentador), aislados en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.
- Determinar la sensibilidad antibacteriana de *Staphylococcus aureus*, aislado en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.
- Determinar la frecuencia de Beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, aislado en cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2020.

1.4. Justificación

La neumonía por COVID-19 grave, en donde se ha necesitado la asistencia de ventilación mecánica ha mostrado escenarios clínicos de coinfección respiratoria de tipo bacteriana (infección intrahospitalaria), lo cual ha generado preocupación en todo el personal sanitario. Los antecedentes de infección intrahospitalaria en casos de neumonía nosocomial están asociados a Bacilos Gram Negativo No Fermentadores (BGNF), quienes han mostrado además una alta resistencia intrínseca con comportamiento multidrogoresistentes (20–22).

El contexto COVID-19 abre un nuevo escenario que invita a observar la cinética de la susceptibilidad antibacteriana, así como la prevalencia de los patógenos en cultivos de secreción de vía respiratoria baja, con el objetivo de tener de forma oportuna, criterios científicos que aporten en la mejor elección de la terapia antibacteriana empírica (1,23–25).

El reto de combatir al COVID-19 ha exigido del personal sanitario toda su concentración y que, si bien empiezan a aparecer publicaciones científicas que evidencian prevalencia y sensibilidad antibacteriana, aun esta línea de investigación es poco abordada, más aún cuando buscamos referencias bibliográficas en nuestro país o región. En ese sentido buscamos aportar en datos de forma descriptiva que permita ahondar en su conocimiento (23,26).

Hoy, la coinfección bacteriana en pacientes con neumonía por COVID-19, resulta un problema sanitario muy serio. Conocer la sensibilidad bacteriana de los distintos patógenos permitirá el uso racional de los antibacterianos, terapia empírica dirigida y que permita un mejor seguimiento y monitoreo, en el sentido de combatir asimismo la resistencia bacteriana por el uso excesivo y sin control de los fármacos antibacterianos (27–30).

Antes de la pandemia por COVID-19, el mundo entero se encontraba en una lucha agresiva en busca del control de la resistencia bacteriana, la automedicación exacerbada por la pandemia por COVID-19, nos obliga a continuar en la lucha por controlar los altos índices de resistencia antibacteriana.

1.5. Definición de términos

- **Antimicrobiano:** Son sustancias químicas que se usan para reducir la presencia de los microorganismos, prevenir y tratar infecciones en los seres vivos (29).
- **Antibiograma:** Prueba de microbiología, en el que se estudia la susceptibilidad de un microorganismo específico frente a los antibióticos (31,32).
- **Resistencia bacteriana:** Los microorganismos tienen la capacidad para sobrevivir o incluso crecer en presencia de una concentración dada de un medicamento (33).
- **Sensibilidad:** Grado de sensibilidad (o tolerancia) de los microorganismos patógenos a varios antibióticos (34).
- **Antibiótico:** Los antibióticos son producidos naturalmente por microorganismos y matan o inhiben el crecimiento de otros microorganismos, principalmente bacterias (35).
- **Mapa microbiológico:** Es un documento en el que se incluyen los datos de sensibilidad antimicrobiana correspondientes a los microorganismos aislados en las distintas áreas de servicio de un nosocomio (36,37).
- **Paciente crítico por COVID:** Presentan insuficiencia respiratoria severa, que requiere posterior soporte respiratorio e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (24).
- **Tracto respiratorio inferior:** Incluye a la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos debajo de las cuerdas vocales (38).

CAPÍTULO II

REVISION DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes de la investigación

Antecedentes internacionales.

Nori; P. et al. 2021. “Coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19 hospitalizados durante la oleada pandémica de la ciudad de Nueva York”

Objetivo: Caracterizaron la microbiología de las coinfecciones bacterianas y fúngicas durante el aumento de la pandemia con un enfoque en los resultados clínicos, el uso de antimicrobianos y la resistencia a los antimicrobianos.

Método: Realizaron un estudio observacional retrospectivo de pacientes con COVID-19 ingresados entre el 1 de marzo de 2020 y el 18 de abril de 2020. Los datos microbiológicos se obtuvieron del sistema de información de laboratorio. En los datos demográficos de los pacientes, el estado del catéter venoso central, el estado de la UCI, el estado de la ventilación mecánica, las imágenes, los resultados de laboratorio, los antibióticos administrados por días de terapia y la disposición (admitidos, dados de alta, fallecidos) obtuvieron de la historia clínica electrónica. Todos los casos fueron revisados por un especialista en enfermedades infecciosas para determinar la presencia de una coinfección clínica verdadera y la fuente. Utilizaron los criterios de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN) para las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central. Datos de antibiograma del 1 de marzo al 23 de abril, Compararon 2019 versus 2020 (para toda la institución) y 2018-2019 (específico de UCI). La estadística descriptiva se resumió mediante frecuencias y porcentajes, o medianas y rangos intercuartílicos (IQR). Realizaron análisis bivariados (χ^2 o prueba exacta de Fisher). Realizaron los análisis utilizando el software SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados: En total, analizaron 152 pacientes distintos entre 4.267 pacientes con COVID-19 ingresados entre el 1 de marzo de 2020 y el 18 de abril de 2020 (3,6%). En total, 99 pacientes (65%) ingresaron en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 112 pacientes (74%) recibieron ventilación mecánica (en la UCI o sala). En general, 86 pacientes (57%) murieron, 24 pacientes (16%) fueron dados de alta y 42 pacientes (28%) todavía estaban ingresados en el momento del análisis. La duración media de la hospitalización fue de 13 días. Además, 26 pacientes (17%) recibieron biológicos (p. Ej., Anakinra, tocilizumab, sarilumab o leronlimab) o placebo y 44 pacientes (29%) recibieron corticosteroides. En total, 91 pacientes (60%) tuvieron cultivos respiratorios positivos, 82 pacientes (54%) tuvieron cultivos de sangre positivos y 21 pacientes (14%) tuvieron cultivos de sangre y respiratorios positivos con los mismos o diferentes organismos. Además, 13 pacientes (9%) tenían cultivos polimicrobianos. Entre los 91 pacientes con cultivos respiratorios positivos, se identificaron 112 aislamientos. Los 5 organismos más comúnmente identificados fueron *S. aureus* (44%), *P. aeruginosa* (16%), *Klebsiella spp* (10%), *Enterobacter spp* (8%), y *E. coli* (4%). Además, 17 cepas gramnegativas (15%) eran multirresistentes, definidas como resistencia a al menos 1 agente en al menos 3 clases de antibióticos diferentes. Entre ellos, 6 (5%) eran *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos. La mediana de tiempo entre el resultado de la PCR del SARS-CoV-2 y el cultivo respiratorio positivo fue de 6 días. La mayoría de los pacientes ingresaron en UCI (93%) y fueron intubados (95%). Además, 4 pacientes (4%) tenían cultivos respiratorios positivos ≥ 1 día antes del resultado del SARS-CoV-2, todos los cuales ingresaron en centros de atención a largo plazo.

Conclusiones: Confirmaron el uso generalizado de antibióticos en la mayoría de los pacientes COVID-19. Las coinfecciones bacterianas y fúngicas ocurrieron en $< 5\%$, pero son de gran preocupación debido a su ocurrencia en los pacientes más vulnerables. Además, observaron un empeoramiento de los

perfiles de susceptibilidad de *Enterobacteriaceae* que emergieron durante el breve período de estudio en comparación con los datos de antibiograma de 2018 a 2019 (39).

Søgaard; K. et al. 2021. “Infección del tracto respiratorio e infección del torrente sanguíneo adquirida en la comunidad y adquirida en el hospital en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19”

Objetivo: Informaron detalladamente sobre las infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital entre los pacientes con neumonía COVID-19

Método: Identificaron 220 pacientes positivos para SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Universitario de Basilea, Suiza (entre el 25 de febrero y el 31 de mayo de 2020). Excluyeron los pacientes que rechazaron el consentimiento general (n=12), los pacientes sin evidencia clínica de neumonía (n=29) y los pacientes hospitalizados por <24 h (n=17). Evaluaron la frecuencia de infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital utilizando materiales de hemocultivo y respiratorio con diagnósticos de antígenos, basados en cultivos y moleculares. Para los pacientes de la UCI, todos los hallazgos clínicos y microbianos fueron reevaluados de manera interdisciplinaria (cuidados intensivos, enfermedades infecciosas y microbiología clínica) y se llegó a un acuerdo para clasificar a los pacientes con infecciones.

Resultados: En la cohorte final de 162 pacientes hospitalizados (mediana de edad 64,4 años, 41 (25,3%) pacientes ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, 34/41 (82,9%) requirieron ventilación mecánica. y fallecieron 17 (10,5%) de todos los pacientes hospitalizados. En total, se diagnosticaron 31 infecciones, incluidas cinco coinfecciones virales, 24 infecciones bacterianas y tres infecciones fúngicas. La mediana de tiempo hasta la infección del tracto respiratorio fue de 12,5 días y el tiempo hasta la infección del torrente sanguíneo, 14 días. Las infecciones fúngicas y bacterianas adquiridas en el hospital fueron más frecuentes entre los pacientes de la UCI que entre otros pacientes (36,6% frente a 1,7%). Administraron un tratamiento antibiótico o antifúngico en 71 (43,8%) pacientes.

Conclusiones: Las infecciones virales y bacterianas adquiridas en la comunidad fueron raras entre los pacientes con neumonía por COVID-19. Por el contrario, las infecciones fúngicas o bacterianas adquiridas en el hospital que complicaban con frecuencia el curso entre los pacientes de la UCI (40).

Sieswerda; E. et al. 2021. “Recomendaciones para la terapia antibacteriana en adultos con COVID-19: una guía basada en evidencia”

Objetivo: Proporcionaron recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de la terapia antibacteriana en adultos hospitalizados con una infección respiratoria y enfermedad por coronavirus sospechada o comprobada.

Método: Realizaron una búsqueda bibliográfica para responder a cuatro preguntas clave. El comité calificó la evidencia y desarrolló recomendaciones utilizando la metodología de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Calificación de Recomendaciones.

Resultados: Según la evidencia, la gran mayoría de los pacientes con enfermedad respiratoria COVID-19 comprobada que se presentan en el hospital no tienen ni desarrollan una coinfección bacteriana. Los porcentajes de coinfecciones bacterianas respiratorias potenciales al ingreso fue del 3,5% en los estudios de cohortes que informaron sobre coinfecciones bacterianas cultivadas, pero la calidad de la evidencia y, por lo tanto, la precisión de estos porcentajes fue muy baja. Con base en su evidencia disponible y los principios de administración de antibióticos, el comité recomienda el uso restrictivo de medicamentos antibacterianos en pacientes con infección respiratoria adquirida en la comunidad y probabilidad alta o probada de COVID-19. Esto se aplicó especialmente a pacientes con enfermedad respiratoria leve o moderadamente grave según la evaluación clínica. Varios estudios no informaron detalles sobre el número total de pacientes de los que se obtuvieron muestras de cultivo. En pacientes con un cultivo bacteriano positivo o resultado de PCR a partir de material respiratorio, no informaron cómo este resultado se relacionaba con un diagnóstico clínico o confirmado de otra manera de coinfección bacteriana. Por lo tanto, como declaración de buenas prácticas, el

comité sugirió que se debe considerar la terapia con antibióticos si el médico tiene una alta sospecha de coinfección bacteriana en un paciente con hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con coinfección bacteriana. Otros pacientes con probabilidad alta o probada de COVID-19 en los que es razonable comenzar la terapia antibiótica empírica mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico incluyen aquellos que están gravemente inmunodeprimidos. Estos pacientes tienen una mayor probabilidad de deteriorarse rápidamente en el caso de una coinfección bacteriana no tratada. Los patógenos bacterianos notificados en pacientes con coinfección parecían similares a los de la NAC bacteriana regular. Como no hubo evidencia de una estrategia de tratamiento empírica superior específica en pacientes con COVID-19 y neumonía bacteriana, recomendaron seguir las pautas locales y/o nacionales para el tratamiento antibacteriano de la NAC. La evidencia disponible sugirió un riesgo de hasta un 20% de infecciones secundarias en pacientes con COVID-19, especialmente en pacientes gravemente enfermos. El comité consideró que es razonable asumir que el riesgo de infecciones secundarias en pacientes con COVID-19, así como los patógenos causantes, son infecciones secundarias similares en pacientes hospitalizados sin COVID-19. Para los pacientes sin resultados de cultivos de vigilancia recientes, se sugiere que el espectro antibacteriano incluya *S. aureus*, *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *H. influenzae*, según prevalencias locales.

Conclusiones: En conclusión, este es un resumen ejecutivo de una guía multidisciplinaria con recomendaciones para el tratamiento antibacteriano empírico de adultos hospitalizados con infección respiratoria y probabilidad probada o alta de COVID-19. Estas recomendaciones sobre el tratamiento en pacientes con COVID-19 deben actualizarse periódicamente, a medida que se amplía la evidencia sobre coinfecciones bacterianas, infecciones secundarias y el manejo óptimo de los pacientes con COVID-19. Aunque la base de evidencia sobre las infecciones bacterianas en COVID-19 es actualmente limitada, los estudios disponibles apoyan el uso restrictivo de antibióticos desde una

perspectiva de administración de antibióticos al momento de la admisión. Estudios prospectivos más amplios sobre la epidemiología de las coinfecciones bacterianas y las infecciones secundarias en COVID-19, ajustados por el uso de antibióticos y otros factores de confusión (41).

Townsend; L. et al. 2020. “Coinfección de neumonía bacteriana y duración de la terapia antimicrobiana en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)”

Objetivo: Evaluaron la tasa de tratamiento antimicrobiano empírico en los casos de COVID-19, evaluar la tasa y los métodos de muestreo microbiológico, evaluar la tasa de coinfecciones respiratorias bacterianas y evaluar los factores asociados con la terapia antimicrobiana en esta cohorte.

Método: Reclutaron pacientes hospitalizados con PCR positiva para el SARS-CoV-2. Se registró la prescripción, elección y duración de antibióticos. También registraron la toma de muestras microbiológicas (cultivo de esputo, hemocultivo, antígenos urinarios) y la tasa de positividad del cultivo. Realizaron una regresión lineal para determinar los factores asociados con la administración prolongada de antimicrobianos.

Resultados: Reclutaron a un total de 117 pacientes; A los cuales, 84 (72%) se les prescribió terapia antimicrobiana para infecciones del tracto respiratorio inferior. Se identificaron patógenos respiratorios en siete (6%) pacientes. La mediana de duración de la terapia antimicrobiana fue de 7 días. El nivel de proteína C reactiva, el requerimiento de oxígeno y los cultivos positivos los asociaron con una duración prolongada de la terapia.

Conclusiones: La tasa de coinfección bacteriana en SARS-CoV-2 es baja. A pesar de esto, en la cohorte prescribieron ciclos prolongados de terapia antimicrobiana. Recomendaron la administración activa de antimicrobianos en los casos de COVID-19 para garantizar una prescripción adecuada de antimicrobianos (42).

Sharifipour; E. et al. 2020. “Evaluación de coinfecciones bacterianas del tracto respiratorio en pacientes COVID-19 ingresados en UCI”

Objetivo: Su objetivo fue evaluar las infecciones bacterianas secundarias y su resistencia a los antibióticos en pacientes positivos para COVID-19 ingresados en UCI en Qom, la primera ciudad de Irán en notificar la enfermedad por COVID-19

Método: En este estudio se inscribieron 19 pacientes ingresados en UCI. Para detectar COVID-19, realizaron una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa. También se recolectaron muestras de aspirado endotraqueal y se cultivaron en diferentes medios para apoyar el crecimiento de las bacterias. Después de la incubación, se identificaron las colonias formadas en los medios mediante tinción de Gram y otras pruebas bioquímicas. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de CLSI.

