



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Ciencias Biológicas

Escuela Profesional de Microbiología y Parasitología

**Enterobacterias asociadas al SARS-CoV-2 en
pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un
hospital del centro del Perú en el período de mayo
2020 a mayo 2021**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Bióloga Microbióloga
Parasitóloga

AUTOR

Nedja Geovanna SUELDO ORTEGA

ASESORES

Monica Rocio HUAMAN ITURRIZAGA

César Alejandro KONG PARAVICINO (Coasesor)

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Sueldo, N. (2024). *Enterobacterias asociadas al SARS-CoV-2 en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un hospital del centro del Perú en el período de mayo 2020 a mayo 2021*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas, Escuela Profesional de Microbiología y Parasitología]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Nedja Geovanna Sueldo Ortega.
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46627770
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Monica Rocio Huaman Iturrizaga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08138468
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7369-2325
Datos del co-asesor	
Nombres y apellidos	César Alejandro Kong Paravicino
Tipo de documento de identidad	DNI
28275648	28275648
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0002-4900-493X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Ruth Hortensia Garcia De La Guarda
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06041081
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Enrique Walter Mamani Zapana
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	02414092
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Miguel Angel Francisco Talledo Rivera
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25625144

Datos de investigación	
Línea de investigación	A.1.3.1. Salud Pública
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé País: Perú Departamento: Junín Provincia: Huancayo Distrito: El Tambo Avenida: Independencia 296 Latitud: -12.05214 Longitud: -75.22852
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Mayo 2020- Mayo 2021
URL de disciplinas OCDE	Biología celular, Microbiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
(Universidad del Perú, Decana de América)

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ACTA DE SESIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE BIÓLOGA MICROBIÓLOGA
PARASITÓLOGA**

(MODALIDAD: SUSTENTACIÓN PRESENCIAL DE TESIS)


Siendo las 14:12 horas del 7 de febrero del 2024, en el Salón de Grados de la Facultad de Ciencias Biológicas y en presencia del jurado formado por los profesores que suscriben, se dio inicio a la sesión para optar al **Título Profesional de Bióloga Microbióloga Parasitóloga** de **NEDJA GEOVANNA SUELDO ORTEGA**.

Luego de dar lectura y conformidad al expediente N° UNMSM-20230085160, la titulando expuso su tesis: **ENTEROBACTERIAS ASOCIADAS AL SARS-COV-2 EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN UN HOSPITAL DEL CENTRO DEL PERÚ EN EL PERÍODO DE MAYO 2020 A MAYO 2021**, y el Jurado efectuó las preguntas del caso calificando la exposición con la nota 18... calificativo: Aprobado con mención honorosa.....

Finalmente, el expediente será enviado a la Escuela Profesional de Microbiología y Parasitología, y al Consejo de Facultad para que se apruebe otorgar el **Título Profesional de Bióloga Microbióloga Parasitóloga** de **NEDJA GEOVANNA SUELDO ORTEGA** y se eleve lo actuado al Rectorado para conferir el respectivo título conforme a ley.

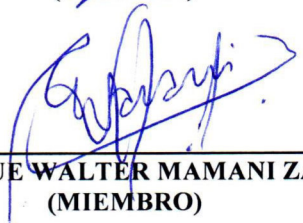
Siendo las 15:40 horas se levantó la sesión.

Ciudad Universitaria, 7 de febrero de 2024.


Dra. RUTH HORTENSIA GARCIA DE LA GUARDA
(PRESIDENTA)


Blga. MONICA ROCIO HUAMAN ITURRIZAGA
(ASESORA)


Mg. MIGUEL ANGEL FRANCISCO TALLEDO RIVERA
(MIEMBRO)


Dr. ENRIQUE WALTER MAMANI ZAPANA
(MIEMBRO)



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo MONICA ROCIO HUAMAN ITURRIZAGA en mi condición de asesor de la Escuela Profesional de Microbiología y Parasitología -Facultad de Ciencias Biológicas; de la tesis cuyo título es "Enterobacterias asociadas al sars-cov-2 en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en un hospital del centro del Perú en el período de mayo 2020 a mayo 2021" presentado por el bachiller Nedja Geovanna Sueldo Ortega para optar el Título Profesional de Biólogo (a) Microbiólogo (a) Parasitólogo (a).

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 9 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor



MONICA ROCIO HUAMAN ITURRIZAGA

DNI: 08138468

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	4
II. MARCO TEÓRICO.....	7
II.1 SARS-CoV-2	7
II.2. COVID- 19 EN EL PERÚ	13
II.3. Enterobacterias.....	14
II.3.1. Géneros de Enterobacterias.....	16
II.3.2 Tratamiento	23
II.3. Resistencia bacteriana	25
II.4. Resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias en tiempos de COVID-19...	28
III. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.....	29
IV. HIPÓTESIS.....	35
V. OBJETIVOS	35
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
VI.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	36
VI.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	36
VI.2.1. Tipo de muestreo	36
VI.2.2. Criterios de selección	37
VI.3. Operacionalización de Variables.....	38
VI.4. Instrumento de Recolección de datos	39
VI.5. Procesamiento de Datos	39
VI.6. Ética.....	39
VII. RESULTADOS.....	40
VIII. DISCUSIÓN.....	61
X. RECOMENDACIONES.....	67
XI. BIBLIOGRAFIA	69
XII. ANEXO.....	84

ABREVIATURAS

BLEE	: Betalactamasa de espectro extendido
CITV	: Comité Internacional de Taxonomía de Virus
COVID-19	: Enfermedad del coronavirus 2019
HCoV	: Coronavirus Humano
IAAS	: Infecciones Asociadas a la Atención de Salud
INS	: Instituto Nacional de Salud
MINSA	: Ministerio de Salud del Perú
MDR	: Resistente a múltiples fármacos
OMS	: Organización Mundial de la Salud
PCR	: Reacción en Cadena de la Polimerasa
PDR	: Resistente a todos los fármacos o panresistente.
RAM	: Resistencia a los antimicrobianos
SARS-CoV-2	: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo-2
XDR	: Extremadamente resistente a los fármacos
UCI	: Unidad de Cuidados Intensivos

I. INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, diciembre, China reporta a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 27 casos de neumonía en el país (OMS, 2020). Estos casos de neumonías con sintomatología variada aumentan e incluso hay víctimas en diferentes países (OMS, 2020). La OMS nombra a esta nueva enfermedad infecciosa como: COVID-19, en abreviación de Enfermedad por Coronavirus 19 y al agente causal denominado SARS-CoV-2, por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (CITV). Hasta finales de febrero 2020, eran alrededor de 51 países los que reportaban casos y víctimas mortales, en aumento, por COVID-19. Por ello, es declarada como pandemia el 11 marzo del 2020 por la OMS. Se reporta el primer caso de COVID-19, el 6 de marzo del 2020 en nuestro país (OMS, 2021).

El espectro clínico en los pacientes al inicio de la pandemia era amplio se presentaron casos asintomáticos, hasta neumonías graves e incluso la muerte (Vargas et al. 2020). Varios estudios, durante las primeras olas de la pandemia, demostraron que los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban neumonías y sepsis, y un único microorganismo no era responsable de este cuadro, agravando el cuadro clínico, haciendo que algunos pacientes ingresaran a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pudiendo después de una larga estancia en UCI recuperarse o fallecer por una coinfección y/o infección secundaria en lugar del coronavirus en sí (Aguilera et al. 2020).

Esta pandemia ha evidenciado las deficiencias en el sector salud en países de todo el mundo. En nuestro país se observó el hacinamiento de pacientes en todos los

hospitales, el uso incorrecto de mascarillas, guantes y alcohol por parte del personal de salud, así como de la población en general. Zavala et al. (2020) en su estudio de medicación pre hospitalaria reporta que el 80 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 habían recibido tratamiento antes de ser admitidos en el hospital y el 33,9 % lo había hecho sin una receta médica, es decir, se había automedicado. Arteaga et al. (2021) relatan que en el hospital objeto de revisión, se atendieron pacientes con enfermedad moderada y grave en áreas de recepción de pacientes y en el área ambulatoria; implementándose camas UCI provisionales para pacientes críticos. Para poder controlar las insuficiencias respiratorias provocadas por esta enfermedad se usaron camas UCI, las cuales permiten un monitoreo estricto de una persona con COVID-19 en estado grave o crítico, quienes necesitan de ventiladores mecánicos y son expuestos a infecciones nosocomiales bacterianas.

Cuando esta pandemia inició, el SARS-CoV-2 era completamente desconocido, los estudios se enfocaron en la curva epidemiológica, en el aislamiento social, el distanciamiento y otras medidas que permitían controlar los contagios y muertes. El aumento de casos, así como la letalidad del virus hicieron que tanto el personal de salud y la población en general utilicen medicamentos antibacterianos, para minimizar síntomas y/o controlar los mismos. Antes de esta pandemia se estimaba que alrededor del 50 % de los tratamientos antibióticos eran inadecuados, y no solo en el área hospitalaria sino dentro de la comunidad (INFAC, 2019) siendo evidente un aumento durante y posterior a esta pandemia.

Este trabajo reporta la presencia de especies enterobacterianas en muestras clínicas de SARS-CoV-2 hospitalizados en el área de UCI del Hospital Ramiro Prialé, evaluando

su sensibilidad y resistencia antimicrobiana. Se espera que pueda aportar al manejo de antibióticos en futuras epidemias o pandemias, con el fin de mitigar el crecimiento de la resistencia antibacteriana.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 SARS-CoV-2

Los primeros coronavirus de procedencia humana se identificaron en 1960 durante la realización de un estudio sobre virus respiratorios realizado en Inglaterra, a partir de la muestra de un muchacho con resfriado, esta fue denominada B814 (Ruiz et al. 2020). Desde esa fecha, los coronavirus son relacionados con el resfriado común, atribuyéndole las infecciones graves que ocurren en la población (10 %) (Ruiz et al. 2020). Además, los coronavirus tienen comportamiento estacional, siendo invierno el de mayor cantidad de infecciones respiratorias (Cañete et al. 2020). Se ha reportado en las neumopatías agudas en personas de edad avanzada, y en la gastroenteritis de lactantes. Desde su descubrimiento hasta la actualidad no se dispone de algún tratamiento (Brooks et al. 2014), salvo las vacunas usadas de manera preventiva.

a. Clasificación taxonómica

La familia Coronaviridae, comúnmente conocida como coronavirus está presente en todas las partes del mundo, suelen causar infecciones respiratorias leves y en menor cantidad se observan casos graves. Los coronavirus zoonótico se presenta de manera ocasional, pero generaron epidemias (Díaz et al. 2020). Epidemia del 2012 por el virus SARS-Coba y la del 2003 por el MERS-Coba. Coronaviridae se divide en dos subfamilias: Coronavirinae y Torovirinae (King et al., 2012). La primera tiene cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. De los géneros anteriormente mencionados, los dos primeros infectan a seres humanos, produciendo enfermedades respiratorias leves (Brooks et al. 2014).

Las especies reconocidas de coronavirus de importancia médica actualmente son siete: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV y SARS-CoV (Santos et al., 2021). A finales del 2019 se actualiza una nueva especie de importancia médica en China que infecta a humanos, el SARS-CoV-2 un beta coronavirus. La figura N°01 resume la actual clasificación taxonómica.

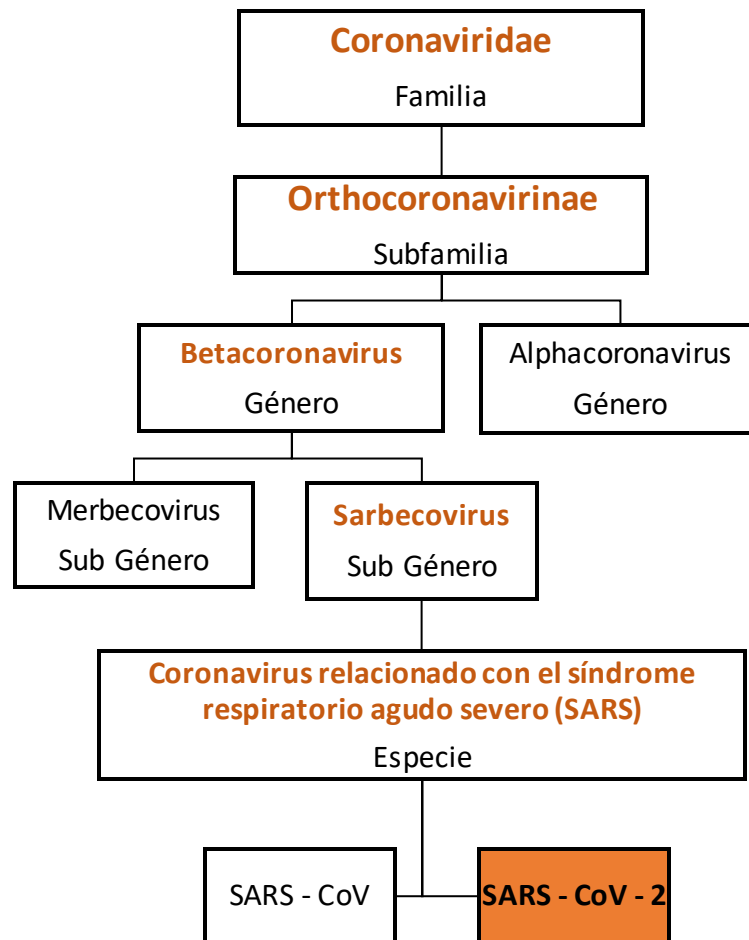


Figura N°01. Taxonomía del SARS-CoV-2. Fuente: International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020. Se ha excluido la nomenclatura no relacionada con SARS- CoV-2.

b. Composición viral

El SARS-CoV-2 al ser un coronavirus presenta espículas que adornan la superficie exterior, asemejándose a una corona que rodea el virión cuando se observan al microscopio electrónico. Como se observa en la figura N°02, el genoma del SARS-CoV-2 tiene cuatro genes que codifican las proteínas estructurales: S, M, N y E (Patrian, 2020). La proteína S, llamada también proteína de envoltura; es una glicoproteína encargada de la unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II humana (ECA2) del hospedero (Santos et al., 2021). La proteína M, llamada proteína de membrana es la que

se encuentra en mayor cantidad sobre la superficie del virión, ayuda a la morfogénesis y ensamblaje viral. El virión en su interior está formado por proteína N, que se une al RNA para formar la nucleocápside, la cual tiene la función de proteger el material genético. Y finalmente la proteína E se encuentra en menor cantidad en comparación con las demás proteínas, además de tener menor tamaño, se sabe que tiene un papel importante en ensamblaje y liberación viral (Pastrian, 2020).

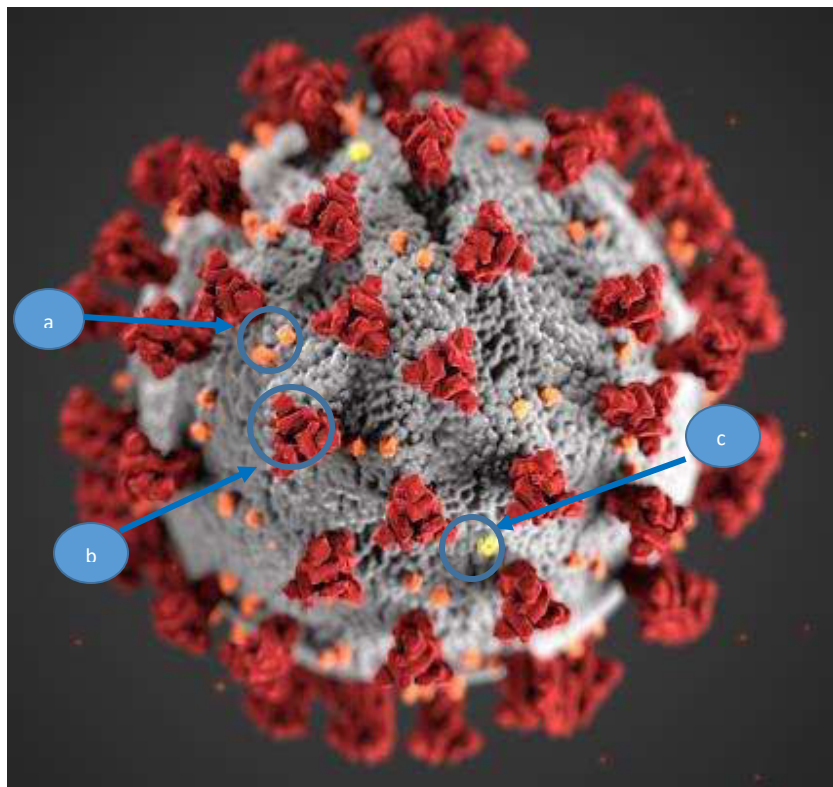


Figura N°02. Morfología del SARS-COV-2. Morfología del SARS-CoV-2: a. Proteína M, b. Proteína S, c. Proteína E. **Fuente: Alissa Eckert, MSMI; Dan Higgins, MAMS.** Creada en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), 2020.

c. Manifestaciones clínicas

El principal medio de transmisión de la enfermedad es por la inhalación de gotas respiratorias, las cuales contienen el virus SARS-CoV-2, estas viajan de una persona infectada a otra (Prompetchara et al. 2020). Los pacientes con

COVID-19 pueden tener una amplia gama de manifestaciones clínicas. Al inicio de la enfermedad, los síntomas usuales como: fiebre, tos seca, fatiga, disnea, malestar general y esputo/secreciones tuvieron una prevalencia general superior al 25 %. Dolor torácico (11,49 %) y diarrea (9,59 %) fueron otros síntomas comunes y con menor prevalencia (Da Rosa et al. 2021; Guo et al. 2020).

