

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



**TESIS
“INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES
GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN TACNA, 2020”**

**PRESENTADO POR
BACH. ERIKA DEL PILAR CONDORI QUISPE**

**ASESOR
LIC. T.M. ORLANDO GABRIEL PAREDES FERNÁNDEZ
CO - ASESOR
LIC. T.M. EDWIN ANTONIO CUARESMA CUADROS**

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

**TACNA, PERÚ
2023**

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
CAPÍTULO I.....	10
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.2.1. Pregunta general:.....	12
1.2.2. Preguntas específicas:.....	12
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
1.3.1. Objetivo general:.....	13
1.3.2. Objetivos específicos:.....	13
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	14
1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	15
2. CAPÍTULO II.....	16
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
2.1.1. INTERNACIONALES.....	16
2.2. MARCO TEÓRICO.....	32
2.2.1. COVID-19.....	32
2.2.2. HIPERINFLAMACIÓN.....	39
2.2.3. COINFECCIÓN BACTERIANA.....	40
2.2.4. CULTIVOS BACTERIANOS.....	42
2.2.5. BACTERIAS DE IMPORTANCIA MÉDICA.....	43
2.2.6. ANTIBIOGRAMA.....	49
2.2.7. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	51
3. CAPÍTULO III.....	53
HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	53

3.1.	HIPÓTESIS	53
3.2.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	53
4.	CAPITULO IV	54
	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	54
4.1.	DISEÑO.....	54
4.2.	NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	54
4.3.	TIPO DE INVESTIGACIÓN	54
4.4.	ÁMBITO DE ESTUDIO	54
4.5.	POBLACIÓN Y MUESTRA	54
4.5.1.	Criterios de inclusión.....	55
4.5.2.	Criterios de exclusión.....	55
4.6.	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	55
5.	CAPÍTULO V	56
	PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	56
5.1.	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE DATOS.....	56
5.2.	PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS	58
5.3.	PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS	59
5.4.	ASPECTO ÉTICO.....	59
6.	CAPITULO VI.....	61
	RESULTADOS	61
	DISCUSIÓN.....	76
	CONCLUSIONES.....	80
	RECOMENDACIONES	81
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
	ANEXOS.....	92

DEDICATORIA

Quiero dedicar este presente trabajo a mis padres y hermana, por haberme apoyado incondicionalmente en todo este largo camino con sus consejos y palabras de motivación para que pueda seguir adelante y ser perseverante hasta poder cumplir con mis propósitos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a Dios por guiarme en mis pasos, brindarme salud y fuerzas para lograr llegar hasta este momento.

A mi familia por su infinito amor, motivación para seguir creciendo como profesional.

Agradezco a mi asesor de tesis por sus conocimientos, sabiduría y dedicación en el transcurso y desarrollo de este trabajo de investigación.

A mis profesores que me enseñaron en estos años de estudio y forjaron día a día mi camino.

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Erika del Pilar Condori Quispe, en calidad de Bachiller de la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna, identificada con DNI 71056480, declaro bajo juramento que:

1. Soy autora de la tesis titulada: "Infección bacteriana/fúngica en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud en Tacna, 2020"

Asesorada por el Lic. T.M. Orlando Paredes Fernández y como co-asesor al Lic. T.M. Edwin Cuaresma Cuadros, la cual presenté para optar el: Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica con mención en: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

2. La tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente, habiéndose respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas.
3. La tesis presentada no atenta contra los derechos de terceros.
4. La tesis no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
5. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falsificados, ni duplicados, ni copiados.

Por lo expuesto, mediante la presente asumo frente a La Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse por la autoría, originalidad y veracidad del contenido de la tesis, así como por los derechos sobre la obra.

En consecuencia, me hago responsable frente a La Universidad de cualquier responsabilidad que pudiera ocasionar, por el incumplimiento de lo declarado o que pudiera encontrar como causa del trabajo presentado, asumiendo todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse de ello a favor de terceros con motivo de acciones, reclamaciones o conflictos derivados del incumplimiento de lo declarado o las que encontrasen causa en el contenido de la tesis.

De identificarse fraude, piratería, plagio, falsificación o que el trabajo de investigación haya sido publicado anteriormente; asumo las consecuencias y sanciones que de nuestra acción se deriven, sometiéndonos a la normatividad vigente de la Universidad Privada de Tacna.



DNI: 71056480

Fecha: 18/04/24

RESUMEN

Objetivo: Estimar la asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, 2020. **Material y métodos:** La investigación presenta un diseño epidemiológico, de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. La investigación se llevó a cabo en el Hospital de la seguridad en Tacna – Perú, del cual se recolectaron los datos de las historias clínicas, específicamente del área de microbiología clínica. **Resultados:** Se estudió a 170 personas gravemente infectados por COVID-19, de los cuales el 72,9% eran del sexo masculino y 27,1% del sexo femenino. La edad promedio fue de 60.2 años. Los casos de infección representaron un 88,2%. La familia de patógenos bacterianos más frecuentemente aislados fueron los BGNF (52%) y *Cándida sp.* (27.3%). de los cuales se aisló en el 62.0% *Acinetobacter baumannii*, 29.0% *Pseudomona aeruginosa* y 9.0% *Stenotrophomona maltophilia* y el 79,40% de los pacientes se encontraban en UCI. La mayor cantidad de muestras eran procedentes de SVRB de los cuales se aisló mayormente BGNF. **Conclusiones:** Se determinó la probabilidad de muerte en pacientes COVID-19 infectados es 12.4 veces mayor con respecto a los no infectados.

Palabras claves: COVID-19, infección, agente patógeno, coinfección bacteriana, sobreinfección bacteriana, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Objective: Estimate the association between bacterial/fungal infection and mortality in seriously ill patients with COVID-19, at the Daniel Alcides Carrión de Essalud Hospital in Tacna, 2020. **Material and methods:** The research presents an epidemiological design, of an observational type, cross-sectional, retrospective and descriptive. The research was carried out at the Hospital de la Seguridad in Tacna - Peru, from which data from clinical histories were collected, specifically from the area of clinical microbiology. **Results:** 170 people severely determined by COVID-19 were taken, of which 72.9% were male and 27.1% female. The average age was 60.2 years. The cases of infection represented 88.2%. The family of pathogenic bacteria most frequently isolated were BGNF (52%) and *Candida* sp. (27.3%). of which 62.0% were isolated *Acinetobacter baumannii*, 29.0% *Pseudomonas aeruginosa* and 9.0% *Stenotrophomona maltophilia* and 79.40% of the patients were found in the ICU. The largest number of samples were from SVRB from which BGNF was mostly isolated. **Conclusions:** The probability of death in infected COVID-19 patients was determined to be 12.4 times higher than in non-infected patients.

Keywords: COVID-19, infection, pathogen, bacterial coinfection, bacterial superinfection, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones y coinfecciones bacterianas/fúngicas representan un severo problema en la actual pandemia por COVID-19, para los pacientes que presentan alto riesgo pueden desarrollar en neumonías, sepsis y sumarse a complicaciones clínicas graves, ha presentado un desafío médico debido a su rápida capacidad de transmisión, alta mortalidad y las elevadas tasas de contagio.

La incidencia de mortalidad debido a estas coinfecciones es muy elevada, cuentan con más probabilidades de riesgo a comparación de los pacientes que sólo presentan infección por SARS-CoV-2.

En general, la mayoría de las personas adultas y en un estado crítico debido al progreso de la enfermedad, son los más susceptibles a coinfecciones secundarias debido a que llegan a tener más tiempo de hospitalización, necesitan más requerimientos como la asistencia de un ventilador mecánico y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. Al permanecer un tiempo prolongado en internamiento, por consecuencia están más expuestos a diversos patógenos y desencadenan diferentes infecciones como en el torrente sanguíneo y en vías de catéteres.

La escasez de información, capacidad de detectar esta nueva enfermedad y una posible coinfección bacteriana secundaria, lleva a una precipitada acción por el uso de los antibióticos empíricos en personas con COVID-19. Por lo tanto, el siguiente estudio de investigación determinó de forma retrospectiva si existe una asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19 la cual se abordó en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna en el año 2020, también documentó la incidencia de infección bacteriana/fúngica de acuerdo a la frecuencia de patógenos aislados de acuerdo al tipo de muestra analizada, su resistencia bacteriana con la finalidad de aportar a la prevención de futuras resistencias de microorganismos y estimar los valores de los diversos marcados de infección.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A fines del año 2019, se descubrió un grupo de casos de neumonía de causa desconocida en la ciudad china de Wuhan. La presentación clínica de estos casos recordaba a la neumonía viral, con fiebre, tos seca y hallazgos radiográficos inconsistentes con las neumonías bacterianas y virales más comunes. (1) En cuestión de semanas tras la aparición inicial, el patógeno se caracterizó con éxito como un nuevo virus afiliado al género de los coronavirus. El virus se designó como SARS-CoV-2, lo que condujo a la aparición de la enfermedad COVID-19, que posteriormente dio lugar a una pandemia mundial y tuvo importantes implicaciones para la salud pública.

La infección por SARS-CoV-2 provoca una forma moderada de enfermedad que afecta a las vías respiratorias superiores y, en algunos casos, los individuos pueden presentar una infección asintomática o "subclínica". No obstante, según las estimaciones publicadas, la probabilidad de hospitalización supera el 8%, con la posibilidad de llegar hasta el 20% en la población más vulnerable (2). Se sabe que los pacientes con COVID-19 frecuentemente requieren de una hospitalización prolongada con requerimiento de asistencia respiratoria.

Recientemente se publicó en la provincia de Jiangsu un estudio retrospectivo que examinó 39 patógenos respiratorios en 257 individuos con COVID-19 verificado por RT-PCR entre el 22 de enero y el 2 de febrero de 2020. El 94,2% de los pacientes tenían coinfecciones con uno o más patógenos, según los resultados. La mayoría de los pacientes (91,8%) tenían coinfecciones bacterianas, seguidos de pacientes con virus (31,5%) y pacientes con hongos (23,3%) (3). Según otros estudios, la evolución del COVID-19 también puede estar marcada por

coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas y fúngicas debido a su parecido con otros procesos respiratorios víricos. (4)

El examen de los datos existentes relativos a la probabilidad de infecciones bacterianas indica que, durante la hospitalización, se documentaron infecciones bacterianas secundarias en un máximo del 15% de los individuos diagnosticados de COVID-19. Por el contrario, se detectaron coinfecciones bacterianas en el 3,5% de los pacientes en el momento del ingreso. (5) La prevalencia de coinfección y sobreinfección entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 mostró una variabilidad significativa en función de la población específica investigada. En concreto, las tasas oscilaron entre el 2% y el 27% entre los pacientes adultos que recibían atención hospitalaria, entre el 14% y el 58% entre los individuos clasificados como enfermos graves o en estado crítico, y alcanzaron el 50% entre los pacientes que desgraciadamente sucumbieron al COVID-19 (4).

Las infecciones hospitalarias suelen deberse a la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, bacilos no fermentadores y enterobacterias. En el ámbito específico de la selección de antibióticos, estos patógenos demuestran una gran habilidad para controlar o adquirir mecanismos de resistencia a los antibióticos. Este fenómeno intensifica la urgencia de aplicar métodos de control de las infecciones (6). Una serie de antibióticos, como la azitromicina, se han empleado en la prevención y el tratamiento de coinfecciones bacterianas y posteriores enfermedades bacterianas en personas aquejadas de infecciones respiratorias víricas. Algunos individuos pueden sucumbir a la coinfección bacteriana en lugar de al patógeno vírico de por sí (7).

En el presente, en una pequeña cantidad de estudios sobre COVID-19 e infección bacteriana secundaria, solo se especificó la distribución bacteriana, pero no hay suficientes datos sobre las tasas de resistencia. Por lo tanto, estos estudios no son suficientes para guiar el uso empírico de agentes antibacterianos y la incidencia de mortalidad de los pacientes con COVID-19 que sufren de coinfecciones bacterianas (8), vacío de información que nuestro trabajo de investigación busca llenar o complementar.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Pregunta general:

¿Existe asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, 2020?

1.2.2. Preguntas específicas:

-) ¿Cuál es la frecuencia de patógenos aislados, según procedencia hospitalaria y tipo de muestra clínica, en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020?
-) ¿Cuál es la resistencia antibacteriana, según tipo de muestra, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020?
-) ¿Cuál es la resistencia antibacteriana, según procedencia hospitalaria, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020?
-) ¿Cuál es la diferencia en los valores de los marcadores de infección (leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina) según ausencia o presencia de infección, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general:

Estimar la asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, 2020.

1.3.2. Objetivos específicos:

-) Determinar la frecuencia de patógenos aislados, según procedencia hospitalaria y tipo de muestra clínica, en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020.
-) Determinar la resistencia antibacteriana, según tipo de muestra, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020.
-) Determinar la resistencia antibacteriana, según procedencia hospitalaria, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020.
-) Estimar los valores de los marcadores de infección (leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina) según ausencia o presencia de infección, en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, del Hospital DAC de Essalud en Tacna, 2020.

1.4. JUSTIFICACIÓN

Es de vital importancia analizar la incidencia de los pacientes con COVID-19 que sufren de coinfecciones bacterianas, al mismo tiempo también se compromete el uso adecuado y responsable de antibióticos, de esta manera se busca reducir la repercusión del empleo descontrolado de antibióticos que ocasionan una resistencia bacteriana.

Se comprende que las coinfecciones bacterianas son escasas al momento de la admisión, tienen más recurrencia entre los pacientes que requieren una estadía larga por COVID-19, particularmente aquellos que requieren ventilación mecánica en una UCI. Se necesita investigación actual dentro de nuestra región, que nos permita mediante este estudio reconocer y aportar al enfoque preventivo en pacientes críticos o con comorbilidades.

Hay pocos estudios de estos escenarios, sobre la infección bacteriana que complica el SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados, y en muchos casos recibirán terapia antibiótica empírica. Además, un informe de la OMS no aconseja la rutina de tratamiento antibiótico que indican para tratar el COVID-19, debido a que posiblemente traten esta enfermedad, pero sin algún dato significativo de infección bacteriana. Puede existir una probabilidad que el personal de salud sólo se enfoque a las complicaciones del COVID-19 y su propagación de este virus, debido a que no hay suficiente información o no hay una atención específica, es de total importancia puesto que cada vez aumentan las tasas de mortalidad por coinfecciones bacterianas.

Si se realizaría un correcto manejo de la neumonía en la COVID-19, por ende, también se disminuiría el uso prolongado de los antibióticos, que se sigan desarrollando las bacterias multirresistentes y a nivel económico se ahorraría los recursos de cada hospital.

Así mismo, el estudio de patrones del sistema inmunitario no regulado en pacientes con COVID-19 y su impacto que se produce en la respuesta inmune innata frente a infecciones bacterianas secundarias es fundamental para desarrollar futuras estrategias óptimas terapéuticas.

1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- J **COVID-19:** El nuevo virus SARS-CoV2 es el responsable de causar una infección respiratoria aguda, lo que ha dado lugar a la aparición de una forma distinta de enfermedad por coronavirus denominada COVID-19 (9).
- J **Infección:** Interacción entre el agente patógeno, incluidos sus factores de virulencia, y el organismo huésped. En concreto, se refiere a la aparición y proliferación de una bacteria en los tejidos del huésped (10).
- J **Agente patógeno:** Organismos contagiosos tienen la capacidad de causar daño a su huésped. Normalmente, esta terminología se emplea para designar microorganismos, incluidas bacterias, hongos y virus (11).
- J **Coinfección bacteriana:** Presentación clínica observada en las 48 horas siguientes a la confirmación de la infección por SARS-COV-2, incluye síntomas compatibles con neumonía u otros procesos infecciosos, evidenciados por cultivos positivos de esputo, secreciones orotraqueales, líquido de lavado broncoalveolar, hemocultivos, pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.(12)
- J **Sobreinfección bacteriana:** La neumonía nosocomial, también conocida como neumonía adquirida en el hospital, se caracteriza por la detección de bacterias en muestras respiratorias (como esputo, aspirados endotraqueales y lavado broncoalveolar), muestras de sangre y cultivos de orina en las 48 horas siguientes al ingreso del paciente en el hospital (12).
- J **Resistencia bacteriana:** Fenómeno que se describe la respuesta adaptativa de un microbio patógeno a uno o más agentes antimicrobianos, que provoca una disminución de la susceptibilidad del microorganismo a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de estos medicamentos (13).

2. CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. INTERNACIONALES

Nebreda T, et al. España. 2022. “Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España”

Tuvo como objetivo conocer la incidencia de la coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes hospitalizados por COVID-19, analizar las características demográficas, clínicas, microbiológicas e identificar los factores predictores de mortalidad. Realizaron un estudio retrospectivo observacional del total de pacientes que ingresaron por COVID-19 e infección bacteriana/fúngica en el Hospital Clínico de Valladolid en el período del 1 marzo al 31 de mayo del 2020. Por otro lado, el diagnóstico de la infección ya sea bacteriana o fúngica se desarrolló con los procedimientos de rutina en el laboratorio. Los microorganismos se lograron identificar mediante espectrofotometría de masas y el estudio de sensibilidad antibiótica se procedió usando el sistema Phoenix M50. Una coinfección es aquella que se adquirió en la comunidad y se descubrió en las 48 primeras horas a la hospitalización por COVID-19. Las infecciones adquiridas después de las 48 horas del ingreso hospitalario se consideraron sobreinfecciones. En consecuencia, un total de 712 individuos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19, en la que la tasa de mortalidad durante la hospitalización ascendió al 25%, correspondiente a 178 de los 712 pacientes. De toda la muestra, 113 individuos (16%) contrajeron infecciones bacterianas o fúngicas, mientras que 17 pacientes (2%) fueron excluidos del estudio por

no cumplir los criterios de infección. Los datos revelan que la edad media de la población estudiada era de 73 años, y que el 59% de los individuos eran varones. La prevalencia de coinfección bacteriana/fúngica entre la población de pacientes fue del 5%. Se observaron un total de 46 coinfecciones, con una mayoría de 19 casos atribuidos a ITUS y 18 casos a IRs. Los principales agentes causales fueron los bacilos gramnegativos, que representaron 27 del 46,59%. *Escherichia coli* (9/19,47%) y *Enterococcus faecalis* (4/19,21%) se identificaron como las bacterias predominantes asociadas a las infecciones del tracto urinario (ITU). En el caso de las infecciones respiratorias (IR), *Streptococcus pneumoniae* (6/18,33%) y *Staphylococcus aureus* (6/18,33%) resultaron ser las especies bacterianas más prevalentes. Además, cabe destacar que, entre las coinfecciones, cinco de los bacilos gramnegativos se identificaron como productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se diagnosticaron 134 infecciones en la población de pacientes, lo que representa el 11% de la muestra. Dentro de estas infecciones, el 94% eran de naturaleza bacteriana, mientras que el 6% restante se identificaron como sobreinfecciones fúngicas. Los datos indican que las infecciones del tracto urinario (ITU) fueron las más prevalentes, con un total de 49 casos. En segundo lugar se situaron las enfermedades infecciosas (EI), con un total de 39 casos, seguidas de las bacteriemias, con 21 casos. Ocho pacientes, el 7% de la muestra, presentaban síntomas de shock séptico. Los principales organismos causantes identificados fueron *Enterococcus faecium* y *Acinetobacter baumannii*, presentando todas las cepas resistencia a múltiples fármacos y sensibilidad únicamente a la colistina. Se determinó un solo caso de candidemia por *C. glabrata*. Tres pacientes que fueron ingresados en UCI por sospecha de aspergilosis invasiva, dos de ellos en numerosas muestras de broncoaspirado se aisló *Aspergillus fumigatus* y en el tercero *Aspergillus niger*. Aunque los resultados fueron bastante dispersos, se descubrió que la bacteriemia, el shock séptico y las infecciones respiratorias presentaban valores medios elevados de

leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina. Se concluyó que los pacientes con COVID-19 experimentaban una mortalidad y una gravedad considerablemente mayores por coinfección y sobreinfección bacteriana/fúngica que los que padecían otras infecciones víricas respiratorias.(14)

Yang S, et al. China. 2021. “Coinfecciones bacterianas y fúngicas entre los pacientes COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos”

El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia y las características de las coinfecciones respiratorias en pacientes críticos con COVID-19 en la UCI. Bajo un estudio observacional retrospectivo, la población de estudio fueron pacientes con COVID-19 positivo y que ingresaron a UCI del Hospital Ditan de Beijing, Universidad Médica Capital, Beijing, China, durante el 30 enero al 13 de abril del 2020. Los datos demográficos, edad, sexo, datos clínicos y microbiología se recolectaron de las historias clínicas electrónicas. Para esta investigación las muestras de esputo y lavado broncoalveolar se les realizó cultivo bacteriano cuantitativo, después de la siembra e incubación las bacterias fueron determinadas por un sistema de microbiología automática Phonoex-100. Por otro lado, se utilizaron muestras de esputo e hisopos nasofaríngeos en un ensayo de PCR múltiple en tiempo real (RT-PCR) usando el kit de detección de PCR en tiempo real combinado múltiple para 15 patógenos respiratorios. La infección fúngica se analizó por ensayos serológicos incluida una prueba de (1,3)- β -D-glucano (G) y una prueba de galactomanano (GM).

En los resultados indicaron un total de 20 pacientes con COVID-19 que ingresaron a UCI del 30 de enero al 13 de abril del 2020. De los cuales 7 pacientes (35,0%) en el grupo grave con una edad mediana de edad de 39 años, en el grupo crítico estaban 13 pacientes (65%) con una mediana de edad de 69 años y su estancia en UCI fue significativamente mayor que las del grupo grave. De los 13 pacientes críticos se recolectó 23 muestras de LBA y 73 de esputo para el respectivo cultivo bacteriano. Se determinaron

un total de 56 muestras respiratorias (58,3%) con patógenos bacterianos respiratorios. Los agentes etiológicos más comunes en el grupo crítico fueron *Burkholderia cepacia* (18/96, 18,8%) y *S. maltophilia* (15/96, 15,6%). El método según el ensayo RT-PCR en 38 de las 50 muestras recolectadas del grupo grave se detectó al menos un patógeno bacteriano, los más recurrentes fueron *S. maltophilia* (14, 28,0%), *P. aeruginosa* (14, 28,0%) y *A. baumannii* (10, 20,0%). En relación al grupo crítico, el ensayo de RT-PCR múltiple detectó 58 de las 66 muestras, significativamente más patógenos. El ensayo RT-PCR a comparación del método de cultivo, detectó 31 patógenos respiratorios más. Más de la mitad de las 96 muestras que indicaron un resultado positivo al ensayo múltiple RT-PCR, sólo se detectó una bacteria. Veintisiete (28,1%), 12 (12,5%) y 7 (7,3) especímenes tenían dos, tres y cuatro tipos de bacterias detectadas respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de positividad de las pruebas G y GM entre las muestras obtenidas durante las fases inicial, intermedia y final del ingreso en la UCI en el grupo grave. Se demostró que la presencia de antígenos fúngicos en suero era más prevalente en el grupo crítico en comparación con el grupo grave. Además, se observó que la prevalencia de antígenos fúngicos séricos positivos aumentaba a medida que se prolongaba la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los hallazgos de los autores indican una prevalencia significativa de infecciones respiratorias bacterianas y fúngicas concurrentes entre los individuos con COVID-19 grave que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (15).

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

El objetivo de este estudio fue examinar la prevalencia de coinfección bacteriana y fúngica entre los individuos hospitalizados a los que se les ha

diagnosticado el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Este estudio observacional retrospectivo se centró en la oleada inicial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en el Reino Unido. El estudio se llevó a cabo en dos hospitales situados en Londres. El presente estudio consistió en el análisis de una cohorte de casos con proteína C reactiva (PCR) verificada en dos hospitales de unidades de cuidados intensivos (UCI) a lo largo de un periodo comprendido entre el 20 de febrero y el 20 de abril de 2020. Los especímenes se cultivaron de acuerdo con las normas nacionales del Reino Unido. La identificación de las especies aisladas se llevó a cabo mediante espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz. Además, se determinó la susceptibilidad antimicrobiana mediante el criterio de difusión en disco. Según los resultados, se detectó un total de 836 individuos infectados por el SRAS-CoV-2. Se determinó que la edad media de la población estudiada era de 69,5 años y que los varones constituían el 62% de toda la muestra. Se identificó un total de 60 personas con hemocultivos positivos, clasificándose 39 casos como contaminantes. Se identificaron dos casos de bacteriemia originada por infecciones respiratorias: uno por *K. pneumoniae* adquirida en la comunidad y otro por *Enterobacter cloacae* asociada a la ventilación. Se observó bacteriemia originada en las vías respiratorias en tres sujetos, con dos casos atribuidos a *Enterococcus* spp. y un caso atribuido a *Pseudomonas aeruginosa*. Los dieciséis casos restantes de bacteriemia notable observados en pacientes infectados por el SRAS-CoV-2 se atribuyeron a fuentes adquiridas en la comunidad (CA) y no se asociaron a la enfermedad COVID-19. La tasa de mortalidad fue mayor entre los que presentaban coinfección concurrente del torrente sanguíneo. Los hallazgos del estudio indican una ocurrencia limitada de coinfección bacteriana comprobada entre los individuos diagnosticados con COVID-19 (16).

Cataño J, et. al. Colombia. 2020. “Sobreinfección bacteriana en adultos con COVID-19 hospitalizados en dos clínicas de Medellín-Colombia, 2020”

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de sobreinfección bacteriana en individuos adultos infectados con COVID-19 en dos instituciones de salud ubicadas en Medellín, Colombia, durante el año 2020. Adicionalmente, se buscó analizar la distribución de la sobreinfección bacteriana según factores sociodemográficos y clínicos. Fue un estudio transversal en dos clínicas de tercer nivel de atención, comprendida por 316 camas hospitalarias en sala general, 15 en UCIR y 45 en UCI para los pacientes con COVID-19. La población consistió en 399 pacientes adultos que ingresaron entre marzo y agosto del 2020, diagnosticados con COVID-19, que cumplieron con los criterios de selección. Para la determinación de sobreinfección bacteriana en pacientes que ingresaron con COVID-19, se estableció por tres criterios que deberían presentarse 48 horas o más posteriores al internamiento. Los criterios clínicos como: esputo purulento, fiebre persistente, inestabilidad hemodinámica; los criterios paraclínicos: aumento de procalcitonina o proteína C reactiva, empeoramiento de leucocitosis o leucopenia y los criterios radiológicos: empeoramiento del patrón radiológico de tórax. El paciente que haya cumplido con los criterios de diagnóstico se les realizó un aspirado traqueal para determinar al agente etiológico que produce la posible sobreinfección. El aislamiento de una bacteria única o predominante en los cultivos se consideró como positivo. Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se realizaron mediante el equipo automatizado VITEK-2. Los resultados determinaron que, del total, el 41,9% fueron adultos mayores de 59 años y el 58,9% eran hombres, las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial (41,6%) seguido de la diabetes mellitus (23,8%), obesidad (15,0%) e hipotiroidismo (13%). La principal complicación fue la insuficiencia renal (20,8%). Incluso el 28,8% de los pacientes requirió cuidados intensivos, el 26,6% necesitó ventilación

mecánica invasiva y la mortalidad fue de 10,5%. La prevalencia en pacientes internados por COVID-19 con sobreinfección bacteriana fue de 49,6%, de los cuales se identificaron 16 agentes etiológicos, las principales fueron *Klebsiella* (*pneumoniae* y *oxytoca*) con 32,0% y *Staphylococcus aureus* con 24,0%, *Enterobacter* (*clocae* y *aerogenes*) con 12%, *Pseudomonas aeruginosa* con 10,7%. Gran parte de los pacientes (62,7%) recibieron antibióticos durante el periodo de una semana, el 60,3% en monoterapia, siendo Ampicilina/sulbactam el antibiótico más prescrito (56,4%) Piperacilina/tazobactam (29,9%), Meropenem (18,6%), Ciprofloxacino (16,7%) y Ceftriaxona (15,2%). Se determinó que la sobreinfección bacteriana más del 36% en pacientes mayores de 59 años, más de 42% en sujetos con enfermedad pulmonar crónica, 58% mayor en personas inmunodeprimidas, y 38% mayor en pacientes con insuficiencia renal aguda. Tuvieron mayor asociación a las sobreinfecciones bacterianas las personas que tuvieron insuficiencia renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, una estancia hospitalaria mayor o igual a 8 días, ingresado a UCI, utilización de esteroides y ventilación mecánica. En conclusión, este estudio pone de manifiesto la importante prevalencia de sobreinfección bacteriana entre los pacientes con COVID-19 hospitalizados, en particular aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estancias hospitalarias prolongadas, ventilación mecánica y tratamiento con esteroides. Estos hallazgos subrayan la urgente necesidad de dar prioridad a este subgrupo clínico y aumentar los esfuerzos para identificar, reforzar y mejorar el tratamiento de dichas infecciones, ya que tienen un profundo impacto en la progresión de la enfermedad de los pacientes con COVID-19 con factores de riesgo identificados (17).

Baskaran V, et.al. 2021 “Co-infección en pacientes críticos con COVID-19: un estudio observacional de cohortes de Inglaterra”

El objetivo de este estudio era determinar la prevalencia de la coinfección entre los enfermos críticos diagnosticados de infección por COVID-19 en Inglaterra. Además, el estudio pretendía proporcionar una visión general de los microorganismos implicados, las características clínicas asociadas a la coinfección y los patrones de susceptibilidad. Este estudio fue una investigación observacional multicéntrica retrospectiva que examinó la aparición de coinfección en individuos de edad avanzada a los que se diagnosticó COVID-19 y que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Siete hospitales de toda Inglaterra participaron de este estudio, los datos recolectados fueron de la historia clínica electrónica. En los resultados se pudo observar que, de 579 pacientes escogidos con los criterios de exclusión como haber sido transferidos de otro hospital, infección por COVID-19 diagnosticada > 48 h tras ingreso hospitalario, sólo se estudiaron 254 pacientes. La edad mediana fue de 59 años, y 164 pacientes eran del sexo masculino (64,6%). Ingresaron desde el 21 de febrero hasta el 1 de mayo del 2020. Del grupo de estudio, se obtuvo que 83 pacientes (32,7%) tuvieron coinfección desde el ingreso hospitalario hasta la última estancia en UCI, la mediana del tiempo de coinfección fue de 9 días. El día de ingreso, se hallaron posibles co-patógenos en cuatro pacientes (1,6%), posteriormente aumenta a 14 casos dentro de las 48 primeras horas de admisión hospitalaria. Se identificaron 15 microorganismos de 14 pacientes dentro de 48 horas, de los cuales 14 eran de origen bacteriano y uno viral. El copatógeno más recurrente fue *S. aureus*, también se aisló *Pseudomona spp*, *Pseudomona aeruginosa* en menores casos, dentro de las 48 horas. Sin embargo, pasadas las 48 horas de ingreso hasta la última estancia en UCI, se identificó 124 co-patógenos en 77 pacientes (30,3%). De los cuales de 3 a 7 días se halló 29 patógenos y de 8 días para adelante, 95 patógenos respectivamente. Las bacterias más comunes fueron gramnegativas, *Klebsiella spp* (23 casos), *E. coli* (20

casos). No se detectaron patógenos virales. Según los análisis univariados, los pacientes de edad entre 50 a 64 años tenían una mayor probabilidad de sufrir una coinfección a diferencia de los pacientes de 18 a 49 años. Se concluye que, se encontró pruebas limitadas de coinfección bacteriana que fueron adquiridas dentro de la comunidad en personas mayores hospitalizadas con COVID-19, pero una alta tasa de infección por bacterias gramnegativas adquiridas en la estancia de UCI. (18)

Silva D, et al. Brasil. 2021 “Las coinfecciones fúngicas y bacterianas aumentan la mortalidad de los pacientes graves de COVID-19”