Resultados: De 19 pacientes con COVID-19, 11 (58%) pacientes eran hombres y 8 (42%) eran mujeres, con una edad media de ~ 67 años. La duración promedio de la estadía en la UCI fue de ~ 15 días y al final del estudio, 18 casos (95%) fallecieron y solo 1 caso (5%) fue dado de alta. En total, todos los pacientes resultaron positivos para infecciones bacterianas, incluidas 17 cepas de *Acinetobacter baumannii* (90%) y dos de *Staphylococcus aureus* (10%). No hubo diferencia en las especies de bacterias detectadas en ninguno de los puntos de muestreo. Diecisiete de las 17 cepas de *Acinetobacter baumannii* fueron resistentes a los antibióticos evaluados. No encontraron ninguna cepa de *Acinetobacter baumannii* productora de metalo-beta-lactamasas. Uno de los *Staphylococcus aureus* los aislados se detectaron como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y se aislaron del paciente que murió, mientras que otra cepa de *Staphylococcus aureus* fue susceptible a los fármacos probados y se identificó como *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina.

Conclusiones: Sus hallazgos enfatizan la preocupación de la sobreinfección en pacientes con COVID-19 debido a *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus*

aureus. En consecuencia, es importante prestar atención a las coinfecciones bacterianas en pacientes críticos positivos para COVID-19 (43).

Li; J. et al. 2020. “Etiología y resistencia a los antimicrobianos de las infecciones bacterianas secundarias en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un análisis retrospectivo”

Objetivo: Su objetivo era obtener la etiología y la resistencia a los antimicrobianos de las IBG para un uso antimicrobiano más preciso.

Método: Este estudio retrospectivo revisó los registros médicos electrónicos de todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Wuhan Union Hospital entre el 27 de enero y el 17 de marzo de 2020. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se inscribieron pacientes que adquirieron IBG. Se recopilaron datos demográficos, de evolución clínica, etiología y resistencia a los antimicrobianos de las IBG. También compararon los resultados entre los pacientes que se clasificaron como graves y críticos al ingreso.

Resultados: Entre los 1495 pacientes hospitalizados con COVID-19, 102 (6,8%) pacientes habían adquirido IBG y casi la mitad de ellos (49,0%, 50/102) murieron durante la hospitalización. En comparación con los pacientes graves, los pacientes críticos tenían una mayor probabilidad de sufrir una IBG. Entre las 159 cepas de bacterias aisladas de las SBI, 136 cepas (85,5%) eran bacterias Gram negativas. Las tres bacterias principales de IBG fueron *A. baumannii* (35,8%, 57/159), *K. pneumoniae* (30,8%, 49/159) y *S. maltophilia* (6,3%, 10/159). Las tasas de aislamiento de *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fueron 91,2 y 75,5%, respectivamente. La resistencia a la meticilina estuvo presente en el 100% de *Staphylococcus aureus* y no se encontraron estafilococos coagulasa negativos ni resistencia a la vancomicina.

Conclusiones: Las IBG pueden ocurrir en pacientes hospitalizados con COVID-19 y dar lugar a una alta mortalidad. La incidencia de IBG se asoció con la gravedad de la enfermedad al ingreso. Las bacterias gramnegativas, especialmente *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, fueron las bacterias principales, y las tasas de resistencia de las principales bacterias aisladas fueron

generalmente altas. Este fue un estudio de un solo centro; por lo tanto, sus resultados deben ser examinados externamente cuando se apliquen en otras instituciones (44).

Adeiza; S. et al. 2020. “Metanálisis de efectos aleatorios de COVID-19 / *S. aureus* en la coinfección”

Objetivo: El estudio tuvo como objetivo informar la carga combinada de coinfecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Método: Realizaron búsquedas de artículos en bases de datos electrónicas y bibliografías de artículos pertinentes. Consideraron los estudios en los que el resultado principal fue el número de pacientes con coinfección bacteriana (*S. aureus*). Realizaron un metanálisis de efectos aleatorios (REM) porque los estudios incluidos se tomaron como muestra de un universo de poblaciones diferentes y se anticipó una alta heterogeneidad. Utilizando la estadística Q de Cochran, se evaluó la dispersión observada (heterogeneidad) entre los tamaños del efecto. El porcentaje de variabilidad total en las estimaciones del tamaño del efecto se calculó con I^2 índice. Para comprobar el sesgo de publicación, utilizaron la regresión ponderada de Egger, la correlación de rango de Begg y el gráfico de meta-embudo. Realizaron un análisis de metarregresión para evaluar la variabilidad entre nuestros resultados y las covariables utilizando opciones computacionales como "métodos de momentos" y luego la razón de "máxima verosimilitud".

Resultados: Incluimos 18 estudios y recuperaron los datos de 63.370 pacientes hospitalizados con una enfermedad similar a la influenza, de los cuales aproximadamente 14.369 (22,67%) dieron positivo para COVID-19 mediante rRT-PCR. De este número, analizaron 8.249 (57,4%) muestras de pacientes. Detectaron agentes bacterianos, fúngicos y virales en 3.038 (36,8%); *S. aureus* en 1.192 (39,2%). Cinco estudios informaron coinfección por MRSA. La calidad del estudio varió de 6 a 9 (mediana de 7,1) en una escala del JBI. A partir del metanálisis, encontraron que el 33,1% de los pacientes estaban. La tasa de coinfección por *S. aureus* / COVID-19 fue del 25,6%. Los pacientes

coinfectados con *S. aureus* con MRSA fueron del 53,9%. Con el modelo de metarregresión multivariante, el tipo de estudio ($p = 0,029$), la calidad ($p = 0,000$) y el país ($p = 0,000$) se asociaron significativamente con la heterogeneidad.

Conclusiones: Las tasas agrupadas de *S. aureus* entre los pacientes con COVID-19 documentadas en este estudio respaldan la preocupación de los médicos sobre la presencia de *S. aureus* en las coinfecciones. Se puede lograr una mejor administración de antibióticos mediante un diagnóstico rápido mediante muestreo longitudinal de pacientes (45).

Intra; J. et al. 2020. “No se debe descuidar la colonización bacteriana y fúngica del tracto respiratorio en pacientes con COVID-19”

Objetivo: Tuvieron como objetivo investigar la relación entre el SARS-CoV-2 y la colonización bacteriana y fúngica utilizando datos de los primeros cultivos de aspirado bronquial de cada paciente.

Método: Realizaron la identificación de especies mediante el sistema de espectrometría de masas de tiempo de vuelo por ionización por desorción láser asistido por matriz de Vitek (bioMérieux). Aislaron hongos patógenos en 19 muestras: 14 *Candida albicans* (40%), 4 *Candida glabrata* (11,4%) y 1 *Aspergillus fumigatus* (3%). En otras 13 muestras, identificamos *Pseudomonas aeruginosa* ($n=6$, 17%), *Staphylococcus aureus* ($n=2$, 5%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 1$, 3%), *Escherichia coli* ($n = 1$, 3%), *Klebsiella oxytoca* ($n = 1$, 3%), *Enterobacter cloacae* ($n=1$, 3%) o *Staphylococcus epidermidis* ($n = 1$, 3%). Finalmente, en 3 (8,6%) muestras, identificamos tanto *C. albicans* como *P. aeruginosa*. La susceptibilidad antimicrobiana y la detección de resistencia de los aislados clínicos se determinaron utilizando tarjetas Vitek (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Al revisar los datos de resistencia a los antimicrobianos de los aislados de broncoaspirado de pacientes hospitalizados en la UCI en 2019, encontraron que el 17% de las cepas aisladas era resistente a los fármacos betalactámicos, la vancomicina, los fármacos carbapenémicos o la meticilina. Esta observación contrasta con los resultados observados para

las cepas aisladas de pacientes con COVID-19 grave, lo que sugiere que la colonización bacteriana y fúngica en estos sujetos no fue de origen nosocomial. Resultados: En este estudio, entre los 35 pacientes que presentaban infección pulmonar por SARS-CoV-2 y aspirados bronquiales positivos concomitantes, 28 (80%) estaban colonizados por hongos o *P. aeruginosa*. Los hongos son las principales causas de morbilidad y mortalidad en sujetos inmunodeprimidos, mientras que *P. aeruginosa* es el patógeno gramnegativo más común que causa neumonía asociada con peores resultados clínicos. Por otro lado, en los pacientes no COVID-19 ingresados en la UCI en 2019, solo el 20% de los primeros cultivos de aspirado bronquial presentaron hongos (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *A. fumigatus*) o colonización por *P. aeruginosa*.

Conclusiones: Ciertamente, necesitaron estudios multicéntricos con un mayor número de sujetos para verificar y mejorar nuestros resultados. Sin embargo, este estudio destaca la importancia de no descuidar la colonización pulmonar por hongos y bacterias en casos graves de COVID-19 que, junto con la detección de moléculas involucradas en la respuesta inmune y en los mecanismos de interacción huésped-patógeno, pueden ser útiles para el desarrollo de terapias personalizadas y la mejora del manejo de los pacientes en la UCI (46).

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

Objetivo: Describir los riesgos y las características relacionadas con las infecciones secundarias en el COVID-19 grave.

Método: Incluyeron pacientes con COVID-19 graves y críticos de Shanghai. Se recolectaron 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.

Resultados: Encontraron el 57,89% (22/38) de los pacientes que desarrollaron infecciones secundarias. El paciente que recibe ventilación mecánica invasiva

o en estado crítico tiene una mayor probabilidad de infecciones secundarias. 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%). La tasa de infección respiratoria después de alto flujo, intubación traqueal y traqueotomía fue del 12,90% (4/31), 30,43% (7/23) y 92,31% (12/13) respectivamente. Las infecciones secundarias darían lugar a una menor tasa de alta y una mayor tasa de mortalidad.

Conclusiones: Este 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 (47).

2.2. Marco teórico

2.2.1. COVID-19

2.2.1.1.Fisiopatología

El coronavirus (CoV) es un virus proveniente de una amplia familia de virus que pueden causar Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), que pueden ir desde resfriado común, una gripe hasta una infección respiratoria grave, como ocurre con el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV).

El virus y la enfermedad se dieron a conocer después del brote en Wuhan-China en Diciembre del 2019, este nuevo coronavirus se conoce con el nombre de 2019-nCoV o COVID-19, y que está actualmente afectando a muchos países alrededor del mundo. Siendo catalogado por la OMS como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (23,24,48).

2.2.1.2.Manifestación clínica

La infección se transmite por la expulsión de las partículas de los virus a través de las gotitas de Flügge que se expulsan de forma desprevénida por la boca y la nariz cuando una persona enferma habla, estornuda o tose. Estas gotitas de Flügge pueden ser inhaladas cuando se está cerca de una persona enferma y estas partículas pueden mantenerse en la superficie de cualquier objeto y entrar en contacto con otras personas (49).

2.2.1.3. Diagnóstico

RT - PCR es una prueba de diagnóstico que utiliza muestras de frotis nasal, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar (BAL). El método primario y preferido para el diagnóstico es la recolección de muestras de las vías respiratorias superiores mediante hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos. No se recomienda el uso de la broncoscopia como método de diagnóstico para COVID-19, ya que el aerosol que se genera representa un riesgo sustancial tanto para los pacientes como para el personal sanitario. La broncoscopia puede considerarse solo para pacientes intubados cuando las muestras de las vías respiratorias superiores son negativas y otras herramientas de diagnóstico cambiarían significativamente el manejo clínico. Sin embargo, la broncoscopia puede estar indicada cuando se cumplen los criterios clínicos y de seguridad y en caso de diagnóstico incierto. Alternativamente, la aspiración traqueal y el BAL no broncoscopio pueden utilizarse para recolectar muestras respiratorias en pacientes intubados (24).

Las pruebas de anticuerpos se utilizan principalmente para determinar si una persona ya ha tenido COVID-19. Los anticuerpos IgM e IgG específicos deberían comenzar a ser detectables después de 4-5 días, con anticuerpos IgM positivos en el 70% de los pacientes sintomáticos entre los días 8-14 y el 90% de las pruebas de anticuerpos totales positivas entre los días 11-24. Se cree que la reactividad de IgG alcanza > 98% después de varias semanas más, pero aún no se conoce la duración de esta respuesta de anticuerpos. Los anticuerpos se pueden detectar mediante pruebas de ELISA convencionales o con dispositivos de flujo lateral cercano al paciente, similar a los que se utilizan para las pruebas de embarazo. Estos pueden producir resultados en menos de 20 minutos a partir de unas pocas gotas de sangre obtenidas mediante un pinchazo en el

dedo. Por lo general, combinan pruebas de IgM e IgG y es posible que no sean positivas hasta la segunda semana de infección y la sensibilidad puede ser menor después de una infección asintomática, pruebas de detección de anticuerpos también pueden estar limitadas por una baja especificidad, por lo que las personas se identifican erróneamente como infectadas y tienen una falsa sensación de seguridad (49).

2.2.2. Neumonía bacteriana

La neumonía bacteriana es el tipo más común de neumonía, especialmente *Streptococcus pneumoniae*, es el caso más grande, que es la principal causa de neumonía en personas mayores de 65 y niños menores de 5 años. Además, la neumonía por micoplasma ocurre con mayor frecuencia en personas jóvenes y de mediana edad, y también es una especie bacteriana que a menudo causa neumonía (50).

La neumonía es la infección de los espacios alveolares de los pulmones, que causa inflamación y acumulación de líquido. A medida que la enfermedad progresa, el esputo se puede ir haciendo más espeso y purulento, y la persona puede experimentar dificultades para respirar, tos y/o fiebre, con la aparición ocasional de otros síntomas como pueden ser el dolor abdominal o de pecho y vómitos. Según los datos del Centro Nacional de Epidemiología - Prevención y Control de Enfermedades del Perú, en el 2018, los niños y niñas menores de 1 año presentaron un alto riesgo a enfermarse con neumonía, con una incidencia del 32,5%, por otro lado, los niños y niñas de 1 a 4 años tuvieron una incidencia del 45,6%. Según los epidemiólogos, por un estudio publicado por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud, 1 de cada 5 muertes a nivel mundial se debió a enfermedades pulmonares, como la neumonía, en el año 2020 (22,51,52).

2.2.2.1. Neumonía aguda

La neumonía es una enfermedad caracterizada por la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones. La neumonía aguda puede ser dada por una extensa gama de agentes microbianos (21,51).

a) Neumonía adquirida de la comunidad (NAC)

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es la infección aguda del parénquima pulmonar ocasionado por agentes patógenos adquiridos en un ámbito extra hospitalario, incluyendo también a los pacientes con neumonía dentro de las 48 y 72 horas de hospitalización, y excluyendo a aquellos pacientes que han estado hospitalizados o ingresados en residencias de cuidados crónicos 14 días antes del inicio de los síntomas. Las estructuras afectadas por la NAC también pueden incluir los alveolos e intersticio.

La NAC es una de las causas infecciones más frecuentes de mortalidad y morbilidad infantil a nivel mundial, aumentando en presencia de comorbilidades y el riesgo e incidencia de muerte se eleva con el aumento de la edad. Los síntomas más frecuentes son la fiebre (presente en el 97% de los casos), tos y taquipnea. Los virus son los agentes más frecuentes en los distintos grupos etarios, pero también puede haber una infección mixta virus-bacteria en el 40% de los casos (51–56).