Desde el inicio de esta pandemia se evidenció que el SARS-CoV-2 era un virus altamente contagioso y transmisible entre los humanos (Patrian, 2020). Incluso se consideró la transmisión y distribución de estas gotas (Ahmadzadeh et al. 2021). Los primeros días de atención en el hospital por este virus se tuvieron varias limitaciones entre ellos: el aumento del número de casos, datos clínicos incompletos y falta de exámenes complementarios, fue imposible investigar las manifestaciones clínicas de una infección concomitante con otros virus o bacterias (Fernandez et al. 2021).

d. Pruebas de diagnóstico

La FDA (*Food and Drug Administration*) clasificó en pruebas de diagnóstico molecular, de diagnóstico de antígeno y de anticuerpos (FDA, 2022). Estas pruebas son:

- Prueba de la Reacción en Cadena de la Polimerasa

Comúnmente llamada prueba molecular. Se usa la cadena polimerasa (PCR, siglas en inglés) para amplificar el ácido nucleico presente del virus (Sanz, et al. 2020). Los resultados pueden estar listos desde 12

a 24 horas (SuizaLab, 2023), dependiendo del procesamiento del análisis.

- Prueba de antígeno

Es un ensayo de membrana inmunocromatográfica utiliza anticuerpos monoclonales, tienen menor reacción al no haber síntomas lo que las hace menos confiables. Esta prueba detecta alguna de las proteínas del SARS-CoV-2 (SuizaLab, 2023) (Sanz et al. 2020).

- Pruebas de anticuerpos o serológicas

Es una prueba rápida, emplea una muestra de sangre detectando los anticuerpos que una persona ha producido a través de su sistema inmunológico (Sanz et al. 2020).

e. Tratamiento: Uso de antibióticos

Al inicio de la pandemia no se había desarrollado ningún tratamiento antiviral por lo que el desarrollo de alguna vacuna exitosa fue una carrera. Esta ausencia de tratamiento podría haber sido un factor importante que llevó a los médicos a recetar antimicrobianos de amplio espectro con más frecuencia, y diversos estudios confirman la utilización de antibióticos en pacientes con COVID-19 (Gonzalez, 2021). Se ha observado que hasta el 84 % de los pacientes con COVID-19 que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos utilizan algún tipo de antibiótico (Fernandez et al. 2021, Cox et al. 2020). Debido a que los pacientes se mantienen con ventilación mecánica

invasiva durante mucho tiempo, esto aumenta las posibilidades de infecciones adquiridas en el hospital (Cox et al. 2020).

Esta pandemia nos hizo reflexionar sobre la prioridad de evaluar los enfoques de administración de antimicrobianos durante cualquier enfermedad, en especial las enfermedades de tratamiento desconocido.

II.2. COVID- 19 EN EL PERÚ

Según la data COVID-19 *online* de EsSALUD (2022) en el Perú hasta el 31 de mayo del 2021 se reportaron alrededor de 1 961 087 casos confirmados, 11375 hospitalizados y 185 576 personas fallecidas por la enfermedad. En el departamento de Junín, a la misma fecha se reportaron 73 337 casos confirmados, 655 hospitalizados y 6 185 personas fallecidas, como se observa en el Figura N°03.

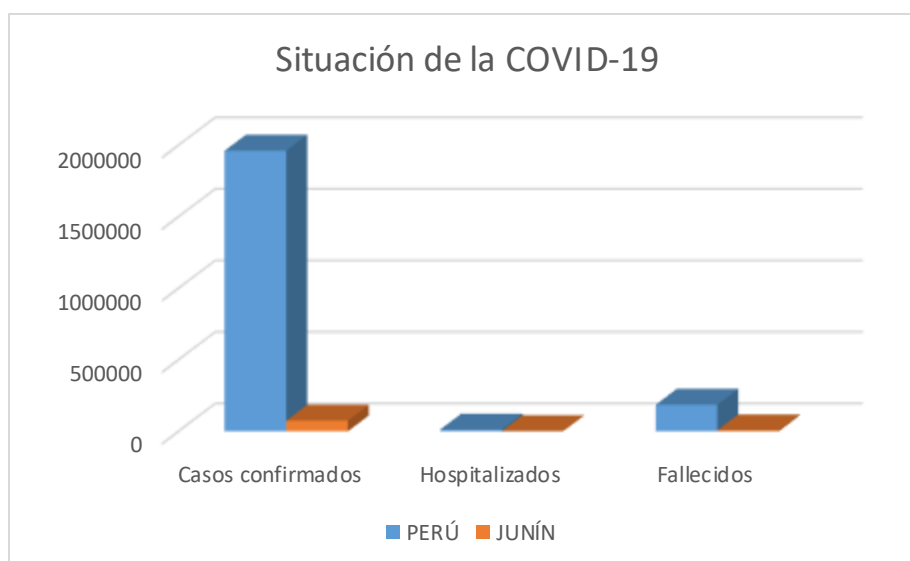


Figura N°03. Situación de COVID-19 2020-2021. Datos acumulados desde marzo 2020 al 31 de mayo del 2021. Fuente: Minsa y UIAD de EsSalud. Elaboración propia

Esta pandemia ha evidenciado las deficiencias en el sector salud de países en todo el mundo. En nuestro país; se observó el hacinamiento de pacientes en todos los hospitales, la automedicación de población y el uso incorrecto de las mascarillas, guantes, etc., de parte del personal médico, además de la población en general.

II.3. Enterobacterias

Las enterobacterias son un grupo numeroso y heterogéneo de bacilos gram negativos, a menudo fermentadores de glucosa, productores de gas, catalasa positivos, oxidasa negativos (excepto el género *Plesiomonas*), reducen nitratos a nitritos, su hábitat natural son los intestinos de humanos y animales (Brooks et al. 2014) (Carroll et al., 2016).

La taxonomía de las Enterobacteriaceae es compleja. Ha sufrido cambios morfogénicos significativos, particularmente durante las últimas dos décadas (2000 a 2020). Carroll et al. (2016) se han definido 63 géneros; y los géneros clave clínicamente importante en humanos se muestran en la Tabla N° 01.

Tabla N° 01 Géneros de Enterobacterias patógenas en humanos.

Enterobacterias patógenas en humanos
<i>Escherichia</i>
<i>Klebsiella</i>
<i>Enterobacter</i>
<i>Serratia</i>
<i>Shigella</i>
<i>Citrobacter</i>
<i>Salmonella</i>
<i>Proteus</i>
<i>Yersinia</i>

La CDC nombra a los géneros de la familia Enterobacteriaceae como patógenos importantes para las tres categorías de IAAS (Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria): CLABSI (*Central Line-associated Bloodstream Infection*), CAUTI (*Catheter-associated Urinary Tract Infections*) y SSI (*Surgical Site Infection*) (CDC, 2021). Teóricamente se describirán los géneros encontrados en la base de datos.

II.3.1. Géneros de Enterobacterias

A. *Escherichia*

Es un anaerobio facultativo, no esporulado, fermentador de lactosa con producción de ácidos y gas. Resistente a altas temperaturas, y gran colonizador del intestino grueso de vertebrados. En este grupo la especie representativa, mejor estudiada y caracterizada es *E. coli* (Yu et al. 2021).

- *Escherichia coli*

Es anaerobio facultativo, no formador de esporas, móvil debido a la presencia de flagelos peritricos. Es colonizador del tracto gastrointestinal en humanos y animales. Algunas especies son comensales inofensivos del tracto intestinal y otras son principales patógenos de humanos (Rivas et al, 2015). Sus características bioquímicas incluyen producción de indol, positivo a la prueba de rojo de metilo, no fermentación de citrato, catalasa positiva, ureasa y oxidasa negativa. Además de su capacidad para fermentar lactosa.

B. *Klebsiella*

Se ha descrito como anaerobio facultativo, inmóvil y con cápsula de polisacárido. Bioquímicamente, son catalasa positiva y oxidasa negativa, positivo para lisina descarboxilasa (LDC) y negativo para ornitina descarboxilasa (ODC), positivas a la prueba de Voges-Proskauer, son fermentadores de lactosa y fijadores de nitrógeno. *Klebsiella* comprende actualmente una amplia diversidad de especies: *K. pneumoniae*, *K. indica*, *K. terrigena*, *K. spallanzanii*, *K. huaxiensis*,

K. oxytoca, *K. grimontii*, *K. pasteurii* y *K. michiganensis*.

Describiremos las especies encontradas en este estudio: *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* (Dong et al. 2022).

- *Klebsiella pneumoniae*

Es un patógeno oportunista, causa la mayoría de infecciones intrahospitalarias en el tracto urinario y neumonías, afectando preferentemente, a las personas de edad avanzada o con alguna patología (Echeverri et al. 2010). Producen enzimas que degradan antibióticos, estas enzimas llamadas betalactamasas, que inactivan la acción terapéutica del grupo antimicrobiano denominado betalactámicos, una de las familias de antimicrobianos más utilizado en el ámbito hospitalario (Cabezas, 2016). Cada día se actualiza la presencia de nuevas enzimas resistentes en enterobacterias. Algunas han anulado la acción de los muchos antimicrobianos (Echeverri et al. 2010), lo que hizo que se generen nuevos betalactámicos (como las cefalosporinas de cuarta y quinta generación).

- *Klebsiella oxytoca*

Durante medio siglo el género *Klebsiella* fue reconocido como causa de enterocolitis aguda. En la década de 1980, investigadores japoneses identificaron una citotoxina única producida por cepas de *Klebsiella oxytoca*, las cuales causaban enterocolitis hemorrágica (Rosete et al., 2019).

Bioquímicamente esta especie produce indol y ureasa, es fermentadora de lactosa y L-sorbose, no asimila histamina y crece a una temperatura de 10 °C. *Klebsiella oxytoca* habita en el intestino del humano considerándose un microorganismo comensal en adultos, se ha detectado de 8 a 10 % en intestinos de humanos saludables (Rosete et al., 2019), pero puede causar infecciones nosocomiales en recién nacidos o personas con el sistema inmunológico vulnerable (Liébana et al. 2023).

C. *Enterobacter*

En las últimas décadas el género *Enterobacter* ha adquirido importancia clínica y ha emergido como patógeno común en las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), principalmente en las bacteriemias en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y siendo la tercera causa principal de infecciones nosocomiales del tracto respiratorio (Pai et al. 2004).

- *Enterobacter aerogenes*

Un estudio de filogenética bacteriana comparativa basada en la secuencia del genoma completo de *Enterobacter aerogenes*, demostró estar más estrechamente relacionado con *K. pneumoniae* que con alguna de las especies del género *Enterobacter*. Por lo tanto, *Enterobacter aerogenes* pasó a llamarse *Klebsiella aerogenes* (Wesevich et al. 2019). Este trabajo evalúa los datos brindados por el sistema VITEK, al no realizarse la actualización en el sistema

operativo, y brindar resultados como *Enterobacter aerogenes*, no se considerará el cambio de género en este trabajo.

Enterobacter aerogenes es naturalmente resistente a antibióticos betalactámicos como la ampicilina, amoxicilina y las cefalosporinas de primera generación; por lo tanto, el tratamiento de elección generalmente incluye gentamicina, tobramicina, amikacina o ciprofloxacina (González et al. 2006). El tratamiento de las infecciones por *E. aerogenes* se ve obstaculizado por la resistencia a los antibióticos.

- *Enterobacter cloacae*

E. cloacae se habita aguas residuales, suelo, entornos hospitalarios, piel, tracto intestinal de humanos y carne de algunos animales. Es bacilo gram negativo, oxidasa negativa y catalasa positiva. Actualmente esta especie representa alrededor del 5 % de las infecciones adquiridas en el hospital, el mismo porcentaje se ha encontrado en neumonías nosocomiales, 4 % en las infecciones del tracto urinario hospitalario. Expresa mayor resistencia a betalactamasas y carbapenemasas (Mezzatesta et al. 2012).

- Complejo *Enterobacter cloacae*

El complejo *E. cloacae* está abarca seis especies extrínsecamente relacionadas a nivel genético, que no suelen diferenciarse fácilmente por métodos bioquímicos: *Enterobacter cloacae*, *E. asburiae*, *E.*

hormaechei, *E. kobei*, *E. ludwigii* y *E. nimipressuralis* (Cadena, 2016).

Las cepas del complejo *Enterobacter cloacae* que no han adquirido ningún determinante de resistencia son naturalmente resistentes a aminopenicilinas (ampicilina) y cefalosporinas de primera generación (cefalotina) (Pai et al. 2004; Silva, 2018). Esta especie es considerada un patógeno oportunista en la gran mayoría de infecciones nosocomiales. Este complejo se ha asociado a brotes hospitalarios, de mayor repercusión en las unidades de cuidado intensivo (Cadena, 2016). Debido a la gran resistencia que presenta y adquiere fácilmente otras el tratamiento terapéutico para estos microorganismos son los carbapenémicos (Cadena, 2016).

D. *Serratia*

Son bacilos gram negativos, anaerobios facultativos, oxidasa negativa, quimioorganotróficos, presentan metabolismos respiratorios y fermentativos, y de modo característico produce un pigmento rojo a temperatura ambiente (Grimont et al., 2006). Se aíslan de diversos ambientes: agua, suelo y aire. Son patógenos de plantas, invertebrados y vertebrados (Pérez et al., 2017). *Serratia marcescens* es la especie más estudiada y representativa. *Serratia* es causante del 2 % de las infecciones nosocomiales (Cervantes et al, 2014).

- *Serratia marcescens*

Serratia marcescens es considerado un microorganismo oportunista. Causa infecciones en vías urinarias, neumonías, y septicemias, el ámbito hospitalario (Di Venanzio, 2014). Se han encontrado gotitas de *S. marcescens* creciendo en catéteres y en soluciones supuestamente estériles, siendo responsable de más del 90 % de las infecciones nosocomiales (Cervantes et al, 2014).

La mayoría de las cepas de esta especie presentan infecciones agudas de difícil tratamiento debido a la resistencia a antibióticos. resistencia a antibióticos betalactámicos, aminoglicósidos y fluoroquinolonas (Di Venanzio, 2014). *Serratia marcescens* presenta en su cromosoma genes aac (6)-Ic, lo que hace que presente leve resistencia a tobramicina (Navarro et al. 2010).

E. *Proteus*

Son bacilos gramnegativos, no esporulados, móviles, oxidasa negativos, catalasa positivos y anaerobios facultativos. Todas las cepas del género *Proteus* forman ácido a partir de glucosa y la mayoría también forma pequeñas cantidades de gas. El género *Proteus* tiene cuatro especies: *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri* y *P. myxofaciens*. La especie más frecuente es *P. mirabilis* (Cantón et al. 2006).

- *Proteus mirabilis*

Causa con frecuencia infecciones del tracto urinario y en pacientes hospitalarios se asocian a diversas formas de instrumentación o manipulación urológica. Las infecciones del tracto urinario por *Proteus* tienden a ser más graves que las causadas por *E. coli* y otros coliformes, aunque generalmente se limitan a la vejiga (Kushwaha et al., 2014).