El objetivo de este estudio era evaluar el riesgo de mortalidad asociado a las coinfecciones en individuos diagnosticados de COVID-19. El presente estudio examina los datos de una cohorte formada por 212 individuos gravemente afectados por el COVID-19. Estos pacientes fueron ingresados en el Hospital Eduardo de Menezes de Belo Horizonte, Brasil, durante el período comprendido entre mayo y noviembre de 2020. Se confirmó que la cohorte de individuos incluidos en este estudio había contraído COVID-19 mediante el uso de análisis de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) en muestras nasofaríngeas. Se recopiló información relevante sobre el historial médico de los pacientes, las manifestaciones clínicas y los resultados de los análisis de sangre para evaluar la posibilidad de una infección bacteriana. La población de estudio fue un total de 212 pacientes, de los cuales 96 (45,3%) eran mujeres y 116 (54,7%) eran hombres. En relación a la tasa de mortalidad fue de 50,5% (107), los varones con un 54,3% y mujeres 45,8%. De acuerdo a la edad, el 44,2% de los pacientes eran > 65 años. La mortalidad fue superior en los grupos de personas >75 años (81,0%) y en el grupo de 66 a 75 años (51,9%). Hubo cultivos positivos para bacterias/hongos en 89 pacientes (41,8%), 83,1% de ellos fallecieron. Las coinfecciones elevaron el riesgo de muerte en los pacientes que tenían una enfermedad cardiovascular, diabetes y obesidad a comparación de los que presentaban las iguales

comorbilidades, pero sin ningún aislamiento de patógenos. Las personas que tuvieron resultados de cultivos positivos fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva y tenían 3,8 veces más posibilidades de fallecer que los pacientes con este procedimiento, pero sin aislamiento de agentes etiológicos. En relación a los marcadores bioquímicos y hematológicos, la creatinina, el recuento total de leucocitos, urea y la proteína C se encontraron aumentados en pacientes con cultivos positivos, no obstante, los niveles de hemoglobina descendieron. El número de plaquetas y las concentraciones de lactato no fueron diferentes entre los dos grupos (con/ sin cultivos positivos). Del total de pacientes estudiados, 34 (16,0%) tenían solo cultivos positivos para bacterias, 25 (11,8%) cultivos positivos para hongo y 30 (14,2%) cultivos positivos en ambos casos, así mismo se incrementó el riesgo de muerte en todas las situaciones descritas anteriormente. El aislamiento de un solo patógeno fue frecuente a partir de muestras de aspirado traqueal. Entre los pacientes que no necesitaron ventilación mecánica invasiva, predominó el aislamiento de un solo microorganismo, esencialmente a partir de muestras de orina. Entre los 64 pacientes que tuvieron cultivos positivos, las bacterias que se observaron con mayor frecuencia fueron las siguientes: *Staphylococcus* spp (45,3%), *Acinetobacter* spp (32,8%), *Pseudomonas* spp (32,8%), *Stenotrophomonas* spp (14,06%), *Klebsiella* spp (12,5%), *Enterobacter* spp (9,4%), *Enterococcus* spp (9,4%) y *Escherichia coli* (6%). Los pacientes diagnosticados de COVID-19 que además padecían coinfecciones mostraron tasas de mortalidad elevadas. En concreto, las tasas de mortalidad fueron las siguientes para los siguientes patógenos coinfectados: *Staphylococcus coagulasa* negativo (95,0%), *Staphylococcus aureus* (90,9%), *Acinetobacter* spp. (85,7%), *Pseudomonas* spp. (81,0%), *Enterobacter* spp. (83,3%), *Klebsiella* spp (75,0%), *Enterococcus* spp. (100%), *Stenotrophomonas* spp. (100%) y *Escherichia* spp (100%). En cambio, los hongos aislados fueron *Candida* spp (98,2%) en 54 pacientes y *Aspergillus* spp (5,5%) en 3 pacientes. Las

tasas de mortalidad asociadas a las distintas especies fúngicas son las siguientes: *Candida non albicans* tiene una tasa de mortalidad del 90,5%, *Candida albicans* tiene una tasa de mortalidad del 76,3% y *Aspergillus spp* tiene una tasa de mortalidad del 66,7%. A partir de los datos sobre el aislamiento del agente etiológico y su riesgo asociado de mortalidad, se demostró que las bacterias se aislaron con mayor frecuencia del aspirado traqueal (45 casos), la punta del catéter (21 casos), la sangre (19 casos) y la orina (4 casos). El aislamiento bacteriano de la orina no demostró un aumento de riesgo de mortalidad, a diferencia de muestras de sangre y aspirado traqueal que tuvieron un alto riesgo. Igualmente hubo mayor frecuencia de aislamiento de hongos en aspirado traqueal (33) y orina (25) que significó un peligro en comparación de las muestras de esputo (3). Las conclusiones de esta investigación fueron que los resultados expuestos indicaron que los pacientes críticos con COVID-19 con coinfecciones bacterianas y/o fúngicas requieren estadías hospitalarias más prolongadas y un riesgo relativo de muerte más alto que los pacientes sin coinfecciones. Además, ésta puede aumentar el riesgo de mortalidad en subgrupos de pacientes con diversas comorbilidades.(19)

Signorini L, et.al. Italia. 2021. “Caracterización epidemiológica y clínica de las superinfecciones en pacientes críticos de la enfermedad por coronavirus 2019”

El objetivo principal de este estudio era proporcionar un análisis exhaustivo de la epidemiología de las sobreinfecciones entre los individuos con COVID-19 grave que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario de Brescia, en Lombardía, Italia, durante la fase inicial de la pandemia de SRAS-CoV-2. El presente estudio se caracteriza por ser una investigación observacional en un único centro, en la que los datos examinados se obtuvieron de pacientes adultos mayores de 18 años a los que se diagnosticó neumonía por SRAG-CoV-2 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y que precisaron ingreso

en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante el periodo comprendido entre el 21 de febrero y el 6 de mayo de 2020. Según la evidencia disponible, los pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria debido a la infección por COVID-19 fueron tratados con una combinación de terapia antiviral y antibiótica. Los tratamientos antivirales incluyeron una combinación de lopinavir/ritonavir (o darunavir) y cloroquina o hidroxicloroquina, mientras que el tratamiento antibiótico se iniciaba al ingreso hospitalario con ceftriaxona más azitromicina. Se definió como infección “nueva” cuando: hubo un aislamiento de un nuevo microorganismo, uno previamente detectado, pero con diferente patrón de resistencia antimicrobiana y aislamiento de un patógeno anteriormente detectado después de al menos una prueba negativa. Los resultados indicaron que, de los 92 pacientes, 87,0% eran hombres, la edad mediana fue de 62,0%. Al menos el 98% de las personas contaban con una comorbilidad crónica y 53 pacientes tuvieron al menos una superinfección (21 pacientes tuvieron 1, 13 pacientes tuvieron, 5 pacientes tuvieron 3 y 14 pacientes tuvieron 4 o más). En el ingreso a UCI hubo una prevalencia de sobreinfección adquirida del 21,7%, con un total de 75 pacientes (82,0%) con neumonía asociada a ventilar y 57 pacientes con infecciones sistémicas. Los agentes patológicos más recurrentes fueron responsables de la neumonía asociada a ventilador como: *Pseudomonas aeruginosa* (34,7%) y *Stenoptrophomonas maltophilia* (18,7%). Hubo 16 casos de infección en el torrente sanguíneo, incluidos *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina (14%), especies de *Enterococcus* (10,5%) y *Streptococcus* especie (3,5%). Se determinó 41 casos de infecciones fúngicas, de los cuales 36 probables (30 casos debido a *Candida albicans*, 6 por *C. nonalbicans*) y cinco candidiasis invasiva comprobada (3 casos por *C. albicans*, 2 por *C. nonalbicans*). Los autores concluyen que, se describió la epidemiología de la coinfección en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica e indica una correlación significativa entre la coinfección y la mortalidad en UCI a los 28 días.(20)

ur i M, et al. Croacia. 2022. “Distribución de patógenos y valores predictivos de biomarcadores de respuesta inflamatoria al ingreso en la UCI sobre los resultados de pacientes en estado crítico III COVID-19 con sobreinfecciones bacterianas: observaciones del Hospital Nacional COVID-19 de Croacia”

El objetivo planteado para este estudio fue determinar la incidencia y la distribución de patógenos de las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas del tracto respiratorio inferior, torrente sanguíneo y el tracto urinario y determinar el valor predictivo de los biomarcadores de respuesta inflamatoria en las tasas de supervivencia de la UCI para los pacientes con infección en estado crítico. El tipo de estudio fue observacional retrospectivo, se integró a pacientes ingresados a UCI en el transcurso de 11 meses en el Hospital Nacional COVID-19 Dubrava. Las muestras aisladas se obtuvieron mediante la aspiración guiada por broncoscopia después del lavado de 20 ml de NaCl estéril al 0,9%. En relación a los hemocultivos se determinaron positivos si se registró el crecimiento en dos sitios de muestreo independientes y las muestras para cultivo de orina se tomaron por aspiración directa a través del puerto de muestreo del catéter urinario posterior a la preparación estéril. De acuerdo a los resultados del estudio, durante el periodo de 11 meses, 692 pacientes fueron hospitalizados en UCI y 383 (55,3%) tuvieron sobreinfecciones bacterianas con aislamientos bacterianos y/o fúngicos positivos. De los cuales el 79,6% de los pacientes se evidenció un crecimiento en los cultivos de las muestras del tracto respiratorio inferior, 34,8% tuvo hemocultivos positivos, el 31,2% cultivos positivos de orina y el 11% de otras muestras. El 66,3% de la población estudiada con sobreinfecciones bacterianas, fueron varones. De determinó 305 pacientes con crecimiento positivo del tracto respiratorio inferior, el 96,7% necesitaron ventilación mecánica. De 10 pacientes (3,3 %) tenían aislados Gram positivos sensibles a los antibióticos, 18 (5,9 %) tenían aislados Gram negativos sensibles a los antibióticos, 3 (1 %) tenían aislados combinados sensibles

a los antibióticos, 267 (87,5 %) tenían aislados tuberculosis multirresistente y siete (2,3%) tenían neumonía fúngica. El 3% de los pacientes COVID-19 que se encontraban en estado crítico también presentaban sobreinfecciones bacterianas y/o fúngicas, las más comunes fueron las del tracto respiratorio inferior, en el segundo lugar el torrente sanguíneo, y por último el tracto urinario. Las causas más comunes de estos primeros grupos fueron los patógenos multirresistentes, sin embargo, en el tracto urinario fue el *Enterococcus faecalis* el agente etiológico más común causando infecciones. El recuento de neutrófilos y ferritina sérica están vinculados a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones en las vías respiratorias inferiores, así mismo los microorganismos multirresistentes y las largas estadías en UCI. La conclusión de este estudio fue que la incidencia de sobreinfecciones en pacientes críticos con COVID-19 fue del 55,3% y los niveles altos de ferritina y neutrofilia exponen un riesgo a mayor fallecimiento en pacientes en UCI con infecciones del tracto respiratorio inferior.(21)

Costa R, et.al. Brasil. 2022. “Infecciones secundarias en una cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos: impacto de la resistencia bacteriana gramnegativa”

El objetivo de este estudio era determinar la prevalencia, las clasificaciones y las causas subyacentes de las personas ingresadas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con COVID-19. El estudio se llevó a cabo en un único centro, utilizando un diseño de cohorte retrospectivo. Entre los participantes se incluyeron pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante un periodo superior a 48 horas, concretamente durante el periodo comprendido entre marzo y mayo de 2020. Se realizaron comparaciones entre las cohortes que presentaban infección adquirida en la UCI y las que no presentaban dicha infección. La cohorte del estudio estaba formada por 191 individuos a los que se les diagnosticó COVID-19 y se sometieron a pruebas confirmatorias. Las

muestras obtenidas para este estudio fueron sangre, orina o muestras respiratorias a través de un sistema BacT/Alert y la identificación del patógeno mediante Vitek 2 y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana a través de los discos de difusión. Del total de pacientes, 57 personas tuvieron 97 eventos infecciosos secundarios. Los patógenos más recurrentes fueron *Acinetobacter baumannii* (28,9%), *Pseudomona aeruginosa* (22,7%) y *Klebsiella pneumoniae* (14,4%). La resistencia antimicrobiana se presentó en el 96% de *A.baumannii* y en el 57% de *K. pneumoniae*. La infección bacteriana más frecuente con el 57,9% fue neumonía asociada a ventilador o el 17,3% de los pacientes con prueba confirmatoria de COVID-19 hospitalizados en UCI. El grupo que tuvo una estancia prolongada en UCI y mayor tiempo de ventilación mecánica fueron los pacientes con infecciones secundarias. La tasa de mortalidad fue de 35,6%, es decir 68 casos de los cuales 27 tenían infecciones bacterianas. Los autores concluyen que se observó una elevada incidencia de infecciones secundarias, esencialmente provocadas por las bacterias gramnegativas.(22)

Alqahtani A, et.al. Arabia Saudita. 2022 “Las coinfecciones bacterianas aumentan la mortalidad de los enfermos graves de COVID-19 en Arabia Saudí”

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia y las consecuencias de las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital en personas diagnosticadas de COVID-19, así como identificar los patógenos más frecuentes en relación con la infección por SARS-CoV-2. El estudio abarcó un análisis retrospectivo que incluyó a pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante el periodo comprendido entre el 1 de abril y el 1 de junio de 2020. La recopilación de datos se realizó mediante los registros médicos electrónicos. La identificación de los microorganismos y las pruebas antimicrobianas mediante MicroScan WalkAway. En las pruebas de susceptibilidad antibacteriana se usaron

paneles MIC grampositivos y gramnegativos. Del total de pacientes (34), su promedio de edad fue 64 años, y el 79,5% eran varones. Un 35,2% pacientes con COVID-19 que ingresaron a UCI fallecieron, el tiempo de internamiento de los pacientes fue de 1-55 días. Las muestras recolectadas fueron en relación a las manifestaciones clínicas de infección bacteriana, como: sangre, lavado pulmonar, esputo, tubo endotraqueal, orina. Un promedio alrededor del 53% de pacientes con COVID-19 que ingresaron a UCI fueron diagnosticadas con coinfección bacteriana a más de 48 horas después de su ingreso al realizarse la prueba. Casi la mitad de los pacientes que tenían coinfección bacteriana fallecieron, a diferencia de los solamente tenían SARS-CoV-2. Se determinó una disminución en los parámetros de los pacientes con coinfección bacteriana, en RBS, RBC, hemoglobina, hematocrito, plaquetas a diferencia de los pacientes con COVID-19. Mientras que la urea aumentó en los pacientes con coinfecciones. Los agentes etiológicos más predominantes fueron cuatro organismos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus faecalis*) y cinco bacterias gramnegativas (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* y especies de *Enterobacter*). Se observó más frecuencia aislamiento de patógenos en sangre con 12 casos, esputo y tubo endotraqueal en 5 casos y orina en 3 casos. El 44% de los pacientes coinfectados tuvieron cultivos bacterianos positivos en múltiples sitios y el 50% de estos dieron positivo para diversos tipos de bacterias. Cabe señalar que alrededor del 70% fallecieron debido a infecciones por microorganismos gramnegativos, el más recurrente *K. pneumoniae*. Se destaca que 6 casos (50%) de *K. pneumoniae* se informaron con resistencia a carbapenémicos y un aislamiento (50%) de *Enterobacter* spp. se identificó como BLEE. Las conclusiones de este estudio determinaron que los pacientes con COVID-19 que desarrollaron una infección bacteriana tenían un mayor riesgo de hospitalización a largo plazo y fallecimiento.

(23)

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. COVID-19

En diciembre de 2019, aparecieron por primera vez varias neumonías atípicas en Wuhan (China). Rápidamente se descubrió que el virus causante del síndrome de estrés respiratorio agudo y de una elevada tasa de letalidad era el coronavirus 2019-nCoV, posteriormente denominado SARS-CoV-2 debido a su similitud genética con el SARS-CoV, la enfermedad COVID-19 fue provocada por este virus. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta emergencia médica como pandemia. (24)

Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, con proyecciones en su superficie, dándole una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico. (25)

El virus SARS-CoV-2 es una partícula envolvente, esférica, elíptica o pleomórfica con un diámetro aproximado de 60-140 nm. El genoma viral tiene un tamaño de entre 27 y 32 kb y contiene codificación de proteínas estructurales y no estructurales. (26)

2.2.1.1 Epidemiología

El inicio de la pandemia de COVID-19 puede remontarse a Wuhan a finales de diciembre de 2019. Desde ese momento hasta el 31 de marzo de 2020, el virus se ha diseminado a 205 países, dando lugar a 750.890 casos confirmados mediante pruebas de biología molecular y causando 36.405 muertes (25).

El caso inicial de infección en Perú se confirmó oficialmente el 6 de marzo de 2020, seguido de las primeras víctimas mortales notificadas el 19 de marzo. Este estudio examina un total de 14 casos confirmados, que fueron diagnosticados mediante el método RT-PCR. Estos casos fueron observados hasta el 4 de abril en el Hospital Edgardo

Rebagliati. El estudio proporciona detalles específicos sobre la distribución por sexos, revelando que el 78,6% de los casos eran varones. La edad media de los pacientes era de 73,4 años y presentaban diversos factores de riesgo. Los síntomas más comunes observados entre los pacientes eran disnea, fiebre y tos. Además, el estudio halló niveles elevados de proteína C reactiva e infiltrado pulmonar bilateral en los pacientes. Una proporción significativa de los casos, concretamente el 78,6%, requirió ventilación mecánica. La duración media de la hospitalización de estos casos fue de 4,7 días (27).