2.2.2.2. Neumonía en pacientes inmunodeprimidos

Un paciente inmunodeprimido es alguien que ha padecido de alguna enfermedad previa, ya sea congénita o adquirida, que va a bajar los mecanismos de defensa contra cualquier tipo de infección. Las

neumonías en pacientes inmunodeprimidos suelen ser causadas por patógenos infrecuentes o también pueden ser causados por los mismos patógenos causantes de la neumonía extrahospitalaria. En los pacientes inmunodeprimidos es común que presenten trastornos respiratorios.

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de infecciones pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos, con diversos agentes etiológicos (57).

Las distintas alteraciones de los mecanismos del sistema inmunitario permiten clasificar a los pacientes inmunodeprimidos en tres grupos, de los que cada uno tiene una etiología bacteriana probable:

- a) Paciente con deterioro predominante en el número y función de los granulocitos expuestos, con altas probabilidades de infecciones bacterianas, como *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *enterobacterias*, *Acinobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*.
- b) Pacientes con deterioro inmunocelular, sujetos a infecciones por bacterias, como *Legionella spp*, *Nocardia spp*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp*.
- c) Pacientes con deterioro de la inmunidad humoral, predispuestos a infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *S. maltophilia*, este último va a colonizar de manera frecuente el tracto respiratorio de este tipo de pacientes (51,58,59).

2.2.2.3. Neumonía nosocomial

La neumonía nosocomial o neumonía intrahospitalaria (NIH), es la neumonía que se da luego de las 48 a 72 horas de admisión del paciente al hospital, asociado a altas tasas de morbimortalidad. La definición ha sido ampliada para incluir para incluir la neumonía en

personas institucionalizadas en asilos u otros centros de cuidados crónicos, personas que han estado ingresadas en los últimos 90 días, personas que reciban tratamiento intravenoso domiciliario, quimioterapia y pacientes en hemodiálisis, pues su etiología es parecida a la neumonía nosocomial. Esta representa del 10% a 20% de las infecciones adquiridas en los hospitales; por otra parte, la distribución de las infecciones en los nosocomios no es homogénea, a pesar de que el 5% al 10% de los pacientes admitidos en un nosocomio están en UCI, del 20% al 25% del total de las infecciones adquiridas en el hospital ocurre en esta unidad, siendo la neumonía nosocomial la infección diagnosticada con mayor frecuencia en UCI. Tiene un origen multifactorial, siendo los agentes infecciosos, el huésped y el medio ambiente los tres componentes que forman parte de la cadena de infección.

Su incidencia va a depender de distintos factores, pero globalmente se estiman tasas del 10% al 20% en los pacientes sin ventilación mecánica y tasas 20 veces más elevadas en pacientes con ventilación mecánica (60–63).

a) Neumonía en paciente con ventilación mecánica

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se refiere a aquella neumonía adquirida después de 48 horas luego de la entubación endotraqueal en un paciente que ha sido sometido a un soporte ventilatorio o en pacientes que han sido traqueostomizados de emergencia. Es más, la presencia de la entubación que la propia ventilación mecánica la causante de la neumonía. Representa hasta el 80% de las neumonías nosocomiales y la presencia de una vía aérea artificial eleva hasta 21 veces el riesgo de esta patología.

Se puede dividir la neumonía asociada a ventilación mecánica según el tiempo de presentación, puede ser temprana y tardía. La NAV temprana se presenta en las primeras 48 horas post-intubación y la NAV tardía se presenta después de las 48 horas. Un número importante de los casos de neumonía nosocomial ocurren fuera de UCI; sin embargo, el riesgo más elevado sucede en los pacientes con ventilación mecánica, con una incidencia del 13% al 18% de todas las infecciones intrahospitalarias. La NAV siendo la infección nosocomial más frecuente y más severa en la UCI, es la causante de más de la mitad de las prescripciones de antibióticos por infecciones nosocomiales (64–66).

b) Neumonía en paciente sin ventilación mecánica

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI), se define como cualquier soporte ventilatorio sin necesidad de tener una intubación endotraqueal. En las últimas décadas los pacientes con ventilación mecánica no invasiva se han generalizado tanto en pacientes agudos como crónicos. La VMNI representa una opción terapéutica muy frecuente, ya que los efectos terapéuticos de la VMNI están relacionados con la elevación de la presión intratorácica, aumento de la capacidad residual funcional y la mejoría de la oxigenación, reduciendo de esta manera el trabajo respiratorio, resultando en una disminución de la necesidad de una entubación endotraqueal, reduciendo de esta forma los eventos de neumonía asociada a la ventilación mecánica. Aunque es muy controvertida en el tratamiento de neumonía en aquellos pacientes que necesitan ser ingresados en el área de UCI. Además de que es más cómoda para el paciente ya que no requiere de anestesia profunda y va a permitir preservar la defensa de las vías aéreas (67–69). Los pacientes

que reciben ventilación no invasiva con presión positiva tienen una incidencia significativamente menor, y su mortalidad aunque menor que la de los pacientes con ventilación mecánica, es esencial (64,65).

2.2.2.4. Neumonía crónica

La neumonía recurrente (NR) o afecciones pulmonares recurrentes (APR), puede ser definida como la presencia de 2 o más episodios de neumonía en un año o 3 a más episodios en durante toda la vida. Presenta episodios de infección del tracto respiratorio inferior, que generalmente es acompañada de leucocitosis, fiebre y secreción de esputo purulento. Los episodios están separados de intervalos de asintomáticos de por lo menos un mes y/o el aclaramiento del tórax visible en la radiografía. De entre todos los casos de neumonía, el 6% al 9% de estos son neumonías recurrentes. Hay diferentes patologías que pueden provocar la recurrencia de esta enfermedad, entre ellas están las enfermedades infecciosas, congénitas, estructurales, adquiridas, pulmonares y extrapulmonares. La mejora clínica y aclaramiento radiológico se dará después del tratamiento antimicrobiano apropiado (70,71). La neumonía crónica es una afección que tiene una duración de al menos 6 semanas y que es causada por un microorganismo. La radiografía de tórax presenta generalmente sombras focales o difusas. La presencia de casos nuevos de infecciones torácicas o recurrentes es desconocida, pero cuando están presentes presentan un desafío diagnóstico difícil. Cuando tiene una causa bacteriana, los gérmenes más frecuentes son *H. influenzae* (46%), *Streptococcus α-hemolítico* (22%), *P aeruginosa* (10%), *S aureus* (9%), y el de menos frecuencia es el *S. pneumoniae* (4%). Es común que se presenten patologías

pulmonares subyacentes, sobre todo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias y otras variaciones estructurales broncopulmonares. También frecuente por infecciones dadas por micobacterias, hongos (*Aspergillus*, *Coccidioides*, *Blastomyces o histoplasma*) o por gérmenes como la *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Rhodococcus equi*, así como otros microorganismos aerobios y anaerobios (51,65).

2.2.2.5. Neumonía silenciosa

La neumonía silenciosa, es una condición común que se da en los pacientes que han sido analizados con coronavirus, causando una privación del oxígeno que se llama hipoxia silenciosa. Los pacientes al tratar de compensar la falta de oxígeno en su sangre, respiran de manera más rápida y profunda, sucediendo de manera inadvertida. La hipoxia silenciosa junto con la respuesta fisiológica del paciente, causa que colapsen los alveolos y la neumonía empeora hasta que los niveles de oxígeno se desplomen.

La hipoxia silenciosa avanza de manera muy rápida para luego convertirse una falla respiratoria, lo que explicaría los casos de pacientes con coronavirus que mueren repentinamente después de sentir que les falta el aliento.

Esta condición pasa de manera inadvertida sin una correcta oximetría, ya que el paciente aún puede hablar, moverse y desenvolverse con normalidad, hasta que por la falta de oxígeno el paciente sufre de agotamiento de sus pulmones y tiene también un fallo cardíaco, incluso sin haber tenido alguna dolencia con anterioridad. Si no se recibe el tratamiento oportuno puede llegar a ser una condición muy grave, llegando a provocar el fallo de varios órganos vitales (72–75).

2.2.3. Patógenos bacterianos

Las bacterias patógenas plantean amenazas importantes, también representan una enorme reserva de posibles productos farmacéuticos para tratar diversas enfermedades. La alarmante crisis de resistencia a los antimicrobianos y la menguante cartera clínica exigen con urgencia el descubrimiento y el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo las bacterias patógenas tienen un enorme potencial para el descubrimiento de fármacos de productos naturales (76).

2.2.3.1. Bacilos Gram negativo no fermentadores

Los bacilos gramnegativos son un tipo de bacteria gramnegativa que se tiñe de rojo con tinción de Gram (77). Los bacilos gramnegativos no fermentadores (NFGNB) son un grupo heterogéneo de microorganismos que no tienen la capacidad de fermentar carbohidratos como forma de obtener energía. Están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se pueden encontrar en el agua, el suelo y las plantas. Más de 120 especies de NFGNB fueron clasificadas como patógenas, destacando los siguientes como agentes etiológicos involucrados en la mayoría de las infecciones adquiridas en el hospital: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. Las NFGNB se encuentran entre las bacterias de mayor relevancia clínica y epidemiológica, sin embargo, el diagnóstico fenotípico no es fácil en los laboratorios de microbiología clínica, requiriendo mayor atención con respecto a la práctica utilizada, y puede haber dificultades con las pruebas de sensibilidad y resistencia de estos patógenos.

El NFGNB se encuentra con alta frecuencia en el árbol bronquial, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y con fibrosis

quística, lo que se ha demostrado que es un problema porque estas bacterias adquieren una alta resistencia a una amplia variedad de fármacos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, trimetropim-sulfametoxazol, carbapenémicos y polimixinas, este último es ampliamente utilizado en el tratamiento de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp* (78,79).

2.2.3.2. Bacilos Gram negativo fermentador

Las enterobacterias son un grupo heterogéneo ampliamente disperso en la naturaleza. Representan aproximadamente el 80% de las cepas gramnegativas con una miríada de especies / generales que causan enfermedades en humanos, incluidas infecciones del tracto urinario, neumonía, diarrea, meningitis, sepsis, shock endotóxico y muchas otras. Las especies / generales que afectan frecuentemente a los humanos son *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* y *Salmonella* entre otras. La caracterización de laboratorio es un componente fundamental cuando se trata de microorganismos; por lo tanto, es imperativo exponer las características de las enterobacterias, que son bacilos, no esporulados, tienen movilidad variable, crecen en presencia y ausencia de oxígeno, fermentan organismos de glucosa, son citocromo oxidasa negativas y tienen la capacidad de reducir el nitrato a nitrito (80).

Las enterobacterias pueden causar neumonía extrahospitalaria en los ancianos y están implicadas en la neumonía asociada al ventilador. En particular, *K. pneumoniae* y *E. cloacae* se encuentran entre las bacterias más frecuentes responsables de la neumonía asociada al ventilador, después de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella pneumoniae* se describió originalmente

como el agente de la neumonía de Friedländer, una neumonía lobular grave (81,82).

2.2.3.3. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva que causa una amplia variedad de enfermedades clínicas. Las infecciones causadas por este patógeno son comunes tanto en entornos intrahospitalarios como extrahospitalarios. El tratamiento sigue siendo un desafío debido a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina). *S. aureus* se encuentra en el medio ambiente y también se encuentra en la flora humana normal, ubicada en la piel y las membranas mucosas (con mayor frecuencia el área nasal) de la mayoría de las personas sanas. *S. aureus* normalmente no causa infecciones en la piel sana; sin embargo, si se permite que ingrese a los tejidos internos o al torrente sanguíneo, estas bacterias pueden causar una variedad de infecciones potencialmente graves. La transmisión es típicamente por contacto directo. Sin embargo, algunas infecciones involucran otros métodos de transmisión.

En los medios, estos organismos pueden crecer hasta en un 10% de sal y las colonias suelen ser doradas o amarillas (aureus significa dorado o amarillo). Estos organismos pueden crecer de forma aeróbica o anaeróbica (facultativa) y a temperaturas entre 18°C y 40°C. Las pruebas de identificación bioquímica típicas incluyen catalasa positiva (todas las especies de *Staphylococcus* patógenas), coagulasa positiva (para distinguir *Staphylococcus aureus* de otras especies de *Staphylococcus*), sensibles a la novobiocina (para distinguir de *Staphylococcus saprophyticus*) y positivo a la fermentación de manitol (para distinguirlo de *Staphylococcus epidermidis*).

El tratamiento de las infecciones por *S. aureus* depende en gran medida del tipo de infección, así como de la presencia o ausencia de cepas farmacorresistentes. Cuando se necesita una terapia antimicrobiana, la duración y el modo de la terapia dependen en gran medida del tipo de infección, así como de otros factores. En general, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección si las cepas aisladas son sensibles (MSSA o cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina) y vancomicina para las cepas MRSA. En algunos casos, es necesaria una terapia alternativa para agregarla a la terapia antimicrobiana (83,84).

2.2.4. Antibióticos

Los antimicrobianos son sustancias químicas que se usan para reducir la presencia de los microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos), prevenir y tratar infecciones en los seres vivos (29,33); y los antibióticos son producidos naturalmente por microorganismos y matan o inhiben el crecimiento de otros microorganismos, principalmente bacterias (35).

2.2.4.1. Cefalosporinas

Las cefalosporinas son antimicrobianos agrupados en cinco generaciones en función de su espectro de cobertura contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como su descubrimiento temporal.

- a) Las cefalosporinas de primera generación tienen cobertura contra la mayoría de los cocos Gram (+) y bacterias gramnegativas, p. Ej., *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. Las cefalosporinas de primera generación incluyen cefazolina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefadroxilo y cefalexina.

- b) Las cefalosporinas de segunda generación tienen cobertura contra *H. influenza*, *Moraxella catarrhalis* y *Bacteroides spp.* Las cefalosporinas de segunda generación se dividen en dos subgrupos: el subgrupo de cefamicina y el de segunda generación. Algunos de los subgrupos de segunda generación incluyen cefuroxima y cefprozil. El subgrupo de cefamicina incluye cefmetazol, cefotetan y cefoxitina.
- c) Las cefalosporinas de tercera generación tienen menos cobertura contra la mayoría de los organismos Gram (+), pero tienen una mayor cobertura contra *Enterobacteriaceae*, *Neisseria spp.* y *H. influenza*. Las cefalosporinas de tercera generación incluyen cefotaxima, ceftazidima, cefdinir, ceftriaxona, cefpodoxima y cefixima.
- d) Las cefalosporinas de cuarta generación tienen una cobertura similar a las cefalosporinas de tercera generación, pero con una cobertura adicional contra bacterias Gram (-) con resistencia a los antimicrobianos, p. Ej., Betalactamasa. La cefalosporina de cuarta generación incluye cefepima. La cefepima es un antimicrobiano de amplio espectro que puede penetrar en el líquido cefalorraquídeo. La cefepima tiene un grupo de amonio cuaternario adicional, que les permite penetrar mejor la membrana externa de las bacterias Gram (-).
- e) Las cefalosporinas de quinta generación tienen cobertura contra estafilococos resistentes a meticilina y neumococos resistentes a penicilina. Las cefalosporinas de quinta generación incluyen ceftarolina. La ceftarolina también es un antimicrobiano de amplio espectro, por lo que puede cubrir organismos Gram (+) y Gram (-) susceptibles. Sin embargo, lo que lo hace único del resto de las cefalosporinas es que tiene cobertura contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). La ceftarolina también puede cubrir *Listeria monocytogenes* y

Enterococcus faecalis. Sin embargo, la ceftarolina no cubre *Pseudomonas aeruginosa* (85).

