



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al
COVID-19 en la resistencia bacteriana: Revisión
crítica y propuesta farmacéutica**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Mia Danna BAZAN MELENDEZ

José Miguel TORRES TALAVERANO

ASESORES

Dra. María Elena SALAZAR SALVATIERRA

Nelson BAUTISTA CRUZ (Coasesor)

Lima, Perú

2022



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

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.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Mia Danna Bazan Melendez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70664269
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3116-385X
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	José Miguel Torres Talaverano
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	74571276
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4843-1948
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Elena Salazar Salvatierra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08675623
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5661-4752
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Nelson Bautista Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10260086
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0932-2332
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Crispín Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07363013

Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Gladys Martha Delgado Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06024624
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Corderhuamán Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
Datos de investigación	
Línea de investigación	Microorganismos de interés sanitario, industrial, ambiental y bioprocesos. Enzimas y fermentaciones.
Grupo de investigación	Biofilms Bacterianos en el Perú - BIOBACT
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Calle: Jr. Puno N°1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2021
URL de disciplinas OCDE	Biología celular, Microbiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01 Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Salud Pública https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.00



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de
América **Facultad de Farmacia y
Bioquímica Decanato**



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana: Revisión crítica y propuesta farmacéutica

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**MIA DANNA BAZAN MELENDEZ Y
JOSÉ MIGUEL TORRES TALAVERANO**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

DIECINUEVE (19) APROBADO CON MÁXIMOS HONORES

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

JURADO EXAMINADOR Y CALIFICADOR (R.D. N.º 000873-2021-D-FFB/UNMSM)

- Dr. Víctor Crispín Pérez
- Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
- Dr. Yovani Martín Corderhuamán Figueroa
- Mg. Luis Alberto Rojas Ríos

Lima, 26 de mayo de 2022.

**Dr. Víctor Crispín Pérez
Presidente**

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

DEDICATORIA

La presente tesis lo dedico a Dios, por darme vida y salud, cuidar a mi familia y a mí, guiarme en el camino del bien; y brindarme la fuerza y valentía para cumplir cada objetivo planteado en mi vida.

Además, mi gratitud hacia toda mi familia, en especial a mis padres, Gil y Santa, por brindarme su amor, consejos y apoyo incondicional durante toda mi vida. Me encuentro muy agradecido por haberme inculcado el ejemplo de esfuerzo y valentía para lograr llegar hasta aquí y ser lo que soy. Estoy muy orgulloso y privilegiado de ser su hijo.

También dedico la tesis a mi hermana Luz Elena, por haberme brindado su apoyo educativo, emocional y moral durante de toda mi carrera universitaria.

Finalmente hago una mención especial a todas las personas que me apoyaron y compartieron sus conocimientos, consejos y su valioso tiempo en la elaboración de la tesis.

José Miguel Torres Talaverano.

DEDICATORIA

La presente tesis lo dedico a Dios, por la vida y salud que nos brinda día a día, por acompañar a mi familia y a mi en el camino del bien, por ser mi luz, sabiduría y fortaleza para cumplir cada objetivo en mi vida.

Con mucho amor y cariño a mis padres Miriam Meléndez Grijalva y Joe Bazán Carhuaricra, por todo su amor y dedicación en todo momento. Gracias por su compañía constante, palabras de aliento, ser mi mayor motivación e inculcarme con el ejemplo que con mi esfuerzo, sacrificio y valentía puedo superar cada desafío en mi formación personal y profesional. Tengo el orgullo y privilegio de ser su hija. Son la bendición que Dios me brindó y mi mayor tesoro.

A mi amada abuelita Flora Grijalva Campos, que en paz descansa, por ser mi ángel que me guía y cuida en mis días y noches, por ser mi más bonito recuerdo como los besos en tu frente y el abrazo lleno de tanto amor. Fuiste la mejor madre y abuelita. A mi querido papito Jerónimo Meléndez Jiménez por ser mi mayor fuente de inspiración y superación, por llenar nuestro hogar de felicidad con su compañía y una sonrisa. Me siento muy orgullosa de ser tu nieta.

A personas de estima muy especial que llegaron a mi vida y compartieron sus conocimientos, consejos y su valioso tiempo en la realización de esta tesis.

Mia Danna Bazan Melendez

AGRADECIMIENTOS

A nuestro amado Padre Celestial, por acompañar nuestros caminos con su amor y bondad infinita, por fortalecer nuestra fe día a día, por brindarnos salud y por guiarnos para lograr nuestros objetivos.

A nuestros queridos padres, familias y amigos en general por sus apoyos incondicionales y por hacernos saber que siempre contaremos con ellos y seguir superándonos constantemente.

A nuestros asesores, la Doctora María Elena Salazar Salvatierra y al Magíster Nelson Bautista Cruz, a quienes agradecemos infinitamente por su confianza en nosotros, apoyo constante, guiándonos académicamente con su experiencia y profesionalismo. Toda nuestra gratitud y respeto hacia ustedes.

A nuestra querida Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos como Alma Máter, donde fuimos formados para poder brindar apoyo a la sociedad como profesionales de la salud.

A los distinguidos miembros del jurado por sus sugerencias para la culminación de la presente tesis.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.1	Planteamiento del problema	1
I.2	Objetivos	2
I.2.1	Objetivo general	2
I.2.2	Objetivos específicos	2
I.3	Importancia y alcance de la investigación	3
I.4	Limitaciones de la investigación	4
II.	REVISIÓN DE LITERATURA	5
II.1	Antecedentes del estudio	5
II.1.1	Antecedentes internacionales	5
II.1.2	Antecedentes nacionales	8
II.2	Base teórica	9
II.2.1	COVID-19	9
II.2.2	Infecciones Intrahospitalarias	22
II.2.3	Resistencia Bacteriana	31
II.3	Glosario de términos	38
III.	HIPÓTESIS Y VARIABLES	40
III.1	Hipótesis	40
III.2	Variable(s)	40
III.3	Operacionalización de variables	41
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	42
IV.1	Área de estudio	42
IV.2	Diseño de investigación	42
IV.3	Población y muestra	42
IV.4	Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información	42
IV.5	Procesamiento y análisis de datos	45

V.	RESULTADOS	46
VI.	DISCUSIÓN	111
VII.	CONCLUSIONES	116
VIII.	RECOMENDACIONES	117
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

ABREVIATURAS

RAM: Resistencia a los antimicrobianos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIBM: Países de ingresos bajos y medianos.

MINSA: Ministerio de Salud.

COVID-19: Enfermedad del coronavirus 2019.

SARS-Cov-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

CKD: Enfermedad renal crónica.

ECA-2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

SRAA: Sistema renina–angiotensina-aldosterona.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

ARN: Ácido ribonucleico.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

IL: Interleucina.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

NAAT: Prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

IN: Infecciones nosocomiales.

NAV: Neumonía asociada al ventilador.

XDR: Extremadamente resistente a los fármacos.

MDR: Resistente a múltiples fármacos.

PDR: Resistente a todos los fármacos.

PCI: Prevención y control de infecciones.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido.

CRKP: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

PBP: Proteínas de unión a penicilina.
AME: Enzimas modificadoras de aminoglucósidos.
MGE: Elementos genéticos móviles.
ACC: Acetiltransferasa.
ANT: Adeniltransferasa.
APH: Fosfotransferasa.
ABC: Casetes de unión a ATP.
RND: Resistencia-nodulación-división.
KPC: Carbapenemasas de *Kebsiella pneumoniae*.
IMP: Imipenemasa.
VIM: Metalobetalactamasa codificada por integrones de Verona.
NDM: Metalobetalactamasa de Nueva Delhi.
OXA: Oxacilinasas.
MeSH: Encabezados de temas médicos.
PRISMA: Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis.
GLASS: Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos.
INS: Instituto Nacional de Salud.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana. **Metodología:** La estrategia de búsqueda en las bases de datos se realizó mediante la formulación de la pregunta PICO y “Palabras claves y operadores booleanos”. Se empleó el diagrama de flujo PRISMA para la síntesis de evidencia. Se sistematizó la información en tablas y gráficos sobre las bacterias, perfil de susceptibilidad en infecciones asociadas al COVID-19 y principales familias de genes que causan resistencia bacteriana. Por último, se realizó una propuesta farmacéutica frente al uso indiscriminado de antimicrobianos.

Resultados: De los estudios seleccionados, las bacterias frecuentemente identificadas en pacientes con COVID-19 fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los principales grupos de antibióticos prescritos por los profesionales de salud durante la pandemia del COVID-19, donde se evidenció mayor resistencia fueron las penicilinas, cefalosporinas de segunda y tercera generación, carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos y macrólidos; codificados principalmente por los genes de resistencia blaOXA, blaNDM-1, gyrA y parC. La propuesta farmacéutica plantea el reporte de estudios sobre resistencia bacteriana en los diferentes hospitales del país a la base de datos mundial GLASS para contribuir al incremento de la competencia clínica entre el personal de salud.

Conclusiones: El uso no racional y empírico de antibióticos durante la pandemia del COVID-19 se incrementó, impactando directamente en el aumento de resistencia bacteriana a dichos antibióticos y poniendo en riesgo la salud pública y economía del país.

Palabras clave: COVID-19, infección bacteriana, resistencia bacteriana, revisión crítica, propuesta farmacéutica.

ABSTRACT

Objective: Determine the impact of the treatment of infections associated with COVID-19 on bacterial resistance. **Methodology:** The search strategy in the databases was carried out by formulating the PICO question and "Keywords and Boolean operators". See used the PRISMA flowchart for evidence synthesis. The information was systematized in tables and graphs on the bacteria, susceptibility profile in infections associated with COVID-19 and the main families of genes that cause bacterial resistance. Finally, a pharmaceutical proposal was made against the indiscriminate use of antimicrobials. **Results:** Of the selected studies, the bacteria frequently identified in patients with COVID-19 were *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* and *Mycoplasma pneumoniae*. The main groups of antibiotics prescribed by health professionals during the COVID-19 pandemic, where the greatest resistance was evidenced, were penicillins, second and third generation cephalosporins, carbapenems, quinolones, aminoglycosides and macrolides; encoded primarily by the blaOXA, blaNDM-1, gyrA, and parC resistance genes. The pharmaceutical proposal raises the report of studies on bacterial resistance in the different hospitals of the country to the global GLASS database to contribute to the increase of clinical competence among health personnel. **Conclusions:** The non-rational and empirical usage of antibiotics in the COVID-19 pandemic has increased, directly impacting the increase in bacterial resistance to these antibiotics and putting the public health and economy of a country at risk.

Keywords: COVID-19, bacterial infection, bacterial resistance, critical review, pharmaceutical proposal.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Planteamiento del problema

El COVID-19, originada por el virus del SARS-CoV-2, ha provocado estragos y mayores desafíos en la salud a nivel mundial, por lo que los Sistemas Sanitarios de varios países, declarados en emergencia sanitaria, han implementado estrategias basadas principalmente destinadas a reducir la transmisión del COVID-19, como el confinamiento en el hogar, las restricciones del movimiento de las personas y la telemedicina, contribuyendo a una disminución en el número de citas a los hospitales y a un menor número de recetas de antibióticos prescritas por médicos. Sin embargo, el lado negativo de la telemedicina es el déficit en la recolección de muestras para establecer un diagnóstico real, que puede haber llevado a los médicos a prescribir antibióticos en exceso por precaución¹.

Cabe señalar que pacientes con esta enfermedad han recibido tratamiento antimicrobiano para prevenir o tratar posibles infecciones bacterianas asociadas al SARS-CoV-2, bajo 2 criterios principalmente, por automedicación y/o práctica empírica autorizada por el “Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria” (IECS) debido a que hasta el momento no existe un tratamiento farmacoterapéutico eficaz, seguro, consensuado y respaldado por Organismos Internacionales. En la actualidad la intervención farmacológica con antibióticos en pacientes con COVID-19 es realizada frecuentemente sin estudios microbiológicos previamente confirmados debido a recursos limitados, sobredemanda de pacientes, la presión asistencial por urgencias, etc². El creciente aumento en el número de infecciones bacterianas multirresistentes que no se detectan, no se diagnostican y cada vez son más incurables, amenazan la salud de las personas en todo el mundo. Asimismo, los países en vías de desarrollo enfrentan constantemente un gran desafío en la innovación del uso de indicadores para el diagnóstico de infecciones bacterianas como la utilización de marcadores biológicos³.