Proteus mirabilis presenta resistencia natural a las tetraciclinas; también presenta resistencia a la colistina debido a un lipopolisacárido que reduce la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco (Pérez et al. 2013). Un estudio evaluó la resistencia a antibióticos en esta especie, concluyen que 28 % tienen resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación, con menor porcentaje (18 %) resultaron resistentes a alguna de las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima) (Rodríguez et al., 2005).

La resistencia a antibióticos existe de manera natural, es una característica que puede presentar cualquier especie bacteriana. Esta resistencia representa una evolución que da como resultado mutaciones o la adquisición de genes de resistencia de otras especies bacterianas. Estos últimos contribuyen a que un microorganismo se desarrolle en presencia de un antibiótico a dosis terapéuticas, limitando la acción del antibiótico.

La resistencia natural también se observa en enterobacterias.

II.3.2 Tratamiento

Los antimicrobianos son moléculas naturales, sintéticas o semisintéticas, capaces de producir la muerte o detener del crecimiento de bacterias, virus u hongos (Treviño, 2022). Los antibióticos constituyen un grupo diverso de sustancias con diferente acción farmacocinético (absorción, distribución y eliminación del antibiótico) y farmacodinámico (efecto del antibiótico) que actúa de forma específica sobre alguna estructura o función del microorganismo (Cruz, 2018).

Los antimicrobianos ejercen su acción en algunas estructuras o funciones bacterianas. Pueden inhibir la síntesis de la pared bacteriana, destruyendo la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos (Calvo, 2009). Algunas bacterias evaden las acciones antes mencionadas debido a la modificación una enzimática o la inactivación de agentes antimicrobianos incluso algunos eliminan completamente la unión del sitio blanco (Bisso, 2018). Para eliminar esta resistencia se fabrican antimicrobianos que tienen función de proteger los compuestos de enzimas hidrolíticas bacterianas, como los inhibidores de betalactamasas (Calvo, 2009).

La tabla N°02 describe los principales antimicrobianos de interés clínico divididos por su mecanismo de acción antimicrobiana.

Tabla N°02. Antimicrobianos divididos por su mecanismo de acción

MECANISMO	GRUPO ANTIMICROBIANO		REPRESENTANTES
Inhibición de la síntesis de la pared celular	betalactámicos	Penicilinas	Comunes: Penicilina G, Penicilina V
			Penicilinasas: Nafcilina
			Aminopenicilinas: Ampicilina, Amoxicilina
			Carboxipenicilinas: Ticarcilina, Carbenicilina
			Ureidopenicilinas: Piperacilina
		Cefalosporinas	-1era Generación: Cefalotina, cefadroxil, cefalexina, cefazolina y cefradin
			-2da Generación: cefoxitina, cefaclor, cefamandol, ceferonicid, cefotiam
-3era Generación: cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.			
-4ta Generación: cefepima y cefpirona			
Carbapenémicos	-5ta Generación: ceftarolina		
	meropenem, ertapenem, imipenem, doripenem		
Glucopéptidos		Vancomicina, teicoplanina	
Despolarización de la membrana celular	Lipopéptidos		Daptomicina
Inhibición de la síntesis proteica	Unión a la subunidad ribosomal 30S	Aminoglucósidos	Gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina
		Tetraciclinas	Tetraciclina, doxiciclina, minociclina
	Unión a la subunidad ribosomal 50S	Cloranfenicol	
		Lincosamidas	Clindamicina, lincomicina
		Macrólidos	Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina
	Oxazolidinonas		Linezolid
	Estreptograminas		Quinupristina-Dalfopristina
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Quinolonas:		1.a: ácido nalidíxico, ac. pipemídico 2.a:norfloxacin o, ofloxacin o, ciprofloxacino, perfloxacino. 3.a:mefloxacina y levofloxacino.. 4.a.: moxifloxacino, trovafloxacino
Inhibición de las vías metabólicas	Sulfonamidas		-Acción rápida: sulfisoxazol, sulfatiazol, sulfapiridina. -Acción intermedia: sulfametoxazol, sulfadiazina. -Acción prolongada: sulfadoxina, sulfamidetoxina.
	Trimetoprima		
Inhibidores de β -lactamasas	Ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam		

Fuente: Adaptado de Mecanismos de acción de los antimicrobianos (Calvo, 2009). Complementos de *An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria* (Reygaert WC.,2018), *Un mundo libre del miedo a las infecciones intratables* (Quizhpe et al., 2014), *Diagnóstico clínico y tratamiento 2021* (Gruenberg et al. 2021).

II.3. Resistencia bacteriana

Pérez Gracia, Maria (2022) define a la resistencia bacteriana como la capacidad de una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie. Menciona que las “sobrevivientes” son capaces de multiplicarse y se diseminarse, debido a la falta de competencia por parte de otras cepas sensibles al mismo fármaco.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud global, el uso indiscriminado de antibióticos ha favorecido el incremento de cepas resistentes (Calvo, 2009). Shynu et al. (2022) proyecta que las muertes globales causadas directamente por patógenos resistentes a los antimicrobianos alcancen los 10 millones por año para 2050, como se observa en la Figura N°04.

La resistencia bacteriana no solo incrementa estadísticas de morbilidad, mortalidad y gastos hospitalarios en el mundo, sino que amenaza con colapsar los sistemas médicos modernos (Quizhpe, 2014).

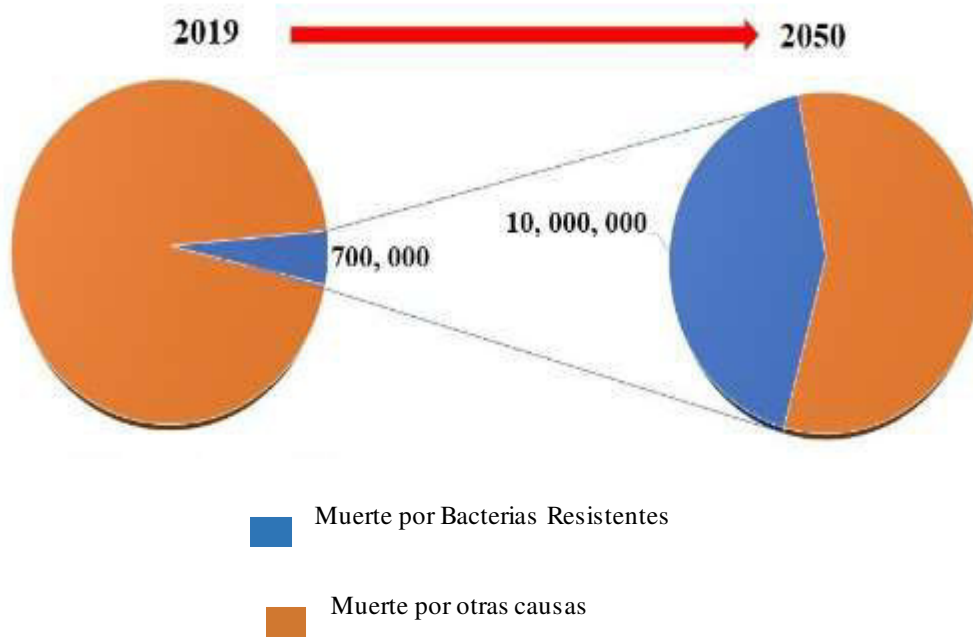


Figura N°04. Proyección de muertes por bacterias resistentes. Número de muertes mundial provocadas por la Resistencia a los antimicrobianos en 2019 y el número esperado de muertes en el mundo debido a enfermedades infecciosas resistentes a los antimicrobianos en 2050 (Shinu et al. 2022). **Fuente:** *Progress Report: Antimicrobial Drug Discovery in the Resistance Era, 2022.*

La OMS (2017) publica su primera lista de patógenos resistentes a los antibióticos como prioritarios y se incluyen a 12 principales bacterias. Estas son las más peligrosas para la salud humana, se han recopilado en la Tabla N°03.

Tabla N° 03. Principales bacterias resistentes a los antibióticos según la OMS.

PRIORIDAD 1: CRÍTICA
– <i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a los carbapenémicos.
– <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a los carbapenémicos.
– Enterobacteriaceas, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE.
PRIORIDAD 2: ELEVADA
– <i>Enterococcus faecium</i> , resistente a la vancomicina.
– <i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
– <i>Helicobacter pylori</i> , resistente a la claritromicina.
– <i>Campylobacter spp.</i> , resistente a las fluoroquinolonas.
– <i>Salmonella spp.</i> , resistentes a las fluoroquinolonas.
– <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas.
PRIORIDAD 3: MEDIA
– <i>Streptococcus pneumoniae</i> , resistente a la penicilina.
– <i>Haemophilus influenzae</i> , resistente a la ampicilina.
– <i>Shigella spp.</i> , resistente a las fluoroquinolonas.

Sacado: OMS, 2017. Sitio de revisión; <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Un microorganismo se categoriza como sensible cuando es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano y tiene una alta probabilidad de éxito terapéutico (Cantón, 2010). Se considera como intermedio cuando es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano asociado a un efecto terapéutico incierto (Cantón, 2010). Y resistente cuando es no inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano dando una alta probabilidad de fracaso terapéutico (Cantón, 2010).

II.4. Resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias en tiempos de COVID-19

Al inicio de la pandemia, la mayoría de países siguieron las recomendaciones de las principales organizaciones de salud. El espectro del COVID-19 en adultos era variado desde una infección asintomática hasta síntomas graves como neumonías con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluso disfunción multiorgánica (Llover et al., 2021).

El informe de la CDC (2022), concluye que hay infección resistente a los antimicrobianos, e incluso esta empeorado. Estas infecciones resistentes comenzaron en el hospital y las muertes tuvieron un aumento del 15 % durante el primer año de la pandemia. Por ejemplo: Chen et al. (2020) reporta que el 71 % de su muestra de pacientes COVID-19 fue administrado con antibióticos siendo el porcentaje de coinfecciones bacterias solo 2.02 %. Goncalves et al. (2021) reporta que el porcentaje de pacientes con COVID-19 fue 61 % siendo el porcentaje de coinfección bacteriana de 19.01 %. Morena et al. (2020) reporta 76 %, de pacientes COVID-19 siendo la coinfección bacteriana del 27,45 %. Evidenciando una innecesaria administración de antibióticos.

Fueron prescritos de manera empírica ciertos antibióticos, como: ceftriaxona, azitromicina, vancomicina, quinolonas, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam (Pérez et al. 2021). A nivel intrahospitalario, se ha utilizado también ciertos antibióticos, pero no se han reportado resultados esperados.

Goncalves et al. (2021) reportaron una cantidad mayor de mortandad en pacientes que recibieron antibióticos comparados con los que no lo recibieron (30 % vs 5 %, $p < 0.001$), demostrando la inutilidad de recetar antibióticos al inicio de la hospitalización de manera empírica, lo que supone el excesivo y mal uso de diferentes antibióticos.

III. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Se ha evidenciado infecciones bacterianas secundarias asociadas a los virus respiratorios, en pandemias; por ejemplo: en la pandemia de influenza española (1918-1919) se ha descrito muertes no solo por el virus en sí, sino por neumonías bacterianas secundarias asociados a *Streptococcus pneumoniae*, y sepsis por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus áureas* (Morris et al. 2017). En 1968 la gripe de Hong Kong causó alrededor de 1 millón de muertes. En 2002 surge el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), reportándose infecciones bacterianas secundarias causadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli* (Wilder et al. 2004).

Memish et al. (2020) reportó coinfecciones del virus MERS-CoV, con infecciones nosocomiales bacterianas en pacientes en las UCI. En 2009, la gripe A (H1N1) causó alrededor de 284 000 personas fallecidas. Identificándose en las personas que ingresaron a UCI un 4 % de infecciones bacterianas secundarias; con mayor frecuencia *S. pneumoniae*, *S. áureas*, estreptococos del grupo A y bacilos gramnegativos (Wiramus et al., 2013).

Son varios los estudios, en distintos países, que mostraron que las infecciones secundarias aumentaron significativamente la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, disminuyendo la supervivencia de los pacientes cuando fueron ingresados en las UCI, además de evaluar el uso de antibióticos y la resistencia a los mismos.

- Fattorini et al. (2020) evaluó las coinfecciones bacterianas reportadas en la pandemia de COVID-19, reportando que el 88,3 % de los infectados por COVID 19 recibieron tratamiento con antibióticos de amplio espectro, incluidas cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos de tercera generación. Concluyen que las tasas de coinfección bacteriana aumentan en los pacientes ingresados en UCI y que las superinfecciones por bacterias resistentes a los antibióticos ocurren en el 1,3 % de los pacientes ingresados en UCI y 0 % en pacientes que no son ingresados en UCI.
- Gysin et al. (2021) reporta el aislamiento de bacterias gram negativas en pacientes UCI con COVID-19, teniendo dos grupos definidos: *Pseudomonas aeruginosa* (46 %) y *Enterobacterales* (36 %). Las enterobacterias mostraron una alta resistencia a la amoxicilina/ ac. clavulánico (72,0 %), resistencia a Piperacilina-Tazobactam (32,0 %), Ceftriaxona (32,0 %) y Ceftazidima (36,0 %). Resistencia media para cefepima (8,0 %), y baja o nula resistencia a Cefepima, Trimetoprima/ Sulfametoxazol, Meropenem y aminoglucósidos en comparación con los antibióticos antes mencionados. El estudio concluye, en el aumento de la resistencia a los antibióticos de primera línea la cual desempeña un papel

clave en la enfermedad a pesar del tratamiento empírico que pueda llevar, y esto contribuye en las tasas de morbilidad y letalidad de los pacientes que, además del tratamiento con COVID-19, es probable que reciban antibióticos de segunda línea o antibióticos de último recurso para controlar una infección bacteriana.

- Pintado et al. (2022) describen infecciones por Enterobacterales productoras de carbapenemasas, reportando que los factores predisponentes como el uso de antimicrobianos, la ventilación mecánica o el ingreso en la UCI fueron más frecuentes en los pacientes con COVID-19. El tracto urinario fue la fuente de infección más frecuente (47,9 %), seguida de neumonía (23,3 %) y traqueobronquitis (6,82 %). Siendo los microorganismos más frecuentes: *K. pneumoniae* (80,8 %), *S. marcescens* (11 %) y *E. cloacae* (4,1 %). Los aislados fueron resistentes a piperacilina-tazobactam (100%), cefepima (93,2 %), ceftazidima (93,2 %), ertapenem (97,3%) e imipenem (75,3 %), mientras que la tasa de resistencia a ceftazidima-avibactam (0 %), tigeciclina (11,9 %) y amikacina (18,3 %), fue significativamente menor. Alrededor de la mitad de los aislados productores de VIM fueron sensibles a aztreonam (50 %) y ciprofloxacino (53,8 %), concluyendo que los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de infecciones por enterobacterales productoras de carbapenemasas altamente resistentes, que suelen aparecer en pacientes críticos; es decir en UCI.

- Abubakar et al. (2023) realizaron una búsqueda en las bases de datos *PubMed*, *Science Direct* y *Google Scholar* identificando 30 estudios elegibles. Los resultados de estos indicaron cambios en la tasa de bacterias multirresistentes, estos cambios variaron entre los estudios. La mayoría de los estudios (54,5 %) informaron un aumento en la infección/ colonización por MRSA durante la pandemia, el aumento varió de 4,6-170,6 %. Una disminución del 2,4-58,2 % de BLEE en *E. coli* y una reducción del 1,8-13,3 % de BLEE en *Klebsiella pneumoniae* se observó durante la pandemia. Hubo una disminución de *E. coli* resistente a carbapenemos y un aumento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemos durante la pandemia de COVID-19, concluyendo en un aumento en la tasa de bacterias grampositivas y gramnegativas multirresistentes durante la pandemia de COVID-19. Y una disminución en la tasa de enterobacterias productoras de BLEE.

En nuestro país, la preocupación por la pandemia y el aumento del uso de antimicrobianos se ha visto reflejado en los siguientes trabajos, revisiones y exposiciones que asemejan nuestra investigación.

- Moyano et al. (2022), hace un resumen de los antibióticos usados en pandemia, así como los hospitales que han hecho uso de los mismos. Describiendo la prescripción médica de antiparasitarios y antibióticos, se ha realizado de manera empírica y con poca o nula evidencia científica. Los autores concluyen que el desmesurado uso de antimicrobianos

reagudizará la resistencia bacteriana a nivel hospitalario y dentro de la comunidad.