2.2.4.2. Carbapenems

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos que tienen un amplio espectro de actividad contra muchos organismos Gram (+) y Gram (-), aeróbicos y anaeróbicos. Los carbapenémicos, al igual que otros antibióticos betalactámicos, se unen a proteínas críticas de unión a penicilina, alterando el crecimiento y la integridad estructural de las paredes celulares bacterianas. Los carbapenémicos tienen un anillo de betalactámico fusionado que es resistente a la mayoría de las betalactamasas. Los carbapenémicos tienen una excelente actividad contra estreptococos, enterococos, estafilococos, listeria, enterobacteriaceae y muchas especies de pseudomonas, bacteroides y acinetobacter. Sin embargo, la mayoría de los estafilococos resistentes a la meticilina también son resistentes a los carbapenémicos. Los carbapenémicos tienen un perfil de seguridad similar al de otros antibióticos betalactámicos como las cefalosporinas y las penicilinas (86).

2.2.4.3. Aminoglucósidos

En compuestos de este grupo, dos aminoazúcares unidos por enlace glicosídico a un aminociclitol. Los aminoglucósidos comúnmente usados son estreptomina, gentamicina, sisomicina, netilmicina, kanamicina, amikacina, neomicina, tobramicina, toframina, espectinomicina y paromomicina. Los cambios en las unidades estructurales originales de los aminoglucósidos se pueden realizar de forma sintética o enzimática. Las propiedades estructurales, como el número y la ubicación de varios grupos funcionales en un

compuesto modificado en comparación con sus compuestos originales, suelen mostrar un gran efecto sobre las actividades biológicas de estos fármacos (87).

2.2.4.4. Quinolonas y fluoroquinolonas

Las quinolonas son unidades estructurales derivadas de la quinina y se ha demostrado que son potentes agentes antibacterianos sintéticos. La adición de flúor en la posición 6 se llama fluoroquinolona. En el anillo bicíclico, la variación en las posiciones 1-, 5-, 6-, 7- y 8- ejerce un efecto clave sobre el comportamiento terapéutico de estos fármacos. Por lo general, tal alteración estructural ha dado lugar a una mayor cobertura y potencia de la actividad antibacteriana y farmacocinética, por ejemplo, una mejor actividad anti-Gram-positivos de moxifloxacino y garenoxacino. Sin embargo, algunas de estas modificaciones están asociadas con efectos adversos definidos. Algunos ejemplos bien conocidos de quinolona incluyen ácido nalidíxico (primera generación), ciprofloxacina (segunda generación), levofloxacina (tercera generación) y trovafloxacina (cuarta generación) (87).

2.2.4.5. Lincosamidas

Las lincosamidas constan de tres componentes: un aminoácido, un azúcar y un enlace amida que conecta estos dos restos entre sí. El residuo de aminoácido es una l-prolina sustituida. El azúcar es lincosamina. Hay tres antibióticos en el grupo de la lincosamida: lincomicina, pirlimicina y clindamicina. Al igual que los macrólidos, las lincosamidas se utilizan principalmente para tratar infecciones bacterianas Gram positivas (incluidas las bacterias Gram (+) productoras de β -lactamasa, *Staphylococcus spp.* Y

Streptococcus spp.), En las que existe resistencia o intolerancia a las penicilinas. Las lincosamidas son muy eficaces contra los anaerobios con escasa actividad y contra los aerobios Gram negativos (88).

2.2.4.6. Macrólidos

Los macrólidos pertenecen a la clase de policétidos de productos naturales. Estructuralmente, los macrólidos son antibióticos que consisten en un anillo de lactona macrocíclica, generalmente de 14, 15 o 16 miembros al que pueden unirse uno o más desoxi azúcares, generalmente cladinosa y desosamina. Algunos ejemplos bien conocidos de macrólidos son eritromicina y roxitromicina, etc. Hasta ahora, se ha estudiado la relación de la actividad estructural de varios macrólidos. Los estudios revelaron que algunos antibióticos macrólidos de 14, 15 y 16 miembros existentes se modificaron hacia objetivos interesantes. Por ejemplo, la sustitución específica en los sitios C-9, C-11, C-12 o C-6 en el anillo de macrolactona da como resultado una mejor actividad in vitro contra *Mycobacterium tuberculosis* (87).

2.2.4.7. Glicopéptidos

Los antibióticos glicopéptidos son macromoléculas semisintéticas que están relacionadas estructuralmente con la vancomicina y tienen actividad antibacteriana contra varios organismos Gram (+), incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Los antibióticos glicopéptidos son una clase de agentes antimicrobianos que comparten una estructura macromolecular similar y un mecanismo de acción básico. Los lipoglicopéptidos son en gran parte derivados sintéticos de la vancomicina modificados

para tener mayor potencia o mejor farmacocinética y tolerancia. Al igual que la vancomicina, estos agentes tienen una potente actividad antibacteriana contra varias especies de *Streptococcus* y *Enterococcus*, así como *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a la meticilina (MRSA). Los agentes son glicopéptidos macromoleculares que actúan uniéndose a los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana naciente, interfiriendo así con la síntesis de la pared celular (89).

2.2.5. Cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior

- a) Agar sangre, agar chocolate, agar MacConkey. 35-37°C (en atmósfera de CO₂ al 5%).
- b) Agar sangre y chocolate, durante 48 horas como mínimo, preferiblemente 72 horas.
- c) Agar para anaerobios, en atmósfera anaerobia, a 35-37° C, hasta las 24h (cámaras) o 48h (jarras o bolsas).
- d) Agar de Sabouraud, Agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol y gentamicina, o BHI con antibióticos. Incubar durante 3-5 semanas en estufa de 30°C (51).

2.2.6. Secreciones de vía respiratoria baja

2.2.6.1. Métodos no invasivos

a) Esputo

Una muestra válida de esputo se suele lograr en el 50% de los casos, teniendo en cuenta 3 criterios previos a la obtención de la muestra, que son sin antibiótico previos, >25 polimorfonucleares y <10 células epiteliales planas por campo bajo lente de 100

aumentos. Además de que las muestras de esputo suelen contaminarse muy fácilmente con la flora orofaríngea a su paso por la boca, por lo que lo ideal sería poder obtener una muestra de expectoración profunda (38,90–92).

Obtención de la muestra:

- Enjuagar la boca con agua o solución salina estéril, para disminuir la contaminación con el tracto respiratorio superior y la cavidad oral. No se debe hacer uso de antisépticos.
- Obtener el esputo luego de una expectoración profunda luego de un esfuerzo de tos, preferentemente al levantarse en la mañana en ayunas, recogiendo las secreciones purulentas en un recipiente estéril.
- Para un estudio de micobacterias deberá de recogerse la muestra en ayunas a primera hora de la mañana. Se recogerán 3 muestras en días sucesivos.
- El volumen mínimo preferible, es de 2 a 10 ml, si es posible.
- Algunos pacientes expectoran muy poco, por lo que la muestra consistirá de una mezcla de expectoraciones pequeñas con un volumen de alrededor de 10 ml, y deberá de analizarse la solamente la quinta parte de esta (38,92,93).

Conservación y transporte:

- Enviar la muestra al laboratorio de Microbiología el mismo día de la obtención, lo más rápidamente posible.
- Se puede conservar a temperatura ambiente durante menos de 2 horas y hasta 24 horas, en refrigeración entre 2-8°C.

- La conservación inadecuada de la muestra durante más de 2 horas podría afectar a algunos patógenos (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*). También las muestras que se conservan a temperatura ambiente pueden permitir el sobrecrecimiento de microorganismos. Por ende. Si el transporte rápido no fuese posible, es preferible refrigerar hasta las 24 horas citadas (90).

b) Espujo inducido

La expectoración es inducida mediante la inhalación con nebulizador de aproximadamente 25 ml de solución salina estéril al 3-10%. El espujo inducido es ideal para el estudio de micobacterias, *Pneumocystis jiroveci* y *M. tuberculosis*.

Obtención de la muestra

- Se seguirán las mismas indicaciones que para el espujo espontáneo.

Conservación y transporte

- Se puede conservar a temperatura ambiente hasta menos de 2 horas y hasta 24 horas, con refrigeración de 2-8°C (38,51).

c) Aspirado traqueal

El aspirado traqueal o endotraqueal es un método sencillo de obtener secreciones respiratorias en los pacientes que están entubados y con ventilación mecánica. Debemos tener en cuenta ciertos criterios de la muestra, debe tener >25

polimorfonucleares, <10 células epiteliales planos bajo lente de 100 aumentos y en caso de realizarse un cultivo, será positivo si tiene hasta $\geq 10^6$ UFC/ml. Las muestras de aspirado traqueal tiene un valor análogo a las muestras de esputo por su contaminación con la flora orafaríngea (38,91,92).

Obtención de la muestra

- La recogida de la muestra se debe de realizar mediante una aspiración a través de un tubo endotraqueal; algunas veces será necesario diluir con suero salino las secreciones las secreciones viscosas y así de este modo poder facilitar la recogida (38).

Conservación y transporte

- Se debe de enviar la muestra lo más rápido posible al laboratorio de Microbiología; en caso de que se demore el transporte, conservar la muestra en refrigeración en 2-8°C, hasta un máximo de 24 horas (38).

2.2.6.2.Métodos invasivos

a) Fibrobroncoscopia

La fibrobroncoscopia o broncoscopia, es la introducción de un broncoscopio en el interior de las vías aéreas. Un broncoscopio es un tubo largo, delgado y flexible constituido por fibras de vidrio, que en uno de sus extremos tiene una luz y un lente o una cámara de video pequeña. El tubo es introducido a través de la

nariz o de la boca, pasando por la garganta y la tráquea hasta llegar a las vías respiratorias de los pulmones.

El objetivo de la broncoscopia es la obtención de las muestras representativas del tracto respiratorio inferior correspondientes a la vía aérea o al segmento pulmonar radiológicamente afectos, con la menor contaminación posible de la microbiota de la orofaringe (38,92,94–96).

i) Lavado bronquial

El broncoaspirado selectivo (BAS) o lavado bronquial, mediante fibrobroncoscopia se realiza una aspiración una aspiración de las secreciones del árbol bronquial, generalmente luego de la instalación de 5-10 ml de suero fisiológico. La muestra obtenida equivale a un aspirado endotraqueal y ni no representa material bronquiolar ni alveolar. El volumen de muestra obtenido va a depender del volumen de suero instalado, y puede variar entre 10-100 ml. El volumen del líquido recuperado debe ser 30% superior del introducido (92,95).

ii) Cepillado bronquial

Su utilidad está limitada al diagnóstico de neumonía bacteriana y su fin es obtener muestras del foco de infección evitando la contaminación orafaríngea. Para la toma de muestra se requiere de un doble catéter telescópico protegido, un externo que lleva un tapón en la punta y en el otro interno a través del cual introduce el cepillo. A través del canal de broncoscopio se introduce el catéter externo, y una vez alcanzada la zona deseada, con el catéter interno se expulsa

el tapón del catéter externo y se hace avanzar un cepillo hasta recoger la muestra. Mediante el uso de esta técnica, se recogen en el cepillo 0.001-0.01 ml de las secreciones presentes en un único bronquiolo, que, para su transporte, deberán de ser diluidas en 1 ml de solución salina o suero fisiológico.

iii) Lavado broncoalveolar (LBA)

Para realizar la toma de muestra, el fibrobroncoscopio debe enclavarse en el árbol bronquial, del segmento pulmonar radiológicamente afecto, y se instalan volúmenes variables de suero fisiológico estéril. Después de cada instalación se hace una aspiración para recuperar el máximo volumen de líquido posible. La primera porción del líquido aspirado debe de descartarse para el estudio Microbiológico ya que suele contener u exceso de células escamosas y ciliadas. El último líquido aspirado es el que mejor representa al contenido alveolar. La muestra representa las secreciones que se encuentran presentes en aproximadamente un millón de alveolos y sus correspondientes bronquiolos, estimándose en el líquido recuperado se encuentran diluidas 1 ml de secreciones. El volumen de muestra obtenido va a depender del volumen de suero fisiológico estéril instalado.

iv) Biopsia transbronquial

A través del fibrobroncoscopio se introducen unas pinzas que, mediante visión fluoroscópica, permiten la obtención del parénquima pulmonar peribronquial o alveolar, luego de su obtención se colocara la muestra en 1 ml de suero salino.

Es una técnica útil para evitar la biopsia pulmonar quirúrgica en casos seleccionados de lesiones localizadas o cuando se sospecha de alguna etiología no infecciosa sobreañadida. Esta técnica tiene un alto riesgo en los pacientes con ventilación mecánica. Aunque el pequeño tamaño de las biopsias obtenidas menoscaba la sensibilidad de la muestra, debe de tenerse presente su gran especificidad, y que es una muestra de gran rentabilidad para el diagnóstico de neumonía. En enfermos con SIDA han sido descritos casos de única muestra diagnóstica para *P. jiroveci* o *M. tuberculosis* (38,51).

2.2.7. Mapa microbiológico

En el laboratorio de microbiología el mapa microbiológico es un documento muy importante, ya que en este se incluyen los datos de sensibilidad antimicrobiana correspondientes a los microorganismos aislados en las distintas áreas de servicio de un nosocomio (36,37).

2.2.7.1. Usos

- a) Proporciona una vista especializada de los microorganismos circulantes y su comportamiento en términos de sensibilidad frente a los diferentes antibióticos empleados.
- b) En casos más urgentes, permite dar inicio a una terapia en el menor tiempo posible antes de recibir los resultados del antibiograma, lo que permite establecer un tratamiento dirigido.
- c) Va a poder detectar patógenos emergentes y poder monitorizar las tendencias epidemiológicas (51).

2.2.8. Resistencia bacteriana

La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) surge cuando los microorganismos varían a lo largo del tiempo, teniendo la capacidad para sobrevivir o incluso crecer en presencia de una concentración dada de un medicamento, lo que hace más difícil el tratamiento de las infecciones e incrementa el riesgo de la propagación de las enfermedades, también las apariciones de formas graves de enfermedades e incluso llegando a la muerte (29,30,33).

En los últimos años ha estado adquiriendo una importancia especial el concepto de multirresistencia a los antimicrobianos. En la actualidad se considera que un microorganismo presenta una multirresistencia adquirida (Multidrug Resistant, “MDR” en la nomenclatura inglesa) cuando muestra resistencia a al menos a un antimicrobiano de 3 o más familias consideradas útiles en el tratamiento habitual del agente infeccioso en cuestión. Si solamente quedan representantes de 2 familias de antimicrobianos como opciones terapéuticas, se dice que el microorganismo presenta multirresistencia extendida (Extensively Drug-Resistant, XDR). Si la bacteria es resistente a todos los antimicrobianos de las todas las familias de antibióticos disponibles, se le considera panresistente (Pandrug Resistant, PDR).

2.2.8.1.Mecanismos bioquímicos de resistencia

Las bacterias tienen múltiples mecanismos que desembocan en la incapacidad de los antimicrobianos para inhibir su crecimiento o causar su muerte. La forma en que se presentan estos mecanismos es de la siguiente manera:

- a) Disminución de la acumulación intracelular de antimicrobiano.
- b) Hidrólisis o modificación del antimicrobiano.
- c) Eliminación activa.

- d) Alteración, protección o hiperproducción de la diana.
- e) Nuevas vías metabólicas (27).