En el contexto mas amplio, la resistencia a los antibióticos es considerada como la más importante amenaza global a la Salud Pública que necesita una atención

urgente tanto a nivel nacional como internacional debido al incremento del índice de mortalidad cada año debido a la ineficacia de las antibioticoterapias, lo cual es consecuencia de la resistencia bacteriana en la mayoría de pacientes a comparación de otros tipos de causas⁴. Un artículo de revisión publicado en 2014 mostró el registro de las tasas de mortalidad según las regiones geográficas de la siguiente manera; Asia, África, Europa, América Latina, América del Norte y Oceanía 4.730.000, 4.150.000, 390.000, 392.000, 317.000 y 22.000, respectivamente⁵.

Ante dicha problemática, es necesario realizar una revisión crítica desde la postura farmacéutica sobre el impacto que conlleva el uso inadecuado de los antimicrobianos que se ha acentuado durante la presente pandemia para tratar infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 y a partir de ello emitir propuestas innovadoras de mejora en el ámbito de la salud pública.

I.1.1 Formulación del problema

¿Cuál es el impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana?

I.2 Objetivos

I.2.1 Objetivo general

Determinar el impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana.

I.2.2 Objetivos específicos

1. Sistematizar estudios sobre los agentes causales de las infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 en pacientes hospitalizados.
2. Sistematizar estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes causantes de las infecciones asociadas al COVID-19.

3. Sistematizar estudios sobre los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de los agentes causantes de las infecciones asociadas al COVID-19.
4. Realizar una propuesta farmacéutica con relación al impacto clínico del uso indiscriminado de antibióticos.

I.3 Importancia y alcance de la investigación

En nuestro país existen muy pocos estudios publicados en revistas indexadas a partir de investigaciones en las tesis universitarias sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos durante la pandemia del COVID-19. La importancia de abordar y enfrentar la resistencia bacteria a los antimicrobianos con énfasis a los antibióticos proviene del análisis sobre las consecuencias graves que provoca en la salud y economía pública exhortado constantemente por la “Organización Mundial de la Salud” (OMS), es por ello que la presente tesis se sustenta en una revisión crítica basado en estudios y artículos científicos relacionado a la prescripción frecuente de antibióticos en los pacientes hospitalizados diagnosticados con el COVID-19, con enfoque preventivo y/o tratamiento contra la neumonía, endocarditis e infecciones urinarias. Es de suma importancia el conocimiento de 4 puntos empezando por el tipo de infecciones prevalentes asociadas a pacientes con COVID-19 provocadas por bacterias oportunistas e intrahospitalarias, el tipo de tratamiento farmacológico recibido bajo la prescripción de antibióticos, los tipos de mecanismos de resistencias adquiridas de dichas bacterias y la identificación de genes responsables de dichos mecanismos, para la proyección del grado de resistencia bacteriana en los próximos años y a partir de ello, implementar nuevas estrategias de alta precisión, eficientes y seguras por los profesionales de la salud y autoridades sanitarias. Sin embargo, la sostenibilidad, vigilancia y constante actualización de estos datos se podrá visualizar a través de una plataforma o software de vigilancia (WHONET) a nivel nacional, articulado con las plataformas internacionales ya existentes, induciendo la participación en una red de vigilancia sanitaria mundial respaldado por Organismos Internacionales.

Por todo lo mencionado, la presente tesis tiene la finalidad de brindar información científica enfocada en los 4 puntos detallados en el párrafo anterior a nivel nacional e internacional y a partir de ello emitir una propuesta basada en la innovación, tecnología y gestión pública.

I.4 Limitaciones de la investigación

- Limitado reporte de estudios a nivel local sobre la resistencia a antimicrobianos durante la emergencia sanitaria del COVID-19, por lo que el análisis crítico se realizó a partir de los resultados recolectados y seleccionados a nivel mundial sin distinción, para realizar una propuesta farmacéutica aplicable a nivel local por el profesional de salud.
- Complejidad en la sistematización de datos epidemiológicos encontrados sobre los tipos de infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 a nivel mundial, debido a que en algunos estudios se mencionaban los agentes bacterianos presentes en las infecciones intrahospitalarias, pero en otros estudios se omitía dicha información.
- Selección de estudios sobre resistencia bacteriana disponibles de manera gratuita, lo que es proclive al sesgo por omitir a información de un alto grado de confiabilidad, pero no se encontraba de manera gratuita en las bases de datos.
- Selección de estudios redactados solo en español o inglés, lo que es proclive al sesgo, debido a la omisión de información útil que estén redactados en otros idiomas.
- El presente estudio se enfoca principalmente en la resistencia bacteriana a los antibióticos en pacientes con infecciones intrahospitalarias en el contexto del COVID-19. Sin embargo, también hay que tomar en consideración la resistencia bacteriana en los pacientes comunitarios que se administran antibióticos sin prescripción médica. Además, tampoco se ha abordado en el presente estudio sobre el impacto negativo del uso de biocidas, que a niveles altos de exposición también puede conducir a una mayor incidencia de resistencia a los antimicrobianos en la población.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

II.1 Antecedentes del estudio

II.1.1 Antecedentes internacionales

Fernández y colaboradores revisaron estudios microbiológicos de pacientes con COVID-19 post mortem; y mencionaron que el incremento proporcional de coinfecciones bacterianas está asociada al déficit en la asistencia sanitaria, bacteriemias y la inadecuada ventilación mecánica. Los microorganismos encontrados fueron bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*) y Gram negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*). Además, se detectaron bacterias atípicas (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp.) en muestras respiratorias. En la detección de bacterias presentes en las coinfecciones emplearon los medios convencionales líquidos y sólidos para el cultivo bacteriológico. Las bacterias atípicas (*Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella* spp.) se analizaron por métodos inmunológicos³.

Wujtewicz y colaboradores indicaron que la administración preventiva de antibióticos en pacientes con COVID-19 no se debe aplicar sin presencia alguna de sobreinfección bacteriana confirmada microbiológicamente⁶.

La OMS recomienda aplicar la antibioticoterapia empírica, el cual debe ajustarse progresivamente en función a los resultados microbiológicos y del juicio clínico, periódicamente entre 5 a 7 días⁷. Además, el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España afirmó que se debe examinar regularmente (cada 24 - 48 horas) la opción de cambiar o alternar la vía de administración intravenosa a oral y de proporcionar un tratamiento específico basado en los resultados microbiológicos^{7,8}.

Un estudio realizado por Rawson en Wuhan (China), señaló que el 8% de los pacientes con COVID-19 habían sido documentados con infecciones bacterianas, sin embargo, 72% habían recibido antibióticos⁹. Según Zhou, a pesar de la importancia de las coinfecciones en la gravedad de las enfermedades respiratorias, mostró que 50% de los pacientes fallecidos por COVID-19 tenían infecciones bacterianas secundarias¹⁰. También, Chen y sus

colegas, registraron que 71% de los pacientes ingresados con COVID-19 eran tratados con antibióticos. Asimismo, mencionaron que no se disponía de información relacionando al perfil de sensibilidad frente a los antimicrobianos de los organismos que se identificaron, o sobre el tipo y duración del tratamiento antimicrobiano¹¹.

Otra investigación describió que, en Asia y Europa, el 63% de pacientes hospitalizados por COVID-19 (7047/11028; Intervalo de confianza de 95%: 52,5 - 75,3%) recibieron antibioticoterapia y el 62,4%, tratamiento antiviral (ribavirina, lopinavir-ritonavir e interferón). Este último tratamiento logró mejorar la capacidad de oxigenación, la fiebre y las imágenes radiográficas¹². La presencia de bacterias oportunistas en los cultivos microbiológicos osciló entre el 1 – 30%; siendo los Gram negativos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Haemophilus influenzae*, los más reportados¹³.

Un estudio realizado por Cox y colaboradores en el Reino Unido indicó que el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 fue alto (74,5%), quienes ingresaron a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ocasionando que las pruebas microbiológicas basadas en cultivos sean menos sensibles. El diagnóstico de coinfecciones es complejo en pacientes con COVID-19, debido a que los microorganismos pueden ser portados por el paciente antes que adquiriera la infección viral, mediante una infección crónica subyacente o pueden ser adquiridos intrahospitalariamente durante el proceso viral¹⁴.

Según Chen y colaboradores señalaron que la prescripción excesiva o inadecuada con antibióticos de amplio espectro en el contexto de la pandemia puede estimular el desarrollo de bacterias resistentes, que conllevaría a la reducción de la eficacia en futuros tratamientos y un aumento en el número de muertes, que implican una importante carga económica para el país¹¹. Esta información también es sostenida por el Instituto Nacional de Salud (INS)¹⁵.

Mathew Upton, profesor de microbiología médica en la Universidad menciona: "Los antibióticos son la base de toda la medicina moderna, pero la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema que podría afectar a millones de vidas en las próximas décadas. Actualmente, el COVID-19 como pandemia está causando sufrimiento y pérdida de vidas en todo el mundo, pero la RAM

ha sido, y seguirá siendo, una de las amenazas más importantes para la salud humana y economía mundial”¹⁶.

Según la OMS, América Latina es la tercera zona geográfica con el mayor número de fallecimientos y el impacto negativo a nivel económico sería comparable a la crisis financiera ocurrida durante los años 2008 - 2009, ocasionado principalmente por el aumento en los gastos de la atención sanitaria, pobreza y desigualdad⁷.

Según la revista Nature Microbiology, un aspecto preocupante en el contexto de la pandemia son los países con ingresos bajos y medianos (PIBM), siendo los más afectados, es el aumento del índice de mortalidad de pacientes diagnosticados con infecciones colaterales y resistentes a los antibióticos de primera línea debido al limitado de acceso a medicamentos y servicios eficientes a comparación que los países con un mejor nivel socioeconómico. A su vez, destacó el impacto de los factores conductuales, ambientales y sociales en el aumento de incidencia de la RAM. Actualmente, existe una frecuente automedicación, debido a la falta de orientación sobre el tratamiento del COVID-19 en los asentamientos urbanos marginales de los PIBM¹⁷.

En una investigación realizada por Aguilera y colaboradores aislaron microorganismos de pacientes con SARS-CoV-2; y evidenciaron que 27,1% pertenecían a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, complejo *Acinetobacter baumannii* – *Acinetobacter calcoaceticus*; y 18,8% era *Pseudomonas aeruginosa*. Además, 9,1% pertenecían a *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catharralis*. Respecto al perfil de resistencia, se emplearon 15 antimicrobianos, divididos en 3 grupos de antibióticos utilizados para los antibiogramas (betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos), siendo *Escherichia coli* y el complejo *Acinetobacter baumannii* – *Acinetobacter calcoaceticus* los que mostraron resistencia a más de un antimicrobiano².

II.1.2 Antecedentes nacionales

Huaroto mencionó que no hay investigaciones que señalen fehacientemente la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico frente al COVID-19. No obstante, en muchos pacientes hubo uso de antibióticos, interferón, corticoides y/o antirretrovirales¹⁸. Según el estudio de Lescano y Pinto, la automedicación de las personas con hidroxiclороquina, azitromicina, paracetamol, ivermectina y prednisona, no aseguran el uso adecuado considerando dosis, efectos adversos, interacciones, dependencia farmacológica e interacciones farmacológicas. Por ejemplo, la interacción entre azitromicina, warfarina e hidroxiclороquina, provocaba sangrado e incremento del intervalo QT (medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma), generando arritmias ventriculares¹⁹. Dichos hallazgos también fue confirmado por Rodríguez y Tello²⁰. Asimismo, Chirinos y colaboradores afirmaron que la ivermectina, medicamento empleado en el tratamiento de parasitosis, ha presentado un efecto contra el SARS-CoV-2 en experimentos de laboratorio, usando cultivo celular en monos, pero a dosis entre 35 a 100 veces mayores recomendadas para uso médico⁴.

Un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia (Lima, Perú) por Ernesto Zavala y colaboradores indican que 120 de 132 pacientes hospitalizados con edad promedio 60,3 años, presentaron positivo a SARS-CoV-2, respaldado por la prueba rápida (serológicas y de antígenos IgG) y/o prueba molecular (PCR), en donde resultó que los varones tuvieron mayor porcentaje de incidencia (69,7%) frente a las mujeres con una relación de 2 a 1. Además, 106 pacientes (80,3%) tuvieron intervención farmacológica basada en antibióticos previa hospitalización; de los cuales 97 pacientes (91,5%) usaron antibióticos y 36 (33,9%) se automedicaron²¹.