2.2.1.2 Fisiopatología

El genoma del SARS-CoV-2 comprende aproximadamente 30.000 nucleótidos de ARN. El virus SARS-CoV-2 emplea la proteína de espiga (S) altamente glicosilada como medio de entrada celular, dirigiéndose específicamente al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2). Este receptor está presente sobre todo en las células alveolares de tipo II. El ARN vírico se infiltra en las células del tracto respiratorio superior e inferior y posteriormente se traduce para producir proteínas víricas (28).

Se ha observado que el receptor ACE está presente en las vías respiratorias, predominantemente en los neumocitos alveolares de tipo 2, así como en otras regiones del tracto respiratorio, el corazón, el riñón y el tracto gastrointestinal. No obstante, cabe destacar que los pulmones presentan una mayor susceptibilidad al SRAS-CoV-2 debido a su extensa superficie y al papel que desempeñan los neumocitos de tipo 2 como reservorio para la replicación vírica (29). La ECA2 interviene en la conversión de la angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Los productos finales mencionados presentan propiedades vasodilatadoras, lo que provoca una disminución de la presión arterial.

Este resultado se asocia a un mecanismo protector frente a afecciones como la hipertensión, la arteriosclerosis y diversos procesos vasculares y pulmonares. Existen pruebas que sugieren que los individuos con casos graves de COVID-19 presentan niveles elevados de angiotensina II, y que estos niveles están asociados con la carga viral y la lesión pulmonar (30).

2.2.1.3 Mecanismos de transmisión

La transmisión del virus se produce sobre todo a través de la dispersión de gotitas respiratorias, que tiene lugar predominantemente durante interacciones interpersonales caracterizadas por la proximidad. El tamaño de estas partículas varía, denominándose "gotitas respiratorias" a las más grandes y "aerosoles" a las más pequeñas (31). Se ha documentado que la transmisión se produce a través de las gotitas respiratorias, que se expulsan cuando una persona infectada tose o estornuda. Estas gotitas pueden ser ingeridas o inhaladas por personas que se encuentren cerca (a una distancia inferior a 1 metro) de la persona infectada (32).

En estas condiciones particulares, las gotitas respiratorias que contienen el virus tienen el potencial de entrar en contacto con las regiones oral, nasal u ocular de un individuo susceptible, provocando así una infección (33).

La transmisión por aerosoles, que se refiere a la dispersión de partículas con un diámetro inferior a 5 μm , tiene lugar predominantemente en ambientes interiores caracterizados por una alta ocupación y una ventilación inadecuada. La velocidad de precipitación de estas partículas es relativamente lenta, lo que se traduce en un tiempo de permanencia prolongado en el ambiente. Si las personas que padecen una enfermedad respiratoria pasan un largo periodo de tiempo en espacios cerrados, es posible que las gotitas respiratorias persistan en el ambiente circundante. En consecuencia,

estas gotitas podrían transmitir la infección a otras personas que se encuentren en la misma habitación, aunque no estén cerca de las personas infectadas. Este fenómeno puede manifestarse en diversos entornos sociales, como reuniones entre conocidos o familiares, comedores, lugares de trabajo u otros espacios públicos, sobre todo cuando las personas no respetan los protocolos de uso de mascarillas, no hay restricciones de ocupación y no se aplican medidas de ventilación adecuadas (31) (34).

Las partículas víricas presentes en diminutas gotitas tienen la capacidad de adherirse a superficies no vivas, comúnmente denominadas fómites, y conservar su capacidad de causar infección durante largos periodos de tiempo. Según investigaciones anteriores, la duración de la supervivencia de los coronavirus SARS-CoV-1 y MERS-CoV en superficies de metal, plástico y vidrio oscila entre dos horas y nueve días (35).

En investigaciones experimentales con inóculos de SARS-CoV-2 considerables, superiores a la cantidad presente en una sola gotita de secreción respiratoria expulsada al toser o estornudar, se detectó la presencia de partículas viables del virus en diversas superficies. Concretamente, las superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico mostraron niveles detectables de virus viable a intervalos de tiempo de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente. Estas observaciones se realizaron en condiciones controladas de 21-23 °C de temperatura y 40% de humedad relativa. En un entorno experimental comparable, en el que las condiciones ambientales se mantuvieron a una temperatura de 22 °C y una humedad relativa del 60%, se demostró que la presencia del virus era indetectable en superficies de papel tras una duración de 3 horas. Del mismo modo, en superficies de madera, ropa y vidrio, el virus se volvió indetectable en un plazo de 1 a 2 días. Por el contrario, en acero inoxidable, plástico, billetes de banco y

mascarillas quirúrgicas, el virus persistió durante un periodo superior a 4 días antes de ser indetectable (36).

De acuerdo con los hallazgos derivados de las investigaciones sobre la supervivencia en superficies, se puede deducir que la presencia de condiciones ambientales típicas en interiores dará lugar a una disminución sustancial de aproximadamente el 99% de la infecciosidad del SARS-CoV-2 y otros coronavirus en un periodo de 3 días (equivalente a 72 horas) en superficies no porosas de uso común, incluidos el acero inoxidable, el plástico y el vidrio (37). Además, se ha determinado que la lejía, el jabón y otras formas de alcohol muestran eficacia en la inactivación del SARS-CoV-2. Por lo tanto, es imperativo delinear las concentraciones y duraciones ideales para su aplicación a fin de establecer medidas preventivas eficaces para la población en general (35).

El tiempo de contagio comienza unas 48 horas antes de la manifestación de los síntomas, alcanza su punto álgido el día en que aparecen por primera vez los síntomas y disminuye gradualmente durante el periodo posterior de siete días. La probabilidad de transmisión después de un periodo de 10 días tras la aparición de los síntomas es bastante improbable en casos de infecciones no graves. Tras la exposición, el periodo de incubación puede prolongarse hasta un máximo de 14 días, con una duración media de 4 a 5 días observada en la mayoría de los casos (29).

2.2.1.4 Manifestación clínica

La enfermedad se presenta con una serie de síntomas que afectan a los sistemas respiratorio, digestivo y sistémico. Estos síntomas incluyen malestar general, fiebre, mialgia, cefalea, dificultad respiratoria, tos y diarrea. En los casos graves, la enfermedad puede evolucionar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de

disfunción multiorgánica, que conllevan un alto riesgo de complicaciones y mortalidad (38).

La prevalencia de las manifestaciones asintomáticas y leves es mayor entre la población pediátrica, adolescente y adulta joven, mientras que las manifestaciones graves se observan con más frecuencia entre las personas de 65 años o más, así como entre las que padecen enfermedades crónicas preexistentes, como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares e hipertensión, entre otras comorbilidades (30).

La manifestación clínica de la COVID-19 abarca una amplia gama de presentaciones, que van desde síntomas asintomáticos o leves hasta el desarrollo de una neumonía vírica grave acompañada de insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica, sepsis y, en última instancia, mortalidad. Aproximadamente el 40-45% de las personas que dan positivo en las pruebas del virus no presentan síntomas, por término medio. Una proporción significativa de personas no presentan síntomas, pero pueden seguir siendo portadoras del virus de las vías respiratorias superiores y transmitirlo a otras personas (39).

2.2.1.5 Diagnóstico

a) Prueba de RT-PCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), o RT-PCR cuantificada en tiempo real (qRT-PCR), es una técnica molecular utilizada para la detección y amplificación de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2, concretamente ARN, en diversas muestras biológicas clínicas. El procedimiento actual de diagnóstico del COVID-19 se considera en general la técnica de referencia preferida (40).

b) Detección de antígenos:

Para identificar las proteínas víricas, también conocidas como antígenos, pueden emplearse diversos ensayos, como ELISA, inmunofluorescencia y pruebas rápidas. En sentido amplio, la especificidad de la detección de antígenos se considera adecuada, aunque depende del ensayo específico empleado (41).

La realización rápida de pruebas a las personas sospechosas de estar infectadas por COVID-19 se ha revelado como un aspecto crucial en el proceso de aislamiento de los individuos afectados por el virus del SRAS-CoV-2. Esta práctica sirve para disminuir la probabilidad de transmisión y ayuda a identificar a los pacientes vulnerables. La sensibilidad de la detección del COVID-19 en personas que presentan signos y síntomas es máxima durante la semana inicial de la enfermedad, cuando la carga vírica es elevada (42).

No obstante, es importante señalar que un resultado negativo, independientemente del estadio de la infección, no debe emplearse como medio definitivo para descartar un caso. Por consiguiente, es aconsejable realizar pruebas adicionales mediante ensayos moleculares (41).

c) Detección de anticuerpos:

La técnica de inmunocromatografía empleada para el diagnóstico de COVID-19 se basa en la identificación de dos anticuerpos específicos, a saber, la inmunoglobulina M (IgM) y la inmunoglobulina G (IgG). Tras la infección, la expresión de estos anticuerpos muestra patrones diversos, siendo la IgM el anticuerpo inicial generado en el periodo inicial de 14 días. El pico de manifestación de IgM se observa unos siete días después del día cero. A continuación, como resultado de una

respuesta inmunitaria humoral, la expresión de IgG aumenta, lo que conduce a un incremento de sus concentraciones, mientras que los niveles de IgM descienden (43).

Las pruebas mencionadas son ensayos serológicos diseñados para identificar la presencia de anticuerpos en individuos, lo que indica una exposición previa a una infección, independientemente de la ausencia de manifestaciones sintomáticas. La detección de anticuerpos producidos tras la infección se facilita mediante la utilización de una muestra de sangre. La producción de anticuerpos suele producirse en un breve periodo de tiempo, que oscila entre unos pocos días y muchas semanas, tras la resolución de la infección (44).

2.2.2. HIPERINFLAMACIÓN

La exacerbación de la inflamación pulmonar en estos casos puede resultar en el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria severa (SDRS), que se caracteriza por una leucopenia profunda, cambios en la coagulación y las pruebas hepáticas, un aumento en las proteínas reactivas de fase aguda y una reducción en los niveles de interferón que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria anormal que incluye una producción excesiva de citocinas.(45)

Una tormenta de citocinas se describe como un aumento exagerado de citocinas en presencia de virus dirigidos al sistema respiratorio. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias séricas se han relacionado en estudios con la inflamación y el daño pulmonar grave provocados por el SARS-CoV, el MERS-CoV y, más recientemente, el SARS-CoV-2. (46)

Un estudio con 41 pacientes de SRAS-CoV-2 reveló niveles elevados de TNF-, IL-1 e IL-1Ra en su plasma, entre otras citocinas; sin embargo, como también hubo un aumento de varias citocinas antiinflamatorias (por

ejemplo, IL-4, IL-10), se requiere más investigación para demostrarlo.
(46)

2.2.3. COINFECCIÓN BACTERIANA

2.2.3.1. EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones bacterianas son un factor etiológico prevalente en la carga de morbilidad mundial, y se producen cuando las bacterias colonizan lugares anatómicos fuera de su hábitat habitual. En particular, las infecciones de las vías respiratorias se atribuyen con frecuencia a agentes patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas*. Además, las infecciones de heridas pueden surgir por la introducción de microorganismos, entre ellos *Staphylococcus aureus*, que es un miembro comensal de la microbiota de la piel humana, lo que conduce a infecciones invasivas (47).

Las infecciones respiratorias revisten gran importancia por su relación con las tasas de morbilidad y mortalidad, sobre todo entre los niños menores de cinco años y los adultos mayores de 65, así como entre las personas con afecciones y problemas de salud subyacentes (48).

2.2.3.2.FACTORES DE RIESGO

La bacteriemia, junto con la neumonía asociada al ventilador, representa una de las infecciones hospitalarias más prevalentes entre los pacientes críticos y está relacionada con una morbilidad y mortalidad considerables. La principal etiología de la bacteriemia en estas personas son los catéteres intravasculares, lo que se traduce en una incidencia comparable de gérmenes grampositivos y gramnegativos como agentes causales de estas enfermedades. Además, se ha observado una prevalencia

creciente de estos microbios resistentes a muchos antibióticos, lo que plantea dificultades a la hora de seleccionar un tratamiento antibiótico empírico adecuado (49).

2.2.3.3.DIAGNOSTICO LABORATORIO

a) HEMOCULTIVOS

-) Se extraen muestras de sangre para cultivo de dos puntos anatómicos diferentes, separados por una hora (o al menos media hora).
-) Los medios recomendados incluyen la base de agar Columbia, el caldo de soja tripticasa, el caldo de infusión cerebro-corazón y el medio de cultivo de sangre. El medio de cultivo de elección incluía polianetholsulfonato sódico (SPS), un anticoagulante con una concentración final del 0,025%.
-) Resiembra en agar sangre y agar chocolate, y 18 a 24 horas de incubación a 35 a 37 °C con 5% de CO₂.
-) Además, se utiliza un extendido para la tinción de Gram, seguido de pruebas de identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. (50)

b) CULTIVO DE SECRECIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS

En circunstancias normales, el tracto respiratorio inferior, situado por debajo de la epiglotis, está desprovisto de microorganismos. Para establecer un diagnóstico preciso, es imprescindible obtener una muestra de alta calidad que no esté contaminada por bacterias procedentes de la cavidad oral y la faringe. La microbiota procedente del tracto respiratorio superior puede contaminar las secreciones del tracto respiratorio inferior, a menos que se obtenga una muestra

mediante un método invasivo como la punción transtraqueal o la broncoscopia (51).

c) UROCULTIVO

La prevalencia de las ITU varía en función del sexo y la edad. Las mujeres lo padecen con mucha más frecuencia que los hombres desde los tres meses de edad hasta los 50 o 65 años. Las mujeres sufren ITU con mucha más frecuencia que los hombres, y se prevé que el 20% de ellas sufrirán una a lo largo de su vida. Las ITU complicadas están causadas por alteraciones estructurales y funcionales del aparato urinario, como la cirugía urogenital, las sondas vesicales permanentes u otras sondas utilizadas durante un periodo prolongado, la obstrucción de las vías urinarias y la obstrucción del tracto urinario. Debido a que los gérmenes de origen intestinal colonizan la región periuretral y la uretra, la vía ascendente es responsable de la mayoría de las ITU. (52)

Bacteriuria es el término que designa la presencia de bacterias en la orina. No siempre es signo de infección. La infección urinaria está indicada por un recuento bacteriano de más de 100.000 UFC (unidades formadoras de colonias) /ml y una reacción inflamatoria. (53)

La detección de leucocituria debe formar parte del análisis microbiológico de orina junto con el urocultivo, ya que esta información es crucial para interpretar correctamente los resultados del cultivo.(52)

2.2.4. CULTIVOS BACTERIANOS

El cultivo bacteriológico de materiales en medios sólidos y líquidos convencionales con tiempos de incubación y circunstancias similares a los de las muestras vivas puede utilizarse para descubrir bacterias que

puedan estar presentes en las coinfecciones por COVID-19. *Legionella* sp. y *C. pneumoniae* son ejemplos de bacterias atípicas que pueden examinarse mediante métodos moleculares o antigénicos (enzimoinmunoanálisis o inmunocromatografía). (54)

2.2.5. BACTERIAS DE IMPORTANCIA MÉDICA

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y el complejo *Acinetobacter baumannii* son bacterias multirresistentes comúnmente observadas que muestran una alta propensión a colonizar pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de estos pacientes están colonizados principalmente por cocos grampositivos pertenecientes al género *Staphylococcus*. Los portadores asintomáticos desempeñan un papel importante en la epidemiología de estas enfermedades; sin embargo, el modo preciso de transmisión y la fuente de dispersión de estos gérmenes en este contexto particular a menudo permanecen sin identificar. Este fenómeno lleva a preguntarse por el posible papel del entorno hospitalario, los equipos médicos y los sistemas de ventilación como posibles reservorios de estas cepas bacterianas concretas (55).