2.2.8.2. Bases genéticas de la adquisición de resistencias

La aparición de la resistencia entre los patógenos bacterianos más importantes es reconocida como una de las importantes amenazas de la salud pública que afectan a todos los seres humanos en el mundo. Los microorganismos resistentes a diversos fármacos se han manifestado no solo en el entorno hospitalario, sino que son identificados de manera habitual en entornos comunitarios, lo que sugeriría que hay depósitos de bacterias resistentes a los antibióticos fuera del entorno nosocomial. La respuesta bacteriana a la “agresión” de antibióticos es el principal ejemplo de la adaptación bacteriana y la cima de la evolución. Las bacterias se hacen resistentes a los antimicrobianos por diversos procesos genéticos:

- a) Aparición de mutaciones en genes cromosómicos o plasmídicos.
- b) Reorganización genética.
- c) Adquisición de genes de resistencia mediante procesos de transferencia horizontal (27,28).

2.2.9. Sensibilidad bacteriana

- El propósito de la prueba de sensibilidad a los medicamentos es comprender el grado de sensibilidad (o tolerancia) de los microorganismos patógenos a varios antibióticos, a fin de proporcionar una prueba microbiológica clínicamente razonable de los medicamentos antibióticos.
- Clínicamente, la forma más directa y conveniente de evaluar la eficacia de los antibióticos sobre los patógenos es determinar la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Hay

principalmente dos tipos de experimentos comúnmente utilizados; uno es el método de difusión de disco cualitativo, que mide el tamaño del anillo de inhibición, y el otro es el método cuantitativo de dilución en caldo o agar, que mide la concentración mínima inhibitoria de antibióticos (Concentración Mínima Inhibitoria; MIC). Su configuración y juicio se basan en los criterios anunciados por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI), incluidos los indicadores clínicos de Susceptible, Intermedio y Resistente (punto de corte clínico) para determinar la sensibilidad de las bacterias clínicas a diferentes antibióticos.

- El método de prueba consiste principalmente en agregar las bacterias patógenas a analizar al medio de cultivo con diferentes concentraciones de antibióticos y, después de la incubación durante la noche, determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los antibióticos. Cuanto menor sea la MIC, más fuerte será el efecto del fármaco sobre las bacterias patógenas. MIC solo indica la fuerza del efecto de un fármaco sobre una determinada cepa de bacterias (97).

2.2.10. Automatización en laboratorio de microbiología

Históricamente, las pruebas de laboratorio de microbiología basadas en cultivos se han basado en métodos manuales, y los métodos automatizados (como los que han revolucionado la química clínica y la hematología en las últimas décadas) estuvieron en gran parte ausentes del laboratorio de microbiología clínica. Sin embargo, una mayor demanda de pruebas de microbiología y estandarización de dispositivos de recolección de muestras para cultivos de microbiología, así como una oferta cada vez menor de tecnólogos en microbiología, ha impulsado la adopción de métodos automatizados para pruebas de laboratorio basadas en cultivos en microbiología clínica (98).

2.2.10.1. Antibiograma

Es una de las pruebas más importantes de los laboratorios de microbiología, en el que se estudia la susceptibilidad de un microorganismo específico frente a los antibióticos. Que consiste básicamente en la observación del crecimiento de la cepa bacteriana incubada, estando en presencia de un antibiótico o de un antimicrobiano. Esta prueba está normalizada y sujeta a los procesos de control que aseguran su reproducibilidad. Los resultados pueden obtenerse después de 24 a 48 horas después del inicio de la prueba (31,32,99,100).

2.2.10.2. Método de difusión por disco

Cuando se coloca un disco que contiene fármaco (papel de filtro seco impregnado con un fármaco) sobre el medio recubierto con la solución bacteriana, el disco absorbe el agua del medio y el agente antibacteriano se difunde alrededor del disco. En este momento, la concentración de fármaco alrededor del disco es alta y la concentración disminuye a medida que aumenta la distancia al disco. Las bacterias aplicadas comienzan a crecer y, si el fármaco contenido en el disco es eficaz contra las bacterias, las bacterias no crecen alrededor del disco y se forma un círculo de bloqueo (un círculo donde las bacterias no crecen). Cuando el fármaco es ineficaz, las bacterias crecen alrededor del disco y no se forma un círculo de bloqueo (34).

2.2.10.3. VITEK 2 SYSTEM (automatizado)

VITEK 2 SYSTEM es un analizador de identificación microbiana rápida y completamente automática y prueba de susceptibilidad a

fármacos (incluida la concentración mínima inhibitoria (MIC) de antibióticos). El principio de este instrumento está diseñado principalmente en base al método de microdilución en caldo, combinado con detección automatizada y análisis estadístico por computadora, para lograr el propósito de determinar de manera rápida y precisa la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Sistema automático de identificación rápida de antibióticos bacterianos e identificación de sensibilidad (101).

2.2.10.4.WALK-AWAY (automatizado)

El sistema MicroScan WalkAway® utiliza tecnología fluorescente, siendo un sistema automatizado para la identificación y/o susceptibilidad de la concentración inhibitoria mínima (MIC) de bacterias presentes en muestras biológicas de pacientes o muestras ambientales. Los paneles MicroScan son placas de microdilución convencionales de 96 pocillos, con sustrato deshidratado, y 36 pocillos destinados a realizar pruebas bioquímicas o determinar tasas de crecimiento que van a permitir la identificación de una amplia gama de microorganismos y aproximadamente 60 pocillos para medir CIM directa. Las bacterias se pueden determinar en un promedio de 4 horas, pero pueden tardar entre 6 y 42 horas en las bacterias de crecimiento lento. Los resultados de susceptibilidades se pueden obtener en 20 horas, dentro de un rango de 17-28 horas, dependiendo de la bacteria (102–105)

CAPÍTULO III
VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. Operacionalización de variables

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIA	ESCALA
Sensibilidad antibacteriana	Antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Resistente 	Nominal
Secreción de tracto respiratorio inferior	Patógenos bacterianos	<ul style="list-style-type: none"> • BGN fermentador • BGN no fermentador • <i>Staphylococcus aureus</i> 	Nominal
Resistencia bacteriana	BLEE	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	Nominal

CAPÍTULO 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

La investigación se llevó a cabo en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud Tacna, del cual se recolectó los datos obtenidos del área de microbiología clínica, servicio de patología clínica y anatomía patológica, correspondientes al año 2020.

El Hospital III Daniel Alcides Carrión - ESSALUD de la región de Tacna, está situado al sur del Perú, cuenta con una población de 286,240 habitantes aproximadamente, a 562 msnm, cuenta con los servicios de emergencia, hospitalización, consultorios externos, unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidados intermedios, sala de operaciones, sala de partos, etc. y en el

contexto COVID-19, cuenta con el área de emergencia – COVID-19, observación – COVID-19, hospitalización – COVID-19 y UCI – COVID-19, con el objetivo claro de brindar atención de salud orientada a los asegurados y a la población en general.

Cuenta además con diversos Departamentos médicos, entre ellos el Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento al cual está adscrito el servicio de Patología Clínica y Anatomía patológica, este último será el área de trabajo de campo, específicamente el área de Microbiología Clínica, donde se realizan diferentes procedimientos bacteriológicos como: urocultivo, coprocultivo, cultivo de secreción vaginal, hemocultivo, cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior, etc., empleando para la identificación y perfil de susceptibilidad antibacteriana de los patógenos bacterianos al equipo automatizado Walkaway.

4.5. Población y muestra

POBLACIÓN

1259 historias clínicas de los pacientes con COVID-19 y cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior positivo, realizado en el área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna.

MUESTRA

No aplica.

4.5.1. Criterios de inclusión

Todas las historias clínicas de los pacientes con COVID-19 y cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior positivo con identificación y antibiograma de patógeno microbiano aislado en el área de Microbiología Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna.

4.5.2. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de los pacientes con COVID-19 y cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior positivo repetido.
- Historias clínicas de los pacientes con COVID-19 y cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior positivo que carezcan de registro completo.
- Historias clínicas de los pacientes con COVID-19 y cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior positivo sin validación microbiológica por personal responsable.

4.6. Instrumentos de recolección de datos

Se empleó una ficha de recolección de datos para recoger la información necesaria de los cultivos de secreción de tracto respiratorio inferior positivo que permitió 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)

CAPÍTULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE DATOS

Cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior

Los cultivos de las secreciones del tracto respiratorio inferior pueden ser de ayuda para el diagnóstico de neumonía comunitaria y nosocomial, siempre bajo criterio de validación microbiológica y clínica:

- A. En el diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en el 40-60% de los cultivos no se detecta el agente etiológico. Esta baja sensibilidad se debe a la escasa sensibilidad del cultivo del esputo para el aislamiento de los patógenos; así *Streptococcus pneumoniae* sólo se aísla en el 50% de los casos, especialmente si las muestras no se han procesado inmediatamente. En la actualidad varias guías recomiendan el cultivo en limitadas ocasiones, aunque cada sociedad científica tiene diferentes criterios para indicarlo. En general, se estima que el cultivo de muestras respiratorias y la tinción de Gram pueden ser útiles cuando el paciente cumple criterios de ingreso hospitalario.
- B. En el caso de la neumonía nosocomial (pacientes con ventilación mecánica o sin ella) el diagnóstico microbiológico es poco sensible y específico debido a la contaminación del cultivo del esputo o del aspirado traqueal con microbiota orofaríngea y por la colonización con bacilos gramnegativos que se produce en gran parte de los pacientes hospitalizados y tratados con antibióticos. En consecuencia, en la mayoría de los casos, el problema de la diferenciación entre infección neumónica o simple colonización del tracto respiratorio superior con microbiota potencialmente patógena sólo permite realizar un diagnóstico de probabilidad.

Se realiza en la sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica y en el cual no se hayan efectuado cambios de tratamiento antimicrobiano durante las últimas 72 horas.

Muestras:

Aspirado endotraqueal. - deben ser adecuadas, las muestras con sonda deben ser cortadas de 5 cm para su mejor uso en el cultivo. Deben ser recolectadas en envases estériles de boca ancha y obtenidas por profesional especializado siguiendo los procedimientos normativos de la institución.

Aspirado bronquial. - se obtiene mediante un fibrobroncoscopio, se aspira secreciones del árbol bronquial, previa colocación de 5 a 10 ml de suero fisiológico. El aspirado está indicado cuando el volumen de líquido recuperado en el lavado bronco alveolar es insuficiente y existe también de sospecha de infección fúngica pulmonar. Una vez recibido el espécimen en el laboratorio se deberá procesar de inmediato o en su defecto conservar en refrigeración a 4 °C por cuatro a seis horas. Espujo. - Debe preferirse la expectoración espontánea (espujo) como muestra de estudio para el diagnóstico de laboratorio de infecciones broncopulmonares. Este es un espécimen representativo y puede repetirse sin inconvenientes. Sin embargo, tiene la desventaja de arrastrar microorganismos colonizante de boca y faringe.

Para pacientes que no pueden expectorar fácilmente se puede usar la nebulización con solución salina hipertónica o con ayuda de fisioterapia para inducir la salida del espujo. Deben ser recolectadas en envases estériles de boca ancha.

Equipo automatizado:

Sistema Automatizado para la Identificación y/o susceptibilidad (MIC) de bacterias y/o levaduras presentes en muestras biológicas (estériles o contaminadas) de pacientes o ambientales.

Usa paneles Deshidratados, con lectura colorimétrica y/o fluorogénica automatizado.

Los paneles de uso aprobado son:

Paneles Convencionales (16-24 hrs) para Gram Positivos y Gram Negativos, con un amplio rango de antibióticos en distintas configuraciones (adecuado al Perú).

Paneles Cromogénicos Rápidos para la identificación de Levaduras, Anaerobios Estrictos, Neisseria y Haemophilus en sólo 4 horas.

Paneles Fluorogénicos Rápidos para la identificación y pruebas de Susceptibilidad rápida de bacterias Gram Negativas en tan solo 4 horas.

Paneles Synergies Plus (2.5 - 4 horas) que combinan rapidez de la identificación fluorogénica y la precisión de antibiograma convencional (MIC) para Gram Positivos y Gram Negativos.

La preparación, incubación y adición de reactivos es automatizado, asimismo, cuenta con un programa de Control de Calidad integrado para evaluar Identificación y Sensibilidad de Gram Positivos, Gram Negativos y Levaduras (ID).

Características y bondades del equipo Walkaway 96 plus:

- El Software es en idioma español.
- Cumple con los lineamientos de la CLSI.
- Selección de Agentes antimicrobianos por parte del usuario.
- Resultados de la CIM independientes de la ID.
- Paneles Combo que combinan 2 tecnologías y proporcionan un solo resultado de ID y CIM.
- Selección del Panel dependiendo de la carga de Trabajo.
- Confirmación en el mismo panel combo de Beta Lactamasa de Amplio Espectro (BLEES).
- Confirmación de Resistencia Inducida a Clindamicina.
- Detección de Meticilino resistentes con Cefoxitina.

Procedimiento:

- Recepción de la muestra adecuada para el cultivo, rotular la placa de Petri con código, fecha y tipo de muestra.

- Sembrado en los medios indicados
 - Agar sangre
 - Agar chocolate
 - Agar Mac Conkey
 - Agar Saboraud
- Incubación a 37 °C por 24 y 48 horas en condiciones de microaerofilia.
- Extensión en lámina de la muestra, Coloración de Gram y su lectura
- Lectura e interpretación de siembra microbiológica después de 24h y 48h.
- En caso de cultivo positivo, pasar las colonias puras de la muestra a procesamiento de paneles, caso contrario se reporta como cultivo negativo.
- Procedimiento automatizado de identificación y susceptibilidad antibiótica.
- Interpretación e informe de reporte final.
- Si existe discrepancia en el resultado se procede a hacer la verificación manual según manual de CLSI 2020.
- Reporte de resultados analítico validado microbiológicamente.
- Validación en el interfaz y sistema informático de laboratorio.

Procedimiento de colecta de datos

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

El registro lo conforma el agente patógeno microbiano aislado el cultivo microbiológico de secreción de tracto respiratorio inferior, la sensibilidad bacteriana analizado en el antibiograma y 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 cultivo de secreción de tracto respiratorio inferior y el porcentaje 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 por parte de todas las personas y entidades participantes, de la privacidad de los sujetos en investigación, incluyendo su identidad, información médica personal de toda la información generada en la recolección y codificación de la base de datos de cultivos de secreción de tracto respiratorio inferior, del área de Microbiología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna

del estudio: “Prevalencia de patógenos bacterianos y sensibilidad antibacteriana, en secreción del tracto respiratorio inferior de pacientes críticos por COVID-19, Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2020”.

Bioseguridad

Se considerará altos estándares de bioseguridad establecido por el Ministerio de Salud (MINSA) para evitar complicaciones de infección de SARS-COV-2 durante 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 solicitará 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 de autorización de desarrollo del presente trabajo de investigación.

El estudio se realizará en función de la base de datos de cultivos de secreción de tracto respiratorio inferior, del área de Microbiología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, por lo que se tramitará la autorización respectiva al área de capacitación, el cual a su vez solicitará opinión favorable a la unidad de investigación, siendo la gerencia de la Red Asistencial Essalud – Tacna quien emitirá la resolución respectiva que autorice su realización y acceso a los registros necesarios que permita alcanzar los objetivos establecidos en el presente estudio.