Escobar y colaboradores identificaron en el hospital Edgardo Rebagliati Martins (Lima, Perú) 14 casos de personas fallecidas por COVID-19), 78,6% eran de sexo masculino, con una edad promedio de 73,4 años, los mismos que requirieron de ventilación mecánica (11 de 14 casos); 71,4% recibieron azitromicina, 64,3% recibieron el antibiótico azitromicina y el 51.1% recibieron antibióticos de amplio espectro con estancia hospitalaria de 4,7 días (+/-2,4), con alta necesidad de asistencia ventilatoria²².

Por otro lado, Soto sostuvo que el acceso al antibiótico azitromicina debe ser controlada debido al riesgo la inducción de resistencia bacteriana y el potencial arritmogénico de la droga impactando directamente en su eficacia. Asimismo, afirmó que se ha evidenciado el uso frecuente de otros antibióticos como levofloxacina, doxiciclina, entre otros²³.

Pareja y Luque afirman la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados enfocados en determinar los principios básicos de seguridad y el porcentaje de eficacia en los medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19, por lo que es vital diseñar esquemas terapéuticos por un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, a nivel nacional y mundial²⁴.

II.2 Base teórica

II.2.1 COVID-19

1) Historia

1.1 Descubrimiento

A inicios de diciembre del 2019, surgió en Wuhan (China), un brote epidémico de neumonía. El 31 de diciembre, el Comité de Salud Municipal de Wuhan informó a la OMS sobre lo acontecido en Wuhan²⁵.

El 7 de enero del 2020, los científicos de China aislaron el virus causante de la enfermedad, y realizaron la secuenciación del genoma^{25,26}.

El 12 de enero del 2020, las autoridades de China confirmaron que los pacientes presentaban malestar general, fiebre, dificultad para respirar, fallos respiratorios y tos seca, además de infiltrado pulmonar, observables en radiografías del tórax²⁶.

1.2 Impacto socioeconómico

Las medidas tomadas para evitar la expansión del COVID-19, han provocado un impacto socioeconómico global con muchas pérdidas de fuentes de trabajos y un incremento en el desempleo a nivel mundial. A

nivel institucional en nuestro país se activó la fuente financiamiento de Recursos por operaciones oficiales de crédito para cubrir el gasto público de S/ 16,174,618.00 y S/ 42,122,559.00 en los años 2020 y 2021, respectivamente, en la adquisición de bienes y servicios, contrato de personal, etc. Por otro lado, la restricción de algunas actividades comerciales, despido masivo en las empresas, aumento de precios en productos básicos, etc, afectó el estilo de vida de las personas y la economía de los países. Este acontecimiento ha causado la tercera mayor recesión de la historia, con 5% durante el 2020, en vez de crecer hasta 2,5% como se preveía un año antes. En 1930 ocurrió la mayor recesión que fue de 17,6 % y en 1945 de 15,4 %²⁷. La pandemia ocasionó el colapso en el mercado de valores del 2020. Además, se reportó escasez en la provisión de productos electrónicos, farmacéuticos y otros productos elaborados en fábricas de China²⁸.

2) Epidemiología

2.1 Transmisión

A) De persona a persona

Principalmente mediante la inhalación de aerosoles y microgotas liberados a través del estornudo, tos, habla o respiración²⁹.

B) Permanencia en superficies

Mediante el contacto de manos. Posteriormente hay contacto con las membranas mucosas nasales, oculares u orales. La mayoría de investigaciones realizados sobre la permanencia del SARS-CoV-2 sobre objetos y superficies, se han realizado en las cepas FFM1, 229E y P9, mostrados en la siguiente Tabla 1³⁰.

Tabla 1. Permanencia de contaminación del SARS-CoV-2 sobre superficies y objetos³⁰.

Superficie	Temperatura	Persistencia
Acero	21°C	5 días
Aluminio	21°C	2-8 horas
Metal	Temperatura ambiente	5 días
Madera	Temperatura ambiente	4 días
Papel	Temperatura ambiente	4-5 días
Vidrio	Temperatura ambiente	4 días
Plástico	Temperatura ambiente	4-9 días
PVC	21°C	5 días
Silicona	21°C	5 días
Guantes de látex	21°C	8 horas
Vestido desechable	Temperatura ambiente	2 días
Cerámicos	21°C	5 días
Teflón	21°C	5 días

2.2 Evolución en el número de casos en el Perú y tasa de letalidad

El primer caso de COVID-19 en el Perú fue confirmado el 6 de marzo del 2020 en Lima. El número de casos llegó de manera exponencial en abril del 2020, siendo el segundo país con mayor número de casos en América Latina y quinto a nivel mundial. Además, en agosto del 2020, el Perú presentó el mayor índice de mortalidad per cápita³¹. Cabe resaltar que estos datos irán cambiando a lo largo de los meses^{31,32}.

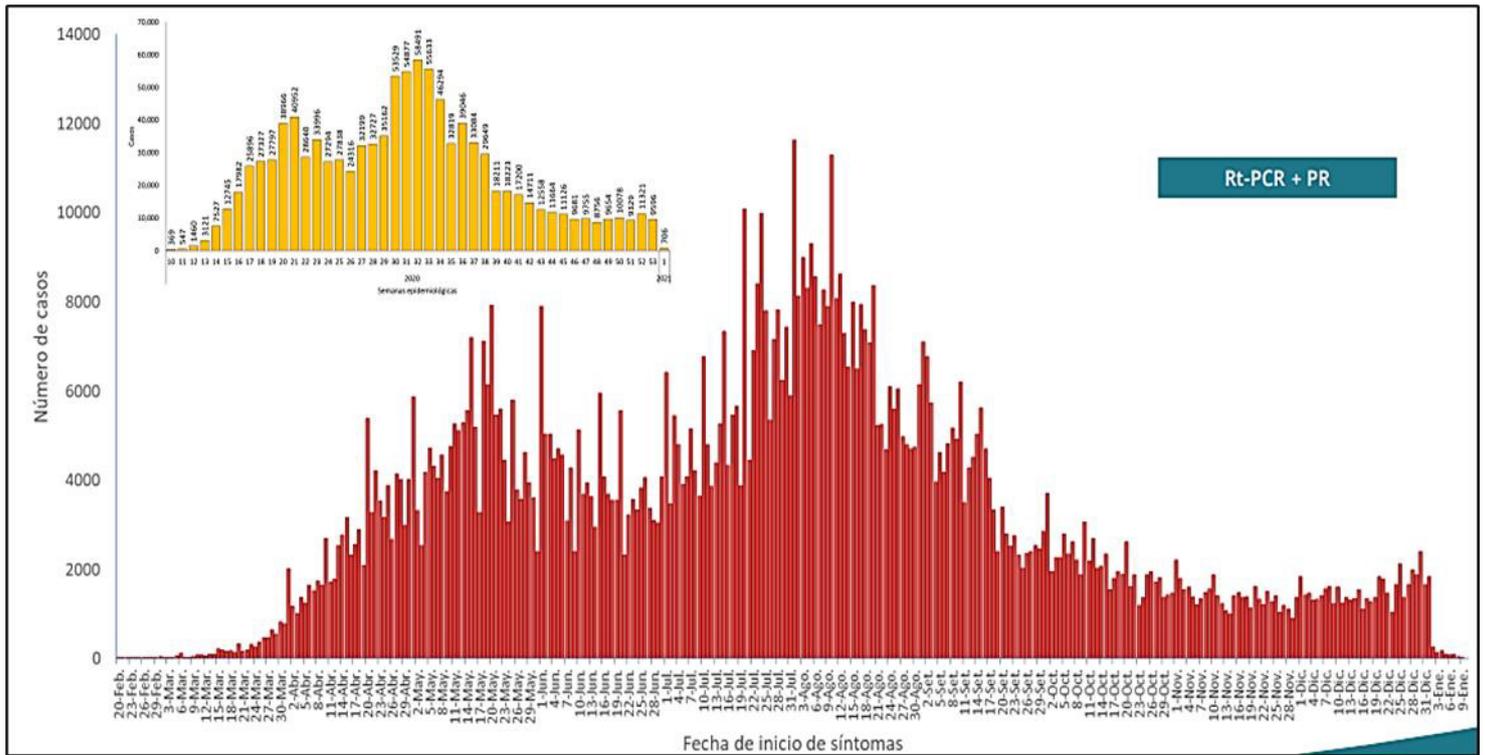


Figura 1. Número de casos positivos de COVID-19 en el Perú (2020 – 2021)³¹.

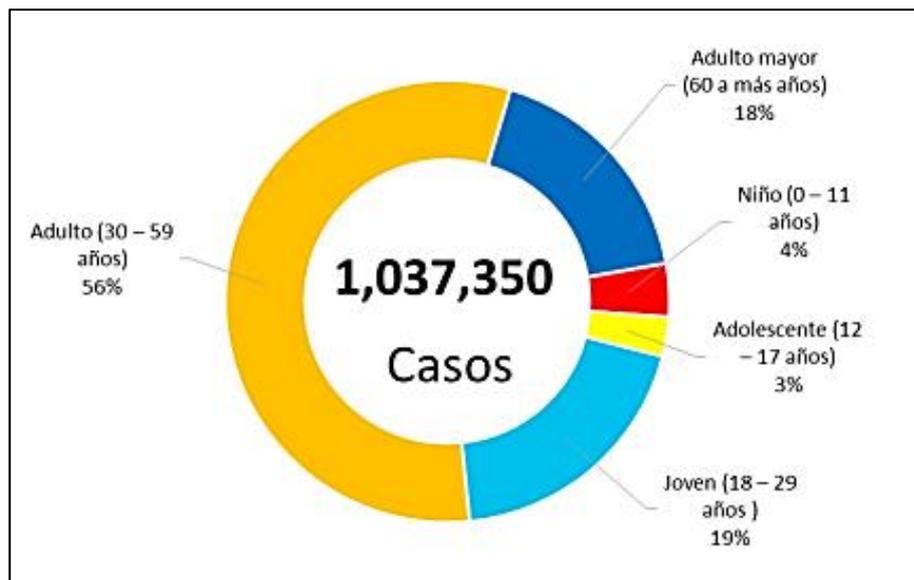


Figura 2. Casos de COVID-19 según etapa de vida (Perú 2020-2021)³¹.

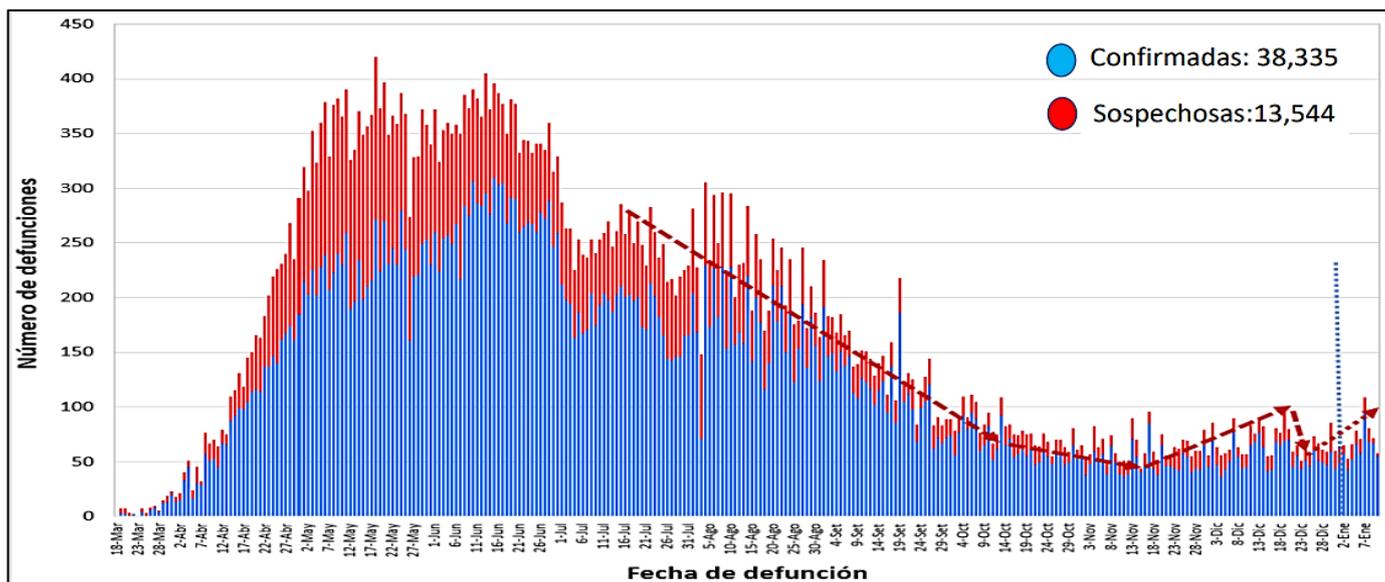


Figura 3. Tendencia en las defunciones confirmadas y sospechosas de COVID-19 hasta enero del 2021³¹.