2.2.5.1. BACILOS GRAM NEGATIVOS FERMENTADORES

Escherichia coli

Las bacterias comensales aerobias son muy abundantes en el intestino grueso. Ciertos tipos de bacterias pueden provocar la aparición de diarrea, mientras que todas las cepas tienen el potencial de causar enfermedades cuando se infiltran en zonas estériles como el sistema urinario (56).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una causa prevalente de búsqueda de atención médica en los entornos de atención

primaria y siguen presentando una incidencia significativa en los entornos hospitalarios. La composición de las bacterias presentes en la orina varía en función de las circunstancias específicas de cada persona y de las enfermedades subyacentes. En la etiología de las infecciones del tracto urinario (ITU) influyen diversos factores, como la edad, la diabetes, la obstrucción del tracto urinario, las lesiones medulares y el sondaje vesical, entre otros (57).

Escherichia coli es el principal agente causal detectado habitualmente en las infecciones del tracto urinario (ITU), y el enfoque estándar para el tratamiento de estas infecciones implica el uso de agentes antimicrobianos. Sin embargo, la ausencia de un control adecuado de estas intervenciones terapéuticas ha facilitado la proliferación de cepas multirresistentes (MDR) a escala mundial, así como la introducción de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que poseen la capacidad de degradar enzimáticamente penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos (58).

Las bacterias capaces de producir enzimas betalactamasas tienen la capacidad de escindir el anillo betalactámico. Entre tanto, las especies productoras de carbapenemasas hacen ineficaces los antibióticos carbapenémicos, lo que compromete su eficacia para combatir las bacterias Gram negativas productoras de BLEE. Además, pueden afectar a la actividad de los inhibidores de la enzima betalactamasa (59).

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae está reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una importante bacteria multirresistente que justifica una amplia investigación. Este reconocimiento se basa en su capacidad para adquirir y propagar

genes asociados a la resistencia a los antibióticos, así como en su importante carga plasmídica (60).

Klebsiella pneumoniae es una bacteria caracterizada por su naturaleza encapsulada, su falta de motilidad, su capacidad para fermentar la lactosa y su metabolismo anaerobio facultativo. *Klebsiella pneumoniae* es un componente importante del género *Enterobacteriaceae*, que engloba un grupo diverso de microorganismos comúnmente presentes en la microbiota intestinal humana. Aunque no suele ser patógena, esta bacteria se ha relacionado con frecuencia con infecciones nosocomiales, de las que *Klebsiella pneumoniae* es responsable de aproximadamente el 14,5% (61) (62).

Proteus

Las bacterias *Proteus*, pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, son responsables de infecciones humanas; la especie más comúnmente implicada es *Proteus mirabilis*. Al igual que otras enterobacterias como la *E. coli* suele causar infecciones del tracto urinario y de la piel. También se ha asociado con sepsis, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, y ocasionalmente con infecciones pulmonares. Se cree que los patógenos llegan a las vías respiratorias por inhalación, lo que sugiere que la colonización intestinal puede ser un reservorio. (63)

Enterobacter spp.

Este género incluye 22 especies de las cuales tres de ellas *E. cloacae*, *E. aerogenes* y *E. agglomerans* que son los más frecuentes como patógenos en el ser humano, especialmente en infecciones nosocomiales. Se asocia principalmente a la infección de heridas contaminadas por traumatismo. Sin embargo, también se ha

informado en infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía e infecciones del tracto urinario con o sin bacteriemia. (64)

Representa una bacteria de importancia en pacientes críticos en UCI y recién nacidos. De acuerdo con los datos publicados por el Centro para el Control de Prevención de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (CDC) en los últimos años el porcentaje de cepas resistentes no cambió sustancialmente. (65)

2.2.5.2.BACILOS GRAM NEGATIVOS NO FERMENTADORES

Pseudomonas aeruginosa

Esta bacteria está clasificada como un organismo Gram negativo oportunista que no fermenta la glucosa. Es capaz de prosperar en condiciones anaeróbicas utilizando nitratos o arginina como aceptor alternativo de electrones en lugar de oxígeno. La resistencia bacteriana a esta bacteria puede atribuirse a la presencia de B-lactamasas y carbapenemasas. El organismo posee la capacidad de expresar una amplia gama de factores de virulencia, como adhesinas, venenos, enzimas y varios otros (66). *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo frecuente que suele estar implicado en casos de bacteriemia y neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV). Además, también puede estar presente en individuos con neumonía grave adquirida en la comunidad, en particular en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente. La afección mencionada sigue siendo una fuente recurrente de infección, que da lugar a importantes tasas de morbilidad y letalidad que varían entre el 18% y el 61%, según los estudios específicos realizados (67).

Acinetobacter baumannii

El organismo en cuestión es un patógeno nosocomial que muestra una notable capacidad para persistir en el medio ambiente durante periodos prolongados, atribuida potencialmente al desarrollo de biopelículas. Esta característica plantea retos a la hora de mitigar eficazmente la transmisión de la enfermedad en entornos hospitalarios. El microorganismo posee una notable capacidad para adquirir resistencia a los agentes antimicrobianos, lo que dificulta enormemente su tratamiento con antibióticos. En general, se considera que *Acinetobacter baumannii* es un microbio de virulencia moderada, excepto en individuos inmunodeprimidos o extremadamente enfermos, y que presentan factores de riesgo como ventilación mecánica prolongada y estancias prolongadas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (68).

Stenotrophomonas maltophilia

Esta bacteria tiene una alta frecuencia de aislamiento en el tracto respiratorio de pacientes en riesgo, un verdadero causante de infección bacteriana, en un estudio se evaluó el papel hospitalario de *S. maltophilia* y se determinó que lo más frecuente fue el origen respiratorio del 42-46% del total en pacientes que presentaban una infección significativa y la neumonía la infección de mayor relevancia en un 26,7-32% por asociarse a una mortalidad importante. Además, el foco respiratorio implica el origen con más frecuencia seguido de los catéteres intravenosos de bacteriemia por este patógeno.(69)

Se ha reconocido que *S. maltophilia* es un patógeno importante en las infecciones nosocomiales, que provoca tasas de mortalidad que oscilan entre el 14% y el 69% en pacientes diagnosticados de bacteriemia (70).

Burkholderia cepacia

Se trata de un bacilo gramnegativo que suele carecer de capacidad fermentativa. Se observa con frecuencia en individuos con fibrosis quística y en quienes tienen el sistema inmunitario deteriorado, y suele estar relacionado con la aparición de infecciones graves. Además, se han documentado casos de brotes en unidades de cuidados intensivos y servicios de hemodiálisis como consecuencia de la contaminación de fluidos y antisépticos (71).

2.2.5.3.COCOS GRAM POSITIVOS

Staphylococcus aureus

La bacteria en cuestión se clasifica como un coco Gram-positivo que se organiza en racimos. Presenta hemólisis beta y es positiva tanto para catalasa como para coagulasa. Este microbio se observa comúnmente como constituyente de la comunidad microbiana autóctona de los seres humanos, residiendo predominantemente en el sistema tegumentario, la región nasofaríngea, los pliegues inguinales y las axilas. No obstante, este virus en particular presenta rasgos distintivos, como infecciones que afectan a la piel y los tejidos blandos, incluidos músculos, tendones, tejidos grasos y vasos sanguíneos. Además, tiene la capacidad de invadir dispositivos médicos y se ha visto implicado en casos de enfermedades transmitidas por los alimentos.

El microorganismo en cuestión posee una notable resistencia al tratamiento y exhibe la capacidad de colonizar e infiltrarse en las células del huésped. Esta capacidad se atribuye a su fisiopatología, en la que emplea diversos mecanismos de resistencia, como la formación de biopelículas. Estas biopelículas están formadas principalmente por proteínas, polisacáridos y

ácidos nucleicos, lo que facilita los procesos de colonización e invasión del microorganismo. La creación de esta matriz dificulta la interacción eficaz entre los antibióticos y las bacterias, lo que provoca fallos en el tratamiento (72).

La actual atención académica al examen de este patógeno en particular puede atribuirse a su notable prevalencia o a su importancia como principal contribuyente a los brotes de infección nosocomial en nuestro país, sobre todo en el caso de las cepas resistentes a la meticilina (cepas aisladas de SARM) (73).

Staphylococcus coagulasa negativa

En las últimas décadas, los aislamientos microbiológicos de SCN se han considerado bastante insignificantes, ya que en la mayoría de las situaciones se los ha considerado principalmente contaminantes. A lo largo del tiempo, se han ganado el reconocimiento como contribuyentes importantes a las infecciones del torrente sanguíneo. Este fenómeno es particularmente evidente en personas con sistemas inmunológicos deteriorados y personas que utilizan dispositivos médicos, como prótesis, que interfieren con el acceso vascular y las barreras naturales (74).

2.2.6. ANTIBIOGRAMA

La evaluación del comportamiento de un microbio en presencia de determinados antibióticos se determina mediante pruebas de susceptibilidad in vitro. Estas pruebas arrojan resultados que se expresan en términos de "sensibilidad" y "resistencia" (75).

Las bacterias de crecimiento rápido pueden analizarse mediante la prueba de Kirby-Bauer, la técnica de difusión en disco más popular se basa en la colocación de discos recubiertos de antibióticos en placas de agar en las que se ha infundido la bacteria investigada. El diámetro de la zona de

inhibición que rodea cada disco se mide tras la incubación (a menudo de 16 a 18 horas). Cada combinación antibiótico-microorganismo tiene una dimensión variable, que indica si es S, I o R. (76)

Un enfoque alternativo a la difusión, conocido como tira de gradiente MIC (Epsilon o E-test), implica la utilización de una tira compuesta de plástico o material de papel impermeable que posee un gradiente preestablecido del antibiótico. El método permite la medición directa del valor de concentración mínima inhibitoria (CIM). El valor MIC es el punto en el que la elipse se cruza con la tira y se indica en la escala impresa en la superficie de la tira (77) (78).

La dilución en agar es uno de los métodos de dilución; en estos procedimientos, el antibiótico que se desea evaluar se introduce en un medio de agar. Mientras el medio aún está fundido, se añade el antibiótico. Se realiza una sucesión de placas, cada una con una determinada concentración de antimicrobiano, para producir el rango de dilución necesario. Una vez solidificado el medio de cultivo, se inoculan las placas con un replicador. La dilución en caldo, según el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico recomienda para la mayoría de los microorganismos se utilice el caldo Mueller-Hinton. (79) VITEK es un sistema automatizado para identificar bacterias y realizar pruebas de susceptibilidad a antibióticos. La identificación bacteriana se basa en la inoculación de suspensiones microbianas en tarjetas con paneles específicos con reacciones bioquímicas. La susceptibilidad a los antimicrobianos se realiza de manera similar usando tarjetas que contienen diluciones estándar de varios antibióticos que cumplen con el punto de corte de susceptibilidad establecidos por NCCLS1. Este sistema se utiliza para estudiar muestras clínicas o cepas clínicamente significativas aisladas. (80)

2.2.7. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia bacteriana a los antibióticos se caracteriza por la capacidad de una bacteria de soportar cantidades de antibióticos que impiden o erradican a otros miembros de su especie (81).

Cuando los microorganismos son sometidos a un agente antimicrobiano, los individuos más susceptibles a sus efectos mueren, permitiendo así la supervivencia sólo de los individuos resistentes. Estos gérmenes resistentes poseen la capacidad de transmitir sus rasgos de resistencia a las generaciones posteriores (82).

Es la forma en que las bacterias se adaptan a un entorno hostil. En realidad, varios genes que confieren resistencia a ciertas bacterias evolucionaron millones de años antes del descubrimiento de los antibióticos. Sin embargo, el uso incorrecto y excesivo de antibióticos es el principal factor que contribuye a la resistencia a los antimicrobianos. (81)

Una bacteria que desarrolla resistencia a muchos antibióticos se denomina multirresistente. La resistencia bacteriana es actualmente el principal problema de las instituciones sanitarias de todo el mundo. La práctica clínica ya se está viendo afectada por este problema, cada vez más frecuente en hospitales y centros sanitarios. A veces provoca el fracaso de los tratamientos y complicaciones, porque se desarrollan infecciones y enfermedades sépticas que no pueden tratarse con antibióticos. (83)

2.2.7.1.MECANISMOS DE RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS

Las bacterias poseen una notable flexibilidad, lo que les permite adquirir mecanismos de resistencia contra los fármacos (84).

La resistencia inherente se observa comúnmente entre las bacterias, ya que una proporción significativa de especies bacterianas posee genes endógenos que confieren resistencia a ciertos antibióticos. Este

fenómeno es una característica distintiva que exhiben ciertas bacterias y que sirve como estrategia defensiva. Por ejemplo, *Mycoplasma* carece de pared celular, lo que lo hace insensible a los efectos de los antimicrobianos β -lactámicos, que tienen como objetivo la formación de esta estructura bacteriana (81) (85).

La resistencia adquirida tiene una importancia terapéutica importante, ya que surge de alteraciones en la composición genética de las bacterias. Este fenómeno puede manifestarse a través de mutaciones cromosómicas o vías de transferencia genética. El paso inicial implica la identificación de mutantes resistentes, con especial énfasis en los mecanismos de resistencia transmisibles facilitados por plásmidos, transposones o integrones, que permiten la transferencia de rasgos de resistencia entre bacterias. Las cepas bacterianas tienen la capacidad de adquirir varios mecanismos de resistencia contra uno o más antibióticos, mientras que los medicamentos pueden volverse ineficaces mediante varios mecanismos por parte de diferentes especies (84). La resistencia bajo consideración ha atraído significativa atención en la investigación de laboratorio debido a su profunda asociación con la ineficacia terapéutica (85).

3. CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. HIPÓTESIS

-) H1: Existe asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, 2020.
-) H0: No existe asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, del Hospital Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, 2020.

3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Infección bacteriana/fúngica	Aislamiento bacteriano) Sin infección) Con infección	Nominal
Mortalidad por COVID-19	Historia clínica) Sobreviviente) Fallecido	Nominal
Características intervinientes	Patógenos bacterianos) BGN fermentador) BGN no fermentador) CGP) Hongos	Nominal
	Muestra clínica) Sangre) Orina) SVRB	Nominal
	Resistencia bacteriana) Porcentaje	Continua
	Marcadores de infección) Leucocitos) Neutrófilos) Proteína C reactiva) Ferritina) Procalcitonina	Continua

4. CAPITULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. DISEÑO

Epidemiológico, no experimental.

4.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional

4.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

-) Observacional, no existe intervención del investigador.
-) Transversal, medición realizada en un solo momento.
-) Retrospectivo, utiliza datos que se obtienen de registros preexistentes.
-) Analítico, con dos variables a más.

4.4. ÁMBITO DE ESTUDIO

La investigación se llevó a cabo en el Hospital de Essalud en Tacna – Perú, del cual se recolectaron los datos, específicamente del área de microbiología clínica, ubicado en el servicio de patología clínica y anatomía patológica correspondientes al año 2020.

4.5. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN

Historia clínica digital de pacientes gravemente enfermos por COVID-19 atendidos en el Hospital de Essalud en Tacna – Perú en el año 2020.

MUESTRA

No aplica.

4.5.1. Criterios de inclusión

Todas las historias clínicas digitales de pacientes gravemente enfermos por COVID-19, hospitalizados en el Hospital de Essalud en Tacna – Perú durante el año 2020.

4.5.2. Criterios de exclusión

-) Historias clínicas digitales de pacientes gravemente enfermos por COVID-19 con cultivo microbiológico positivo repetido.
-) Historias clínicas digitales de pacientes gravemente enfermos por COVID-19 que carezcan de registro completo.
-) Historias clínicas digitales de pacientes gravemente enfermos por COVID-19 sin validación microbiológica por personal responsable del área de microbiología clínica.

4.6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La investigación utilizó una hoja de recolección de datos en formato digital, específicamente una hoja de cálculo Excel, para recopilar de manera efectiva la información necesaria para lograr los objetivos de la investigación.

Los datos serán adquiridos a través del Servicio Inteligente de Salud (EsSI), un programa informático que digitaliza las historias clínicas de los pacientes que han recibido tratamiento en el Hospital de Essalud en Tacna, Perú (ANEXO 01).

5. CAPÍTULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

5.1. PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN DE DATOS

Medición microbiológica: El estudio se realizó utilizando métodos de cultivo microbiológico de acuerdo con el manual de procedimientos microbiológicos, el cual fue verificado por la Red Asistencial de la Seguridad Social en Tacna, Perú. De igual forma, se consideró la validación y emisión de resultados microbiológicos por parte de profesionales competentes y con importante experiencia en el campo de la microbiología clínica.