CAPÍTULO VI

6.1. RESULTADOS

TABLA N° 01

**TIPO DE MUESTRA Y SERVICIO DE PROCEDENCIA, DE CULTIVO
DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA EN PACIENTES
COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020**

TIPO DE MUESTRA	N	%
Secreción traqueal	505	55.1%
Secreción bronquial	268	29.3%
Espujo	137	15.0%
Líquido pleural	6	0.7%
SERVICIO DE PROCEDENCIA	N	%
Unidad de cuidados intensivos	462	50.4%
Hospitalización no UCI	440	48.0%
Emergencia	14	1.5%
Total	916	100.0%

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 01, fueron 1259 historias clínicas de pacientes con COVID-19 los cuales se filtraron según los criterios de exclusión y eliminación, quedando para el siguiente estudio 916 historias clínicas; con respecto a las características de las muestras de cultivo bacteriológico positivo de secreción de vía respiratoria baja de pacientes COVID-19, se observa que el tipo de muestra que mayor frecuencia de positividad mostró fue, la secreción traqueal (55.1%), el uso de ventilación mecánica por más de cinco días, se asocia a neumonía nosocomial, esto se puede explicar con la mayor tasa de positividad de muestras de secreción de vía respiratoria baja (SVRB) provenientes de la unidad de cuidados intensivos (50.4%).

TABLA N° 02

PATÓGENOS BACTERIANOS, AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

MICROORGANISMO	N	%
<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>	258	28.2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	186	20.3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157	17.1%
<i>Candida sp.</i>	138	15.1%
<i>Escherichia coli</i>	45	4.9%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41	4.5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	3.8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0.4%
Otro BGN	38	4.1%
Otro BGNF	14	1.5%
Total	916	100.0%

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 02, los patógenos bacterianos aislados con mayor frecuencia en cultivo de secreción de vía respiratoria baja (SVRB) de pacientes COVID-19 fueron: *Acinetobacter baumannii* (28.2%), *Klebsiella pneumoniae* (20.3%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17.1%), con claro predominio de bacilos gram negativo no fermentadores con 51.3%, seguido de los bacilos gram negativo fermentadores con 29.3%. Asimismo, *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* y *Pseudomonas aeruginosa* son considerados causantes de infecciones intrahospitalarias y por consiguiente de neumonía nosocomial.

TABLA N° 03

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE PATÓGENOS AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

GRAM NEGATIVO	N	ANTIBACTERIANO (%)																			
		AZT	CXM	CAZ	CTX	FEP	FOX	AUG	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	ETP	TGC	SXT	CL
BGNF	470	18	R	19	1	56	R	R	23	24	17	16	13	14	27	16	15	R	56	14	99
BGN	269	28	22	28	28	29	61	41	56	82	86	49	47	43	52	88	92	92	92	38	92
GRAM POSITIVO	N	P	AUG	CPT	OX	CIP	LVX	GM	TOB	CLI	DAP	ERY	FOS	LNZ	MUP	PRS	Synercid	SXT	TE	TEI	VAN
<i>staphylococcus aureus</i>	35	0	46	0	0	57	54	60	63	54	100	51	91	94	80	89	89	91	89	100	100

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 03, con respecto a la sensibilidad antibacteriana de patógenos aislados en cultivo positivo de SVRB de pacientes COVID-19 se observa; en BGNF mayor sensibilidad en colistina (99%), tigeciclina y cefepima, estos dos últimos con 56%; en BGN la mayor sensibilidad se observa en colistina y carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem) con 92%; asimismo, en *staphylococcus aureus* la mayor sensibilidad se observa en glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y daptomicina con 100%.

TABLA N° 04

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BACILOS GRAM NEGATIVO FERMENTADOR AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

BACILOS GRAM NEGATIVO	N	ANTIBACTERIANO (%)																			
		AZT	CXM	CAZ	CTX	FEP	FOX	AUG	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	ETP	TGC	SXT	CL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	186	25	24	25	25	25	65	38	57	78	85	40	40	38	49	90	90	90	95	35	98
<i>Escherichia coli</i>	45	24	24	24	24	24	78	73	76	96	93	69	58	42	44	100	100	100	100	33	100
Otro BGN	38	47	11	47	47	50	18	18	26	84	82	68	66	66	76	68	92	92	68	58	53
Total	269	28	22	28	28	29	61	41	56	82	86	49	47	43	52	88	92	92	92	38	92

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 04, en la sensibilidad antibacteriana de patógenos (Bacilos Gram Negativo Fermentador) aislado en cultivo positivo de SVRB de paciente COVID-19; se observa en *Klebsiella pneumoniae* mayor sensibilidad en colistina (98%), tigeciclina (95%) y carbapenems (90%); en *Escherichia coli* se observa en colistina y carbapenems 100% de sensibilidad; mientras que en otros BGN se observa mayor sensibilidad en meropenem y ertapenem con 92% y piperacilina/tazobactam con 84%.

TABLA N° 05

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BACILOS GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

BGNF	N	ANTIBACTERIANO (%)															
		AZT	CAZ	CTX	FEP	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	TGC	SXT	CL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	258	R	8	0	49	42	0	9	8	7	7	10	8	7	100	9	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157	50	26	R	54	R	66	30	25	19	24	35	27	25	R	R	99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41	R	41	R	100	R	R	R	R	R	0	90	R	R	R	93	100
Otro BGNF	14	50	71	21	79	0	50	86	86	86	64	79	79	79	50	43	86
Total	470	18	19	1	56	23	24	17	16	13	14	27	16	15	56	14	99

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 05, en la sensibilidad antibacteriana de patógenos (Bacilos Gram Negativo No Fermentador) aislado en cultivo positivo de SVRB de paciente COVID-19; se observa en *Acinetobacter baumannii* mayor sensibilidad en colistina y tigeciclina (100%); en *Pseudomonas aeruginosa* se observa mayor sensibilidad en colistina (99%) y piperacilina/tazobactam (66%); mientras que en *Stenotrophomonas maltophilia* la mayor sensibilidad se observa en colistina y cefepima con 100%.

TABLA N° 06

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE COCOS GRAM POSITIVO AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

COCOS GRAM POSITIVO	N	ANTIBACTERIANO (%)																			
		P	AUG	CPT	OX	CIP	LVX	GM	TOB	CLI	DAP	ERY	FOS	LNZ	MUP	PRS	Synercid	SXT	TE	TEI	VAN
staphylococcus aureus	35	0	46	0	0	57	54	60	63	54	100	51	91	94	80	89	89	91	89	100	100

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 06, en la sensibilidad antibacteriana de patógenos (Cocos Gram Positivo) aislado en cultivo positivo de SVRB de paciente COVID-19; se observa con respecto a *staphylococcus aureus*, sensibilidad de 100 % en glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y daptomicina (100%), seguido de linezolid (94%).

TABLA N° 07

FRECUENCIA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PATÓGENOS BACTERIANOS AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)		
RESULTADO	N	(%)
Negativo	79	34.2
Positivo	152	65.8
Total	231	100.0

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 07, con respecto a BLEE identificado y confirmado en patógenos aislado en cultivo positivo de SVRB de paciente COVID-19; se observa que la frecuencia de BLEE positivo es de 65.8% (152) y de BLEE negativo de 34.2 % (79).

TABLA N° 08

FRECUENCIA DE BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* AISLADO EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA DE PACIENTES COVID-19, DEL HDAC DE ESSALUD – TACNA, 2020

BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Total</i>	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Negativo	13	28.9	66	35.5	79	34.2
Positivo	32	71.1	120	64.5	152	65.8
TOTAL	45	100.0	186	100.0	231	100.0

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 08, con respecto a BLEE confirmado en patógenos aislado en cultivo positivo de SVRB de paciente COVID-19; se observa lo siguiente; el 71.1% (32) de aislamientos de *Escherichia coli* resultan BLEE positivo; mientras que el 64.5% (120) de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* son BLEE positivo.

6.2. DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias virales en pacientes con neumonía viral prolongada en tiempo, se asocian a coinfecciones bacterianas (neumonía bacteriana), lo cual termina por agravar el estado de salud del paciente. La preocupación por las complicaciones y los efectos adversos que pueden producirse con el uso indiscriminado de los antibióticos, así como el posterior desarrollo de patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos, hace que sea fundamental el estudio de la sensibilidad antibacteriana de los patógenos aislados en cultivo positivo de tracto respiratorio inferior de pacientes COVID-19, lo cual permitiría tener la posibilidad de iniciar un tratamiento antibiótico empírico que permita alcanzar el éxito terapéutico bactericida.

Según la investigación de Sjøgaard; K et al. (40) las muestras que llegaron con mayor frecuencia al Hospital Universitario de Basilea, Suiza, procedieron de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el año 2020, en el cual las infecciones bacterianas adquiridas en pacientes con COVID-19 fueron más frecuentes que en otros pacientes. Es preciso mencionar que el porcentaje de nuestra investigación mostró una tasa de elevada de muestras de SVRB provenientes de la unidad de cuidados intensivos (50,4%), mientras que el estudio anteriormente mencionado evaluó las muestras obtenidas de la frecuencia de infecciones adquiridas en la comunidad y los pacientes hospitalizados.

Los resultados de nuestro trabajo de investigación muestran que el patógeno bacteriano aislado con mayor frecuencia es *Acinetobacter baumannii* (28,2%), este muestra similitud con respecto a los resultados de la investigación de Li; J. et al. (106) donde *Acinetobacter baumannii* es el patógeno aislado con mayor frecuencia, en el estudio realizado en China. Mientras que, en Irán, Sharifipour; E. et al. (43) señala a *Acinetobacter baumannii* con un 90%.

Cabe resaltar que nuestros resultados representan a todos los aislamientos de cultivo bacteriológico de vías respiratorias bajas, mientras que el porcentaje del estudio anteriormente mencionado representa a cultivos de aspirado endobronquial.

Con relación a la sensibilidad antibacteriana, en el estudio de Nori; P. et al. (39) de los bacilos gram negativos no fermentadores (BGNF) y bacilos gram negativos fermentadores (BGN), mostraron una sensibilidad a carbapenémicos de un 95%. Mientras que nuestra investigación demostró que los BGNF tuvieron sensibilidad a colistina (99%) y los BGN a colistina y carbapenémicos de 92%.

Cabe resaltar que en el estudio anteriormente mencionado trabajaron con cultivos respiratorios y hemocultivos, mientras que nosotros trabajamos con cultivos de SVRB.

En los resultados de nuestra investigación demostraron que de entre los bacilos gram negativos fermentadores (BGN), *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* tuvieron una sensibilidad a carbapenémicos del 90 y 100%, respectivamente. Teniendo relación con el estudio realizado, en China, por Li; J. et al. (106) en el cual el patógeno aislado de los BGN con mayor sensibilidad a carbapenémicos (75,5%) se dio en *Klebsiella pneumoniae* con el porcentaje más elevado. Resaltando que los resultados obtenidos en el estudio anteriormente mencionado trabajaron con un total de aislamientos y área de procedencia distinta a nuestro trabajo de investigación.

Los resultados de nuestro trabajo de investigación demostraron que de entre los bacilos gram negativos no fermentadores (BGNF), *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* tuvieron una sensibilidad a colistina (100%) y cefepima (100%), respectivamente. En comparación con el estudio realizado por Sharifipour; E. et al. (43) donde *Acinetobacter baumannii* tuvo un 48% de sensibilidad a colistina. lo cual no es congruente con nuestra investigación.

Cabe resaltar que en el estudio anteriormente mencionado hubo una mayor resistencia en *Acinetobacter baumannii* a los medicamentos utilizados en su estudio

a excepción de la colistina, y que el estudio usó una cantidad diferente de aislamientos positivos.

En los resultados de nuestra investigación se demostró que la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* (coco gram positivo) a glicopéptidos y daptomicina fue de un 100%, y de un 94% a linezolid. Mientras que en la investigación realizada por Sharifipour; E. et al. (43) *Staphylococcus aureus* (10%) demostró tener una sensibilidad a la meticilina. Resaltando el hecho de que en el estudio anteriormente mencionado de entre el total de aislamientos positivos de *Staphylococcus aureus* hubo también una resistencia a meticilina. Lo cual no muestra congruencia con nuestra investigación.

Con relación a los BLEE positivos (65,8%), donde se encontraron a los patógenos aislados *Escherichia coli* (71,1%) y *Klebsiella pneumoniae* (64,5%); en comparación al estudio de Nori; P. et al. (39) de un total de 91 cultivos respiratorios positivos, 5 de sus pacientes BLEE resistentes. Cabe mencionar del estudio anteriormente mencionado que hubo una disminución del >10% en los BLEE resistentes en patógenos aislados de *Klebsiella pneumoniae* versus aztreonam, cefepima, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina, meropenem, piperacilina/tazobactam y tobramicina.

Estos resultados difieren con los resultados de nuestra investigación, resaltando también el hecho de que hubo una divergencia en el total de aislamientos y en el uso de medicamentos alternativos.

CONCLUSIONES

- *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los patógenos bacterianos aislados con mayor frecuencia; asimismo, la mayor sensibilidad antibacteriana en BGNF se observó en colistina, en BGN fue en colistina y carbapenémicos, mientras que en *staphylococcus aureus* fue en glicopéptidos y daptomicina.
- La mayor sensibilidad antibacteriana en Bacilos Gram Negativo Fermentador (BGN) fue a colistina y tigeciclina en *Klebsiella pneumoniae*; colistina y carbapenems en *Escherichia coli*; mientras que en otros BGN fue meropenem y ertapenem.
- La mayor sensibilidad antibacteriana en Bacilos Gram Negativo No Fermentador (BGNF) fue a colistina y tigeciclina en *Acinetobacter baumannii*; colistina y piperacilina/tazobactam en *Pseudomonas aeruginosa* y colistina y cefepima en *Stenotrophomonas maltophilia*.
- La mayor sensibilidad antibacteriana en *staphylococcus aureus*, se observó en glicopéptidos y daptomicina.
- La Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo fue de 65.8%; asimismo, el 71.1% de aislamientos de *Escherichia coli* y el 64.5% de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resultaron ser BLEE positivo.

RECOMENDACIONES

- *Klebsiella pneumoniae* mostró una sensibilidad de 90% a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), lo cual demuestra presencia de carbapenemasas confirmado por el método de inactivación; se recomienda considerar un protocolo de caracterización fenotípica de carbapenemasas con el objetivo de formular una opción terapéutica que permita alcanzar el éxito bactericida.
- *Stenotrophomonas maltophilia*, muestra sensibilidad de 100% en colistina y cefepima; considerando que la resistencia a betalactámicos es inducible, este podría desencadenar en fracaso terapéutico; por lo tanto, se recomienda el uso de levofloxacino y trimetoprim/sulfometoxazol, o en su defecto en diferente combinación de estos como, por ejemplo: cefepima con levofloxacino.
- La frecuencia de Las β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo es de 65.8 %, lo cual se interpreta que en promedio 7 de 10 tratamientos terapéuticos resultan en fracaso, lo que obliga al médico a considerar la terapia antimicrobiana combinada, en este contexto se recomienda elaborar un informe de sensibilidad antibacteriana a combinaciones de antibacterianos en la terapéutica para patógenos aislados en cultivo de SVRB de pacientes COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS, OPS. El exceso de mortalidad asociada a la pandemia de la COVID-19-OPS/OMS [Internet]. 2022 [citado 9 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/5-5-2022-exceso-mortalidad-asociada-pandemia-covid-19-fue-149-millones-muertes-2020-2021>
2. 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.
3. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 7 de enero de 2021;384(1):20-30.
4. Bacterias (TEL: 2424). Prueba del sistema de información general Prueba de identificación de cultivos bacterianos (respiratoria) [Internet]. 2017 [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.kchnet.or.jp/for_medicalstaff/LI/item/LI_DETAIL_M02260.html
5. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.* 1 de julio de 2020;98(7):442-442A.
6. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;15:Doc35.
7. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2020;26(12):1622-9.
8. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Ridolfo AL. Bacterial and fungal infections among patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infez Med.* 1 de junio de 2020;28(suppl 1):29-36.
9. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* enero de 2021;42(1):84-8.
10. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita.* septiembre de 2020;56(3):359-64.
11. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrob Resist.* septiembre de 2020;2(3):dlaa071.
12. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* junio de 2020;22(4-5):195-9.