Tabla 2. Mortalidad del COVID-19 según las etapas de vida en Perú (2020 - 2021)³¹.

Etapa de vida	Edad (años)	Defunciones	Confirmados	Mortalidad (%)
Niño	0-11	155	40 337	0,38
Adolescente	12-17	74	30 079	0,25
Joven	18-29	426	201 164	0,21
Adulto	30-59	10 810	582 936	1,85
Adulto mayor	60 a más	26 870	182 834	14,70
Total		38 335	1 037 350	3,70

3) Agente etiológico

El agente causal del COVID-19 es el virus (SARS-CoV-2). Pertenece a la subfamilia de *Orthocoronavirinae*^{32,33}.

Son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, su envoltura consiste de una bicapa lipídica y contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid)³³.

La proteína N está en el interior del virión asociada al ARN viral, y las otras 3 proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envoltura viral. Asimismo, tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la del huésped. De esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar³².

4) Factores de riesgo

4.1 Edad avanzada

Los síntomas se agravan a medida que avanza con la edad. Asimismo, el riesgo a adquirir infecciones intrahospitalarias se incrementan si presenta problemas de salud preexistentes, lo que conlleva a un desafío en el tratamiento debido al incremento de la resistencia bacteriana^{9,33}.

4.2 Problemas pulmonares

El COVID-19 ataca los pulmones, por lo que los síntomas se agravan si la persona presenta cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma³².

Finalmente, el fumar afecta también los pulmones e inhibe el sistema inmunitario^{9,10,34}.

4.3 Condiciones de salud preexistentes

Enfermedad cardíaca, diabetes, obesidad, cáncer, trastornos sanguíneos, sistema inmunitario debilitado, enfermedad renal y hepática crónica^{34,35,36,37,38}.

5) Fisiopatología

El COVID-19 es resultado de 2 procesos fisiopatológicos que están interrelacionados. El primero es el efecto citopático directo, que se manifiesta en las primeras etapas de la enfermedad; y el segundo es la respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que se manifiesta en las últimas etapas³⁹. Los mencionados procesos fisiopatológicos se dividen en 3 estadios de la enfermedad:

5.1 Estadio I (fase temprana)

Resulta de la replicación viral, condicionado por el efecto citopático directo y activación de la respuesta inmune innata. En esta fase, las personas presentan síntomas leves (tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia, elevación de dímeros D y lactato deshidrogenasa (LDH)^{39,40}.

5.2 Estadio II (fase pulmonar)

Resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que conlleva a la reducción de la viremia, pero comienza la cascada inflamatoria que puede ocasionar daño a nivel tisular. Además, puede provocar el inicio de una insuficiencia respiratoria aguda, linfopenia, aumento de la proteína C reactiva y transaminasas^{39,40}.

5.3 Estadio III (fase hiperinflamatoria)

Se caracteriza principalmente por la insuficiencia multiorgánica con un grave daño pulmonar, ocasionado por la respuesta inmune no regulada, condicionado por el síndrome de tormenta de citoquinas^{39,40}.

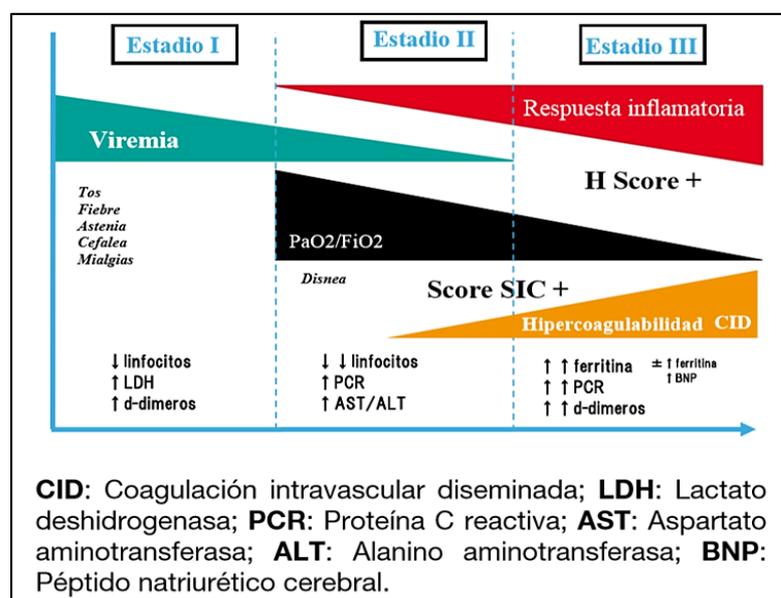


Figura 4. Estadios de la infección por COVID-19³⁹.

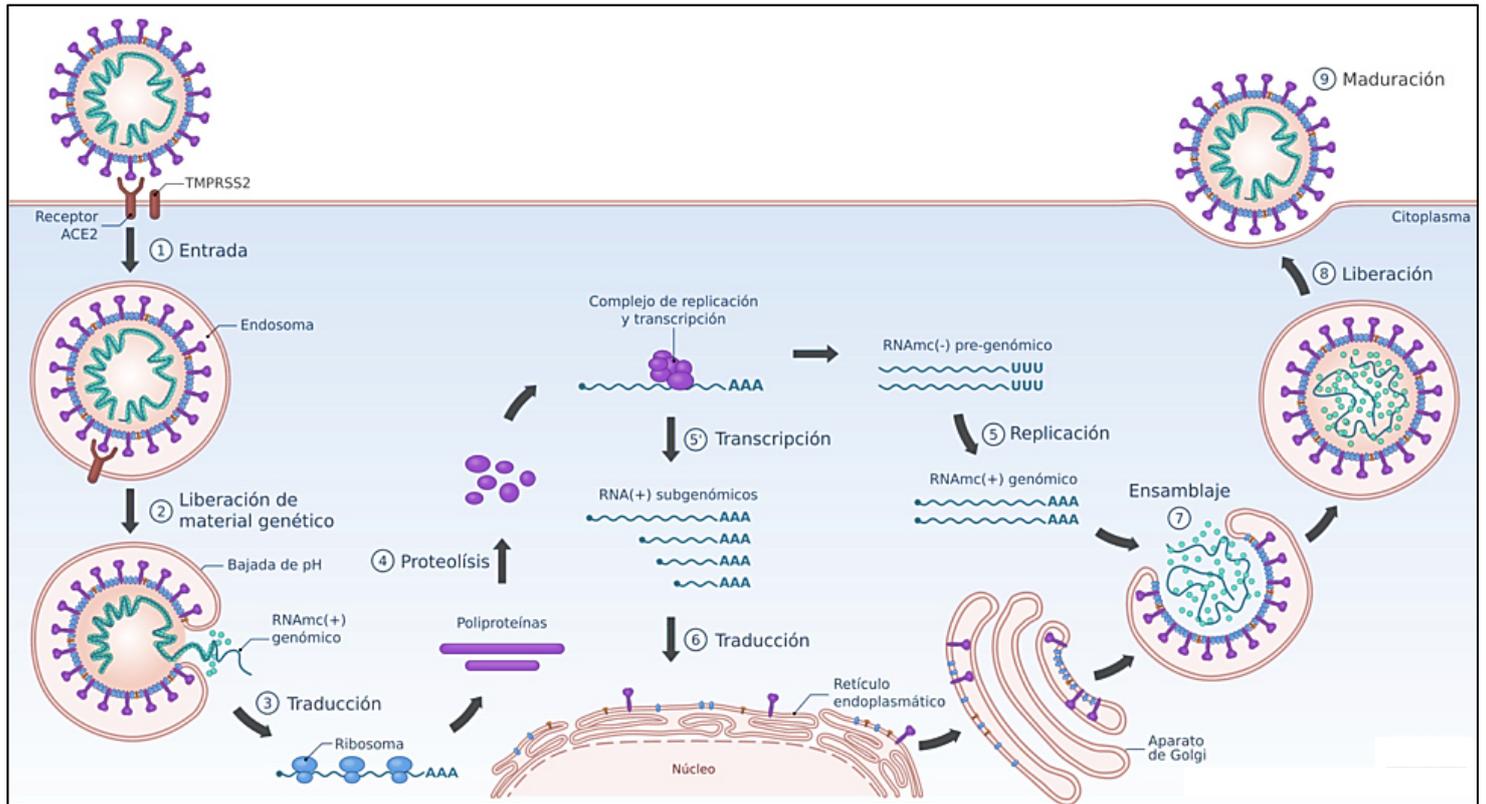


Figura 5. Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 en el interior de la célula hospedera³².

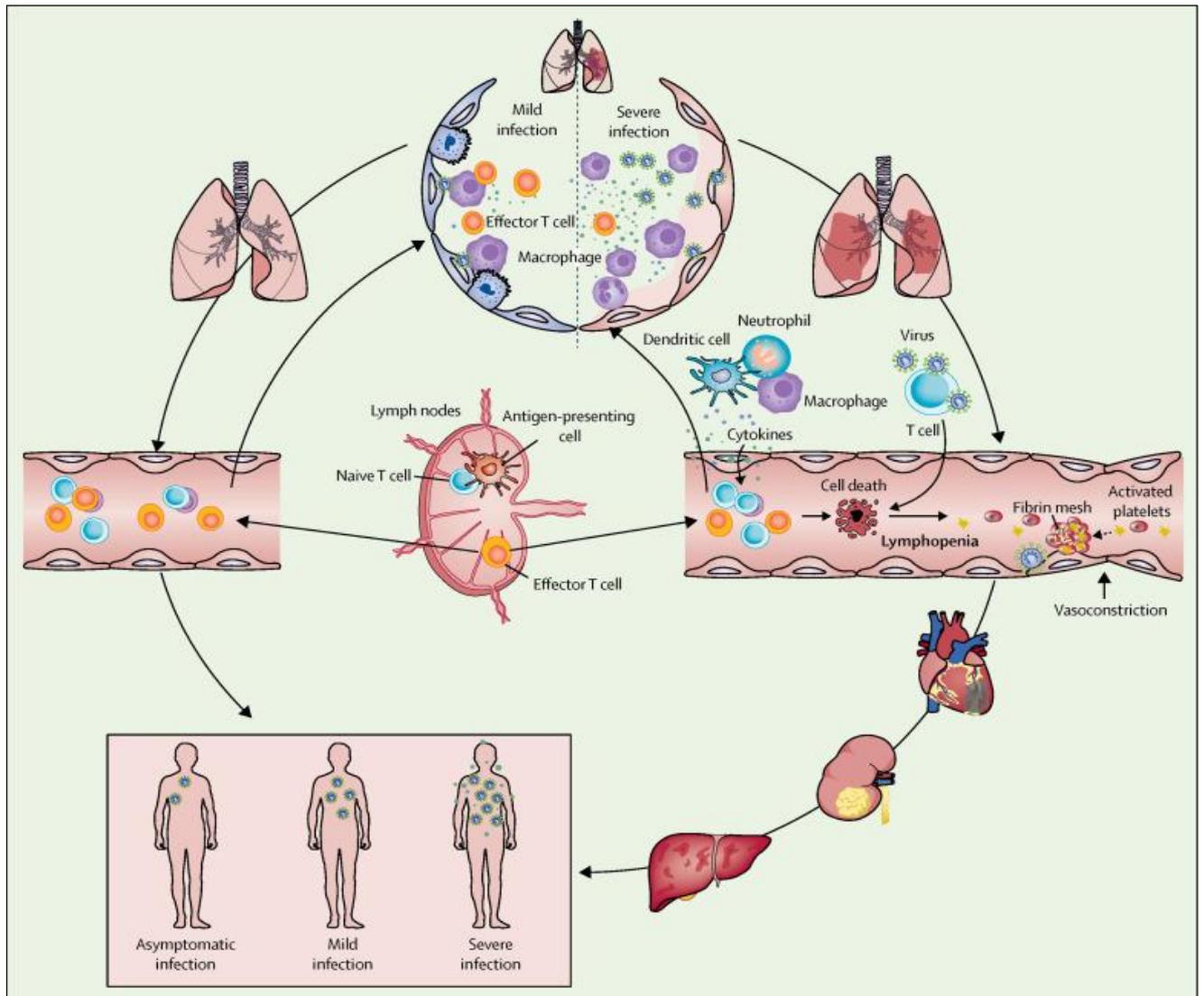


Figura 6. SARS-Cov-2 y sepsis viral^{39,41}

6) Cuadro clínico y complicaciones

El espectro clínico de COVID-19 varía de formas asintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria severa, sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica que necesita soporte de la “Unidad de Cuidados Intensivos” (UCI) y la ventilación mecánica. El período de incubación oscila entre los 4 y los 7 días. Los límites extremos son entre 2 y 14 días después del contagio^{41,42}.