- Pérez et al. (2021), describe a la resistencia antimicrobiana (RAM) como una pandemia de lenta evolución e incluso precede a la pandemia de COVID-19 y continuará cuando la de COVID-19 termine. Este estudio refuta el contenido del documento técnico *Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú*, pues según la etiología del paciente con COVID-19 se prescriben antimicrobianos en más de 70 % de pacientes hospitalizados sospechosos o con diagnóstico confirmado de esta enfermedad.
- Copaja C. et al. (2021) estudió 124 pacientes críticos hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Tacna. El 82,26 % eran varones, con una edad media de 54,47 años. Se aislaron bacterias, el 80 % se clasificaron como microorganismos extremadamente resistentes (XDR), se aisló *Escherichia coli* (6,9 %). El 12% de aislamientos bacterianos fueron clasificados como microorganismos multidrogorresistentes (MDR), concluyendo una elevada proporción de microorganismos multidrogorresistentes y una gran cantidad de antibióticos administrados desde el inicio de la enfermedad.
- Béjar (2022), evaluó la resistencia antibiótica en pacientes hospitalizados con COVID-19 en áreas críticas del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco durante el 2021, encontró el predominio del género masculino,

con edad promedio de 57 años. *K. pneumoniae* es el patógeno aislado más frecuente (20.48 %), 98 % de los aislamientos es resistente a la ceftriaxona, el 100 % resistentes a ampicilina/ sulbactam, y 94 % a piperacilina/ tazobactam. El Complejo *E. cloacae* y *E. aerogenes* presentan 100 % de resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación. *E. coli* presenta resistencia elevada a cefalosporinas (84 - 96 %). Los autores concluyen que la cantidad de patógenos aislados fue mayor en el servicio de UCI.

- Bazan et al. (2022), realizaron un análisis de 41 estudios sobre pacientes hospitalizados con COVID-19 e infecciones bacterianas. Los resultados fueron variables, siendo sujetos de la bacteria encontrada y del país de procedencia. Los principales grupos de antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fue a las penicilinas; cefalosporinas de 2da generación y 3ra generación; carbapenémicos; quinolonas y macrólidos.

IV. HIPÓTESIS

No requiere de hipótesis, debido a que la investigación por ser de carácter descriptivo, no trabaja con relaciones de causa y efecto.

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las especies de enterobacterias aisladas de pacientes infectados con SARS-CoV-2 de la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital del centro del Perú en el período mayo 2020 a mayo del 2021.

Objetivos Específicos:

- 1) Describir las enterobacterias aisladas de pacientes con SARS-CoV-2 según la edad.
- 2) Describir las enterobacterias aisladas de pacientes con SARS-CoV-2 según el sexo.
- 3) Establecer el perfil de sensibilidad/ resistencia de las enterobacterias aisladas de los pacientes con SARS-COV-2.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio de tipo:

- Observacional: No hubo intervención ni manipulación de las variables.
- Cohorte transversal: Las variables se midieron en el período de tiempo de 2020-2021.
- Retrospectivo: se analizaron los datos de pacientes hospitalizados de mayo 2020 a mayo 2021.

VI.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

A. Población de estudio:

Constituida por las enterobacterias aisladas de los pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé- EsSalud entre mayo del 2020 a mayo del 2021.

B. Muestra:

Todas las enterobacterias aisladas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que cumplan con los criterios de selección.

VI.2.1. Tipo de muestreo

Por conveniencia: Se seleccionaron aquellos casos disponibles que cumplieron con el criterio de inclusión.

VI.2.2. Criterios de selección

VI.2.2.1. Criterio de inclusión

1. Enterobacterias aisladas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos, mayores de 18 años, de sexo masculino o femenino.
2. Enterobacterias aisladas a partir de muestras de sangre, secreciones traqueales y secreciones bronquiales de los pacientes antes señalados.

VI.2.2.2. Criterio de exclusión

- Bacterias aisladas de una familia diferente a enterobacteriáceas.
- Enterobacterias aisladas de muestras diferentes a sangre, secreciones traqueales y secreciones bronquiales.

VI.3. Operacionalización de Variables

Tabla N° 04. Operacionalización de variables

VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Discreta	Número de años cumplidos hasta antes del ingreso a UCI.	No aplicable	Cuantitativa
Sexo	Nominal	Sexo biológico	1 =Femenino	Cualitativa
			2 =Masculino	
Identificación de especies bacterianas	Nominal	Microorganismo identificado del Laboratorio de Microbiología.	1) <i>Escherichia coli</i> 2) <i>Klebsiella pneumoniae</i> 3) <i>Klebsiella oxytoca</i> 4) <i>Enterobacter aerogenes</i> 5) <i>Enterobacter cloacae</i> 6) Complejo <i>Enterobacter cloacae</i> 7) <i>Serratia marcescens</i> 8) <i>Proteus mirabilis</i>	Cualitativa
Perfil de resistencia antimicrobiana	Nominal	Determinación de la sensibilidad y de la resistencia antimicrobiana brindada por el sistema automático VITEK 2 Compact (BioMérieux. Mercyl'Etoile, Francia) del Laboratorio de Microbiología teniendo como base a los estándares actuales del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI 2020).	S. Sensible I. Intermedio R. Resistente	Cualitativa

VI.4. Instrumento de Recolección de datos

Se empleó la base de datos del sistema automático VITEK 2 Compact, correspondiente a los resultados microbiológicos provenientes de muestras de pacientes con SARS- CoV-2 de UCI atendidos en el Hospital Ramiro Prialé Prialé entre mayo del 2020 a mayo del 2021. Información obtenida del responsable del Laboratorio de Microbiología del mismo hospital, en formato Microsoft® Excel.

VI.5. Procesamiento de Datos

Todos los análisis estadísticos se procesaron utilizando los programas IBM® SPSS Statistics versión 28 (prueba) y Microsoft® Office Excel 2016. El análisis descriptivo de las variables planteadas se realizará a través de las frecuencias y porcentajes hallados, y se organizarán en tablas informativas y gráficas visuales de acuerdo a las variables evaluadas.

VI.6. Ética

El trabajo fue aprobado por la oficina de Docencia y el Comité de ética. (ver Anexo). Dicha data está codificada, es decir solo incluye las variables detalladas en el apartado 5.3. Dicha data no recolecta datos personales, garantizándose la confidencialidad de cada uno de los pacientes.

VII. RESULTADOS

Se recopiló la información relevante para nuestro estudio, pertenecientes al grupo de inclusión, 119 muestras biológicas de la Unidad de Cuidados Intensivos provenientes del Laboratorio de Microbiología, desde mayo de 2020 hasta mayo 2021.

Según el tipo de muestras, como se observa en la Tabla N°05, el mayor número de microorganismos se recuperó de las secreciones traqueales (90.76 %), seguido de hemocultivos (7.56 %) y menor proporción de las secreciones bronquiales (1.68 %).

Tabla N° 05. Distribución de las muestras, según su procedencia

MUESTRA	N	%
Bronquial	2	1.68 %
Hemocultivo	9	7.56 %
Secreción traqueal	108	90.76 %
Total	119	100 %

La Tabla N°06 muestra las principales características de los 119 pacientes de UCI con SARS-COV-2. La mayoría del sexo masculino con 73.9 %; siendo la edad media de los pacientes de 57.55.

Tabla N°06. Características de los pacientes de UCI con SARS-COV-2.

	Media	Recuento	% de n
Edad	57,55		
Sexo	F	31	26,1 %
	M	88	73,9 %

La base de datos desde mayo 2020 a mayo 2021 está conformada por 554 microorganismos. Recopilado en la Figura N°05.

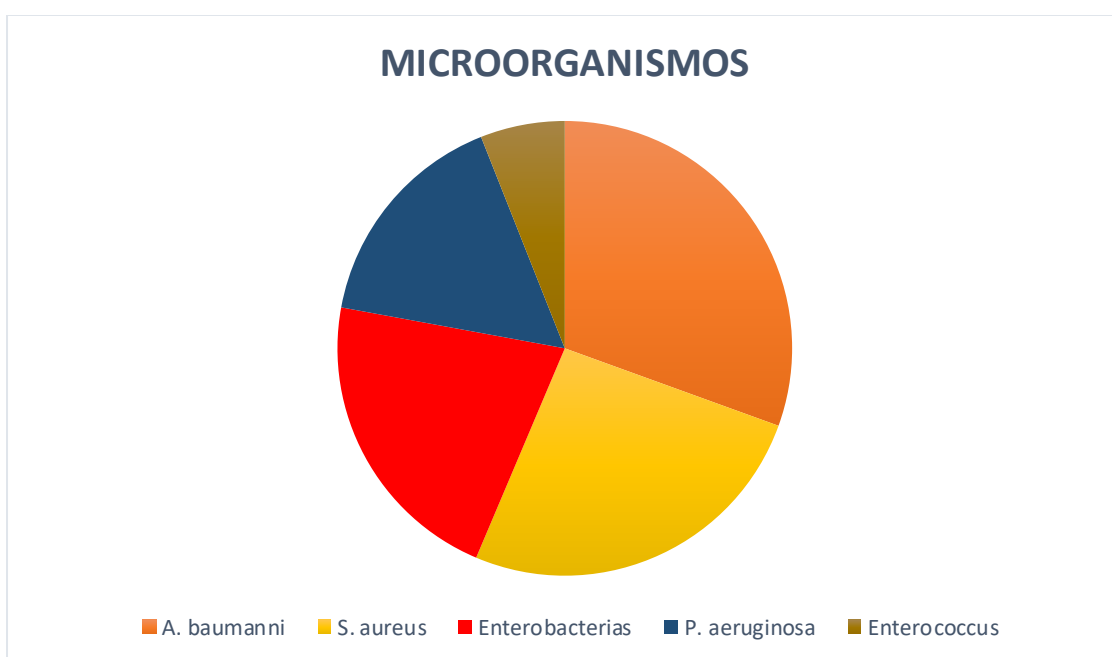


Figura N°05 Representación gráfica de la totalidad de los microorganismos.

La Tabla N°07 muestra las especies enterobacterianas representativas; frecuentemente se observa a *Escherichia coli* (35.3 %), seguido *Klebsiella pneumoniae* (32 %) y *Complejo enterobacter cloacae* (17.6 %). Asimismo, se observa que la especie menos frecuente es *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* y *Proteus mirabilis* (2.5 %).

Tabla N°07. Enterobacterias presentes en pacientes de UCI con SARS-CoV-2.

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Especie	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	2,5 %
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	2,5 %
	<i>Complejo Enterobacter cloacae</i>	21	17,6 %
	<i>Escherichia coli</i>	42	35,3 %
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	3,4 %
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	32 %
	<i>Proteus mirabilis</i>	3	2,5 %
	<i>Serratia marcescens</i>	5	4,2 %
	Total	119	100,0 %

La Tabla N°08 describe la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a diferentes antibióticos, con mayor porcentaje: resistente a ciprofloxacino (55.26 %); a ampicilina-sulbactam (63.16 %) y cefepima (71.05 %). Siendo ertapenem el único antibiótico que no presenta resistencia.

Tabla N° 08. *Klebsiella pneumoniae*, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
	S		I		R		NC	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Meropenem	30	78.95 %	0	0.00 %	2	5.26 %	6	15.79 %
Cefotaxima	8	21.05 %	0	0.00 %	18	47.37 %	12	31.58 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	23	60.53 %	0	0.00 %	15	39.47 %	0	0.00 %
Amikacina	37	97.37 %	0	0.00 %	1	2.63 %	0	0.00 %
Levofloxacino	4	10.53 %	1	2.63 %	1	2.63 %	32	84.21 %
Tobramicina	9	23.68 %	2	5.26 %	1	2.63 %	26	68.42 %
Ertapenem	36	94.74 %	0	0.00 %	0	0.00 %	2	5.26 %
Moxifloxacino	3	7.89 %	1	2.63 %	2	5.26 %	32	84.21 %
Ciprofloxacino	16	42.11 %	2	5.26 %	20	52.63 %	0	0.00 %
Ampicilina-sulbactam	10	26.32 %	5	13.16 %	23	60.53 %	0	0.00 %
Imipenem	35	92.11 %	1	2.63 %	2	5.26 %	0	0.00 %
Tigeciclina	27	71.05 %	1	2.63 %	0	0.00 %	10	26.32 %
Gentamicina	24	63.16 %	2	5.26 %	12	31.58 %	0	0.00 %
Cefepima	11	28.95 %	0	0.00 %	27	71.05 %	0	0.00 %
Amoxicilina-Clavulánico	2	5.26 %	0	0.00 %	3	7.89 %	33	86.84 %
Piperacilina-Tazobactam	29	76.32 %	2	5.26 %	1	2.63 %	6	15.79 %
Ceftriazona	3	7.89 %	0	0.00 %	9	23.68 %	26	68.42 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

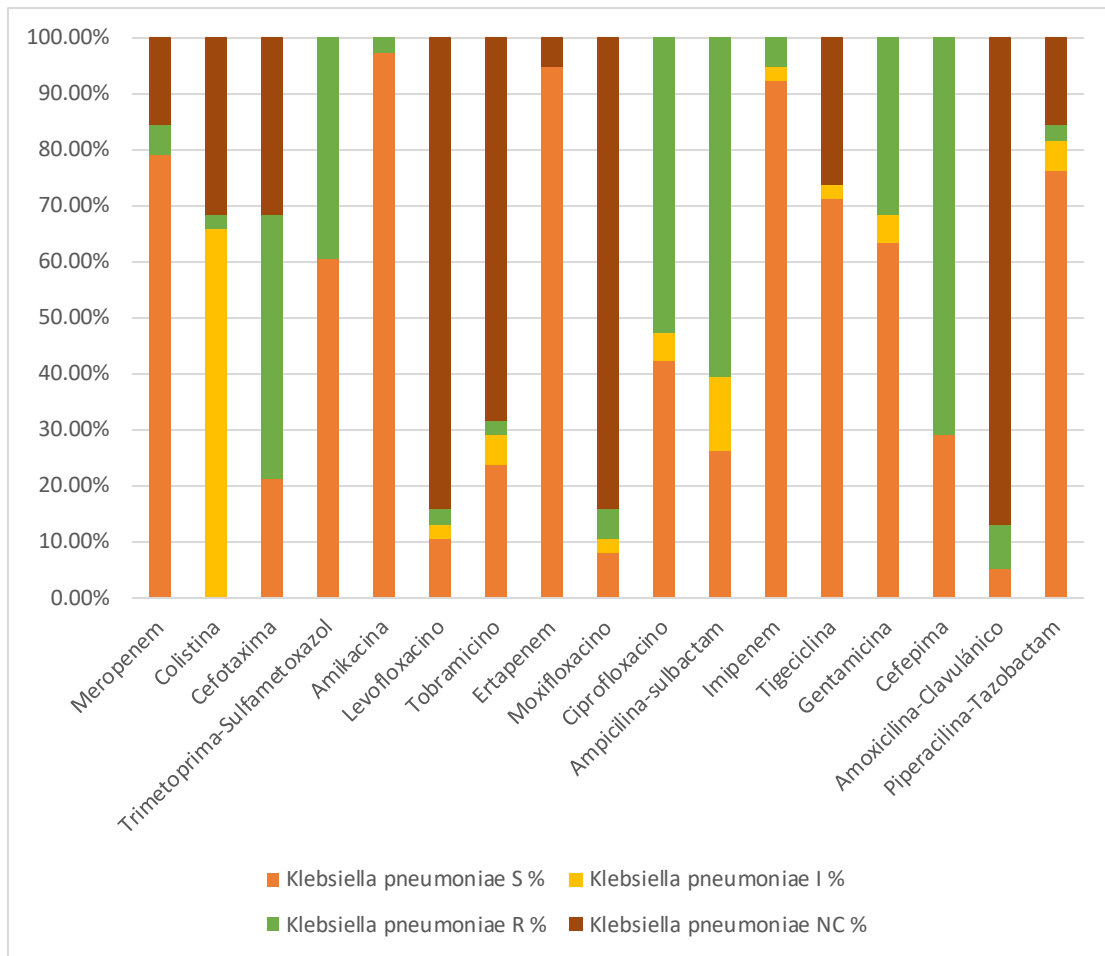


Figura N°06. *K. pneumoniae*: perfil de sensibilidad y resistencia antiabiótica

La Tabla N° 09 describe a *Klebsiella oxytoca*, sensible a todos los antibióticos.