El proceso de identificación y determinación de la susceptibilidad de los agentes antimicrobianos se realizó mediante el Sistema Automatizado Becton Dickinson Phoenix. Este sistema utiliza paneles deshidratados y emplea técnicas de lectura colorimétrica y/o fluorogénica para la identificación y medición de concentraciones mínimas inhibitoras (MIC) de bacterias y levaduras. Los paneles aprobados abarcan el panel típico, que tiene una duración de 16 a 24 horas, y es aplicable para infecciones sistémicas y urinarias causadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas. Estos paneles ofrecen una selección diversa de antibióticos en varias combinaciones, diseñados para satisfacer las necesidades específicas del Perú. De igual forma, la organización implementa un programa interno de Control de Calidad semanal de acuerdo con los lineamientos marcados por el Instituto Nacional de Salud. Este programa evalúa la identificación y sensibilidad de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas y levaduras.

Medición hematológica: El recuento de leucocitos en sangre se determinó utilizando el equipo automatizado Sysmex XN100, que emplea la metodología de impedancia o corriente continua. De manera similar, es importante considerar

hasta qué punto se implementa el control de calidad interno diario y el control de calidad externo mensual.

Medición bioquímica: La concentración sérica de proteína C reactiva se midió utilizando el equipo automatizado y reactivo fabricado por BioSystems, una empresa española. Este equipo utiliza la aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos específicos de la proteína C reactiva humana. De igual forma, la organización implementa medidas de control de calidad internas diarias y medidas de control de calidad externas mensuales, conocidas como PREVECAL.

Medición inmunológica: La cuantificación de la procalcitonina sérica, un biomarcador indicativo de infección bacteriana, se realizó mediante la plataforma automatizada COBAS E411, que emplea la técnica de electroquimioluminiscencia. El inicio de esta reacción implica la aplicación de un voltaje a la solución de muestra, lo que lleva a una medición precisa. De igual forma, se implementa un programa de control de calidad interno diario, con un programa de control de calidad externo mensual.

Pacientes gravemente enfermos: pacientes en neumonía viral por Sars-CoV2 complicada con un síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica, muchas veces asociado a coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

Tiempo de toma de muestra: debido a que es un estudio retrospectivo se consideró lo siguiente:

-) En pacientes que hicieron infección (coinfección o sobreinfección), se recolectó la data (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina sérica) en el momento de solicitado el cultivo bacteriológico que confirmó la infección.

- J) En pacientes que no hicieron infección, se recolectó la data (coinfeción o sobreinfección), se recolectó la data (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina sérica) al ingreso por el servicio de emergencia COVID-19 del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna.

Valores de referencia: se consideró los siguientes:

Leucocitos (cel./ μ L): 4 000 – 10 000

Neutrófilos (%): 55% - 70%

Linfocitos (%): 20% - 30%

Monocitos (%): 4% - 8%

Eosinófilos (%): 1% - 4%

Plaquetas (%): 150 000 – 450 000

Proteína C reactiva (mg/L): hasta 5 mg/L

Procalcitonina (ng/mL): menor a 0.046 ng/mL

Ferritina (ng/mL): en varones de 30-400 ng/mL, en mujeres de 15-150 ng/mL

5.2. PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS

Los investigadores solicitaron autorización a la dirección de la Red Asistencial de Essalud en Tacna, Perú. Posteriormente, coordinaron con el departamento de informática, el jefe del Departamento de Diagnóstico y Asistencia al Tratamiento y el coordinador del área de Microbiología Clínica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna. Estos individuos facilitaron la recopilación de información precisa y confiable, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión predeterminados establecidos para este estudio.

La hoja de recopilación de datos documentó varios datos clave, incluido el patógeno microbiano obtenido del cultivo microbiológico, el análisis de la resistencia bacteriana observado en el antibiograma, el tipo de muestra clínica recolectada y la presencia de marcadores de infección como leucocitos, C. - proteína reactiva y procalcitonina.

5.3. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

Los datos recolectados se procesaron estadísticamente en el siguiente orden:

- a) Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics V27.0, para el análisis estadístico de los datos, de donde se obtuvo las frecuencias (relativas y absolutas) de las variables de estudio mediante los estadísticos descriptivos, según indican los objetivos del estudio en su diseño epidemiológico y nivel descriptivo.
- b) Se determinó la incidencia de coinfección y sobreinfección, frecuencia de patógenos microbianos en cultivo microbiológico y el porcentaje de resistencia antibacteriana.
- c) Para determinar la diferencia de los marcadores de infección según ausencia o presencia de infección en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19 se utilizó el test estadístico U de Mann Whitney
- d) Se estimó la medida de asociación (Odds ratio) de la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19

5.4. ASPECTO ÉTICO

Compromiso

Me comprometo a respetar la veracidad, confiabilidad y la confidencialidad de los resultados del estudio: “Infección bacteriana/fúngica en pacientes gravemente enfermos hospitalizados por COVID-19, en el hospital de la seguridad social en Tacna – Perú, 2020”. La identidad de los participantes fue resguardada con un código alfanumérico apropiado del presente estudio.

Permisos o autorización institucional

Se solicitó el visto bueno para la elaboración del presente trabajo de investigación por parte del jurado dictaminador nombrado por la Universidad Privada de Tacna (UPT), para su posterior trámite de resolución de autorización por parte de UPT.

Seguidamente, se solicitó autorización a la unidad de investigación y ética del Hospital de Essalud en Tacna, siendo la gerencia de la Red Asistencial Essalud – Tacna quien emitió la resolución que autorice su realización y acceso a los registros necesarios que permitió alcanzar los objetivos establecidos en el presente trabajo de investigación.

6. CAPITULO VI

RESULTADOS

Tabla N° 1. Características clínico demográficas de los pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

Característica		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	124	72.9
	Femenino	46	27.1
Edad (años)		60.2 ± 12.8*	
Infectado	No	20	11.8
	Sí	150	88.2
Intubado	No	15	8.8
	SÍ	155	91.2
Mortalidad	Sobrevivientes	81	47.6
	Fallecidos	89	52.4
PAFI (mmHg)	243 [124 – 296]'		
Leucocitos (cel./μL)	11 070 [7 655 – 15 130]'		
Inmaduros (cel./μL)	0 [0 – 111]'		
Neutrófilos (cel./μL)	10 184 [5 393 – 12 817]'		
Linfocitos (cel./μL)	991 [627 – 1 978]'		
Monocitos (cel./μL)	619 [499– 723]'		
Eosinofilos (cel./μL)	121 [0 – 275]'		
Basófilos (cel./μL)	15 [0 – 51]'		
Plaquetas (cel./μL)	283 000 [232 000 – 404 000]'		
Proteína C reactiva (mg/L)	2.4 [1.3 – 5.9]'		
Procalcitonina (ng/mL)	0.125 [0.070 – 0.185]'		
Ferritina (ng/mL)	698 [340 – 1414]'		
Total		170	100.0%

* media más DS

' mediana más percentil 25, 75

Tabla N° 01, se estudió a 170 personas gravemente infectados por COVID-19, de los cuales el 72.9% eran del sexo masculino y 27.1% del sexo femenino. La edad media fue de 60.2 años. Los casos de infección representaron un 88.2%; además el 91.2% de los pacientes fueron intubados y los fallecidos en un 52.4%. Se observó PAFI leve, ligera leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, ligera eosinopenia, ligera basopenia. También hay un ligero aumento de la proteína C y una moderada elevación de la ferritina.

Tabla N° 2. Caracterización de las muestras obtenidas de los pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

Familia de Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje
Bacilos Gram Negativo no Fermentador (BGNF)	78	52.0%
Cándida sp.	41	27.3%
Cocos Gram Positivo	16	10.7%
Enterobacterias	15	10.0%
Total	150	100.0%
Área de Hospitalización	Frecuencia	Porcentaje
Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	135	79.4%
Hospitalización no UCI	35	20.6%
Total	170	100.0%
Muestra clínica	Frecuencia	Porcentaje
Secreción Vía Respiratoria Baja (SVRB)	142	83.5%
Hemocultivo	12	7.1%
Urocultivo	11	6.5%
Dispositivos Intravasculares (DIV)	5	2.9%
Total	170	100.0%

Tabla N° 2, respecto a la caracterización de las muestras obtenidas de los pacientes gravemente enfermos por COVID-19, los patógenos bacterianos aislados con mayor frecuencia fueron la familia de los Bacilos Gram Negativo no Fermentador (BGNF) con un 52%, Cándida sp. con un 27.3%. Por otro lado, según el área de hospitalización el 79.40% estaba en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De acuerdo a la muestra clínica, se determinó que el 83.5% fueron obtenidas por secreción de vía respiratoria baja de los pacientes, el 7.1% por hemocultivo.

Tabla N° 3. Caracterización de familias de patógenos aislados de las muestras obtenidas de los pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

Bacilo Gram Negativo No Fermentador	Frecuencia	Porcentaje
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	62.0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	29.0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	9.0%
Total	78	100.0%
Cándida sp.	Frecuencia	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	29	71.0%
<i>Candida glabrata</i>	4	10.0%
<i>Candida krusei</i>	1	2.0%
<i>Candida parapsilosis group</i>	1	2.0%
<i>Candida tropicalis</i>	6	15.0%
Total	41	100.0%
Cocos Gram Positivo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	13.0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	25.0%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	38.0%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	19.0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	6.0%
Total	16	100.0%
Enterobacterias	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	3	20.0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	73.3%
<i>Serratia marcescens</i>	1	6.7%
Total	15	100.0%

Tabla N° 3, se observó que, en el género de Bacilos Gram Negativo no Fermentador hubo una notable frecuencia del 62.0% de *Acinetobacter baumannii*, 29.0% de *Pseudomona aeruginosa* y 9.0% de *Stenotrophomona maltophilia*. Asimismo, una frecuencia del 71% de *Cándida albicans*, 15% de *Cándida tropicalis*. El *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* con el 38.0% y 25.0% respectivamente son los más frecuentes en los Cocos Gram Positivos. Y con un porcentaje del 73.3% la *Klebsiella pneumoniae*, en Enterobacterias.

Tabla N° 4. Frecuencia de patógenos aislados, según tipo muestra clínica en pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

PATÓGENOS AISLADOS SEGÚN TIPO DE MUESTRA CLÍNICA								
	SVRB		HEMOCULTIVO		UROCULTIVO		DIV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
BGNF	69	57.0%	3	25.0%	4	36.4%	2	40.0%
Cándida sp.	36	30.0%	1	8.0%	4	36.4%	0	0.0%
CGP	6	5.0%	8	67.0%	0	0.0%	2	40.0%
Enterobacterias	11	9.0%	0	0.0%	3	27.3%	1	20.0%
Total	122	100.0%	12	100	11	100.0%	5	100.0%

Tabla N° 4 respecto a la frecuencia de patógenos aislados según tipo de muestra clínica, se determinó una alta frecuencia en muestras de secreción de vías respiratorias bajas, de los cuales, los microorganismos predominantes fueron los Bacilos Gram Negativo no Fermentador con 57.0% (69 muestras) seguido por Cándida sp. con 30.0% (36 muestras). Asimismo, en los hemocultivos se observó Cocos Gram Positivos con 67.0% (8 muestras); en urocultivos de similar manera que, en las SVRB, se determinó un predominio de BGNF y Cándida sp. con 36.4% y Enterobacterias en un 27.3%. A diferencia de la muestra clínica según dispositivos intravasculares, que fueron los BGNF y CGP con un 40.0%.

Tabla N° 5. Frecuencia de patógenos aislados, según procedencia hospitalaria en pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

PATÓGENOS AISLADOS SEGÚN PROCEDENCIA HOSPITALARIA				
	UCI		NO UCI	
	N	%	N	%
BGNF	65	56.5%	13	37.0%
Candida sp.	31	27.0%	10	29.0%
CGP	11	9.6%	5	14.0%
Enterobacterias	8	7.0%	7	20.0%
Total	115	100.0%	35	100%

Tabla N° 5 en la distribución de frecuencia de patógenos aislados según procedencia hospitalaria, se observa que los pacientes en UCI, lo más frecuente fue el Bacilo Gram No Fermentador con 56.5%, seguido de Cándida sp. con 27.0%. De los pacientes que no fueron ingresados a UCI, predominaron los BGNF y Cándida sp. con 37.0% y 29.0% respectivamente. Hay una notable frecuencia respecto al aislamiento de BGNF y las levaduras en pacientes hospitalizados en UCI. Según el género de BGNF se puede decir que hubo mayor porcentaje de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* en pacientes ingresados a UCI.

Tabla N° 6. Resistencia antibacteriana (%) según tipo de muestra, en pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

BACILOS GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR														
	AK	GM	TOB	AMS	PTZ	AZT	CAZ	FEP	IPM	MEM	NOR	CIP	LVX	SXT
SVRB	90	91	90	42	10	91	90	78	94	94	86	86	86	91
HEMOCULTIVO	100	100	100	67	33	100	100	67	100	100	100	100	100	100
UROCULTIVO	100	100	100	75	0	25	100	0	100	100	100	100	100	100
DIV	100	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100

ENTEROBACTERIAS																					
	AK	GM	TOB	AM	AMC	AMS	PTZ	TGC	AZT	CFX	CTX	CAZ	FEP	FOX	IPM	ETP	MEM	CIP	NOR	LVX	SXT
SVRB	45	64	73	100	73	64	55	18	91	91	91	91	91	73	55	55	55	82	82	82	73
UROCULTIVO	0	67	67	100	33	33	33	0	100	100	100	100	100	33	33	33	33	100	100	100	67
DIV	0	100	100	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

COCOS GRAM POSITIVOS																			
	P	AM	AMC	CPT	OX	CLI	DAP	E	TE	PRS	LNZ	MUP	CIP	LVX	GM	TOB	SXT	TEI	VAN
SVRB	83	67	67	67	50	50	17	50	17	17	17	17	50	50	33	33	0	17	17
HEMOCULTIVO	100	88	88	88	88	75	0	88	38	13	0	50	75	75	63	63	38	0	0
DIV	100	100	100	100	100	100	0	100	0	0	0	50	100	100	50	50	100	0	0

Tabla N° 6 respecto a la resistencia bacteriana según tipo de muestra, se determinó que en el aislamiento de BGNF en SVRB, hemocultivo, urocultivo y DIV, el antibiótico con menor tasa de resistencia fue piperacilina-tazobactam. Por otro lado, acerca de las enterobacterias, hubo menor resistencia a amikacina en urocultivo, DIV y también fue la tigeciclina para muestras de SVRB, urocultivo y DIV. En el caso del género Cocos Gram Positivos, fueron la daptomicina, tetraciclina, pristinamicina, linezolid, trimetoprim/sulfametoxazol que presentaron menor resistencia para muestras de SVRB, daptomicina y linezolid, teicoplanina y vancomicina para hemocultivo, en la muestra de DIV se observó a la daptomicina, tetraciclina, pristinamicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina.

Tabla N° 7. Resistencia antibacteriana (%), según procedencia hospitalaria, en pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

BACILO GRAM NEGATIVO NO FERMENTADOR														
	AK	GM	TOB	AMS	PTZ	AZT	CAZ	FEP	IPM	MEM	NOR	CIP	LVX	SXT
UCI	94	94	94	43	11	92	91	77	95	95	88	88	88	94
NO UCI	77	85	77	62	15	69	92	62	92	92	85	85	85	85

ENTEROBACTERIAS																					
	AK	GM	TOB	AM	AMC	AMS	PTZ	TGC	AZT	CFX	CTX	CAZ	FEP	FOX	IPM	ETP	MEM	NOR	CIP	LVX	SXT
UCI	50	63	50	100	63	63	50	0	88	88	88	88	88	63	50	50	50	75	75	75	63
NO UCI	14	71	100	100	71	57	57	29	100	100	100	100	100	71	57	57	57	100	100	100	86

COCOS GRAM POSITIVOS																			
	P	AM	AMC	CPT	OX	CLI	DAP	E	TE	PRS	LNZ	MUP	CIP	LVX	GM	TOB	SXT	TEI	VAN
UCI	91	82	82	82	73	64	9	73	18	9	9	36	64	64	45	45	27	9	9
NO UCI	100	80	80	80	80	80	0	80	40	20	0	40	80	80	60	60	40	0	0

Tabla N° 7 se determinó que hubo una menor resistencia a piperacilina/tazobactam en pacientes con BGNF ingresados tanto en UCI como No UCI. En relación a las enterobacterias, los pacientes ingresados en UCI se observó un menor porcentaje de resistencia bacteriana en tigeciclina y no ingresados a UCI en amikacina y tigeciclina. Por otro lado, para los cocos gram positivos de manera similar a los pacientes ingresados y no ingresados a UCI, presentaron menor resistencia a daptomicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina en pacientes de UCI, a excepción del antibiótico pristamicina que en los pacientes que no estuvieron en UCI fue ligeramente mayor la resistencia.