Figura 7. Síntomas del COVID-19^{32,43}.

Tabla 3. Criterios de severidad en pacientes confirmados con COVID-19³⁹.

Síntomas clínicos leves
• Fiebre <38 C con o sin tos, no disnea ni jadeo
• Sin comorbilidades
• No hay evidencia de hallazgos radiológicos en parénquima pulmonar por los métodos de imagen
Síntomas clínicos Moderados
• Disnea
• Fiebre alta > 38 C
• Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea
• Con o sin comorbilidades, existen hallazgos radiológicos de proceso neumónico
• Sin cambios en el estado mental (confusión, letargo)
Enfermedad severa: cualquiera de los siguientes criterios:
• Frecuencia respiratoria > 30 / min.
• qSOFA puntaje 2 o más
• $SPO_2 \leq 93\%$ (en reposo)
• $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg
• Confusión, agitación, inquietud.
• Compromiso parenquimatosa bilateral > 50% en 24-48 horas.
Enfermedad crítica: cualquiera de los siguientes criterios:
• Falla respiratoria / ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
• Shock séptico
• Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)
$SPO_2 \leq 86,1\%$ (a 4082 msnm)

7) Pruebas para el COVID-19

La “Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos” (FDA) clasificó en pruebas de diagnóstico (que comprenden la prueba molecular y la prueba de antígeno) y pruebas de anticuerpos⁴⁴.

Las pruebas de diagnóstico se realizan para saber si la persona se encuentra infectada con SARS-CoV-2, mientras que las pruebas de anticuerpos se realizan para saber si ha sido infectada en el pasado por este virus⁴².

7.1 Prueba de la PCR

Es conocida como prueba molecular. Detecta el material genético del virus SARS-CoV-2, empleando la cadena de la polimerasa (RCP o PCR, de sus siglas en inglés). También es llamada como la prueba de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT)⁴⁴.

Los resultados pueden estar listos hasta 3 días, dependiendo del procesamiento del análisis. Actualmente se considera la mejor prueba para determinar si la persona está contagiada por el virus, siempre y cuando sea realizado por un profesional de salud de manera adecuada^{44,45}.

7.2 Prueba de antígeno

El dispositivo de prueba rápida de antígeno para el SARS-CoV-2 es un ensayo de membrana inmunocromatográfica que utiliza anticuerpos monoclonales altamente sensibles contra el nuevo coronavirus. Esta prueba detecta ciertas proteínas presentes en el virus⁴⁵.

Se debe tener en consideración de tener un resultado que sea falso negativo, que quiere decir que la persona si está infectado con el virus, pero aún así el resultado es negativo. Esto se debe a que este tipo de prueba no detecta cuando la carga viral es muy baja. Por ello, el médico puede recomendar la prueba PCR para la confirmación de un resultado negativo en la prueba de antígeno^{45,46}.

7.3 Pruebas de anticuerpos o serológicas y análisis de sangre

En este tipo de prueba rápida se emplea una muestra sanguínea para detectar los anticuerpos producidos por la persona para combatir el virus.

Esta prueba es adecuada para pacientes que se hayan infectado en el pasado, pero no es recomendable si el paciente está infectado en el momento del análisis. Su principal limitación es que puede transcurrir entre 1 a 3 semanas después de la exposición del virus para que el nivel de anticuerpos sea detectable en la prueba⁴⁶.

Los resultados se pueden interpretar de la siguiente manera:

❖ **Resultado Positivo:**

- **IgM + IgG Positivo:** El paciente está infectado en etapa aguda y está generando anticuerpos de defensa.
- **IgM Positivo:** Indica que el paciente está infectado.
- **IgG Positivo:** Los resultados muestran que el anticuerpo IgG es positivo. Esto indica que el paciente estuvo infectado y generó anticuerpos^{42,43}.

❖ **Negativo:** Indica que el paciente no está infectado en ese momento. Sin embargo, si hay síntomas se debe tomar nuevamente la muestra dentro de los siguientes 2-3 días^{42,43}.

❖ **Inválido:** Realizar nuevamente la prueba, alguna etapa del proceso fue errónea^{42,43}.

8) Vacunas

- **Vacunas de ácidos nucleicos (ARNm):** Son productos biológicos que contiene segmentos de ARNm del SARS-CoV-2, insertados en vesículas lipídicas catiónicas (liposomas), previamente eliminado el gen de la proteína estructural del virus para evitar la formación completa del virus y su proliferación. Estos liposomas portadores de ARN son suspendidos en solventes estériles e inyectados a nuestro organismo via intramuscular. El ARNm entra a través de los miocitos y provoca la producción de una porción incoocua de la proteína spike (conocida como proteína S). Después de la formación de la proteína S, las células descomponen y eliminan el

ARNm. Después, la proteína S se ubica en la superficie de las células. Esto libera la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunitario y activa la función de los linfocitos T y linfocitos B. Esto permitirá al organismo recordar cómo lidiar al SARS-CoV-2 en una nueva infección^{42,47}.

Ejemplos:

- Vacuna de Pfizer – BioNTech.
 - Vacuna de Moderna⁴².
- **Vacuna de subunidades proteicas:** Contienen porciones inocuas de la proteína S del SARS-Cov-2, que se empaquetan en nanopartículas. Después de la vacunación, nuestro sistema inmunitario reconoce que son proteínas extrañas para el cuerpo; posteriormente va a producir linfocitos T y linfocitos B, permitiendo a las células de memoria reconocer y lidiar al SARS-CoV-2 en una nueva infección^{42,47}.

Ejemplos:

- Vacuna de Novavax.
 - Vacuna de Medicago (GSK)⁴².
- **Vacunas de vectores virales:** Incluyen virus diseñados para transportar el material genético del COVID-19. Después que el vector viral ingrese a las células, el material genético da instrucciones a las células para la producción de una proteína exclusiva del COVID-19. Como consecuencia, las células realizan copias de esta proteína, causando la respuesta y creación de los linfocitos T y linfocitos B, que permitirán cómo lidiar al SARS-CoV-2 en una nueva infección. Cabe mencionar que otros vectores virales se replican y llevan proteínas del virus en su superficie^{42,47}.

Ejemplos:

- Vacuna de Oxford – AstraZeneca.
- Vacuna de Sputnik V⁴².

- **Vacunas de coronavirus inactivadas o atenuadas:** Creadas a partir de coronavirus debilitados o que han sido eliminados con productos químicos. Tiene como finalidad la rápida respuesta inmune en caso de una nueva infección por el COVID-19^{42,47}.

Ejemplos:

- Vacuna de Sinopharm.
- Vacuna de Sinovac⁴².

Tabla 4. Principales vacunas contra el COVID-19⁴⁸.

Compañía	Tipo	Dosis	Efectividad	Almacenamiento
 Universidad de Oxford-AstraZeneca	Vector viral (virus genéticamente modificado)	 x2	62-90%	 Temperatura normal de un refrigerador
 Moderna	ARN (fragmento de código genético del virus)	 x2	95%	 -20°C hasta seis meses
  Pfizer-BioNTech	ARN	 x2	95%	 -70°C
 Instituto Gamaleya (Sputnik V)	Vector viral	 x2	92%	 Temperatura normal de un refrigerador

*Resultados preliminares de la Fase III de ensayos clínicos. Pendientes de revisión por pares.

Fuente: Compañías, OMS 

II.2.2 Infecciones Intrahospitalarias

1) Definición y relación con el COVID-19

En el ámbito de la salud conocido como infección nosocomial, cuyo concepto abarca aquellas infecciones cuyo periodo de incubación y manifestaciones ocurren durante el periodo de hospitalización y no antes del ingreso al hospital⁴⁹.

Infecciones intrahospitalarias se considera cuando aparecen después de 2 a 3 días del ingreso del paciente a hospitalización. Suceden en todo el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo⁵⁰.

Existen principalmente 3 tipos de infecciones intrahospitalarias: neumonía, (generalmente asociada al ventilador); infección del tracto urinario (generalmente asociada al catéter); e infección primaria del torrente sanguíneo (generalmente asociada con el uso de un dispositivo intravascular)⁵¹.

La vía endógena es una de las formas más comunes de adquirir infecciones intrahospitalarias, en promedio e 80% de pacientes. En este caso los responsables son aquellas bacterias que habitan al interior del cuerpo humano que cuando el sistema inmune se encuentra vulnerable, estas bacterias expresan su capacidad infecciosa. A su vez se pueden adquirir por vía exógena en donde los responsables son aquellas bacterias presentes que habitan circulando en el hospital⁵².

En el Perú, según el Hospital Cayetano Heredia del Perú entre marzo y junio de 2020, la mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias fue del 49.59%. Alrededor del mundo la asociación de pacientes hospitalizados con COVID-19 e infecciones intrahospitalarias ha complicado el tratamiento farmacológico, elevando los índices de mortalidad y morbilidad⁵³.

Por otro lado, en Italia se registró a inicios de la epidemia, que 10% de los pacientes con COVID-19 experimentaron un ingreso hospitalario y 9% de ellos necesitó permanecer en UCI, con alto riesgo a contraer infecciones intrahospitalarias. En el área de investigación del centro hospitalario de Milán, se enfrentaron a una amenaza considerable de infecciones intrahospitalarias asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), relacionadas con hábitos individuales que podrían haber determinado resultados clínicos adversos y terapias antimicrobianas con mayor selección de resistencia⁵⁴.

En una revisión que incluía estudios realizados en Corea del Sur, Canadá, Arabia Saudita, China, Singapur, Jordania y Hong Kong informaron que el porcentaje de infecciones intrahospitalarias corresponde al 44% de pacientes diagnosticados con COVID-19, donde la tercera parte de pacientes eran el personal médico y enfermeros¹⁰.

2) Cadena epidemiológica o de transmisión

2.1 El agente infeccioso

Es el factor (microorganismo, sustancia química o forma de radiación) considerado como causa necesaria, pero no suficiente para que se produzca una enfermedad⁵⁵. Se dividen en:

A) Agentes biológicos

- ✓ Bacterias.
- ✓ Hongos.
- ✓ Virus.
- ✓ Priones⁵⁵.

B) Agentes no biológicos

- ✓ Químicos (Aditivos de alimentos, fármacos, pesticidas).
- ✓ Físicos (Calor, luz, radiaciones, ruidos)⁵⁵.

Las infecciones bacterianas son responsables aproximadamente del 90% de las infecciones, a comparación de los protozoos, hongos y virus, que representan 10% de todas las infecciones intrahospitalarias⁵⁶.

2.2 Mecanismo de transmisión

Consiste en la propagación de bacterias a través del ambiente provenientes de una persona y/o objeto de manera directa e indirecta⁵⁷.



Figura 8. Tipos de mecanismo de transmisión de bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias.

3) Factores de riesgo

Se dividen en factores intrínsecos, que son inherentes al paciente, por ejemplo, la edad, hábitos no saludables; y factores extrínsecos, que son factores de origen hospitalario u médico, por ejemplo, en procedimientos asistenciales, tratamientos con inmunosupresores, corticoides⁵⁷.