Tabla N°09. *Klebsiella oxytoca*, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Klebsiella oxytoca</i>					
	S		R		NC	
	N	%	N	%	N	%
Meropenem	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Cefotaxima	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Amikacina	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Levofloxacina	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Tobramicina	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Ertapenem	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ciprofloxacina	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ampicilina-Sulbactam	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Imipenem	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Tigeciclina	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Gentamicina	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Cefepima	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Amoxicilina-Clavulánico	2	50.00 %	0	0.00 %	2	50.00 %
Piperacilina-Tazobactam	4	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ceftriaxona	2	50.0 %	0	0.00 %	2	50.00 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

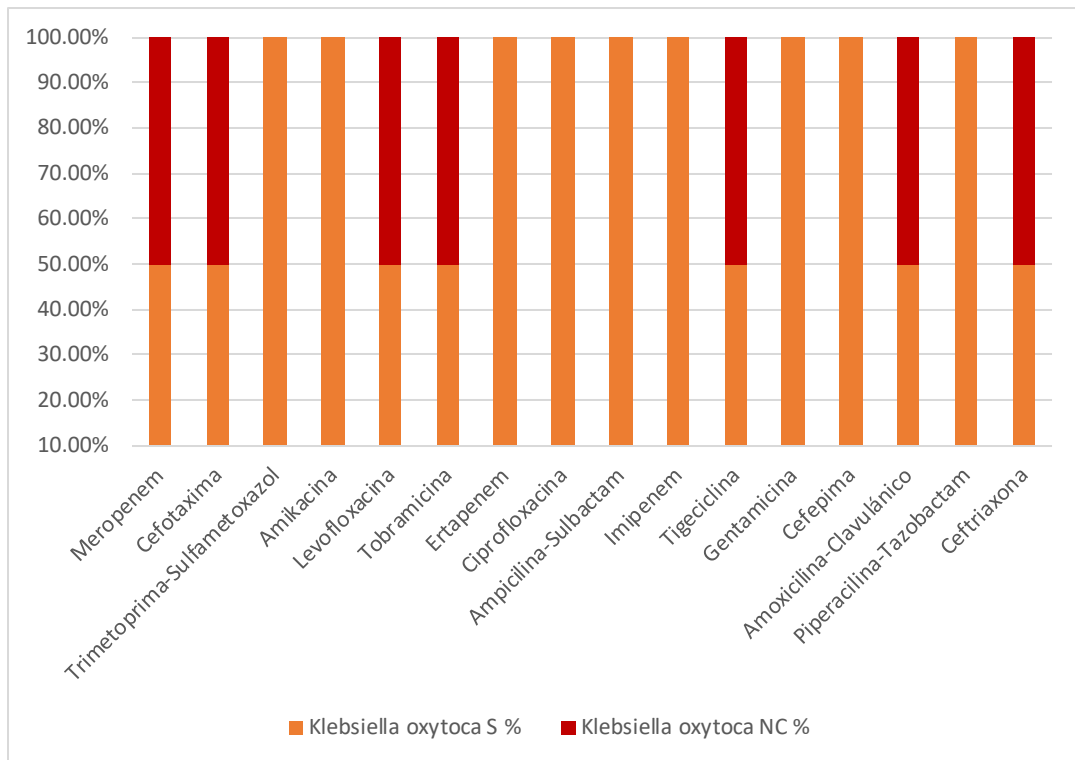


Figura N°07. *K. oxytoca*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna.

La Tabla N°10: *Escherichia coli*, describe resistencia en mayor porcentaje: a cefotaxima (66.7 %), a trimetoprima-Sulfametoxazol (57.1 %), a ciprofloxacino (64.3 %), a ampicilina-sulbactam (59.5 %), a cefepima (76.2 %).

Tabla N°10. *E. coli*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Escherichia coli</i>							
	S		I		R		NC	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Meropenem	36	85.70 %	0	0.00 %	2	4.80 %	4	9.50 %
Cefotaxima	5	11.90 %	0	0.00 %	28	66.70 %	9	21.40 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	18	42.90 %	0	0.00 %	24	57.10 %	0	0.00 %
Amikacina	41	97.60 %	1	2.40 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Levofloxacina	1	2.40 %	0	0.00 %	3	7.10 %	38	90.50 %
Tobramicina	6	14.30 %	3	7.10 %	1	2.40 %	32	76.20 %
Ertapenem	41	97.60 %	0	0.00 %	1	2.40 %	0	0.00 %
Moxifloxacino	4	9.50 %	0	0.00 %	2	4.80 %	36	85.70 %
Ciprofloxacina	15	35.70 %	0	0.00 %	27	64.30 %	0	0.00 %
Ampicilina-sulbactam	13	31.00 %	4	9.50 %	25	59.50 %	0	0.00 %
Imipenem	40	95.20 %	0	0.00 %	2	4.80 %	0	0.00 %
Tigeciclina	38	90.50 %	0	0.00 %	0	0.00 %	4	9.50 %
Gentamicina	31	73.80 %	4	9.50 %	7	16.70 %	0	0.00 %
Cefepima	10	23.80 %	0	0.00 %	32	76.20 %	0	0.00 %
Amoxicilina-Clavulánico	2	4.80 %	1	2.40 %	1	2.40 %	38	90.50 %
Piperacilina-Tazobactam	32	76.20 %	0	0.00 %	4	9.50 %	6	14.30 %
Ceftriaxona	4	9.50 %	0	0.00 %	6	14.30 %	32	76.20 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

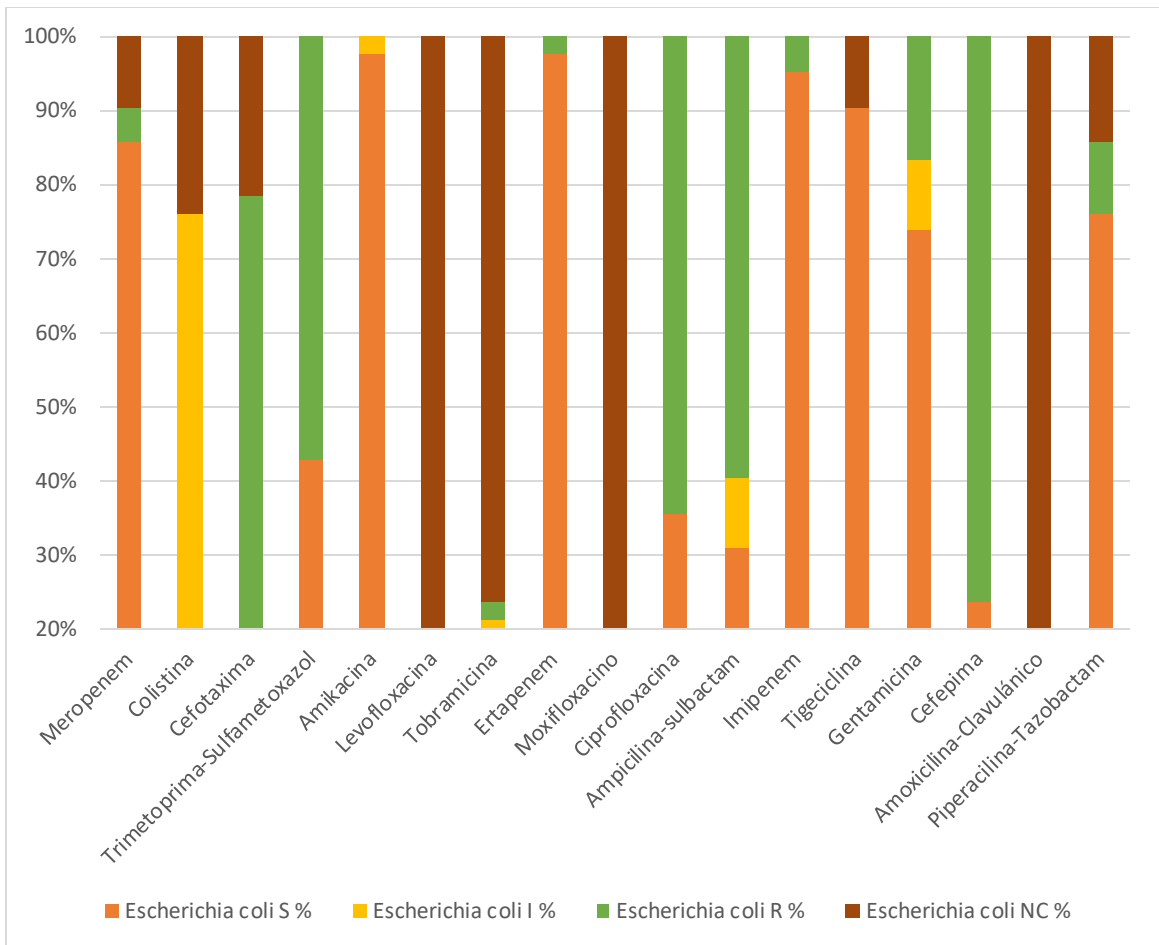


Figura N°08. *Escherichia coli*: perfil de sensibilidad y resistencia antiobiotica

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

La Tabla N°11. *Enterobacter aerogenes*, describe mayor resistencia a Cefotaxima (66.7 %), a trimetoprima-Sulfametoxazol (66.7 %), a ciprofloxacino (33.3 %), a ampicilina-sulbactam (59.5 %), y a cefepima (33.3 %).

Tabla N° 11. *E. aerogenes*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Enterobacter aerogenes</i>					
	S		I		R	
	N	%	N	%	N	%
Meropenem	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Cefotaxima	1	33.30 %	0	0.00 %	2	66.70 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	1	33.30 %	0	0.00 %	2	66.70 %
Amikacina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ertapenem	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ciprofloxacino	2	66.70 %	0	0.00 %	1	33.30 %
Imipenem	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Tigeciclina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Gentamicina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Cefepima	2	66.70 %	0	0.00 %	1	33.30 %
Piperacilina-Tazobactam	2	66.70 %	1	33.30 %	0	0.00 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente

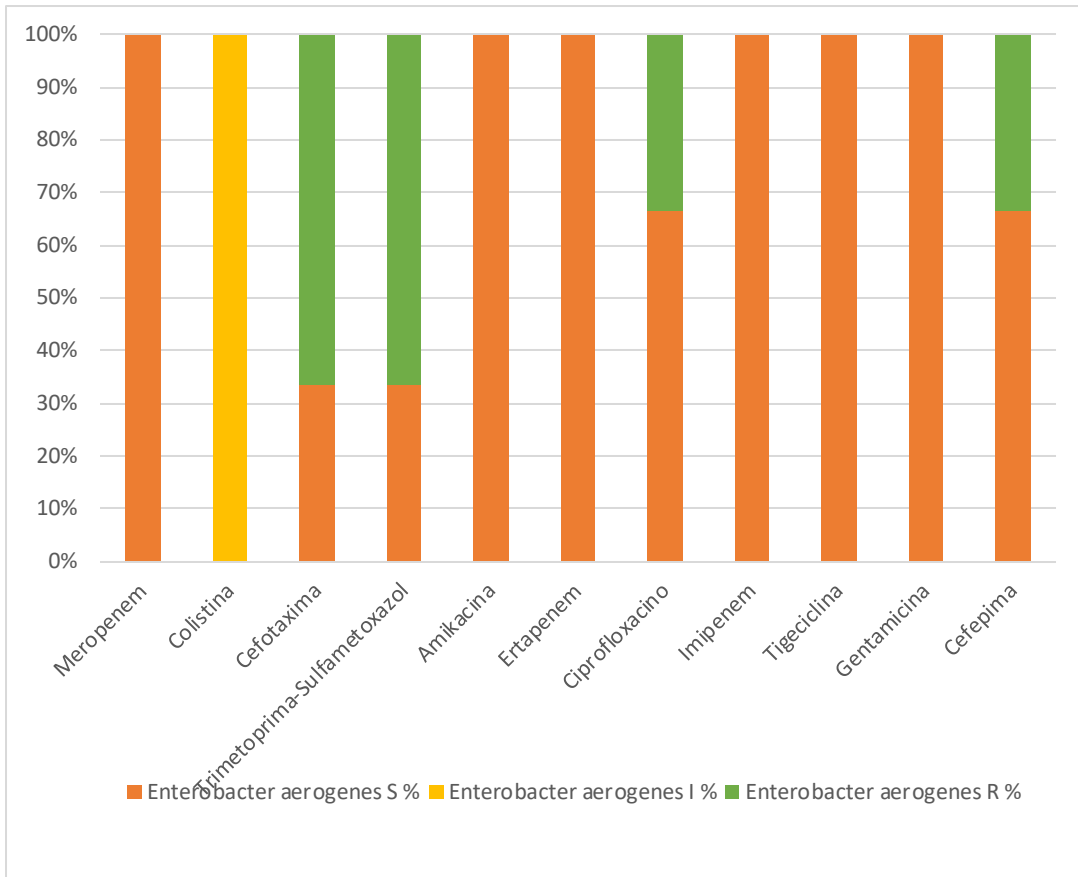


Figura N°09. *Enterobacter aerogenes*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

La Tabla N°12. *Enterobacter cloacae* describe la sensibilidad intermedia con mayor porcentaje a piperacilina-Tazobactam (33.3 %) e imipenem (33.3 %). No se evidencia resistencia a ningún antibiótico.

Tabla N°12. *Enterobacter cloacae*, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Enterobacter cloacae</i>					
	S		I		R	
	N	%	N	%	N	%
Meropenem	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Cefotaxima	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Amikacina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ertapenem	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ciprofloxacina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Ampicilina-Sulbactam	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Imipenem	2	66.67 %	1	33.33 %	0	0.00%
Tigeciclina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Gentamicina	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Cefepima	3	100.00 %	0	0.00 %	0	0.00 %
Piperacilina-Tazobactam	2	66.67 %	1	33.33 %	0	0.00 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente

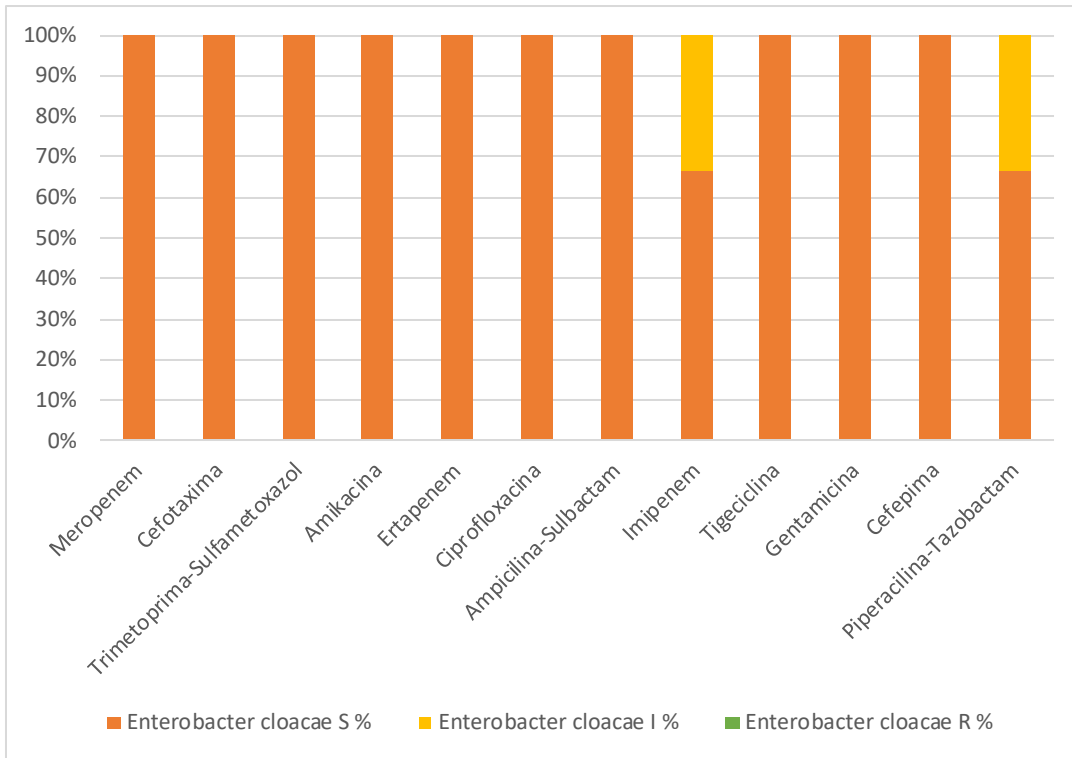


Figura N°10. *E. cloacae*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente.