13. Donà D, Di Chiara C, Sharland M. Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *J Hosp Infect.* septiembre de 2020;106(1):198-9.
14. Arcari G, Raponi G, Sacco F, Bibbolino G, Di Lella FM, Alessandri F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int J Antimicrob Agents.* enero de 2021;57(1):106245.
15. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Medecale.* junio de 2020;30(2):100971.
16. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis Lond Engl.* febrero de 2021;53(2):102-10.
17. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care.* octubre de 2020;26(5):433-41.
18. ¡La «resistencia a los medicamentos (AMR)» donde los medicamentos antibacterianos no funcionan se está expandiendo! ¿Qué puede hacer cada persona? [Internet]. 2016 [citado 18 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov-online.go.jp/useful/article/201611/2.html>
19. 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.
20. OMS. Neumonía [Internet]. 2019 [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
21. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA. Neumonía [Internet]. 2017 [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/neumonia>
22. AMERICAN LUNG ASSOCIATION. ¿Qué es la neumonía? [Internet]. 2020 [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.lung.org/espanol/salud-pulmonar-y-enfermedades/neumona>
23. WHO. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 7 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
24. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Buono RD, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
25. eusalud. Patología de las vías respiratorias inferiores [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2021]. Disponible en: http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Patologia_de_las_vias_respiratorias_inferiores
26. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020;24(3):23.

27. Martínez L. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. REV MED VALDECILLA [Internet]. 2016;1(1). Disponible en: http://www.humv.es/revista-valdecilla/1_1/1_mecanismos_de_resistencia_a_los_antimicrobianos.pdf
28. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr [Internet]. abril de 2016 [citado 2 de marzo de 2021];4(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>
29. Hernández-Gómez C, Hercilla L, Mendo F, Pérez-Lazo G, Contreras E, Ramírez E, et al. Programas de optimización del uso de antimicrobianos en Perú: Un acuerdo sobre lo fundamental. Rev Chil Infectol. octubre de 2019;36(5):565-75.
30. AEMPS. Resistencia Antibióticos [Internet]. 2016 jun 9. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/1.%20modulo%20I.%20generalidades.%20concepcion%20porrero%20calonge.pdf>
31. Dueñas Castell C, Quintana Pájaro L, Quintero Marzola ID, Garcerant Campo I, Ramos Villegas Y, Ramírez Carvajal AM, et al. Lectura interpretada de antibiograma: un enfoque basado en preguntas. Acta Colomb Cuid Intensivo [Internet]. 30 de diciembre de 2020 [citado 1 de febrero de 2021]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726220300987>
32. March Rosselló GA, Bratos Pérez MÁ. Antibiograma rápido en Microbiología Clínica. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de enero de 2016;34(1):61-8.
33. WHO. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
34. Toho Microbial Disease Research. Prueba de susceptibilidad a fármacos | Prueba clínica microbiana | Prueba clínica | Institute Co., Ltd. [Internet]. 2016 [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.toholab.co.jp/clinic/archive/4601/>
35. ReAct. Antibiotics – Understand [Internet]. ReAct. 2017 [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotics/>
36. Mendicoa G. Curso: Uso de Whonet para la elaboración del mapa microbiológico [Internet]. 2017 [citado 1 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.infobioquimica.com/new/2016/07/07/curso-uso-de-whonet-para-la-elaboracion-del-mapa-microbiologico/>
37. Shi H, Shi Q, Grodner B, Sesing J, R. Ziptel W, Lauren I, et al. Mapeo espacial altamente multiplexado de comunidades microbianas | Naturaleza [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2983-4>
38. Servicio Aragonés de Salud, López Calleja AI, Vela Marquina L. MANUAL DE TOMA DE MUESTRAS DE MICROBIOLOGÍA-LABORATORIOS CLÍNICOS NORMA UNE-EN-ISO 15189 [Internet]. salud; 2017. Disponible en: https://sectorzaragozados.salud.aragon.es/uploads/documentos/documentos_Manual_Toma_de_Muestras_2017_6208e76d.pdf

39. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* enero de 2021;42(1):84-8.
40. Søgaaard KK, Baettig V, Osthoff M, Marsch S, Leuzinger K, Schweitzer M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care.* 18 de enero de 2021;9(1):10.
41. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* enero de 2021;27(1):61-6.
42. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, et al. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrob Resist.* septiembre de 2020;2(3):dlaa071.
43. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 1 de septiembre de 2020;20(1):646.
44. Li Z, Chen ZM, Chen LD, Zhan YQ, Li SQ, Cheng J, et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens in patients with COVID-19 in Guangzhou, China. *J Med Virol.* noviembre de 2020;92(11):2381-3.
45. Adeiza SS, Shuaibu AB, Shuaibu GM. Random effects meta-analysis of COVID-19/S. aureus partnership in co-infection. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;15:Doc29.
46. Intra J, Sarto C, Beck E, Tiberti N, Leoni V, Brambilla P. Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected. *Am J Infect Control.* septiembre de 2020;48(9):1130-1.
47. 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.
48. OPS, OMS. Coronavirus [Internet]. 2020 [citado 25 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>
49. Beeching NJ, Fletcher TE, Beadsworth MJB. Covid-19: testing times. *BMJ.* 8 de abril de 2020;369:m1403.
50. CommonHealth. Neumonía [Internet]. 2017 [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://kb.commonhealth.com.tw/library/36.html>
51. Pérez Pérez S. MAPA MICROBIOLÓGICO DE SECRECIÓN DE VÍA RESPIRATORIA BAJA REALIZADO EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓ-ESSALUD TACNA, 2011 AL 2017 [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.upt.edu.pe/bitstream/UPT/649/1/Perez-Perez-Sherley.pdf>
52. MINSA, BVS. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍA EN LAS NIÑAS Y LOS NIÑOS.

- noviembre de 2019; Disponible en:
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4931.pdf>
53. European Lung Foundation. Blog de la European Lung Foundation (ELF) [Internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.european-lung-foundation.org/>
 54. Cemeli Cano M, Laliena Aznar S, Valiente Lozano J, Martínez Ganuza B, Bustillo Alonso M, García Vera C, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios. *Pediatría Aten Primaria*. marzo de 2020;22(85):23-32.
 55. BVS, Maydana M, Risso M, Morales J, Saseta D. GUÍA DE DIAGNÓSTICO: NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. *Ludovica Pediátrica* [Internet]. diciembre de 2018;21(4). Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/969268/04_guia.pdf
 56. Pontificia Universidad Católica de Chile I. Neumonía adquirida en la comunidad: diagnóstico y manejo [Internet]. Escuela de Medicina. 2019 [citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/neumonia-adquirida-en-comunidad-diagnostico-y-manejo/>
 57. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Manual de medicina respiratoria [Internet]. Issuu. 2016 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://issuu.com/separ/docs/manual_de_medicina_respiratoria._pa_36955fcc44c9ce
 58. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. AGENTES CAUSALES DE NEUMONÍAS, BRONCONEUMONÍAS Y BRONQUIOLITIS [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-02/sem%205.pdf>
 59. MANUAL MSD. Neumonías en pacientes inmunodeprimidos - Trastornos pulmonares [Internet]. 2019 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/neumon%C3%ADa/neumon%C3%ADas-en-pacientes-inmunodeprimidos>
 60. Junco G. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A NEUMONIA NOSOCOMIAL EN PACIENTES ADULTOS. *RevFacMedHum*. enero de 2019;19(1):80-9.
 61. Barcón Díaz L, González Rodríguez R, Barcón Díaz L, González Rodríguez R. La neumonía nosocomial en hospital provincial de Pinar del Río. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. abril de 2019;23(2):187-94.
 62. Díez J, Álvarez R. MANUAL DE NEUMOLOGÍA. 4 de febrero de 2017;337.
 63. Rosanova M, Paganini H, Hernández C, Stambouljian D. NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA. *Medicina Infantil*. septiembre de 2016;23(3):246-52.
 64. Gomez M. Neumonías - RELACISIS | PAHO/WHO [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/relacsis/index.php/en/areas-de-trabajo/grupo-red-fci/61-foros/consultas-becker/877-foro-becker-neumonias>

65. Álvarez C. NEUMONÍAS: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. 9 de mayo de 2019;9-27.
66. Galdea MÁP, Lorena MTK, Barreto ÁG. Neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes ingresados en UCI: Etiología y factores de riesgo. RECIMUNDO. 30 de julio de 2018;2(3):140-50.
67. Anoro L, Esquinas AM, Consentini R. ¿Ventilación no invasiva en pacientes con neumonía sin EPOC? Efectos beneficiosos y aspectos a tener en cuenta para evitar potenciales complicaciones. Arch Bronconeumol. 1 de mayo de 2018;54(5):299-300.
68. Cortés Caballero A, del Castilla Otero D, García Cuesta A, de la Cruz Castro NP. Ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes agudos y crónicos. 28 de abril de 2016;179-93.
69. Camañez J, Belenguer A. APLICACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH Y NEUMONÍA. 18 de octubre de 2018; Disponible en: http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/176816/TFG_2018_CamañezFortanetJesus.pdf?sequence=1&isAllowed=y
70. Alvarez LAP, Campos YP. Caracterización clínica, epidemiológica e imagenológica de la neumonía recurrente, en menores de cinco años. Rev Cienc Médicas Pinar Río. 30 de agosto de 2019;23(5):616-23.
71. Snanz L, Chiné M. Neumonía y neumonía recurrente. Pediatr Integral. 2016;20(1):38-50.
72. Levitan R. La infección que mata silenciosamente a los pacientes de coronavirus. The New York Times [Internet]. 24 de abril de 2020 [citado 21 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.nytimes.com/es/2020/04/24/espanol/opinion/neumonia-coronavirus-sintomas.html>
73. BBC. Qué es la «neumonía silenciosa» y por qué dificulta el diagnóstico de casos graves de covid-19. BBC News Mundo [Internet]. 24 de abril de 2020 [citado 21 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52420960>
74. RATIOPHARM. Abordaje de la neumonía silenciosa en la farmacia [Internet]. Ratiopharm. 2020 [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ratiopharm.es/en-la-botica/actualidad-farmaceutica/abordaje-de-la-neumonia-silenciosa-en-la-farmacia>
75. NIUS. La «neumonía silenciosa», el gran misterio del coronavirus [Internet]. Nius Diario. 2020 [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: http://www.niusdiario.es/sociedad/neumonia-silenciosa-misterio-coronavirus-pulsioximetro-problemas-respirar-neumologos-covid19_18_2941320299.html
76. Maglangit F, Yu Y, Deng H. Bacterial pathogens: threat or treat (a review on bioactive natural products from bacterial pathogens). Nat Prod Rep [Internet]. 29 de octubre de 2020 [citado 7 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/np/d0np00061b>
77. Tetsuya M. Bacilos gramnegativos [Internet]. 看護 roo! 2019 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.kango-roo.com/word/11858>

78. Gunasekar B, As S, M K. Non-fermenting Gram-negative bacilli: Phenotypic identification and a correlation between biofilm formation and antibiotic susceptibility testing. *Int J Res Pharm Sci.* 12 de octubre de 2018;9(4):1229-34.
79. Oliveira MEF, Araújo DG, Oliveira SR, Oliveira MEF, Araújo DG, Oliveira SR. Resistance of non-fermenting Gram-negative bacilli isolated from blood cultures from an emergency hospital. *J Bras Patol E Med Lab.* abril de 2017;53(2):87-91.
80. Oliveira J, Reygaert WC. Gram Negative Bacteria. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>
81. ScienceDirect. Enterobacteriaceae: una descripción general [Internet]. 2017 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/enterobacteriaceae>
82. BIOLOGY LIBRETEXTS. Lab 12: Isolation and Identification of Enterobacteriaceae and Pseudomonas, Part 1 [Internet]. Biology LibreTexts. 2016 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_II/Lab_12%3A_Isolation_and_Identification_of_Enterobacteriaceae_and_Pseudomonas%2C_Part_1
83. Taylor T, Unakal C. Staphylococcus aureus. En NCBI; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/#:~:text=Staphylococcus%20aureus%20is%20Gram%2Dpositive,aureus%20means%20golden%20or%20yellow>.
84. APIC. Staphylococcus aureus [Internet]. APIC. 2019 [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: https://apic.org/monthly_alerts/staphylococcus-aureus/
85. Bui T, Preuss C. Cefalosporinas. 17 de febrero de 2021; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/>
86. Pubmed. Carbapenems. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017 [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548705/>
87. Ullah H, Ali S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. *Antibact Agents* [Internet]. 31 de mayo de 2017 [citado 6 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/antibacterial-agents/classification-of-anti-bacterial-agents-and-their-functions>
88. ScienceDirect. Lincosamidas: una descripción general | Temas de ScienceDirect [Internet]. 2017 [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/lincosamides>
89. NCBI. Antibióticos glucopéptidos. En 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547958/>
90. Servicio Andaluz de Salud. Anexo 11:Recogida de muestra de esputo [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/microbiologia/anexo_11_muestra_esputo.pdf

91. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES DDM PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA. Infecciones del tracto respiratorio SUPERIOR e INFERIOR NO GRANULOMATOSAS (neumonías, bronconeumonías, bronquiolitis) [Internet]. 2018 mar 3. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2020-03/seminario%205.pdf>
92. Cabezas L, Caiata L, Gutiérrez C, Outeda M, Palacio R, Seija V, et al. Manual de recolección, procesamiento e interpretación de cultivos en muestras clínicas obtenidas para estudio bacteriológico [Internet]. RedEMC; 2018. Disponible en: <https://redemc.net/campus/wp-content/uploads/2018/03/ATB-01-Seija-Manual-muestras-ES-PUB.pdf>
93. FES ZERAGOZA. MANUAL MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. 26 de junio de 2017;129-305.
94. American Cancer Society. Broncoscopia [Internet]. 2019 [citado 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/pruebas/endoscopia/broncoscopia.html>
95. MANUAL MSD, Dezube R. Broncoscopia - Trastornos pulmonares [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019 [citado 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/procedimientos-diagn%C3%B3sticos-y-terap%C3%A9uticas-pulmonares/broncoscopia>
96. MINSA, HCH. NEUMOLOGÍA-FIBROBRONCOSCOPIA [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2020/RD_478-2019-HCH-DG.pdf
97. Red de información global del Hospital General de Dongyuan [Internet]. 2021 [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.tyh.com.tw/list/type/c63.html>
98. Bailey AL, Ledebor N, Burnham CAD. Clinical Microbiology Is Growing Up: The Total Laboratory Automation Revolution. Clin Chem. 1 de mayo de 2019;65(5):634-43.
99. AMPAC. LECTURA INTERPRETADA DEL ANTIMICROBIANO. NUEVOS ANTIMICROBIANOS. SAMPAC. noviembre de 2019;2(1):90.
100. Deza A, Agreda J. Prevalencia y antibiograma en muestras de orina de pacientes con infecciones del tracto urinario que acuden al hospital distrital «Jerusalén» nivel II-1, La Esperanza-La Libertad. Univ Nac Trujillo. octubre de 2019;51.
101. Taichung Tzu Chi Hospital. Medicina de laboratorio-Introducción a cada grupo-Microbioma [Internet]. 台中慈濟醫院. 2019 [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://taichungsub.tzuchi.com.tw/45/129/131/173>
102. Hernández-Durán M, López-Jácome LE, Colín-Castro CA, Cerón-González G, Ortega-Peña S, Vanegas-Rodríguez ES, et al. Comparación de los sistemas MicroScan WalkAway y VITEK 2 Compact para la identificación y susceptibilidad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas de aislados clínicos. Investig En Discapac. 16 de octubre de 2017;6(3):105-14.