4) Bacterias Intrahospitalarias

Las principales bacterias intrahospitalarias son:

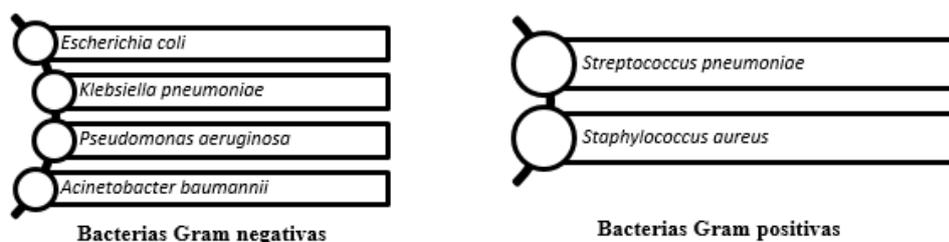


Figura 9. Bacterias intrahospitalarias resistentes^{58,59}.

En las últimas décadas, las infecciones nosocomiales (IN) se han convertido en un importante problema de salud en todo el mundo, debido a la aparición de nuevas enfermedades infecciosas o el resurgimiento de antiguas enfermedades infecciosas, el aumento en la resistencia a los antibióticos y la prolongación de la estancia de los pacientes hospitalizados que reciben atención especializada. Esto se evidencia especialmente en los países en vías de desarrollo⁵⁹.

La neumonía, la infección del tracto urinario y la septicemia son las IN que se diagnostican con mayor frecuencia en los centros de salud. Se ha informado que la neumonía asociada al ventilador (NAV) es la infección nosocomial más común en la UCI y responsable de aproximadamente 50% de todos los casos de neumonía adquiridas en los hospitales⁶⁰.

Por lo general, la prevalencia de bacterias Gram negativas (75%) en las IN es mucho mayor que la de bacterias Gram positivas (25%)⁶¹. Las bacterias Gram negativas más prevalentes causan IN en el siguiente orden: *Escherichia coli* > *Klebsiella* > *Pseudomonas aeruginosa*. Asimismo, la bacteria causante de IN más común entre las bacterias Gram positivas es *Staphylococcus aureus*⁶².

4.1 *Staphylococcus aureus*

Bacteria tipo Gram positiva, con células dispuestas en racimos característicos en forma de uva. Pertenece al microbiota de la piel lo cual influye en la alta incidencia de propagación y transmisión por contacto directo o rutas aéreas. Son responsables de una amplia variedad de infecciones como la neumonía y sepsis. Los mecanismos patogénicos de este microorganismo dependen de sus factores adhesivos, las toxinas y enzimas estafilocócicas. La variante más común es *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina se debe a la producción de β -lactamasas y actualmente son resistentes a la meticilina, esto se debe a las mutaciones continuas de la bacteria y el uso excesivo de antibióticos⁶³.

4.2 *Klebsiella pneumoniae*

Es un bacilo Gram negativo perteneciente a las enterobacterias, suele estar encapsulado. Las especies del género *Klebsiella* son los patógenos bacterianos que se encuentran con mayor frecuencia asociados con infecciones intrahospitalarias. En los últimos años, muchas cepas de *Klebsiella pneumoniae* han adquirido una enorme variedad de enzimas β -lactamasas, que pueden destruir la estructura química de los antibióticos β -lactámicos como penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, codificados por los genes blaKPC y blaNDM-1⁶⁴.

4.3 *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo Gram negativo no fermentativo y causa infecciones, especialmente en el tracto respiratorio y urinario. Las cepas suelen ser resistentes a los antibióticos, lo que constituye un problema particular en las salas quirúrgicas y las UCI. Recientemente, se ha informado cepas de *Acinetobacter baumannii* productoras de β -lactamasas de clase A (amplio espectro), clase B (metalo- β -lactamasas) y clase D (oxacilinasas). Además, muestran resistencia a aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclina y colistina. Como consecuencia de ello, sus genes de resistencia las hace capaces de evadir la acción de la mayoría de los compuestos antibióticos tradicionales⁶⁵.

Tabla 5. Mecanismos de resistencia en *Acinetobacter baumannii*⁶⁵.

GRUPO DE ANTIBIOTICOS	MECANISMO DE RESISTENCIA	VARIANTES	PERFIL DE RESISTENCIA
Aminoglicósidos	Enzimas modificadoras de aminoglicósidos Metilación 16S RNA Bombas de expulsión	AAC, ANT, APH armA AdeABC	Variable Todos los aminoglicósidos Todos los aminoglicósidos
Quinolonas	Mutación genética Bombas de expulsión	AdeM gyrA, parC AdeABC AdeM	Gentamicina, kanamicina Variables Todas las quinolonas Variable
Tetraciclinas, glicilciclinas	Bombas de expulsión	Tet (A) Tet (B) AdeABC	Tetraciclina, excepto minociclina Tetraciclina, minociclina Tetraciclina, glicilciclinas
	Protección ribosomal	tet(M)	Tetraciclinas
Polimixinas	Modificación lípido A Modificación porinas	pmrA, pmrB OmpW	Colistina Colistina
Trimetoprima, sulfonamidas, Cloranfenicol	Alternación del banco Bombas de expulsión	sul dnfr CraA AdeABC	Sulfonamidas Trimetoprim Cloranfenicol Trimetoprim, cloranfenicol

4.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Es un anaerobio facultativo Gram negativo, con forma de bastoncillo, que forma parte del microbiota intestinal normal. Los pacientes inmunodeprimidos se infectan a través de una fuente exógena, como por contacto directo o indirecto con el medio ambiente, pero también es posible que haya fuentes endógenas⁶⁶.

El mecanismo de resistencia al imipenem de la *Pseudomonas aeruginosa* es debido por dos razones generalmente, la sobreproducción de variantes mutacionales de AmpC cromosómica, que ayuda con la reducción de la permeabilidad de la porina de la membrana externa y / o la sobreexpresión de la bomba de salida. *Pseudomonas aeruginosa* también produce BLEE (β -lactamasas de espectro extendido) las cuales hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de primera generación, oximino-cefalosporinas (ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima), cefepime y aztreonam. La adquisición de estas enzimas conduce a altas tasas de resistencia a los carbapenémicos y fluoroquinolonas entre los aislados de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que los correspondientes mecanismos de resistencia pueden ser transportados por

el mismo plásmido. Sin embargo, la colistina sigue siendo eficaz en la mayoría de los casos⁶⁷.

5) Clasificación de Infecciones intrahospitalarias

5.1 Infección urinaria

Son ocasionadas por el uso de una sonda vesical permanente. El promedio de colonización es del 2 al 6% por cada día de uso, con lo que se podría estimar que, a los 20 días, 100% de los pacientes estarán colonizados. Causan menos mortalidad que las otras infecciones, pero pueden ocasionar bacteriemia y la muerte⁶⁸.

La presencia de microorganismos multirresistentes es cada vez más frecuente. Los principales agentes bacterianos identificados en este tipo de infección son *Escherichia coli* (61%), *Klebsiella* spp. (39%), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp⁶⁹.

Debido al aumento del fracaso terapéutico en las infecciones por microorganismos como las enterobacterias, los estudios se han dirigido a investigar los mecanismos de resistencia y se ha comprobado la presencia de bacterias productoras de enzimas inactivadoras de los antibióticos betalactámicos (betalactamasas). Dentro del grupo de bacterias productoras de betalactamasas se encuentran las llamadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE)⁷⁰.

- Factores de riesgo

- ✓ Tiempo de cateterización (aumento del riesgo 1-5% por cada día).
- ✓ Sexo femenino.
- ✓ Insuficiencia renal.
- ✓ Diabetes^{58,69}.

5.2 Infección respiratoria

La neumonía nosocomial es el tipo de infección respiratoria de mayor reporte en las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI, por lo general conectados a respiradores⁷¹.

Las vías respiratorias alta y baja pueden ser infectados por dos tipos de microorganismos:

- Endógenos (nariz, garganta y/o aparato digestivo).
- Exógenos (contaminación cruzada, es decir provenientes del materiales y /o equipos contaminados)⁷¹.

Los principales agentes bacterianos que causan este tipo de infección nosocomial son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii* y *Legionella pneumophila*¹.

- **Factores de riesgo**

- ✓ Ventilación mecánica.
- ✓ Enfermedad pulmonar crónica.
- ✓ Cirugía torácica o abdominal.
- ✓ Fármacos que disminuyen la acidez gástrica^{55,57}.

5.3 Infección quirúrgica

Los principales agentes bacterianos que causan este tipo de infección nosocomial son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Acinetobacter baumannii*⁷⁰.

5.4 Bacteriemia

Es la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo. Estas bacterias no se encontraban en incubación al ingreso del paciente al hospital; y se desarrollan durante o después de la estancia en el centro de salud. Son confirmadas por el laboratorio de microbiología⁵⁵.

Los principales agentes bacterianos que causan este tipo de infección nosocomial son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*^{55,58}.

- **Factores de riesgo**

- ✓ Infecciones quirúrgicas
- ✓ Neumonía

- ✓ Infecciones urinarias.
- ✓ Catéteres intravasculares
- ✓ Inmunodepresión^{55,58}.

II.2.3 Resistencia Bacteriana

1) Definición

Según Blair, la resistencia bacteriana es la capacidad de una especie bacteriana en resistir la acción de uno o más antibióticos, como resultado de características estructurales o funcionales inherentes⁷².

Un microorganismo puede no tener la diana a la cual se dirige un determinado antibiótico, siendo resistente al mismo. Este fenómeno se denomina resistencia natural; mientras que, si ese microorganismo tiene un mecanismo de resistencia por el cual impide la acción del antibiótico se le denomina resistencia intrínseca. La resistencia adquirida es cuando una bacteria sensible se convierte en resistente al mismo. Este proceso implica un cambio genético, y se transfiere a la descendencia por transmisión vertical o a otras bacterias mediante lo que se denomina transmisión horizontal de genes⁷³.

En los últimos años se ha llevado a cabo la identificación de muchos genes que son responsables de la resistencia intrínseca a antibióticos de diferentes clases, incluidos β -lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Esto se logró mediante inserción dirigida o mutagénesis de transposones aleatorios en bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*⁷³.

Actualmente ya no preocupa la resistencia a un único antibiótico, sino la multirresistencia, dado que, han aparecido bacterias resistentes denominadas:

- ✓ MDR (Multidrug - Resistant), resistentes a 2 o más grupos antibióticos.
- ✓ XDR (eXtensively Drug - Resistant), resistentes a 3 o más grupos de antibióticos.
- ✓ PDR (Pandrug - Resistant), resistentes a todos los fármacos recomendados^{72,73}.

2) Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana se manifiesta a través de las diferentes estrategias que las bacterias adquieren y han desarrollado⁷³. Estas estrategias se dividen en 5 principales grupos:

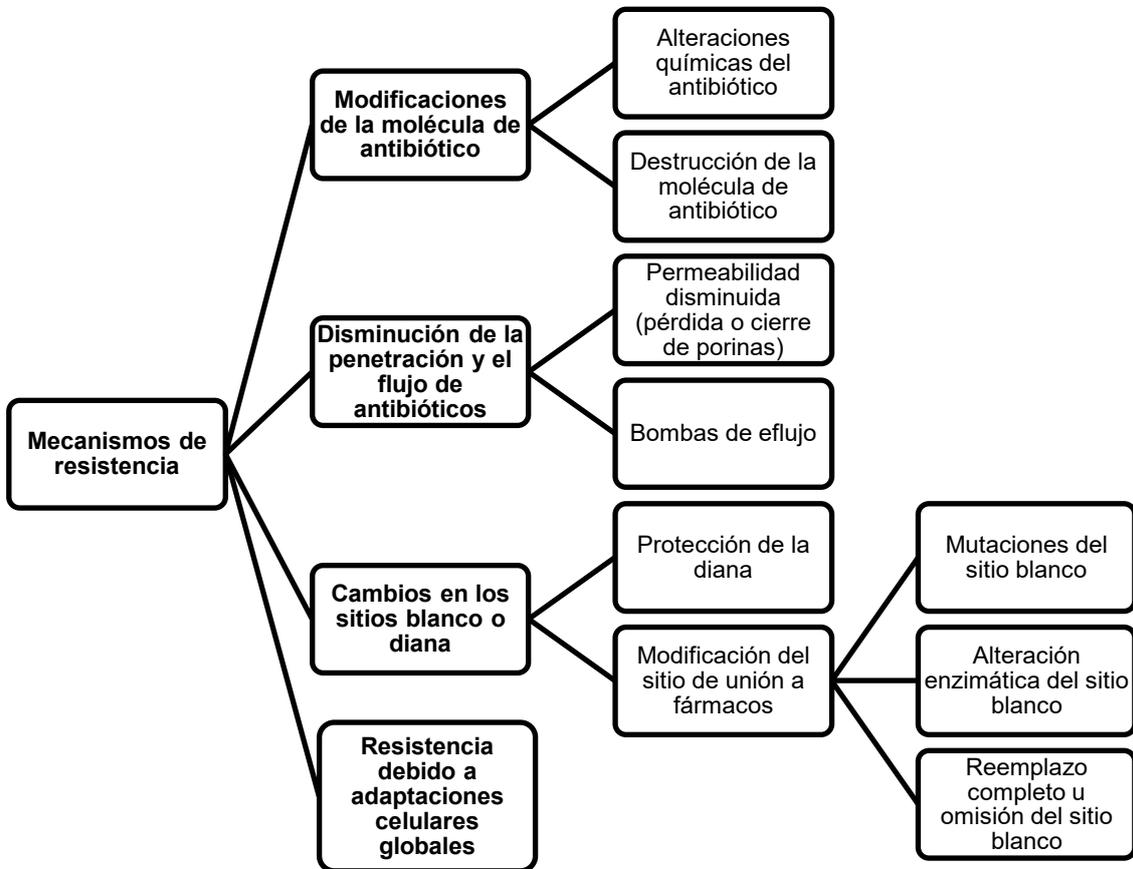


Figura 10. Esquema de tipos de mecanismo de resistencia⁷³.