La Tabla N°13. *Complejo Enterobacter cloacae* describe mayor porcentaje de resistencia a cefotaxima (38.1 %), a tobramicina (23.8 %), a ampicilina-sulbactam (47.6 %), a Gentamicina (23.8 %), a Piperacilina-Tazobactam (42.9 %) y a Ceftriaxona (23.8 %).

Tabla N°13. Complejo enterobacter cloacae, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

ANTIBIOTICO	<i>Complejo enterobacter cloacae</i>									
	S		I		R		SDD		NC	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Meropenem	14	66.7 %	0	0.0 %	3	14.3 %	0	0.0 %	4	19.0 %
Cefotaxima	7	33.3 %	0	0.0 %	8	38.1 %	0	0.0 %	6	28.6 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	17	81.0 %	0	0.0 %	4	19.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Amikacina	21	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Levofloxacina	1	4.8 %	3	14.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %	17	81.0 %
Tobramicina	1	4.8 %	0	0.0 %	5	23.8 %	0	0.0 %	15	71.4 %
Ertapenem	17	81.0 %	0	0.0 %	3	14.3 %	0	0.0 %	1	4.8 %
Moxifloxacino	2	9.5 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	19	90.5 %
Ciprofloxacina	13	61.9 %	4	19.0 %	4	19.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Ampicilina-Sulbactam	0	0.0 %	0	0.0 %	10	47.6 %	0	0.0 %	11	52.4 %
Imipenem	17	81.0 %	1	4.8 %	3	14.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Tigeciclina	17	81.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	4	19.0 %
Gentamicina	14	66.7 %	2	9.5 %	5	23.8 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Cefepima	16	76.2 %	0	0.0 %	3	14.3 %	2	9.5 %	0	0.0 %
Amoxicilina-Clavulánico	0	0.0 %	0	0.0 %	3	14.3 %	0	0.0 %	18	85.7 %
Piperacilina-Tazobactam	10	47.6 %	0	0.0 %	9	42.9 %	0	0.0 %	2	9.5 %
Ceftriaxona	1	4.8 %	0	0.0 %	5	23.8 %	0	0.0 %	15	71.4 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna, SDD: Sensible-dependiente de la dosis.

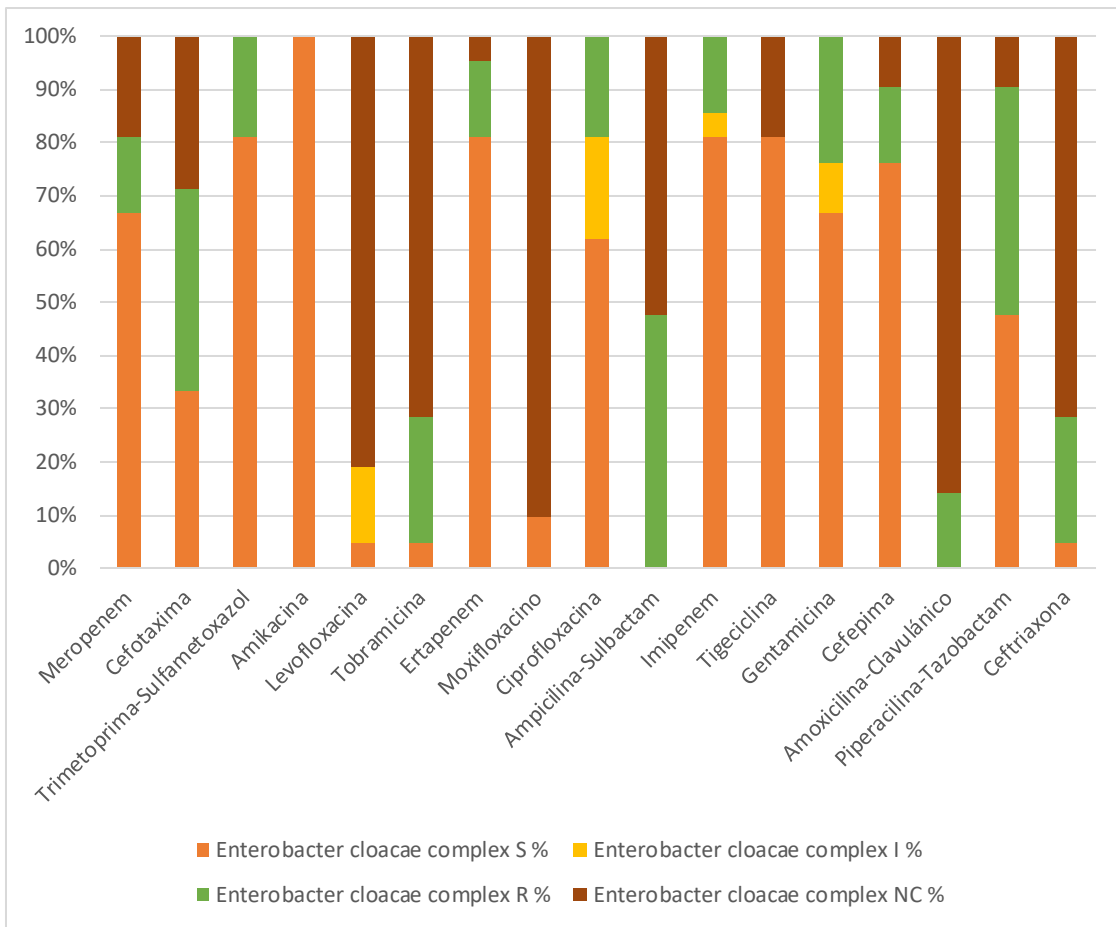


Figura N°11. Complejo enterobacter cloacae: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna, SDD: Sensible-dependiente de la dosis.

La Tabla N°14. *Serratia marcescens* describe mayor porcentaje de resistencia a meropenem (40 %), trimetoprima-sulfametoxazol (40 %), ciprofloxacino (40 %) y cefepima (40 %).

Tabla N°14. *Serratia marcescens*, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica

ANTIBIOTICO	<i>Serratia marcescens</i>							
	S		I		R		NC	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Meropenem	3	60.0 %	0	0.0 %	2	40.0 %	0	0.0 %
Cefotaxima	3	60.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	1	20.0 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	3	60.0 %	0	0.0 %	2	40.0 %	0	0.0 %
Amikacina	4	80.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	0	0.0 %
Tobramicina	0	0.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	4	80.0 %
Ertapenem	3	60.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	1	20.0 %
Moxifloxacina	0	0.0 %	1	20.0 %	0	0.0 %	4	80.0 %
Ciprofloxacina	3	60.0 %	0	0.0 %	2	40.0 %	0	0.0 %
Imipenem	0	0.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	4	80.0 %
Tigeciclina	5	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Gentamicina	3	60.0 %	2	40.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Cefepima	3	60.0 %	0	0.0 %	2	40.0 %	0	0.0 %
Piperacilina-Tazobactam	1	20.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	4	80.0 %
Ceftriaxona	0	0.0 %	0	0.0 %	1	20.0 %	4	80.0 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

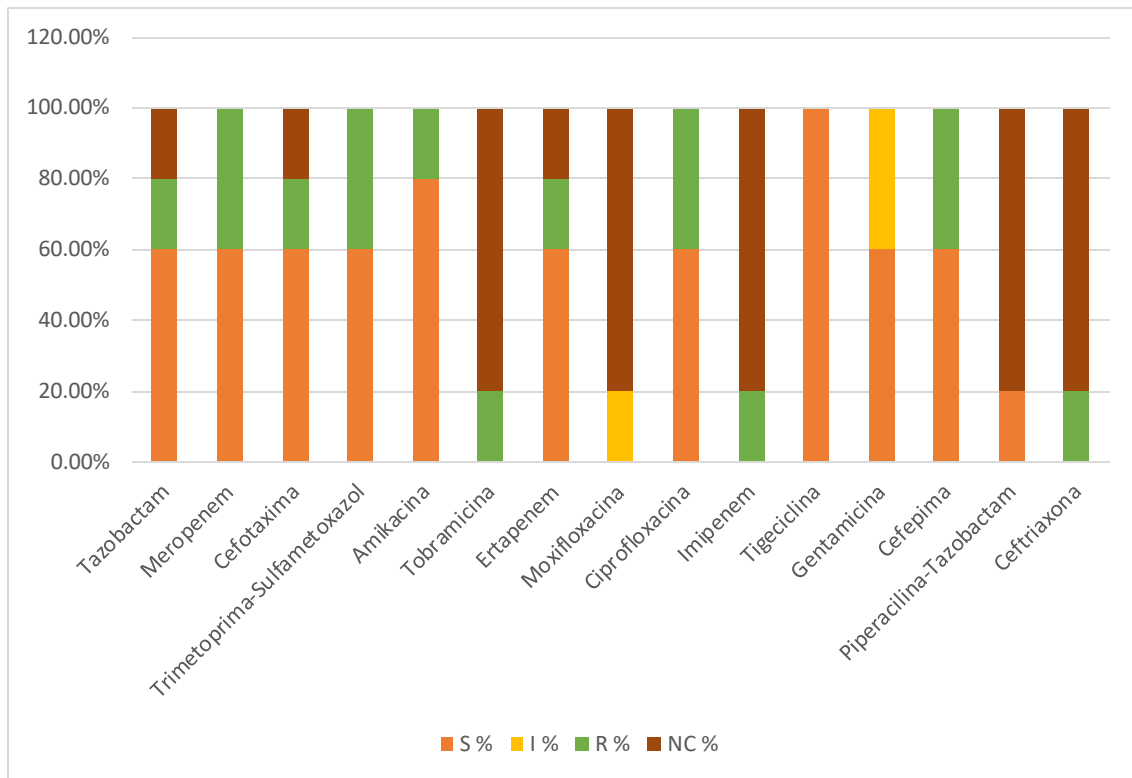


Figura N°12. *Serratia marcescens*: perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

La Tabla N° 15. *Proteus mirabilis* describe mayor porcentaje de resistencia a Cefotaxima (66.7 %), a trimetoprima-Sulfametoxazol (33.3 %), a ciprofloxacino (66.7 %), a Ampicilina-sulbactam (33.3 %), a Tigeciclina (33.3 %), y a Cefepima (66.7 %).

Tabla N°15. *P. mirabilis*, perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica

ANTIBIOTICO	<i>Proteus mirabilis</i>							
	S		I		R		NC	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Meropenem	3	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Cefotaxima	1	33.3 %	0	0.0 %	2	66.7 %	0	0.0 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	2	66.7 %	0	0.0 %	1	33.3 %	0	0.0 %
Amikacina	3	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Ertapenem	3	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Ciprofloxacina	1	33.3 %	0	0.0 %	2	66.7 %	0	0.0 %
Ampicilina-Sulbactam	2	66.7 %	0	0.0 %	1	33.3 %	0	0.0 %
Imipenem	0	0.0 %	1	33.3 %	0	0.0 %	2	66.7 %
Tigeciclina	0	0.0 %	0	0.0 %	1	33.3 %	2	66.7 %
Gentamicina	2	66.7 %	1	33.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Cefepima	1	33.3 %	0	0.0 %	2	66.7 %	0	0.0 %
Piperacilina-Tazobactam	3	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna.

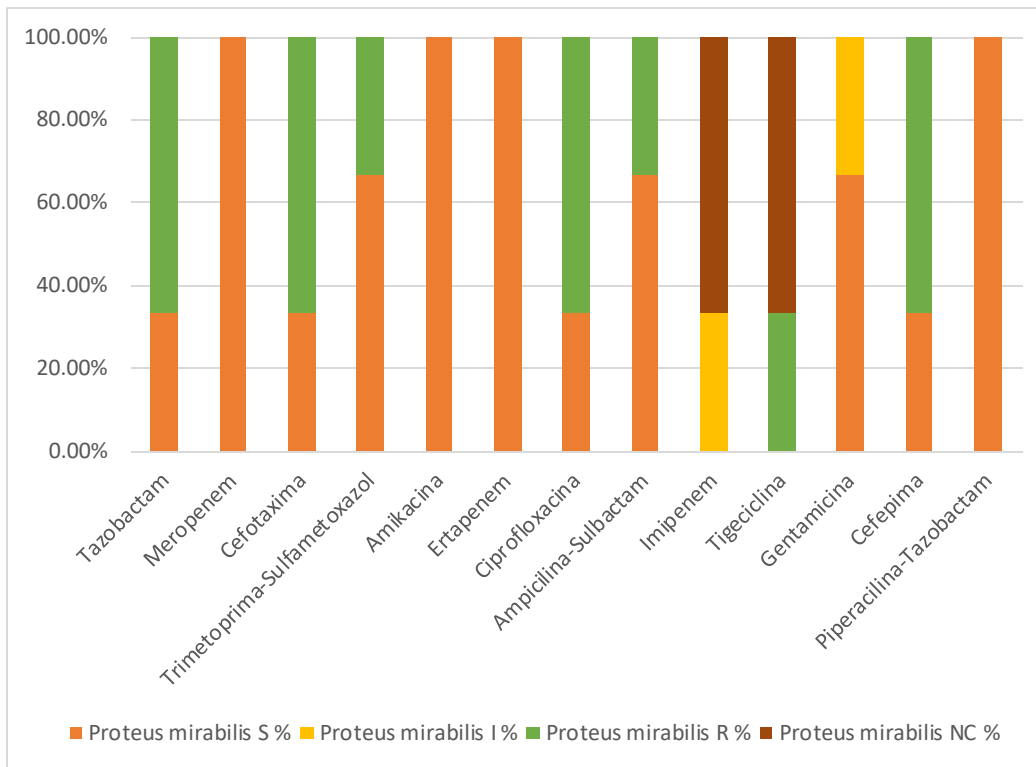


Figura N°13. *Proteus mirabilis*: perfil de sensibilidad y resistencia antiobiotica.

S: Sensibilidad, I: Intermedio, R: Resistente, NC: No consigna

La Tabla N°16 describe el porcentaje del mecanismo de resistencia BLEE (β -lactamasas de espectro extendido) en los microorganismos evaluados.

Tabla N°16. β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) presentes en *Klebsiella* y *Escherichia coli*

BLEE				
Microorganismo	-		+	
	N	%	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	34.21 %	25	65.79 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	100 %	0	0 %
<i>Escherichia coli</i>	12	28.60 %	30	71.40 %

La tabla N°17 muestra las enterobacterias encontradas en los pacientes de UCI con SARS-COV-2. La especie representativa es *Escherichia coli*, siendo el 73.8 % de sexo masculino y la edad media de los pacientes de 62.57 años. Seguido de *Klebsiella pneumoniae*, siendo 86.84 % de sexo masculino con una edad media de 55.21.

Tabla N°17. Frecuencia de microorganismos en pacientes UCI con SARS-COV-2 según el género y edad media

		Sexo				Edad
		F		M		Media
		N	%	N	%	
Microorganismo	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	66,7 %	1	33,3 %	59,33
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	66,7 %	1	33,3 %	63,00
	<i>Complejo enterobacter cloacae</i>	8	38,1 %	13	61,9 %	51,14
	<i>Escherichia coli</i>	11	26,2 %	31	73,8 %	62,57
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0,0 %	4	100,0 %	45,25
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	13,16 %	33	86,84 %	55,21
	<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0 %	3	100,0 %	56,67
	<i>Serratia marcescens</i>	3	60,0 %	2	40,0 %	66,00

VIII. DISCUSIÓN

La enfermedad por COVID-19 se convirtió durante un tiempo en un verdadero problema de salud pública, logrando colapsar los sistemas hospitalarios durante un largo periodo. Siendo asociada con altas tasas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI); además durante esta pandemia se ha documentado la emergencia de microorganismos extremadamente resistentes y una posible relación con el incremento del uso de antibióticos en pacientes con COVID-19. Esto es descrito en una Alerta Epidemiológica, el 22 de octubre del 2021 por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).