Tabla N° 8. Valores de los marcadores de infección según ausencia o presencia de infección en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19.

INFECCIÓN EN PACIENTES COVID-19			
Biomarcadores	SÍ (N = 150)	NO (N = 20)	p-valor
PAFI (mmHg)	243 [115 – 289]'	255 [228 – 329]'	0.00
Leucocitos (cel./ μ L)	11 445 [7 620 – 15 930]'	8 003 [7 816 – 9 806]'	0.00
Neutrófilos (cel./ μ L)	10 529 [5 715 – 13 618]'	4 115 [7 620 – 5 580]'	0.00
Linfocitos (cel./ μ L)	968 [433 – 1 443]'	2 911 [2 788– 3 089]'	0.00
Monocitos (cel./ μ L)	615 [464 – 767]'	619 [537 – 678]'	0.82
Eosinofilos (cel./ μ L)	23 [0 – 290]'	205 [189 – 232]'	0.02
Plaquetas (cel./ μ L)	253 000 [223 000 – 404 000]'	389 756 [381 546 – 399 331]'	0.00
Proteína C reactiva (mg/L)	3.3 [1.4 – 6.1]'	1.8 [1.1 – 2.1]'	0.00
Procalcitonina (ng/mL)	0.130 [0.070 – 0.230]'	0.115 [0.070 – 0.136]'	0.067
Ferritina (ng/mL)	801 [562 – 1 636]'	235 [184 – 256]'	0.00

' mediana más percentil 25, 75

Tabla N° 8, el PAFI en pacientes con infección fue menor a comparación de los pacientes que no tuvieron, por lo tanto, los pacientes que ingresaron con infección hicieron neumonía bacteriana asociada a COVID-19. Los pacientes COVID-19 que hicieron infección tuvieron un recuento de leucocitos, neutrófilos, niveles de proteína C reactiva y ferritina fueron mayor con respecto a los no infectados. Por otro lado, el recuento de linfocitos, eosinófilos y plaquetas fue menor en los pacientes COVID-19 que hicieron infección con respecto a los pacientes COVID-19 sin infección.

Tabla N° 9. Características de la población de estudio según ausencia o presencia de infección en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19.

Características de la población		Infectado				Total	p-valor
		No		Sí			
Procedencia	UCI	17	85.0%	115	76.7%	132	0.40
	No UCI	03	15.0%	35	23.3%	38	
Tipo de muestra	SVRB	20	100.0%	122	81.3%	142	0.21
	Hemocultivo	00	0.0%	12	8.0%	12	
	Urocultivo	00	0.0%	11	7.3%	11	
Ventilador mecánico	DIV	00	0.0%	05	3.3%	5	0.14
	Intubado	20	100.0%	135	90.0%	155	
Sexo	No intubado	00	0.0%	15	10.0%	15	0.00
	Masculino	04	20.0%	120	80.0%	124	
	Femenino	16	80.0%	30	20.0%	46	
	Total	20	100.0%	150	100.0%	170	100.0%

Tabla N° 9, en relación a las características de la población de estudio según ausencia o presencia de infección en pacientes gravemente enfermos, hospitalizados por COVID-19, se encontró diferencia significativa en el sexo, los pacientes del sexo masculino tuvieron más infecciones.

Tabla N° 10. Asociación entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19.

		FALLECIDO				Total		OR	IC 95%	p-valor
		SÍ		NO		N	%			
		N	%	N	%					
INFECTADO	SÍ	87	97.8%	63	77.8%	150	88.2%	12.4	[2.8 – 55.5]	0.000
	NO	2	2.2%	18	22.2%	20	11.8%			
Total		89	100.0%	81	100.0%	170	100.0%			

Tabla N° 10, según la asociación de infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19 se observa un mayor porcentaje de fallecidos de pacientes infectados en un 97.8% e infectados que no fallecen un 77.8%. También se observa que los pacientes COVID-19 infectados tiene 12.4 veces más probabilidades de fallecer.

DISCUSIÓN

La mayor parte de pacientes con COVID-19 tenían infecciones bacterianas y/o fúngicas, la evaluación de toda esta información sumado a los porcentajes añadidos a una alta tasa de hospitalización en UCI y un tiempo prolongado de estadía coloca a los pacientes en un grupo de alto riesgo y con una alta mortalidad. En algunos casos las infecciones secundarias se dan pasadas las 48 horas debido a que necesitan de ventilación mecánica y son más recurrentes. Es importante conocer la prevalencia de los pacientes a las infecciones bacterianas, de tal manera que permita el uso adecuado de terapia antimicrobiana empírica en los pacientes críticos con COVID-19.

El presente estudio consideró a 170 personas con COVID-19 grave y/o crítico, mostrando una mayor prevalencia en el género masculino. La edad promedio fue de 60.2 años, afectando a la población adulto mayor. La infección secundaria en pacientes con COVID-19 grave o crítico presentó una alta frecuencia (88,2%); el 91.2% de los pacientes necesitaron de ventilación mecánica; asimismo, se observó que un 52.4% de pacientes con COVID-19 grave o crítico fallecieron. Con respecto a la media de las características laboratoriales se observó: PAFI leve, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, aumento de la proteína C reactiva y ferritina sérica.

Objetivo general: En nuestro estudio encontramos asociación epidemiológica con significancia estadística entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19, lo cual se expresa que los pacientes con COVID-19 grave o críticos asociada a infección secundaria tiene 12.4 veces más probabilidades de fallecer, de igual manera en estudio de Silva D, et al. se determinó que el riesgo de muerte se incrementó en un 11,28 veces más en pacientes con cultivos positivos para bacterias, hongos en un 5,97 y 6,10 para bacterias y hongos a diferencia de los pacientes con cultivos negativos, asimismo, se señala en el estudio de Baskaran V, et al. los pacientes con COVID-

19 y que sufrían de coinfecciones, tenían más probabilidades de morir en UCI (OR bruto 1,78, IC del 95 %: 1,03–3,08, P = 0,04) a diferencia de los pacientes que no tenían coinfecciones. Existe una alta similitud en los resultados de nuestros antecedentes con respecto al encontrado por nuestro estudio, confirmando que los pacientes COVID-19 con infección secundaria tienen más probabilidades de fallecer.

Primer objetivo específico: Se encontró que los patógenos bacterianos aislados con mayor frecuencia fueron en un 52% los Bacilos Gram Negativo No Fermentador (*Acinetobacter baumannii*) y *Cándida* sp. con 27.3%. Del total de pacientes el 79.40% se encontraba en UCI y se determinó que la mayor cantidad de muestras obtenidas el 83.5% fue obtenida por secreción de vía respiratoria baja y 7.1% por hemocultivo; asimismo, en el estudio de Da Costa R, et al. el patógeno aislado con mayor frecuencia fue *Acinetobacter baumannii* (28,9%) y según el estudio de Silva D, et.al. en relación a los hongos hubo más incidencia de *Cándida* sp. El área de hospitalización tuvo similitud con el estudio Algahtani A, et al. y Nebreda T, et al. determinó un aumento significativo en el tiempo de estancia en UCI de los pacientes con COVID-19 a comparación de los que no tenían infecciones. El tipo de muestra fue similar a la investigación de Baskaran V, et al. y Silva D, et al. donde las muestras obtenidas fueron por aspirado traqueal (secreción de vía respiratoria baja). Se observó más infecciones bacterianas que las fúngicas, estos patógenos son responsables de la neumonía asociada a ventilación mecánica y se aislaron con mayor frecuencia en secreción de vía respiratoria baja (SVRB) en pacientes de UCI, provocando una prolongada estancia hospitalaria, siendo susceptibles de adquirir más infecciones y aumentar la tasa de mortalidad.

Segundo objetivo específico: Nuestra investigación encontró que el tipo de muestra clínica más frecuente fue la SVRB, donde el BGNF fue el microorganismo patógeno más aislado mostrando menor resistencia a piperacilina- tazobactam (PTZ). Asimismo, las Enterobacterias mostraron

menor resistencia a tigeciclina, mientras que los Coco Gram Positivos mostraron baja resistencia a daptomicina, linezolid y glicopéptidos. En la revisión bibliográfica no se encontraron resultados sobre estudios con objetivos de investigación similares al nuestro, se entiende que la pandemia por COVID-19 aun muestra vacíos de información importante que es necesario investigar, nuestro estudio aporta en este escenario de pandemia, proponiendo con respecto al aislamiento de patógenos microbianos según el tipo de muestra, el uso de terapia antibiótica empírica para el caso de BGN de piperacilina- tazobactam y en aislamientos de CGP de daptomicina, linezolid y glicopéptidos.

Tercer objetivo específico: Nuestra investigación encontró que el servicio hospitalario donde se aislaron microorganismo patógeno con mayor frecuencia fue la UCI, donde el BGNF fue el microorganismo patógeno aislado con mayor frecuencia mostrando mayor sensibilidad a piperacilina- tazobactam (PTZ). Asimismo, las Enterobacterias mostraron mayor sensibilidad a tigeciclina, mientras que los Coco Gram Positivos mostraron mayor sensibilidad a daptomicina, linezolid y glicopéptidos. Solo el estudio de Nebreda M, et al. reportó que en 34 BGN se detectaron uno o varios mecanismos de resistencia de interés epidemiológico, sobre todo en pacientes UCI. El vacío de información y la necesidad de conocer la cinética de susceptibilidad antimicrobiana en el contexto de la pandemia por COVID-19 debido al reporte de alta resistencia antimicrobiana justifica el presente trabajo de investigación, donde al igual que en el objetivo específico dos de este trabajo de investigación, se recomienda el uso de terapia antibiótica empírica para el caso de aislamientos de BGN de piperacilina- tazobactam y en aislamientos de CGP de daptomicina, linezolid y glicopéptidos. En el contexto pre pandemia, para todos los casos de coinfección se ha recomendado el uso de Ampicilina/Sulbactam, lo cual el estudio de Cataño, J. et al. lo reporta, sin embargo, nuestros resultados terminan proponiendo el uso de Piperacilina/Tazobactam y glicopéptidos con el objetivo de cubrir el más amplio espectro de patógenos microbianos.

Cuarto objetivo específico: Se determinó que el PAFI fue menor en los pacientes COVID-19 que no tuvieron infección bacteriana. Los que desarrollaron infección tuvieron un mayor recuento de leucocitos inmaduros, neutrófilos, proteína C reactiva y ferritina a los pacientes no infectados. El recuento fue menor en linfocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas en aquellos pacientes COVID-19 con infecciones a diferencia de los que no desarrollaron infección. En el estudio de Nebreda T, et al. presentaban valores elevados de ferritina y proteína C reactiva, también tuvo similitud con el estudio de Silva D, et al. en el cual el recuento total de leucocitos y proteína C reactiva aumentaron en los pacientes que tenían cultivo positivo, en el estudio de Cataño J, et al. uno de sus criterios de diagnóstico para sobreinfección fue empeoramiento con leucocitosis o leucopenia y aumento de procalcitonina o proteína C reactiva. Estos resultados mostraron semejanza con nuestros resultados, los procesos inflamatorios en pacientes COVID-19 asociado a infecciones bacterias y/o fúngicas, desencadenan cambios drásticos por respuesta inmunitaria el cual se expresa en los biomarcadores inflamatorios.

CONCLUSIONES

-) Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección bacteriana/fúngica y la mortalidad en pacientes gravemente enfermos por COVID-19; asimismo, la probabilidad de muerte en pacientes COVID-19 infectados es 12.4 veces mayor con respecto a los no infectados.
-) Los patógenos microbianos aislados con mayor frecuencia fueron los BGNF y el género *Cándida* sp. En la SVRB fueron los BGNF, en los hemocultivos fueron los CGP; asimismo, en la UCI los BGNF y el género *Cándida* se aislaron con más frecuencia.
-) La resistencia bacteriana más bajas en SVRB fue a piperacilina/tazobactam (PTZ) para BGNF, tigeciclina para enterobacterias y SXT en CGP; en hemocultivo fue la PTZ para BGNF y daptomicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina en CGP; en urocultivo fue la PTZ para BGNF, amikacina y tigeciclina para enterobacterias y en DIV fue la PTZ para BGNF, amikacina y tigeciclina para enterobacterias y daptomicina, tetraciclina, pristinamicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina para CGP.
-) La resistencia bacteriana más baja en hospitalización UCI fue a PTZ en BGNF, tigeciclina en enterobacterias, daptomicina, pristinamicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina en CGP; en hospitalización no UCI la PTZ en BGNF, amikacina en enterobacterias, daptomicina, linezolid, teicoplanina y vancomicina en CGP.
-) PAFI, recuento de linfocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas mostraron una media menor y el recuento de leucocitos, inmaduros, neutrófilos, concentración sérica de PCR y ferritina mostraron una media mayor en los pacientes COVID-19 con infección bacteriana/fúngica con respecto a quienes no hicieron infección.

RECOMENDACIONES

-) La mayoría de estudios revisados muestran reporte de resultados asociados a manifestaciones clínicas, los reportes de la susceptibilidad antimicrobiana son escasas o nula, esto último sobre todo en nuestro país. La pandemia por COVID-19 ha terminado expresando escenarios de multi resistencia, ahí tenemos los primeros reportes de aislamientos de microorganismos patógenos carbapenemasa positivo, lo cual se ha seguido aislando en el escenario post pandemia. Ante la existencia de escasos estudios sobre mapa microbiológico propiamente dicho y las recomendaciones del Ministerio de Salud del Perú y el Instituto de Nacional de Salud, se recomienda la realización de estudios que evalúen la susceptibilidad antimicrobiana de forma periódica (semestral o anual) considerando el tipo de muestra y servicio hospitalario.

-) En hospitalización UCI, los microorganismos que mostraron mayor frecuencia de aislamiento fueron los bacilos Gram negativo no fermentadores (BGNF) mostrando una mayor sensibilidad a Piperacilina/Tazobactam, lo cual demuestra que puede ser utilizado como primera opción en el tratamiento antimicrobiano empírico. Esta combinación de fármacos antimicrobianos ha mostrado un mayor éxito en el tratamiento en infecciones a causa de microorganismo multirresistentes, por ello, se recomienda el testeo in vitro de combinación de antibióticos como Ceftolozano/Tazobactam y Ceftazidima/Avibactam los cuales ya se vienen usando en el escenario de infección asociada a COVID-19 sobre todo ante presencia de carbapenemasas, pero ante lo cual aún existe vacío de reporte en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de agosto de 2020;46:65-77.
2. Molina AP, Muñoz V, Olocco C, Vacaflor L, Peralta N, Gerván N. Coinfección y sobreinfección bacteriana en pacientes con neumonía por COVID-19 en el Nuevo Hospital San Roque de Córdoba (2020). *Rev Bioquímica Patol Clínica*. 29 de agosto de 2022;86(3):45-56.
3. Neumoexpertos. Coinfección por otros patógenos respiratorios en casos de COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2020/05/18/coinfeccion-por-otros-patogenos-respiratorios-en-casos-de-covid-19/>
4. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de abril de 2022;40(4):158-65.
5. Cabrera Morales GC, Urquiza Ayala G, Cabrera Morales GC, Urquiza Ayala G. TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPIRICA EN PACIENTES CON COINFECCION BACTERIANA ASOCIADA A COVID 19. *Rev Médica Paz*. 2021;27(2):80-6.
6. Aguilera Calzadilla Y, Díaz Morales Y, Ortiz Díaz LA, Gonzalez Martínez OL, Lovelle Enríquez OA, Sánchez Álvarez M de L, et al. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Mil*. septiembre de 2020;49(3).
7. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. octubre de 2020;72(10):2097-111.
8. Aydemir O, Aydemir Y, ahin EÖ, ahin F, Koroglu M, Erdem AF. Secondary bacterial infections in patients with coronavirus disease 2019-

- associated pneumonia. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. febrero de 2022;68(2):142-6.
9. American Thoracic Society. ¿Qué es el COVID-19? [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/covid-19.pdf>
 10. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine (Baltimore)*. febrero de 2010;10(49):3251-64.
 11. Agente patógeno [Internet]. Gut Microbiota for Health. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/agente-patogeno/>
 12. Asociación Colombiana de Infectología. . ¿Cómo se define coinfección bacteriana, infección bacteriana secundaria y cual es la utilidad de asociar antibióticos ante la sospecha de estas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19? [Internet]. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.acin.org/index.php/antecedentes-3/antecedentes-10/antecedentes-19>
 13. Bisso Andrade A. Resistencia a los antimicrobianos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2018;31(2):50-9.
 14. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 3 de diciembre de 2020;40(4):158-65.
 15. Yang S, Hua M, Liu X, Du C, Pu L, Xiang P, et al. Bacterial and fungal coinfections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes Infect*. junio de 2021;23(4-5):104806.
 16. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a

- retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2020;26(10):1395-9.
17. Cataño-Correa J, Cardona-Arias J, Porras Mancilla J, García M. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PloS One.* 13 de julio de 2021;16(7):1-12.
 18. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 16 de abril de 2021;70(4):001350.
 19. Silva D, Lima C, Magalhães V, Baltazar L, Peres N, Caligiorne R, et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect.* 1 de julio de 2021;113:145-54.
 20. Signorini L, Moiola G, Calza S, Van Hauwermeiren E, Lorenzotti S, Del Fabro G, et al. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor.* junio de 2021;3(6):1-10.
 21. ur i M, Tarle M, Almahariq H, Hleb S, Havaš J, Pražetina M, et al. Distribution of Pathogens and Predictive Values of Biomarkers of Inflammatory Response at ICU Admission on Outcomes of Critically Ill COVID-19 Patients with Bacterial Superinfections-Observations from National COVID-19 Hospital in Croatia. *Diagn Basel Switz.* 26 de agosto de 2022;12(9).
 22. Costa RL da, Lamas C da C, Simvoulidis LFN, Espanha CA, Moreira LPM, Bonancim RAB, et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022;64:1-10.
 23. Alqahtani A, Alamer E, Mir M, Alasmari A, Alshahrani MM, Asiri M, et al. Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health.* 19 de febrero de 2022;19(4).