Elaboración propia.

2.1 Modificaciones de la molécula del antibiótico

A) Alteraciones químicas del antibiótico

Es un tipo de mecanismo de resistencia adquirida propio de las bacterias Gram negativas como Gram positivas, mediado por enzimas con la facultad de generar cambios químicos en la molécula antimicrobiana⁷³.

Se han descrito varios tipos de enzimas modificadoras, y las reacciones bioquímicas más frecuentes que catalizan incluyen acetilación (aminoglucósidos, cloranfenicol, estreptograminas), fosforilación (aminoglucósidos, cloranfenicol) y adenilación (aminoglucósidos, lincosamidas). Independientemente de la reacción bioquímica, el efecto resultante suele estar relacionado con la estructura molecular en el espacio del fármaco que dificulta identificar y anclarse a su objetivo, esto se refleja en el CMI (concentración mínima inhibitoria) bacterianas más altas⁷³.

Uno de los mejores ejemplos de resistencia es la presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME). Estas se clasifican en: acetiltransferasa (AAC), que afecta a los aminoglucósidos, incluidas la amikacina y la gentamicina. Por otro lado, se encuentra la adeniltransferasa (ANT) y fosfotransferasa (APH). Esta última tiene la capacidad de alterar la kanamicina y la estreptomina⁶⁶.

Finalmente, algunas bacterias tipo Gram positivo han desarrollado enzimas de múltiple actividad bioquímica, que se encuentra, como enzima de doble función (con actividades de fosfotransferasa y acetilación), que probablemente surgió de la fusión de dos genes que codifican AME⁷³.

B) Destrucción de la molécula de antibiótico

Protagonizados por la acción de las betalactamasas responsables de la hidrólisis del enlace amida del anillo beta lactámico de fármacos como penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenémicos, que son esenciales para su actividad, lo que hace que el antimicrobiano beta lactámico sea ineficaz^{74,75}.

Algunas enzimas betalactamasas se encuentran a nivel genético formando parte de integrones, plásmidos y transposones, lo que conlleva a la transmisión de una bacteria a otra fácilmente y expresar mecanismos de resistencia con el uso masivo e irracional el uso

repetitivo de un antibiótico⁶⁵. Las β -lactamasas se clasifican según Ambler en las clases A, B, C y D⁷⁶.

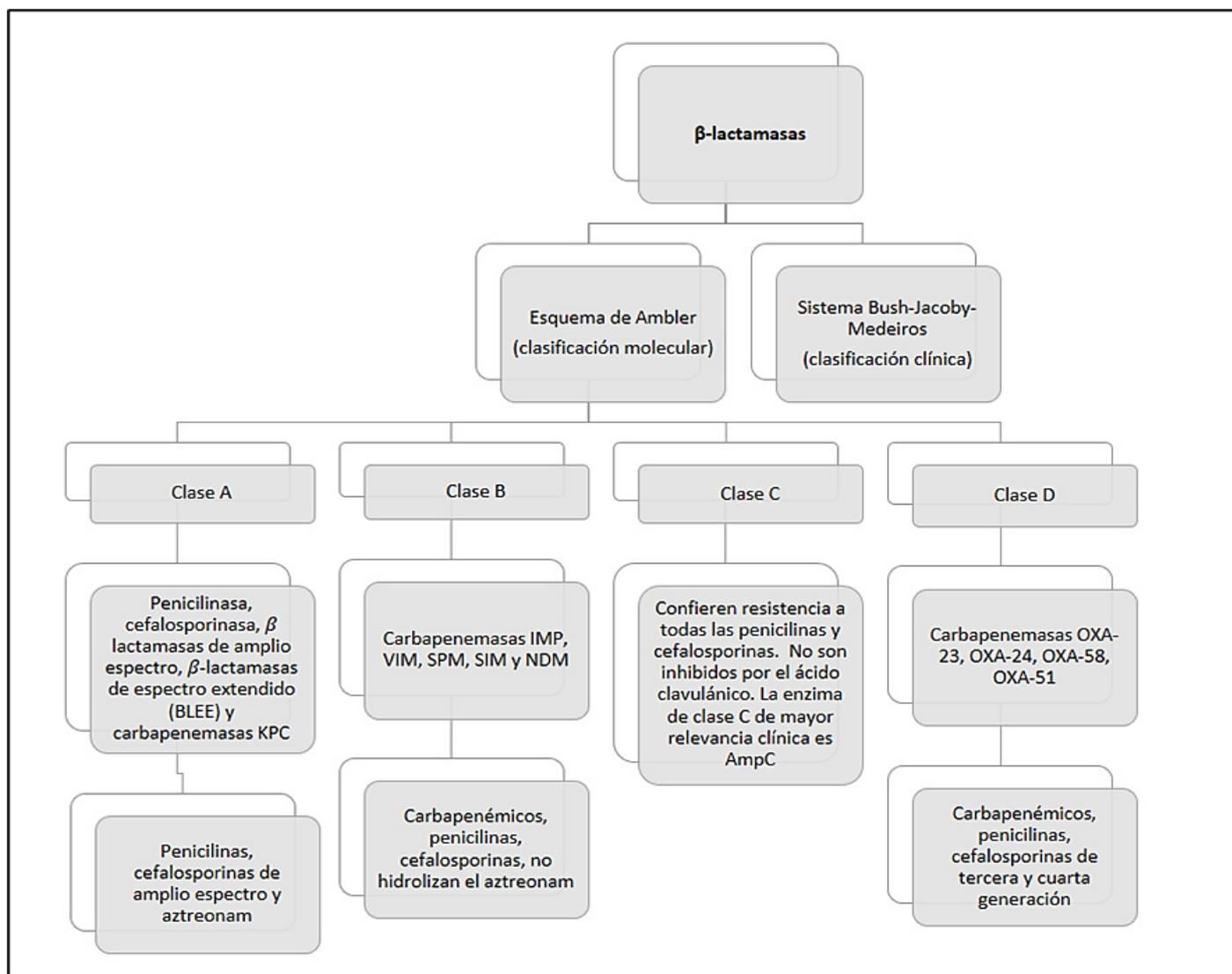


Figura 11. Clasificación de β -lactamasas^{76,77}

2.2 Disminución de la penetración y el flujo de antibióticos

El antibiótico penetra la membrana citoplasmática para realizar su efecto⁷²; sin embargo, las bacterias tienden a hacer mutaciones para evitar que la molécula antibiótica se dirija a su diana intracelular o periplásmica^{71,78}.

El equilibrio de la absorción y eliminación de antibióticos determina la susceptibilidad de las bacterias a un fármaco. A partir de lo mencionado, limitar la capacidad de absorber cantidades de fármaco a través de la

membrana celular bacteriana es una estrategia utilizada a través de 2 mecanismos: los canales de proteínas disminuidos en la membrana externa bacteriana para disminuir la entrada de medicamentos y / o la presencia de bombas de salida para disminuir la cantidad de fármaco acumulado dentro de las células⁷⁹.

A) Pérdida o cierre de porinas

Las membranas externas de las bacterias Gram negativas contienen proteínas llamadas porinas, que forman canales específicos e inespecífico por donde atraviesan muchas sustancias hidrófilas, incluidos los antibióticos. La pérdida o cierre de porinas provocan cambios en la permeabilidad de la membrana externa, afectando el ingreso de antibióticos tipo betalactámicos, las tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas hacia la matriz intracelular de la bacteria⁸⁰.

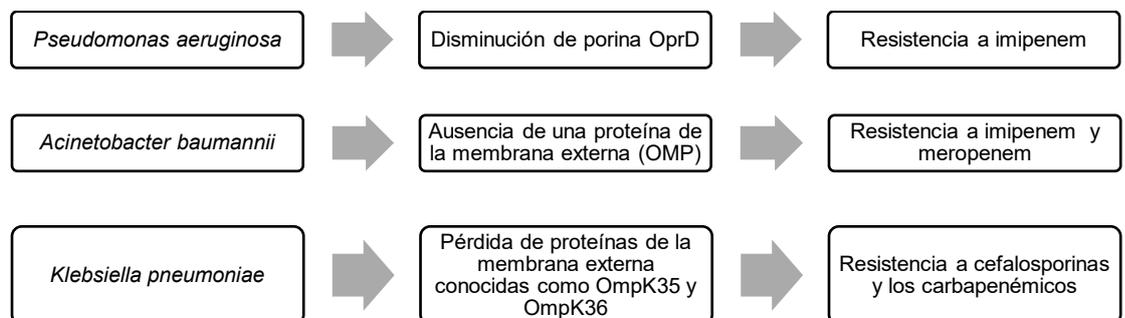


Figura 12. Mecanismos enzimáticos de resistencias a nivel de porinas^{73,80}.

B) Bombas de eflujo

Las bombas de eflujo son proteínas localizadas en la membrana que funcionan como exportadores de distintos compuestos desde interior hasta el exterior de las bacterias, es así como ayudan a la eliminación de antibióticos del compartimento intracelular (o del espacio intermembrana en las bacterias Gram negativas), lo que significa que una cantidad de fármaco es eliminado impidiendo que la actividad antibacteriana del fármaco se realice de manera eficiente. Se han descrito 5 superfamilias de bombas de eflujo. Estos incluyen la familia

de unión a ATP (ABC), facilitadores principales, multirresistencia a fármacos, resistencia-nodulación-división (RND); y la familia de extrusión de compuestos tóxicos y de múltiples fármacos⁶⁷.

El tipo más común de bomba de eflujo en bacterias Gram negativas pertenece a la superfamilia RND. Un ejemplo son AcrAB-TolC y MexAB-OprM. Estas 2 bombas de eflujo son esenciales para la supervivencia de las bacterias, particularmente en presencia de agentes tóxicos⁸¹.

Pseudomonas aeruginosa contiene potentes bombas de eflujo de resistencia a múltiples fármacos tipo RND (Mex) destinados a desechar compuestos tóxicos del periplasma y el citoplasma. Los genes de expresión de bombas de eflujo MexAB-OprM y MexCD-OprJ, son responsables de la resistencia a los carbapenémicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los estudios han demostrado que la sobreexpresión de MexXYOprM da como resultado resistencia a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas antipseudomonas específicas^{73,81}.

2.3 Cambios en los sitios blanco o diana

A) Protección de la diana

Los fármacos como tetraciclina, fluoroquinolonas e ácido fusico, son algunos fármacos afectados por este tipo de mecanismo de resistencia consistente en elementos móviles traducidos a nivel genético de una bacteria a otra⁷³.

B) Modificación del sitio de unión a fármacos

Este mecanismo de resistencia se basa en la reducción de la afinidad entre el fármaco y célula bacteriana llamada "target". Estas mutaciones dan como resultado una disminución de la afinidad del fármaco para su sitio blanco o diana. Estas pueden ser mutaciones del sitio blanco,

alteración enzimática del sitio blanco, y reemplazo completo u omisión del sitio blanco⁷³.

Las proteínas de unión a penicilina (PBP) son enzimas localizadas en la membrana externa de la célula bacteriana, cuya participación se involucra en la construcción de la pared celular. La inducción a una alteración en dichas proteínas de unión a las de las PBP podría provocar resistencia antimicrobiana a betalactámicos⁷³.