En la distribución de las muestras, se observa que la mayor cantidad de enterobacterias fue obtenida de secreciones traqueales (90.7 %), coincidiendo con un estudio longitudinal en área UCI de este hospital en el que la mayor cantidad provenían del tracto respiratorio inferior (Tinoco et al., 2021), así como otros estudios en áreas UCI de diferentes hospitales (Vincent et al. 1995; Vincent et al. 2022). Además, todos nuestros pacientes son covid-19 positivos, lo que sugiere una neumonía asociada a ventilación mecánica, siendo la toma de muestra apropiada para esta: aspirados traqueales, broncoaspirados, lavado broncoalveolar y con menor frecuencia hemocultivos (Vidal et. al, 2022).

Las enterobacterias son responsables de una gran parte de infecciones graves y potencialmente mortales, y la resistencia a múltiples antibióticos en estos organismos es un problema de salud pública mundial que va en aumento (Partridge., 2015). Esta pandemia podría ser una de las causas de su aumento.

Klebsiella pneumoniae está presente en el tracto respiratorio inferior, en su totalidad se obtuvieron los microorganismos de las secreciones traqueales. Presente en el 86.84 % de varones, edad media de 55.21 años. Tinoco. et al. (2021) realizó un estudio en UCI de este hospital reportando sensibilidad elevada a tigeciclina, y carbapenemos, además de reportar mayor cantidad de BLEE detectado reportado para este microorganismo; comparándolo con nuestro resultado: sensibilidad elevada a tigeciclina y carbapenemos y BLEE positivo (65.79 %). Al comparar los resultados sugieren semejanza a su reporte de BLEE detectado, podríamos decir que en este hospital se encuentran en mayor cantidad de cepas BLEE positivo, además se observa cepas MDR (resistente a 3 - 5 de los 12 grupos de antibióticos) (Jiménez Pearson et al., 2019).

Escherichia coli es el microorganismo más frecuente (35.3 %), en pacientes de sexo masculino (73.8 %); con una edad media de 62.57. Se halló resistencia alta a cefepima (76.2 %), ciprofloxacino (64.3 %) y ampicilina-sulbactam (59.5 %). Un estudio en este hospital, Ramiro Prialé Prialé, entre 2017-2019 (Laurente, 2020) no reportó resistencia a imipenem, ertapenem ni a tigeciclina. Laurente también encontró en UCI, 90.9 % de ESBL positivo, comparándolo con el resultado hallado de 71.4 %, sugiere un ligero descenso de *E. coli* generadoras de betalactamasas. Tinoco et al. (2022) realizó la descripción del perfil bacteriano en UCI en este hospital, encontrando 99 % de sensibilidad elevada para tigeciclina y el uso de imipenem, meropenem y ertapenem (carbapenémicos) se reservan para el shock séptico por *Escherichia coli* productor de “BLEE”.

Se halla tres casos de *Enterobacter cloacae* sensible a todos los antibióticos expuestos, sensibilidad intermedia a piperacilina-tazobactam e imipenem. Estos resultados se comparan a nivel nacional, en un estudio de Béjar E. (2022) en Cusco, quien también describe este microorganismo con sensibilidad a carbapenemos. Al no encontrar cepas resistentes y debido a que las condiciones nosocomiales no son las mismas no podemos decir si hubo un aumento en la resistencia bacteriana.

Complejo enterobacter cloacae es resistente a piperacilina-tazobactam (47.6 %), sensible a carbapenemos (imipenem, meropenem y ertapenem), sensible a amikacina (100 %). Para estas cepas se podrían usar carbapenemos esto se puede evidenciar en el trabajo realizado por Tato et al. (2016), el cual señala que los carbapenemos constituyen una opción terapéutica de primera línea de las infecciones causadas por *E. cloacae*, tanto en aquellas cepas hiperproductoras de AmpC (en las que la cefepima podría ser una alternativa) como en las que presentan BLEE.

Se halló 5 casos de *Serratia marcescens*, sensibilidad al 100% para tigeciclina, resistencia a meropenem y ciprofloxacino (40 %, n=2), resistencia a amikacina (20 %, n=1). Laurente (2020) encuentra el mismo número de microorganismos, observó que para amikacina ni meropenem hubo resistencia y solo un microorganismo es resistente a ciprofloxacino. Se puede decir que la sensibilidad a tigeciclina no ha cambiado, hay un ligero incremento en la resistencia a los antibióticos meropenem y ciprofloxacino.

Proteus mirabilis se halló en 3 pacientes, todos del sexo masculino, sensible (100 %) a los carbapenémicos (meropenem y ertapenem) y a amikacina, resistente a ciprofloxacino (66.7 %). Estos resultados se asemejan al trabajo de Injante et al. (2022) en Trujillo, quienes obtuvieron una resistencia al 100% para gentamicina, ciprofloxacino; sensibilidad al 100 % a ceftriaxona, cefepima e imipenem; sensibilidad intermedia al 100 % para amikacina. Pero un estudio anterior realizado en este Hospital por Carhuachagua (2020), no encontró resistencia a antibióticos para este microorganismo. No se podría determinar si esta pandemia fue un factor para el cambio en la resistencia para *Proteus mirabilis*.

La OMS clasifica los patógenos bacterianos en prioridad crítica, alta y media; la familia Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemos y cefalosporinas de tercera generación se clasifican como bacterias de prioridad crítica (Tacconelli et al., 2018). En este estudio, la resistencia bacteriana es diversa dependiendo del género y especie, estas pueden ser resistentes a carbapenemos, cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación (como cefepima).

Alva et al (2022) señala los factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron la edad mayor de 40 años, y sexo masculino. Acosta et al. (2020), evidencia que los pacientes varones son los que presentan mayor afectación pulmonar con respecto a las mujeres, siendo los más afectados con COVID-19, los de edad intermedia, no siendo una excepción los mayores de 60 años. Este trabajo halló que la edad promedio de los pacientes en UCI COVID-19 es de 57,55 años y el sexo predominante de los pacientes fue el masculino. Casi todos los estudios (con

respecto a patogénesis de COVID-19) encuentran mayor cantidad de afectación pulmonar en pacientes masculinos (Unsihuay, 2022). La OPS (2021) sugiere que esto se debe, a que las mujeres tienden a producir respuestas inmunitarias más eficaces y adaptativas a los virus, lo cual se traduce en casos menos graves de COVID-19, y esto lo podemos corroborar en nuestro resultado, menor cantidad femenina en UCI.

Este estudio no incluyó entre sus datos la medicación anterior a la estadía en UCI y/o automedicación, lo que podría ser importante para evaluar si hubo alguna relación con la resistencia a los antibióticos expuestos. No se incluye el uso de marcadores específicos, como la procalcitonina, para evaluar el diagnóstico correcto y así poder clasificar una coinfección y/o infección bacteriana y viral.

Ninguna pandemia se había propagado tanto y tan rápido, a la vez de ser sujeta de tanto estudio en: publicaciones científicas, medios periodísticos, redes sociales e inclusive anécdotas de medicación. La gran cantidad de esta información, fue casi imposible de asimilar. A pesar de haber acabado la pandemia, la información sobre COVID-19 y SARS-CoV-2 continuamente se actualiza, y algunos estudios hacen énfasis en el incremento de la resistencia antimicrobiana durante este periodo.

IX. CONCLUSIONES

- Las principales enterobacterias asociadas a pacientes COVID-19 de UCI del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé- EsSalud, con mayor frecuencia fueron: *Escherichia coli* (35,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (32 %) y *Complejo enterobacter cloacae* (17.6 %).
- *Escherichia coli* presenta resistencia a la mayoría de los antibióticos evaluados, con sensibilidad para amikacina, tigeciclina y elevada sensibilidad para los carbapenémicos.
- *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia a los antibióticos evaluados con excepción de ertapenem, al cual es sensible.
- Todas las enterobacterias evaluadas son sensibles a amikacina. *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca* no presentan resistencia a los antibióticos evaluados.
- Las enterobacterias encontradas con mayor cantidad en pacientes UCI fueron del sexo masculino. La edad varía entre 45 a 66 años (adultos en edad media y mayores).

X. RECOMENDACIONES

- El presente trabajo se enfoca principalmente en presencia de enterobacterias, debido a que son las que mayor resistencia bacteriana a los antibióticos presentan en pacientes con infecciones intrahospitalarias en el área UCI COVID-19. Se recomienda tomar en consideración los pacientes comunitarios y demás grupos bacterianos importantes en la salud.
- Se sabe que cada perfil de resistencia varía con los años y con el grupo poblacional de estudio, de modo que se sugiere replicar el estudio incluyendo los diferentes servicios, además las historias clínicas de todos los pacientes evaluados para poder conocer el alcance general que el SARS-COV-2 tuvo en la resistencia a los antibióticos en este hospital.
- Tanto las estrategias de prevención y control de infecciones como la administración de antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19 deben actualizarse.
- Esta pandemia ha evidenciado la prescripción de antibióticos ante la falta de pruebas diagnósticas rápidas y fiables, las cuales pudieron descartar una infección bacteriana. Se sugiere utilizar pruebas moleculares que predigan la evolución de la infección. Pasando como complemento el agente etiológico. Se ha demostrado que una prueba rápida de proteína C reactiva reduce significativamente la prescripción de antibióticos en la mayoría de infecciones respiratorias, sin comprometer la evolución clínica de los pacientes. Estas pruebas detectan bacterias multirresistentes

a antibióticos de manera complementaria al análisis del antibiograma, logrando un mejor manejo de prescripción médica. Estos deberían diversificarse en todos los establecimientos de salud del ámbito nacional.

XI. BIBLIOGRAFIA

- Abubakar, U., Al-Anazi, M., Alanazi, Z., & Rodríguez-Baño, J. (2023). Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *Journal of infection and public health*, 16(3), 320–331. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.022>
- Acosta, Giancarlo, Escobar, Gerson, Bernaola, Gissela, Alfaro, Johan, Taype, Waldo, Marcos, Carlos, & Amado, Jose. (2020). Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(2), 253-258. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5437>.
- Aguilera, Y., Díaz, Y., Ortiz, L., Gonzalez, O., Lovelle, O., & Sánchez, M. (2020). Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49(3), 14. <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>
- Alva, N., Asqui, G. Alvarado, F., Muchica, F. (2022). Vista de Factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. Retrieved October 10, 2022 from <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/10721/5042>
- Ahmadzadeh, M., Farokhi, E., & Shams, M. (2021). Investigating the effect of air conditioning on the distribution and transmission of COVID-19 virus particles. *Journal of cleaner production*, 316, 128147. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.128147>
- Arteaga Livia K, et al. (2021). A multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a Peruvian hospital: Another threat from the COVID-19 pandemic. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1401>
- Bazan M., Torres J. Impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana: Revisión crítica y propuesta farmacéutica [Tesis de

- pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2022.
- Béjar E. Evaluación de la resistencia antibiótica en pacientes hospitalizados en áreas críticas del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco, periodo enero-junio 2021 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2022
- Bisso Andrade, A. (2018). Resistencia a los antimicrobianos. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 31(2), 50-59. <https://doi.org/10.36393/spmi.v31i2.32>
- Brooks, G., Carroll, K., Butel, J., et al. (2014). *Microbiología Médica*, Jawetz, Melnick y Adelberg. (26 ed). México D.F, México: McGrawHill <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1507§ionid=102890066>
- Cabezas Galán, Amanda (2016). *Klebsiella pneumoniae* multirresistente: un problema de salud pública. Estudio de su presencia en el Hospital General Universitario de Alicante. Grado En Biología. Universidad de Alicante.
- Cadena Vivas, Elsa P. d. l. (2016). Caracterización molecular de *Enterobacter cloacae* complex en aislados resistentes a carbapenémicos en ocho ciudades de Colombia. (Tesis De Maestría). Acceso: <http://hdl.handle.net/10893/15292>
- Calvo, Jorge; Martínez Martínez, Luis (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(1). Página:44–52. Elsevier España. DOI:10.1016/j.eimc.2008.11.001
- Cantón, R., Sánchez-Moreno, M. P., & Morosini Reilly, M. I.q (2006). *Proteus penneri* [Proteus penneri]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 24 Suppl 1, 8–13. <https://doi.org/10.1157/13094272>
- Carhuachagua Huarcaya, A. J., & Pecho Torres, Y. D. (2020). *Factores De Riesgo Para Infecciones Nosocomiales Por Bacterias Multirresistentes En Pacientes Del Servicio De Medicina Del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2012-2018* [Tesis de pregrado]. Lima: UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DEL PERÚ.

Facultad de Medicina, 2020
<https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/5814/CarhuachaguaHuarcaya.pdf?sequence=1>

Carroll K.C., & Hobden J.A., & Miller S., & Morse S.A., & Mietzner T.A., & Detrick B., & Mitchell T.G., & McKerrow J.H., & Sakanari J.A.(Eds.), (2016). Microbiología médica, 27e. McGraw Hill. Bacilos gramnegativos entéricos (enterobacteriaceae). <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1837§ionid=128957405>

Cañete Villafranca, Roberto, Noda Albelo, Amauri Lázaro, Ferreira Moreno, Víctor, Brito Pérez, Katia, & García Herrera, Arístides Lázaro. (2020). SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. *Revista Médica Electrónica*, 42(3), 1862-1881. Epub 30 de junio de 2020. Recuperado en 31 de enero de 2022. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es&tlng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es&tlng=es)

Cantón, Rafael; Sánchez Moreno, M.; Morosini Reilly, M. (2006). *Proteus penneri* / *Proteus penneri*. *Enferm. infecc. microbiol. clín. (Ed. impr.)*; 24(supl.1):8-13, oct. 2006. graf, tab. DOI: 10.1016/S0210-5705(09)71003-9.

Celis Bustos, Y., Vanesa Rubio V., Camacho Navarro, M. (2017). Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 19(2), 105-117. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.69501>

Cervantes García E, García González R, Salazar Schettino PM. Proteínas de membrana externa de *Serratia marcescens*. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2014;61(4):224-228.

CDC. (10 de noviembre de 2021) Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. *Healthcare-Associated Infections (HAIs)*. Recuperado: 17/02/2023. <https://www.cdc.gov/hai/index.html>.

CDC. (12 de julio del 2022) Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. El COVID-19 hace retroceder el progreso en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos en los EE.UU. Recuperado: 10/12/2022

https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/d_resistencia-antimicrobianos_071222.html

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Copaja Corzo, C., Hueda Zavaleta, M., Benites Zapata, V. A., & Rodriguez Morales, A. J. (2021). Antibiotic use and fatal outcomes among critically ill patients with covid-19 in Tacna, Peru. *Antibiotics*, 10(8), [959]. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080959>

Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'Grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet. Microbe*, 1(1), e11. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)

Cruz Trejo, Fabiola Yahoska; Flores López, Idelma Lilly; Ortega Martínez, Ana Sofía (2018). Uso de ceftriaxona 1g IV en pacientes de 20-60 años ingresados en área de cirugía general que presentan apendicitis/colecistitis en el Hospital Alemán Nicaragüense, julio-diciembre 2016.

Da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino Dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(7-8), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>

Defensoria del Pueblo (2020). Reporte de estado de emergencia N° 13/2020 - ^[1]Condiciones de infraestructura de los servicios de salud de Junín. Pagina web: <https://www.gob.pe/institucion/defensoria/informes-publicaciones/1976126-25-04-2020-reporte-de-estado-de-emergencia-n-13-2020-condiciones-de-infraestructura-de-los-servicios-de-salud-de-junin>

Díaz Castrillón, F. J., & Toro Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina Y Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>

Discos de pruebas de sensibilidad antimicrobiana Thermo Scientific™ Oxoid. Página web: http://www.analisisavanzados.com/modules/mod_tecdata/antibiograma/Discos_de_antibiograma.pdf.

Di Venanzio, Gisela (2014). *Mecanismos de patogénesis de Serratia* [Tesis de Doctorado, Universidad Nacional De Rosario]. <https://core.ac.uk/download/pdf>

Dong, N., Yang, X., Chan, E. W., Zhang, R., & Chen, S. (2022). *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *EBioMedicine*, 79, 103998. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103998>

Echeverri Toro, Lina y Cataño Correa Juan (2010). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Vol. 23, núm. 3, septiembre, Pag. 240-249/ scielo /2010. <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v23n3/v23n3a06.pdf>

EsSalud. Unidad de Inteligencia y Análisis de Datos UIAD. (2020-2022). Indicadores Generales. *Data COVID-19*. Recuperado 10 de enero de 2022. <https://apps.essalud.gob.pe/data-covid-19/#/>

EsSalud (2021). Acciones ejecutadas frente a la pandemia Covid 19. [Diapositiva de Power Point]. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwibn4GOg6D_AhWRK7kGHcQKB2cQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.congreso.gob.pe%2FDocs%2Fcomisiones2020%2FSalud%2Ffiles%2Fredd_asistencial_essalud_junin_aaciones_durante_pandemia.pdf&usg=AOvVaw3jorxr3bd3zwM6xZhuEsLa

FDA (*Food and Drug Administrations*) “Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos” (2022). Conceptos básicos de las pruebas para el COVID-19. Recuperado: 17 de febrero de 2023 de: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/conceptos-basicos-de-las-pruebas-para-el-covid-19>.