103. VALTEK DIAGNOSTICS. MicroScan WalkAway 40 Beckman Coulter [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.valtek.cl/>
104. BECKMAN COULTER. Sistemas de Automatizacion en Microbiología MicroScan. 1 de febrero de 2018; Disponible en: <http://www.rocarsystem.com/wp-content/uploads/2018/01/BROCHURE.pdf>
105. BECKMAN COULTER. Sistemas de microbiología MicroScan [Internet]. LAB FORWARD; 2017. Disponible en: <https://www.henryschein.com/us-es/medical/products/lab-supplies/beckman-microbiology-systems.aspx>
106. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 22 de septiembre de 2020;9(1):153.

ANEXOS

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

TABLA N° 05

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BGN SEGÚN TIPO DE MUESTRA, AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES COVID-19

Tipo de muestra	Microorganismo	N	ANTIBACTERIANO (%)																			
			AZT	CXM	CAZ	CTX	FEP	FOX	AUG	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	ETP	TGC	SXT	CL
Espudo	Escherichia coli	12	42	42	42	42	42	92	92	67	100	100	67	58	50	50	100	100	100	100	33	100
	Klebsiella pneumoniae	34	59	53	59	59	59	79	68	82	94	100	79	79	74	79	94	91	94	97	71	100
	Otro BGN	06	33	0	33	33	33	0	17	0	100	100	83	83	50	83	100	100	100	100	83	83
Secreción bronquial	Escherichia coli	23	4	4	4	4	4	70	65	74	96	91	65	52	35	39	100	100	100	100	30	100
	Klebsiella pneumoniae	62	19	19	19	19	19	63	34	55	76	84	31	31	27	45	85	87	87	92	26	97
	Otro BGN	10	60	20	60	60	60	20	20	20	70	80	60	60	70	80	70	90	90	70	60	60
Secreción traqueal	Escherichia coli	09	44	44	44	44	44	78	67	89	89	89	78	67	44	44	100	100	100	100	33	100
	Klebsiella pneumoniae	89	16	15	16	16	16	61	29	48	73	81	31	31	31	40	91	91	91	96	27	98
	Otro BGN	22	45	9	45	45	50	23	18	36	86	77	68	64	68	73	59	91	91	59	50	41

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

TABLA N° 05

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BGNF SEGÚN PROCEDENCIA, AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES COVID-19

Procedencia	Microorganismo	N	ANTIBACTERIANO (%)															
			AZT	CAZ	CTX	FEP	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	TGC	SXT	CL
Emergencia	Acinetobacter baumannii	04	0	25	0	100	100	0	50	25	25	25	50	50	50	100	25	100
	Pseudomonas aeruginosa	02	100	50	0	100	0	50	50	50	50	50	50	50	50	0	0	100
	Stenotrophomonas maltophilia	01	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalización	Acinetobacter baumannii	94	0	7	0	55	46	0	7	7	6	6	10	7	6	100	10	100
	Pseudomonas aeruginosa	67	61	42	0	64	0	84	42	37	28	31	42	43	42	0	0	99
	Stenotrophomonas maltophilia	15	0	33	0	100	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	100	100
	Otro BGNF	09	56	78	22	78	0	56	89	89	89	67	78	78	78	44	44	89
Unidad de cuidados intensivos	Acinetobacter baumannii	160	0	8	0	44	38	0	8	8	7	8	9	8	7	100	8	100
	Pseudomonas aeruginosa	88	41	14	0	45	0	53	20	16	11	17	30	14	13	0	0	99
	Stenotrophomonas maltophilia	25	0	48	0	100	0	0	0	0	0	0	88	0	0	0	92	100
	Otro BGNF	05	40	60	20	80	0	40	80	80	80	60	80	80	80	60	40	80

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

TABLA N° 06

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BGN SEGÚN PROCEDENCIA, AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES COVID-19

Procedencia	Microorganismo	N	ANTIBACTERIANO (%)																			
			AZT	CXM	CAZ	CTX	FEP	FOX	AUG	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	ETP	TGC	SXT	CL
Emergencia	Klebsiella pneumoniae	03	33	33	33	33	33	100	33	100	100	100	33	33	33	67	100	100	100	100	33	100
Hospitalización	Escherichia coli	27	22	22	22	22	22	85	81	74	100	100	70	56	37	41	100	100	100	100	30	100
	Klebsiella pneumoniae	102	34	31	34	34	34	71	52	66	86	91	53	53	49	63	92	91	92	96	45	99
	Otro BGN	27	48	11	48	48	48	22	22	30	93	85	67	63	59	74	70	96	96	70	56	52
Unidad de cuidados intensivos	Escherichia coli	18	28	28	28	28	28	67	61	78	89	83	67	61	50	50	100	100	100	100	39	100
	Klebsiella pneumoniae	81	14	14	14	14	14	57	21	44	67	78	25	25	25	32	86	88	88	93	22	96
	Otro BGN	11	45	9	45	45	55	9	9	18	64	73	73	73	82	82	64	82	82	64	64	55

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

TABLA N° 06

SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA DE BGNF SEGÚN TIPO DE MUESTRA, AISLADOS EN CULTIVO DE SECRECIÓN DE TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES COVID-19

Tipo de muestra	Microorganismo	N	ANTIBACTERIANO (%)															
			AZT	CAZ	CTX	FEP	AMS	PTZ	AK	TOB	GM	CIP	LVX	IPM	MEM	TGC	SXT	CL
Espudo	Acinetobacter baumannii	13	0	38	0	77	62	0	38	38	38	38	54	46	46	100	38	100
	Pseudomonas aeruginosa	22	68	59	0	77	0	82	59	55	36	36	59	64	64	0	0	95
	Stenotrophomonas maltophilia	05	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	100	100
	Otro BGNF	05	60	100	40	100	0	60	100	100	100	60	60	100	100	40	40	100
Secreción bronquial	Acinetobacter baumannii	82	0	6	0	54	44	0	7	6	5	7	9	9	7	100	6	100
	Pseudomonas aeruginosa	28	50	18	0	50	0	68	18	14	14	18	18	21	21	0	0	100
	Stenotrophomonas maltophilia	10	0	40	0	100	0	0	0	0	0	0	90	0	0	0	90	100
	Otro BGNF	05	40	20	0	40	0	40	60	60	60	60	100	40	40	60	60	60
Secreción traqueal	Acinetobacter baumannii	162	0	6	0	44	40	0	6	6	5	4	6	4	4	100	7	100
	Pseudomonas aeruginosa	106	46	22	0	50	0	63	27	23	17	23	34	21	19	0	0	99
	Stenotrophomonas maltophilia	26	0	50	0	100	0	0	0	0	0	0	88	0	0	0	92	100
	Otro BGNF	03	67	100	33	100	0	67	100	100	100	100	100	100	100	33	33	100

Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

013
NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2022

Tacna, 27 de Abril del 2022

Dr.
Luis Vasquez
Jefe de Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: PREVALENCIA DE PATÓGENOS BACTERIANOS Y SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA, EN SECRECIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19, HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA – 2020**

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016
Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022

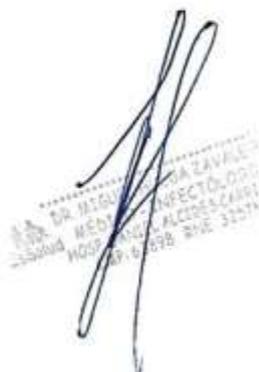
Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de referencia el Comité de ética e investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades a la investigadora Dayana Francesca Huanca Cárdenas, estudiante de la Universidad Privada de Tacna, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016, Resolución de Gerencia N° 73-GRATA-ESSALUD-2022)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,



DR. DANIEL ALCIDES CARRIÓN
MEDICO ESPECIALISTA
HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION
TACNA

MHZ/err.
c.c. archivo
adj. lo indicado

7898 - 2022 - 012

CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA

Constancia de Aprobación CIEI- - 2022

Tacna, 27 de abril del 2022

Dayana Francesca Huanca Cárdenas
Investigadores Principales
Presente. –

Título del Protocolo: " PREVALENCIA DE PATÓGENOS BACTERIANOS Y SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA, EN SECRECIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19, HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA – 2020"

Versión y Fecha del Protocolo: v1.1, 27 de abril del 2022

Tipo de Estudio: *Observacional*

Revisión del Comité: 27 de abril del 2022

Decisión del Comité: 27 de abril del 2022

De nuestra consideración:

El Comité Institucional de ética en Investigación ha revisado la solicitud de evaluación al protocolo de la referencia expresada en su carta del 22/ 04 / 2022. Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos señaladas en la Resolución Ministerial N°233-2020. En virtud a ello ha aprobado el siguiente documento:

- Protocolo de investigación: "PREVALENCIA DE PATÓGENOS BACTERIANOS Y SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA, EN SECRECIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19, HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA – 2020"

Incluyendo los siguientes documentos relacionados al protocolo que se detallan a continuación (Descripción detallada de los documentos evaluados y aprobados, incluir fecha y número de la versión vigente aprobada).

DOCUMENTO
1. Protocolo de investigación
2. RESOLUCION No 080-2022-UPT/FACSA-D
3. DECLARACIÓN JURADA DEL INVESTIGADOR

Ninguno de los miembros arriba mencionados declaró tener conflicto de interés.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de " **(6)meses**"; desde el 27.04.22 hasta el 26.10.22, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación.

Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este CIEI.

Sírvase hacernos llegar los informes de avance del estudio en forma **anual/semestral/trimestral** a partir de la presente aprobación y el artículo científico una vez concluido el estudio. El presente ensayo clínico sólo podrá iniciarse en el centro de investigación en mención bajo la conducción del Investigador Principal, después de obtenerse la aprobación por la Gerencia de la Red Prestacional y la autorización de la OGITT del INS.

Tacna, 27 de abril de 2022.



Firma, sello
Nombre del presidente del CIEI

ANEXO 10: FORMULARIO DE REVISIÓN DE PROTOCOLOS SEGÚN CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD ÉTICA

Fecha de informe de evaluación: 27 de abril 2022

Título del Protocolo: "PREVALENCIA DE PATÓGENOS BACTERIANOS Y SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA, EN SECRECIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19, HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA - 2020"

Establecimiento: Hospital III Daniel Alcides Carrión

Departamento/Servicio/Área donde se ejecutará el estudio: Laboratorio

Nombre del Investigador principal: Dayana Francesca Huanca Cárdenas

Nombre de los co-autores:

ÍTEM		SE DESCRIBE			
Nº	DESCRIPCIÓN	SI	NO	N.A.*	COMENTARIOS

* Marcar con una (X) cuando no aplica

1 VALOR SOCIAL

1.1	El estudio propuesto conduce a mejoras en la salud y bienestar del sujeto humano.	X			
1.2	El estudio propuesto generará conocimiento científico.	X			
1.3	Se justifica la necesidad de que el estudio se desarrolle en seres humanos.	X			

Observaciones:

2 VALIDEZ CIENTÍFICA

2.1	Se ha revisado el instrumento para la evaluación metodológica de los protocolos de investigación.	X			
2.2	El estudio propuesto es original y científicamente significativo.	X			
2.3	Se garantiza que los profesionales que realicen el estudio tengan suficiente competencia científica en cuanto a experiencia y entrenamiento en las técnicas que se usarán.	X			
2.4	Las condiciones del lugar donde se llevará a cabo la investigación son adecuadas.	X			
2.5	Existen medidas para evaluar el progreso y la calidad de la investigación.	X			

Observaciones:

3	SELECCIÓN EQUITATIVA DEL SUJETO			
3.1	Se han seleccionado grupos específicos relacionados con el estudio de investigación.	X		
3.2	Se ha evitado la elección de grupos vulnerables, a menos que sea necesario para la naturaleza de la investigación.		X	
3.3	Se justifica la inclusión de grupos vulnerables.		X	
3.4	A todos los grupos se les ofrece la oportunidad de participar, a menos que presenten factores de riesgo que restrinjan su elegibilidad.	X		
3.5	Los seleccionados están en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo.		X	
3.6	Se ha seleccionado el número mínimo de sujetos suficiente para realizar análisis estadístico.		X	
Observaciones:				
4	BALANCE RIESGO – BENEFICIO			
<i>Como regla general, la investigación que involucra a pacientes no debe implicar más que el mínimo riesgo para que sea éticamente aceptable.</i>				
4.1	Los riesgos potenciales a los sujetos se minimizan.	X		
4.2	Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.	X		
4.3	Los beneficios potenciales son proporcionales o exceden a los riesgos asumidos.	X		
4.4	Hay previsión de compensación, indemnización y tratamiento de los sujetos en caso de lesión o muerte atribuibles a los procedimientos de investigación.		X	
Observaciones:				
5	EVALUACIÓN INDEPENDIENTE			
5.1	Se asegura una evaluación independiente para evitar conflictos de intereses.	X		
5.2	Se describen las fuentes de financiamiento y administración de recursos para clarificar posibles conflictos de intereses.	X		
5.3	Se garantiza que el estudio se encuentra dentro de los lineamientos legales locales.	X		
Observaciones:				
6	CONSENTIMIENTO INFORMADO			

6.1	El documento describe el propósito, procedimientos y acciones de la investigación.			X	
6.2	Señala los posibles riesgos del estudio.			X	
6.3	Señala los beneficios potenciales.			X	
6.4	Señala las alternativas de tratamiento.			X	
6.5	Describe las medidas de confidencialidad para con la información recolectada.	X			
6.6	Describe la compensación, indemnización o coberturas en caso de daño.			X	
6.7	Menciona a quien puede contactar por el estudio.			X	
6.8	Tiene una declaración mencionando que la participación es voluntaria.			X	
Observaciones: Levantada					
7	RESPECTO A LOS SUJETOS INSCRITOS				
7.1	El estudio asegura que el sujeto tendrá derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin perjuicio de que pueda seguir con tratamiento médico habitual.			X	
7.2	Se garantiza la protección de la confidencialidad y se justifican las posibles excepciones.	X			
7.3	Se evita todo tipo de coerción.	X			
7.4	Se proporciona información sobre riesgos y beneficios.			X	
7.5	Se informará acerca de los resultados.			X	
Observaciones: Levantada					
8	PARTICIPACIÓN Y COMPROMISO DE LAS COMUNIDADES				
8.1	Existe participación y compromiso de las comunidades			X	
Observaciones:					
9	RECOMENDACIÓN				
En base a los criterios de aceptabilidad expuestos en los ítems 1 al 7, el revisor del protocolo de estudio recomienda:					
(X) Aprobar sin observaciones		() Aprobar con observaciones			
() Observar el estudio		() No aprobar el estudio			



 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS

Opinión:	
9	FIRMAS DE REVISORES:
	 <p>The signature on the left is written in blue ink and includes the text 'COP. 026'. The signature on the right is also in blue ink and is accompanied by a rectangular stamp. The stamp contains the text 'MINSU' and 'INFECCIÓN' among other partially legible words.</p>

Referencia Basada en la Resolución Ministerial N° 233-2020-Minsa