24. Cruz-Durán A, Fernández-Garza NE. Fisiopatología de la COVID-19. *Lux Médica* [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022];16(47). Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/486/4862106006/html/index.html>
25. Bonilla Sepulveda OA. Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas. *Medicentro Electrónica*. 2020;24(3).
26. Alejandro García A, Pavón Romero GF, Carreto Binaghi LE, Bandera Anzaldo J, Alvarado Amador I. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2020;33(s1):5-9.
27. Soto-Cáceres VA. Epidemiología del COVID-19 nivel mundial, nacional y en la región Lambayeque a setiembre 2021. *Rev Exp En Med Hosp Reg Lambayeque*. 29 de diciembre de 2021;7(4):109-17.
28. Alves Cunha AL, Quispe Cornejo AA, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza JM, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. *Cuad Hosp Clínicas*. julio de 2020;61(1):130-43.
29. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de enero de 2021;32(1):20-9.
30. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*. 5 de mayo de 2020;24(3):183-205.
31. COVID-19 ¿Qué es el Coronavirus? | Virus SARS-CoV-2 | PortalClínic [Internet]. *Clínic Barcelona*. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19>
32. Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
33. Vargas Marcos F, Ruiz de Adana M, Marín Rodríguez I, Moreno Grau S. Transmisión del SARS-CoV-2 por gotas respiratorias, objetos contaminados y aerosoles (vía aérea). *Soc Esp Sanid Ambient*. 23 de julio de 2020;48.

34. Salazar D, Uzquiano M, Rivera G, Velasco E. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2. *Acta Nova*. noviembre de 2020;9(5-6):773-92.
35. Barrera-Núñez D, Torres-Ibarra L, León-Maldonado L, Stern D, Barrientos-Gutiérrez T, López-Carrillo L, et al. Revisión rápida de la transmisión del SARS-CoV-2 por contacto con objetos y superficies. *Salud Pública México*. febrero de 2021;63(1):126-35.
36. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Transmisión de SARS-CoV-2 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021 may p. 1-23. (Información Científica-Técnica). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf
37. COVID-19: El riesgo de contagio al tocar superficies es de 1 en 10.000 [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=97894>
38. Saldías Peñafiel F, Peñaloza Tapia A, Farías Nesvadba D, Farcas Oksenberg K, Reyes Sánchez A, Cortés Meza J, et al. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Médica Chile*. octubre de 2020;148(10):1387-97.
39. Manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2 [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/resourcespages/sars-cov-2-clinical-manifestations>
40. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horiz Méd Lima*. abril de 2020;20(2).
41. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19. Organización Panamericana de Salud - Organización Mundial de la Salud; 2020 p. 11.

42. Ortiz Ibarra FJ, Simón Campos JA, Macías Hernández A, Anda Garay JC. COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario. *Med Interna México*. 38(2):288-321.
43. Vásquez-Velásquez C, Fernández-Delgado K, Fano-Sizgorich D, Quispe-Bravo BE, Marquina-Quispe R, Ramírez-Herrera J, et al. Criterios de uso de pruebas diagnósticas para la COVID-19 e implicancias de las variantes del SARS-CoV-2. *Diagnóstico*. 20 de enero de 2022;61(1):5-12.
44. Diagnóstico del Coronavirus SARS-CoV-2 | Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Clínic Barcelona. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19/diagnostico>
45. Brito P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos M, Sequeira E. Manifestaciones Persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. *Soc Esp Med Fam Comunitaria*. 2020;108-49.
46. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C, Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2020;37(2):312-9.
47. Pachay Solorzano J. Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont Solca”, Portoviejo. *Univ Soc*. 2018;10(5).
48. Véliz Castro T, Mendoza Arteaga K, Ponce Clavijo D, Valero Cedeño N. Epidemiología de las infecciones respiratorias y sus factores predisponentes en adultos del cantón Jipijapa. *Dominio Las Cienc*. 2021;7(4):892-914.
49. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 1 de octubre de 2009;33(7):336-45.
50. Guibert Basto L, Tamayo Reus CM, Góngora Wilson T, Palay Justiz Y, Carrión Rosell Y, Guibert Basto L, et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos en pacientes menores de 5 años con neumonía bacteriana. *MEDISAN*. diciembre de 2021;25(6):1361-77.
51. Diagnóstico microbiológico de infecciones del tracto respiratorio. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022].

Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/diagnostico-infecciones-tracto-respiratorio>

52. Zboromyrska Y, Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. enero de 2011;29(1):52-7.
53. Diagnóstico microbiológico de infecciones del tracto urinario. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/diagnostico-infecciones-tracto-urinario>
54. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Rev Espanola Med Leg*. 2020;46(3):127-38.
55. Aguilar Gamboa FR, Aguilar Martinez SL, Cubas Alarcón DM, Coaguila Cusicanqui LÁ, Fernández Valverde DA, Mario Cecilio MM, et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Méd Lima*. julio de 2016;16(3):50-7.
56. Infecciones por *Escherichia coli* - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-escherichia-coli>
57. Betrán A, Lavilla MJ, Cebollada R, Calderón JM, Torres L, Betrán A, et al. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Rev Clínica Med Fam*. 2020;13(3):198-202.
58. Marcos-Carbajal P, Salvatierra G, Yareta J, Pino J, Vásquez N, Diaz P, et al. Caracterización microbiológica y molecular de la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógenas de hospitales públicos peruanos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. enero de 2021;38(1):119-23.

59. Velásquez SD, Torres KC, López CSC, Solano FC, Mantilla MM. ETIOLOGÍA DE INFECCIONES URINARIAS Y PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO Y CARBAPENEMASAS. REBIOL. 26 de noviembre de 2021;41(2):179-86.
60. Naomi-Matsuoka A, Vargas M, Ymaña B, Soza G, Pons MJ. Resistencia a colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogoresistente del período 2015- 2018 en un hospital materno perinatal de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 6 de octubre de 2020;37(4):716-20.
61. Echeverri Toro LM, Cataño Correa JC. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Iatreia. septiembre de 2010;23(3):240-9.
62. Trueba LBS, Pérez LYB, Marcia D, Casares H. Caracterización de aislamientos intrahospitalarios de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital terciario. Rev Cuba Med. :14.
63. Villamil Cajoto I, Eynde Collado AV den, Villacián Vicedo MJ, Martínez Rey C, Rodríguez Otero L, Rodríguez Framil M. Neumonía comunitaria por *Proteus mirabilis*. An Med Interna. marzo de 2006;23(3):146-146.
64. Choappa RC, Mora EL, Soto CM, Arias YA. Bacteriemia por *Enterobacter cancerogenus* en un paciente con trauma pélvico. Rev Chil Infectol [Internet]. 8 de junio de 2022 [citado 24 de noviembre de 2022];39(2). Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1088>
65. Lopardo HA, Predari SC, Vay C. Bacterias de Importancia Clínica. :429.
66. Araoz DJP, Ocampo ABF, Perez ACQ, Terrazas BA, Osinaga KRC. Presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, cepas BLEE y resistencia en Salas del Hospital Solomon Klein, Cochabamba. Rev Cient Cienc Medica. 31 de diciembre de 2020;23(2):129-35.
67. Bodí M, Garnacho J. *Pseudomonas aeruginosa*: tratamiento combinado frente a monoterapia. Med Intensiva. 1 de marzo de 2007;31(2):83-7.
68. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*,

- Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. junio de 2013;31(6):402-9.
69. Corzo-Delgado JE, Gómez-Mateos JM. Stenotrophomonas maltophilia, un patógeno nosocomial de importancia creciente. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de enero de 2006;24(1):1-3.
70. Huertas-Franco V, Lacayo-Pallais MI. Neumonía por Stenotrophomonas maltophilia. Acta Médica Costarric. marzo de 2014;56(1):27-30.
71. Iburguren Pinilla M, Cobos Trigueros N, Soriano A, Martínez JA, Zboromyrska Y, Almela M, et al. Bacteriemias por Burkholderia cepacia: análisis prospectivo de 33 episodios. Rev Esp Quimioter. 2011;24(4):209-12.
72. Pasachova Garzón J, Ramírez Martínez S, Muñoz Molina L, Pasachova Garzón J, Ramírez Martínez S, Muñoz Molina L. Staphylococcus aureus: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. Nova. diciembre de 2019;17(32):25-38.
73. Camarena J, Sanchez R. Infección por Staphylococcus Resistente a Meticilina. Control Calid SEIMC [Internet]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
74. Montúfar Andrade FE, Madrid Muñoz CA, Villa Franco JP, Díaz Correa LM, Vélez Rivera JD, Vega Miranda J, et al. Bacteremia por Staphylococcus coagulasa negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina 2. Infectio. 1 de enero de 2016;20(1):3-8.
75. Hernández RN. Lectura interpretada del antibiograma. Rev Cuba Med Mil. diciembre de 2013;42(4):502-6.
76. Pruebas de sensibilidad o antibiogramas - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/diagn%C3%B3stico-de-laboratorio-de-las-enfermedades-infecciosas/pruebas-de-sensibilidad-o-antibiogramas>

77. Campos LM, González AP. Lectura interpretada del antibiograma. *Asoc Esp Pediatría Aten Primaria*. 2021;1-18.
78. Cercenado E, Saavedra-Lozano J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatría Contin*. 1 de agosto de 2009;7(4):214-7.
79. Picazo JJ. Procedimientos en Microbiología Clínica. *Soc Esp Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :1-54.
80. Romeu B, Salazar P, Navarro A, Lugo D, Hernández U, Rojas N, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias aisladas de ecosistemas dulceacuícolas. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2010;41:1-9.
81. Gracia MTP. La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos. *Univ Cardenal Herrera*. 2021;59.
82. Calvo Torras M de los A. Reflexiones sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos. Implicaciones en salud humana y animal. *An Real Acad Dr Esp*. 2021;6(3):415-23.
83. Lirola L, Ávila Á, Fernández M. La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa. *Arch Med Univ*. :10.
84. Acosta RG, Vargas CM. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Diagnóstico*. 2018;57(2):82-6.
85. Baires Vargués AL. Resistencia antibiótica. *Farmacol Ter En Odontol*.

ANEXO 2

RESOLUCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



UPT
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

RESOLUCION N° 710-2022-UPT/FACSA-D
Tacna, 29 de diciembre del 2022

VISTA:

La solicitud presentada por la estudiante **CONDORI QUISPE, Erika del Pilar** solicitando la inscripción de su Proyecto de Tesis; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución N° 057-2019-UPT-CU de fecha 08 de abril del 2019 se Ratifica en vías de regularización la Resolución N° 038-2018-UPT/FACSA-CF de fecha 26 de noviembre del 2018, que aprobó el Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller, Título Profesional y Título de Segunda Especialidad de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna,

Que, mediante Resolución N° 058-2019-UPT-CU de fecha 08 de abril del 2019, se Ratifica en vías de regularización la Resolución N° 039-2018-UPT/FACSA-CF de fecha 26 de noviembre del 2018, que aprobó el Manual de Normas y Procedimientos de Trabajos de Investigación para la obtención del Grado Académico de Bachiller, Título Profesional y Título de Segunda Especialidad de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna,

Que mediante OFICIO Nro. 00174-2022-UPT-UI-FACSA de fecha 29 de diciembre del 2022, el Coordinador de la Unidad de Investigación de la FACSA, remite el Proyecto **"INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN TACNA, 2020"** así como la conformidad de revisión del jurado dictaminador al **Mag. Víctor Raúl Huamán Cárdenas** y declarándolo APTO para su ejecución,

Que, la estudiante **CONDORI QUISPE, Erika del Pilar**, ha cumplido con los pasos establecidos en el Artículo 11 del Manual de Normas y Procedimientos de Trabajos de Investigación para la obtención del Grado Académico de Bachiller, Título Profesional y Título de Segunda Especialidad de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna, por lo que es procedente la inscripción y autorización de Ejecución del Proyecto de Investigación.

Que, estando a las atribuciones conferidas al señor Decano por el Artículo 51° del Estatuto y Artículo 68° del Reglamento General de la Universidad Privada de Tacna;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- INSCRIBIR Y AUTORIZAR LA EJECUCIÓN del Proyecto de Tesis: **"INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN TACNA, 2020"**. Presentado por la Estudiante **CONDORI QUISPE, Erika del Pilar**, Asesorada por el **LIC. T.M. Orlando Gabriel Paredes Fernández** y el **LIC. T.M. Edwin Antonio Cuaresma Cuadros**.

ARTICULO SEGUNDO.- La Secretaría Académico – Administrativa de la Facultad, adoptará las acciones pertinentes para viabilizar lo dispuesto en el Artículo anterior.

Regístrese, comúíquese y archívese.

Firmado por: MARCO
CARLOS ALEJANDRO
RIVAROLA HIDALGO
Cargo: DECANO DE LA
FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA
SALUD

Fecha/Hora: 05-01-2023
18:23:39

ANEXO 3

PERMISO DE ESSALUD PARA EJECUCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

OJ
NOTA N° -CEI-GRATA-EsSalud-2023

Tacna, 25 de enero del 2023

Dr.
Luis Vasquez Zubieta
Jefe de Departamento de Ayuda Diagnóstica y Tratamiento
Hospital III Daniel Alcides Carrión
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO: "INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN 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 al investigador Erika del Pilar Condori Quispe 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. Miguel Plueda Lovelace
MEDICO INFECTOLOGO
C.O. 6399 INE 12574

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

7897-2023-001

CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR UN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN TACNA

Constancia de Aprobación CIEI- - 2023

Tacna, 25 de enero del 2023

Erika del Pilar Condori Quispe
Investigador Principal
Presente. –

Título del Protocolo: "INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN TACNA, 2020"

Versión y Fecha del Protocolo: v1.0, 2023

Tipo de Estudio: Observacional

Revisión del Comité: 25 de enero del 2023

Decisión del Comité: 25 de enero del 2023

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 20/01/2023. 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: "INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN 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. Formulario de revisión

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 25.01.23 hasta el 25.06.23, 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 hacer 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, 25 de enero de 2023.


Daniel Huada Zardete
Médico INFECTÓLOGO
M.P. 63896 RNE 32576

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

Fecha de informe de evaluación: 25 de enero 2023

Título del Protocolo: "INFECCIÓN BACTERIANA/FÚNGICA EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR COVID-19, DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD EN TACNA, 2020"

Establecimiento: Hospital III Daniel Alcides Carrión

Departamento/Servicio/Área donde se ejecutará el estudio: Patología Clínica

Nombre del Investigador principal: Erika del Pilar Condori Quispe

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

* 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 quién puede contactar por el estudio.			X	

6.8	Tiene una declaración mencionando que la participación es voluntaria.			X	
Observaciones:					
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:					
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		
(X) Observar el estudio			() No aprobar el estudio		
Opinión:					
9	FIRMAS DE REVISORES:				
 					

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