- Fattorini, L., Creti, R., Palma, C., Pantosti, A., Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens, & Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome (2020). Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 56(3), 359–364. https://doi.org/10.4415/ANN_20_03_14
- Fernández, P., Moreno, L., Yagüe, G., Andreu, E., Jara, R., & Segovia, M. (2021). Colonización por microorganismos multirresistentes en pacientes de UCI durante la pandemia de la COVID-19 [Colonization by multidrug-resistant microorganisms in ICU patients during the COVID-19 pandemic]. *Medicina intensiva*, 45(5), 313–315. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.015>
- Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019 Feb;42(1):14-19. doi: 10.18773/austprescr.2019.002. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30765904; PMCID: PMC6370609.
- Goncalves Mendes Neto, A., Lo, K. B., Wattoo, A., Salacup, G., Pelayo, J., DeJoy, R., 3rd, Bhargav, R., Gul, F., Peterson, E., Albano, J., Patarroyo-Aponte, G., Rangaswami, J., & Azmaiparashvili, Z. (2021). Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(3), 1489–1495. <https://doi.org/10.1002/jmv.26441>
- González Mejía, Elsa B, Valenzuela, Emilia M, Mantilla Anaya, José R, Leal Castro, Aura L, Saavedra Trujillo, Carlos H, Eslava Schmalbach, Javier, & Sierra Rodríguez, Pedro. (2006). Resistencia a Cefepime en Aislamientos de Enterobacter cloacae provenientes de hospitales de Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 8(2), 191-199. Retrieved February 19, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642006000200007&lng=en&tlng=es.
- Gonzalez-Zorn, B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(4), 646-647. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.055>.
- Grimont, F., Grimont, P.A.D. (2006). The Genus Serratia. In: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, KH., Stackebrandt, E. (eds) *The Prokaryotes*. Springer,

New York, NY. Pp 219–244. Vista *online*. https://doi.org/10.1007/0-387-30746-X_11

Gruenberg K, & Guglielmo B (2021). Cefalosporinas. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W.(Eds.), *Diagnóstico clínico y tratamiento* 2021. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3002§ionid=253509016>

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

Gysin, M., Acevedo, C. T., Haldimann, K., Bodendoerfer, E., Imkamp, F., Bulut, K., Buehler, P. K., Brugger, S. D., Becker, K., & Hobbie, S. N. (2021). Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00468-1>

INFAC (2019) *La Crisis de los Antibióticos Perspectiva desde el Ámbito Comunitario. VOLUMEN 27- N°8 / 2019*. Sacado de <http://bit.ly/32tKbr4>

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Current ICTV Taxonomy Release. Taxonomy Browser. <https://ictv.global/taxonomy>

Injante Pasache, J. D. R., & Quispe Alfaro, Z. Y. (2022). Patrones de resistencia antibiótica en urocultivos de pacientes de la unidad de cuidados intensivos adultos del hospital regional de Ica 2019. *Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación - Universidad Nacional de Trujillo*.

Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev. Panam Salud Publica*. 2019. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>

- King A., Lefkowitz E., Adams M., Carstens E. Virus Taxonomy; 9th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 1st ed. San Diego, EEUU: Elsevier; 2012.
- Kushwaha K., Babu D., Juneja V. Proteus. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*, Academic Press, 2014. Pages: 238-243-ISBN 9780123847331. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00281-0>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847300002810>)
- Laurente Sáenz, Mohamed. (2020). BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL RAMIRO PRIALÉ PRIALÉ DE HUANCAYO 2017 – 2019. [Tesis de pregrado]. Facultad De Medicina Humana. Universidad Nacional Del Centro Del Perú. <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2396734?locale=es>
- Liébana Rodríguez, Maria; Recacha Villamorb, Esther; Díaz Molinaa Carmen, Pérez Palacios, Patricia; Martín-Hitac, Lina; Enríquez-Marotoa, Francisca; Gutiérrez Fernández, José. (2023). Brotes por *Klebsiella oxytoca* en unidades de cuidados intensivos neonatales: análisis de un brote en un hospital de tercer nivel y revisión sistemática. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. DOI: [10.1016/j.eimc.2023.04.004](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2023.04.004)
- Llover, M. N., & Jiménez, M. C. (2021). Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC : Formacion medica continuada en atencion primaria*, 28(1), 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005>
- Memish, Z., Perlman, S., Van Kerkhove, M., & Zumla, A. (2020). Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1063–1077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
- Mezzatesta, M. L., Gona, F., & Stefani, S. (2012). Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future microbiology*, 7(7), 887–902. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.61>
- Ministerio de Salud Perú. (2020). Reporte Regional Sobre Las Condiciones E Infraestructura De Los Servicios De Salud De Puno. *Defensoría Del Pueblo*, 0, 3–5.

http://espacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500713/n10.6_necesidad_de_personal_de_enfermer_a.pdf%0Ahttps://www.defensoria.gob.pe/wp-content/uploads/2020/04/REPORTE-REGIONAL-PUNO-250420.pdf

Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C., (2020) Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2020;76(1):36–42. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>

Morris, D. E., Cleary, D. W., & Clarke, S. C. (2017). Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Frontiers in microbiology*, 8, 1041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>

Moyano, L. M., Leon-Jimenez, F., Cavalcanti, S., & Ocaña, V. (2022). Uso responsable de los antibióticos en COVID-19 en Perú: ad portas de otra pandemia!! [Responsible use of antibiotics in COVID-19: To the gates of a new pandemic!!]. *Atencion primaria*, 54(2), 102172. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102172>

Navarro, Ferran; Miró, Elisenda; Mirelis Beatriz (2010). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(9): Páginas 638–645. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.05.002

Organización Mundial De La Salud (OMS) (4 Mar 2021). Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>. Revisado: 10 Junio 2022.

Organización Mundial De La Salud (OMS). Prevención y control de infecciones en los centros de atención de larga estancia en el contexto de la COVID-19. Orientaciones provisionales. 2020. p. 1–34. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331643/WHO-2019-nCoV-IPC_long_term_care-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Organización Mundial De La Salud (OMS). 5 de enero de 2020. Cepa variante del SARS-CoV-2 asociada a visones - Dinamarca - China. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>

Organización Mundial De La Salud (OMS). 27 de febrero de 2017. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Organización Panamericana de la Salud. (2021). Resultados de salud desglosados por sexo en relación con la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas. *Organización Mundial de La Salud*, 1–20.

Pai, H., Hong, J. Y., Byeon, J. H., Kim, Y. K., & Lee, H. J. (2004). High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains among blood isolates of *Enterobacter* spp. collected in a tertiary hospital during an 8-year period and their antimicrobial susceptibility patterns. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(8), 3159–3161. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.3159-3161.2004>

Partridge S. R. (2015). Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Pathology*, 47(3), 276–284. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000237>

Pastrian Soto, Gabriel. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology*, 14(3), 331-337. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>

Pérez Cano, H., Robles Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Med MD*. 2013;4.5(3):186-191.

Pérez Morales, Ledys, Valdivia Portales, Yenisbel, & Torres Morel, Acelia. (2017). Aislamiento de *Serratia marcescens* en herida quirúrgica. *MediSur*, 15(4), 538-544. Recuperado: 19 de febrero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000400013&lng=es&tlng=es.

Pérez Gracia, Maria. (2022). La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos. Universidad CEU Cardenal Herrera. <https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream>

Pérez Lazo, Giancarlo, Soto Febres, Fernando, Morales Moreno, Adriana, Cabrera Enríquez, John A., Díaz Agudo, Janett, Rojas Tovar, Rocío, Arenas Ramírez, Berenice, & Illescas Mucha, Ricardo. (2021). Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(2), e1254. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n2.12>

Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Escudero-Sanchez, R., Gioia, F., Herrera, S., Vizcarra, P., Fortún, J., Cobo, J., Martín-Dávila, P., Morosini, M. I., Cantón, R., & Moreno, S. (2022). Carbapenemase-producing *Enterobacterales* infections in COVID-19 patients. *Infectious diseases (London, England)*, 54(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>

Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>

Quizhpe Peralta, A. y Calle Heras, K. (2014). Un mundo libre del miedo a las infecciones intratables. *ReAct - Action on Antibiotic Resistance*. <http://repositoriointerculturalidad.ec/jspui/handle/123456789/37966>

Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501. Published 2018 Jun 26. Doi:10.3934/microbiol.2018.3.482

Rivas, Lucia & Mellor, Glen & Gobius, Kari & Fegan, Narelle. (2015). *Detection and Typing Strategies for Pathogenic Escherichia coli*. Doi: 10.1007/978-1-4939-2346-5

- Rosete Enríquez, M., Quintero Hernández V., Morales García Y., Rodríguez Andrade, O., Rivera-Urbalejo. P. (2019). La personalidad multifacética del género *Klebsiella*: El bueno, el malo y el feo. *Alianzas y Tendencias BUAP*. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/9332>
- Ruiz Bravo A, Jiménez Valera M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm.* 61(2): 63-79, <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
- Rodríguez C., Radice M., Perazzi B. (2005) Resistencia enzimática a betalactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, ISSN 0213-005X, Vol. 23, N°. 3, págs. 122-126. DOI: 10.1157/13072160
- Santos López, Gerardo; Cortés Hernández, Paulina; Vallejo Ruiz, Verónica, & Reyes Leyva, Julio. (2021). SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta médica de México*, 157(1), 88-93. Epub 18 de junio de 2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000505>.
- Sanz I, Ortiz de Lejarazu R, Tamames S, Eiros JM. Conociendo los Coronavirus. *Med Respir* [Internet]. 2020;13(2):7–23. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/R132-3.pdf>
- Shinu, P., Mouslem, A. K. A., Nair, A. B., Venugopala, K. N., Attimarad, M., Singh, V. A., Nagaraja, S., et al. (2022). Progress Report: Antimicrobial Drug Discovery in the Resistance Era. *Pharmaceuticals*, 15(4), 413. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ph15040413>
- Silva F, Martinez P. Complejo enterobacter cloacae. *Rev Chilena Infectol.* 2018; 35(3): p. 297-298. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n3/0716-1018-rci-35-03-0297.pdf>
- SuizaLab (2022) Juntos contra el COVID-19. Centro medico, laboratorio e imágenes. Recuperado 22 de diciembre 2023. <https://www.suizalab.com/juntos-contra-el-covid-19/>

Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U. WHO Pathogens Priority List Working Group (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Tato Rodríguez, Ruben; Oteo Iglesias; Álvarez García, Patricia; Zamora López, Maria Jose; Martínez López, Jesus; Pallarés González, Angeles; Pulián Moraisa, Marta; Fernández Romero, Sara; Vindel Hernando, Ana; García Campello, Martha (2016). Brote de *Enterobacter cloacae* complex multirresistente productor de CTX-M-9 en una unidad de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. ELSEVIER. Vol. 34. Núm. 4. Páginas 237-242 (Abril 2016). DOI: [10.1016/j.eimc.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.05.009)

Tinoco Solórzano A., Chumbes J., Molano D., Vélez-Páez J., Viruez A. Perfil bacteriano del shock séptico en una unidad de cuidados intensivos de la altitud del seguro social del Perú. *Bionatura*. 2021; 6(4): p. 2233-2241

Treviño Natalia, Molina. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana. Material de Cátedra. Microbiología y Parasitología. Lic. En Obstetricia. FCM. UNLP. Año 2022.

Unsihuay Baltazar, E. G. (2022). Patrones Tomográficos Pulmonares Frecuentes En Pacientes Con Covid-19 En El Hospital Nacional Ramiro Priale Priale Essalud De Huancayo – 2021 [Tesis de pregrado]. In *Universidad Peruana Los Andes*. <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/3515>


Vargas-Ponce, K. G., Salas-López, J. A., Llanos-Tejada, F. K., Morales-Avalos, A., Clínico, C., & como, C. (2020). Coinfección de COVID-19 e Influenza: Reporte de cinco casos en un hospital peruano COVID-19 and Influenza coinfection: Report of five cases in a peruvian hospital. Facultad de Medicina Humana URP. *Rev. Fac. Med. Hum.* Octubre, 20(4), 738–742. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v20i4.3158>

- Vidal Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezaga Menéndez R, Ballesteros MÁ, Bodí MA, et al. Recomendaciones para el manejo de los pacientes críticos con COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. Sep 2021. doi: [10.1016/j.medin.2021.08.011](https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.08.011). PubMed PMID: [34545260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545260/).
- Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M. H., Wolff, M., Spencer, R. C., & Hemmer, M. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274(8), 639–644.
- Vincent, J.-L., van der Poll, T., & Marshall, J. C. (2022). The End of “One Size Fits All” Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. *Biomedicines*, 10(9), 2260. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10092260>
- Wesevich A, Sutton G, Ruffin F, Park LP, Fouts DE, Fowler VG Jr, Thaden JT. Newly (2019). Named *Klebsiella aerogenes* (formerly *Enterobacter aerogenes*) Is Associated with Poor Clinical Outcomes Relative to Other *Enterobacter* Species in Patients with Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug 24;58(9):e00582-20. doi: 10.1128/JCM.00582-20. PMID: 32493786; PMCID: PMC7448666.
- Wilder Smith, A., Green, J. A., & Paton, N. I. (2004). Hospitalized patients with bacterial infections: a potential focus of SARS transmission during an outbreak. *Epidemiology and infection*, 132(3), 407–408. <https://doi.org/10.1017/s0950268803001869>
- Wiramus, S., Martin, C. (2013) Medicina intensiva y gripe grave: pandemia de gripe A (H1N1). *EMC - Anestesia-Reanimación*. Agosto 2013. DOI: 10.1016/S1280-4703(13)64516-8
- Yu Daniel, Banting Graham, and Norman. A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*. *Canadian Journal of Microbiology*. Volume 67, Number 8. 2021. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0508>

Zavala Flores, Ernesto, & Salcedo Matienzo, Jannin. (2020). Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Médica Peruana*, 37(3), 393-395. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1277>

XII. ANEXO

Carta de Aprobación por la oficina de Docencia y el Comité de ética

 **PERU** Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo  **EsSalud** Comprometidos contigo

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

CARTA N° 017-UCID-GRAJ-ESSALUD-2022

Huancayo, 23 de febrero de 2022

Investigador (a)
Bach. Sueldo Ortega Nedja

Presente:

ASUNTO : Autorización para ejecución de proyecto de Investigación.

REFERENCIA : a. Constancia N° 10-CIEI-GRAJ-ESSALUD-2022
b. Aceptación para el proyecto de investigación.



Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y en mención al documento de la referencia a) el Comité Institucional de Ética en la Investigación de la Red Asistencial Junín, aprueba el Proyecto de Investigación, en el cual se ha considerado el cumplimiento de pautas éticas de investigación, incluyendo el balance beneficio/riesgo, confidencialidad de los datos y otros; además, mediante documento de la referencia b) el Jefe del Departamento de Apoyo al Diagnóstico y tratamiento del Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, brinda el Visto Bueno para la ejecución del Proyecto de Investigación en el Laboratorio de Patología Clínica, Sector de Microbiología.

En ese sentido, la Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia de la Red Asistencial Junín **AUTORIZA LA EJECUCION** de la investigación titulada: **Enterobacterias asociadas al SARS-COV-2 en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en un Hospital del Centro del Perú en el período de mayo 2020 a mayo 2021**:

Es preciso señalar, que el periodo de vigencia de la presente autorización será de 12 meses; desde el 25 de febrero del 2022 hasta el 26 de febrero del 2023, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación en caso de no cumplir con el plazo de investigación al Comité Institucional de Ética en la Investigación de la Red Asistencial Junín.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente.


JUAN MAEL PALMIRINO ESPINOZA
Jefe Unidad de Capacitación,
Investigación y Docencia
RED ASISTENCIAL JUNÍN


IMPE/impe/ascp
NIT: 1402-2022-1571
Folios ()