La resistencia a antibióticos betalactámicos se relaciona con la reducción de la proximidad de las PBP de la bacteria con el antibiótico o la disminución en la expresión de PBP en las bacterias. En Sudáfrica, se aisló cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina en donde se evidenció la baja expresión de PBP en bacterias resistentes⁸².

La expresión de la PBP2a es única en *Staphylococcus aureus* permite su supervivencia en presencia de altas concentraciones de fármacos β -lactámicos, incluida la meticilina que actúa sobre la biosíntesis de la pared celular. La síntesis de la pared celular bacteriana en organismos Gram positivos resistentes a la meticilina puede ser inhibida por glicopéptidos⁸³.

2.4 Resistencia debido a adaptaciones celulares globales

Los microorganismos desarrollaron estrategias para evitar el ataque de los fármacos, estas estrategias forman parte de la resistencia bacteriana. La resistencia a la vancomicina, antibiótico glucopeptídico y la daptomicina son respuesta adaptativa en sentido global al efecto antibacteriano de los fármacos.

3) Antibiograma

Son pruebas microbiológicas para conocer la sensibilidad de una bacteria frente a un determinado antibiótico. Existen diferentes métodos, uno de ellos es la difusión a través de discos, descrito por Bauer y Kirby⁸⁴.

La interpretación en la lectura del antibiograma se fundamenta en los siguientes puntos:

- Enfocar el tratamiento farmacológico con antimicrobianos.
- Datos epidemiológicos de la resistencia bacteriana.
- Vigilancia sobre los mecanismos de resistencia.
- Mejora continua en el manejo de los resultados como datos^{85,86}.

II.3 Glosario de términos

Revisión sistemática: Investigación científica elaborada a partir de un proceso de recolección, selección, evaluación crítica y resumen de los estudios disponibles en aspectos cuantitativos (metaanálisis) o cualitativos para la toma de decisiones en el campo de la salud⁸⁷.

Pregunta PICO: Se refiere a la pregunta con un formato estandarizado para dar respuesta a las investigaciones en el ámbito clínico. Permite que la pregunta sea clara, precisa y enfocada para que la búsqueda y generación de evidencia sea lo más eficiente posible e iniciar la toma de decisiones⁸⁸.

COVID-19: Enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia^{32,33}.

GLASS: “Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos”, respaldado por la OMS, que integra información confiable sobre la resistencia bacteriana⁸⁹.

Bacterias intrahospitalarias: Bacterias responsables de las infecciones nosocomiales, que suelen ser drogo resistentes o multidrogo resistentes⁵⁸.

Infecciones nosocomiales: Infecciones conocidas como intrahospitalarias, que se adquieren durante su estancia en el hospital, es decir, se presentan después de las primeras 48 a 72 horas de hospitalización y no son la causa del ingreso⁵⁰.

Resistencia bacteriana: Capacidad de una especie bacteriana en resistir la acción de uno o más antibióticos, como resultado de características estructurales y/o funcionales inherentes o adquiridas⁷².

Coinfección bacteriana: Infección bacteriana que ocurre de manera simultánea por parte de múltiples agentes patógenos al inicio de la enfermedad³.

Infección bacteriana secundaria: Infección que ocurre en el transcurso o después de un tratamiento por otra infección bacteriana, que pueden ser ocasionada por el primer tratamiento o por alteraciones en el sistema inmunitario del paciente¹⁰.

Antimicrobiano: Sustancia química con capacidad de destruir o inhibir el crecimiento de los microorganismos. Por ejemplo, los antibióticos (usados contra las bacterias) y antifúngicos (usados contra los hongos)¹¹.

Antibiótico: Sustancia química de origen natural (producido por un ser vivo) o de origen sintético, que elimina o inhibe el crecimiento de ciertos microorganismos sensibles. Son fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas⁹.

Procalcitonina: Polipéptido sérico de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina. Es un biomarcador que ayuda al diagnóstico de la infección bacteriana. Sus niveles normales son por debajo de 1ng/mL. Cuando supera los 10ng/mL son característicos en sepsis grave, shock séptico y fallo multiorgánico³.

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1 Hipótesis

H₀: El tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 no tiene impacto en la resistencia bacteriana.

H₁: El tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 tiene impacto en la resistencia bacteriana.

III.2 Variable(s)

- Tratamiento de las infecciones bacterianas asociadas al COVID-19.
- Resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados.

III.3 Operacionalización de variables

Tabla 6. Operacionalización de variables.

VARIABLE(S)	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	OBSERVACIONES
Tratamiento de las infecciones bacterianas asociadas al COVID-19.	Cualitativa	Intervención farmacológica de antibióticos en los pacientes hospitalizados con COVID-19 e infección bacteriana.	Análisis del impacto de la Intervención farmacológica de antibióticos en los pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19 y infección bacteriana.	Detección de las principales familias de antibióticos administrados en los pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19 y coinfección	Presencia	Ninguna	A partir de la búsqueda bibliográfica, recopilación de información e identificación de las principales infecciones bacterianas asociadas a pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19, se investigará el tratamiento farmacológico basado en los principales antibióticos administrados en dichos pacientes, que posteriormente se esquematizarán en tablas resumen y gráficos estadísticos.
					Ausencia		
Resistencia bacteriana	Cualitativa	Capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico.	Análisis del Perfil de Resistencia y Suceptibilidad de las bacterias, responsables de coinfecciones en los pacientes con COVID-19 hospitalizados, contra los antibióticos administrados	Detección de las principales bacterias resistentes a las principales familias de antibióticos administrados en los pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19 y coinfección	Presencia	Ninguna	A partir de la búsqueda bibliográfica, recopilación de información y análisis sobre el perfil de resistencia y suceptibilidad de las principales bacterianas, responsables de coinfecciones en pacientes con COVID-19 hospitalizados, contra los principales antibióticos administrados en dichos pacientes se procederá a identificar las principales bacterias coexistente al COVID-19 en pacientes hospitalizados y con mayor grado de resistencia, posteriormente se esquematizarán en tablas resumen y gráficos estadísticos.
					Ausencia		

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1 Área de estudio

Mecanismos de patogenicidad y resistencia a los antimicrobianos.

IV.2 Diseño de investigación

El presente estudio es de investigación secundaria, diseño Revisión Sistemática. Se realizó la búsqueda bibliográfica de toda información potencialmente relevante para el estudio, selección de información a partir de criterios de inclusión y exclusión, sistematización, análisis, e interpretación de datos obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales sobre el impacto del tratamiento de las infecciones asociadas al COVID-19 en la resistencia bacteriana.

IV.3 Población y muestra

- Libros, tesis, monografías, artículos científicos indexados sobre infecciones bacterianas asociadas al COVID-19.
- Guías farmacoterapéuticas y artículos científicos indexados sobre la prescripción de antimicrobianos.
- Libros, tesis, monografías y artículos científicos indexados sobre resistencia bacteriana desde el año 2019 hasta el año 2021.

IV.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1 Método de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en base a evidencias científicas.

En cuanto a la estrategia de búsqueda se realizaron de la siguiente manera:

- Se formuló la pregunta PICO ¿La farmacoterapia en pacientes hospitalizados con COVID-19 y coinfección bacteriana tiene impacto en la resistencia bacteriana?, P= pacientes hospitalizados con COVID-19 y coinfección bacteriana I= farmacoterapia, C= No corresponde y O= resistencia bacteriana.
- Se utilizó la estrategia de búsqueda “Palabras claves y operadores booleanos (AND, OR y NOT)”. Dichas palabras claves fueron extraídas de la pregunta PIO con la finalidad de abarcar cuatro principales campos en la cadena de búsqueda: agentes causales de las infecciones bacterianas en los pacientes hospitalizados con COVID-19; farmacoterapia de infecciones bacterianas asociadas al COVID-19; susceptibilidad antimicrobiana en pacientes hospitalizados con COVID-19; e identificación de genes responsables en la resistencia bacteriana. El enfoque de búsqueda aplicado garantiza que la mayor parte de la información relevante sobre el tema fuera revisada y analizada.
- Se utilizó sinónimos de las palabras claves entre ellos encontramos “Coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Coinfección bacteriana”, “Infección intrahospitalaria”, “Farmacoterapia”, “Antibioticoterapia”, “Resistencia bacteriana”, “Perfil de susceptibilidad”. Además, se utilizaron estos descriptores en MeSH.
- Se realizó búsquedas en las bases de datos Google Scholar, SciELO, medRxiv, Medline (PubMed), Wiley, Redalyc, ScienceDirect, BMC, Nature, Scopus (Elsevier), “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), The Egyptian Journal of Bronchology, FEMS Microbes, OMS, Frontier Pharmacology Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) y Lancet. Los tipos de publicaciones utilizados fueron artículos científicos indexados, tesis, monografías, libros y guías farmacoterapéuticas desde el año 2019 hasta el año 2021.
- Se incluyeron artículos con datos clínicos en pacientes adultos y pediátricos publicados en español e inglés.

IV.4.2 Selección de estudios y extracción de datos

- Se realizó el diagrama de flujo PRISMA (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) para la síntesis de evidencia obtenida a través de la Pregunta PICO⁹.
- Se realizó el diagrama de la Revisión Bibliográfica General que describe la selección del estudio.
- Para la selección y extracción de datos se utilizó los criterios de inclusión y exclusión.

1) Criterios de inclusión

- Libros, tesis, monografías, artículos científicos indexados disponibles de forma gratuita sobre infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Guías farmacoterapéuticas y artículos científicos indexados disponibles de forma gratuita sobre el uso terapéutico de antimicrobianos en los pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Libros, tesis, monografías y artículos científicos indexados disponibles de forma gratuita sobre resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados con COVID-19.

2) Criterios de exclusión

- Artículos científicos no registrados en la base de datos indexados.
- Artículos científicos sobre infecciones bacterianas no asociadas a pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Artículos científicos sobre farmacoterapia de infecciones bacterianas no asociadas a pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Artículos científicos sobre resistencia bacteriana no asociadas a pacientes hospitalizados con COVID-19.

Todos los títulos y resúmenes fueron examinados de forma independiente para determinar si los estudios cumplían con los criterios de inclusión. A continuación, se revisaron todos los estudios de texto completo que cumplieran con estos criterios para su inclusión final⁸⁷.

IV.4.3 Análisis para la propuesta farmacéutica

Finalmente, se realizó una propuesta farmacéutica en base a la revisión crítica realizada sobre el uso indiscriminado de antimicrobianos en la coyuntura de la pandemia por el COVID-19. Los aspectos que se consideraron en la propuesta farmacéutica fueron la competencia clínica del personal de salud, los servicios de salud, recursos estructurales e informáticos, y medidas de prevención para la comunidad.

IV.5 Procesamiento y análisis de datos

Para realizar el análisis y la discusión del estudio se sistematizó la información obtenida de manera ordenada para agruparlos en tablas resumen y en gráficos sobre las principales bacterias, perfil de susceptibilidad en infecciones asociadas al COVID-19 y las principales familias de genes que ocasionan resistencia bacteriana^{90,91}. Las tablas resumen y gráficos fueron realizados en el programa Microsoft Excel 2016. Se utilizó el aplicativo web Mendeley con la finalidad de gestionar las referencias bibliográficas y documentos de investigación.

V. RESULTADOS

V.1 Estrategia de búsqueda Sistema PICO utilizado según la base de datos.

Descripción de los componentes del acrónimo PICO:

P= Pacientes hospitalizados con COVID-19 y coinfección

I= Farmacoterapia

C= No corresponde

O= Resistencia bacteriana

Pregunta resultante: PIO

¿La farmacoterapia en pacientes hospitalizados con COVID-19 y coinfección tiene impacto en la resistencia bacteriana?

V.1.1 Selección de estudios y extracción de datos

Para la correcta selección de estudios y extracción de datos, todas las referencias fueron cribadas conforme a los criterios de inclusión y exclusión, mediante el diagrama de flujo PRISMA.

Después de eliminar 1 estudio por duplicidad en las bases de datos, se examinaron los títulos y resúmenes, de los cuales solo 1 fue excluido de la fase de selección.

Posteriormente, 18 estudios fueron evaluados completamente, de los cuales 9 fueron excluidos por contener información que no corresponde con los objetivos del presente estudio.

Finalmente 9 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales se extrajeron la información requerida para los análisis respectivos según los objetivos determinados.

En la figura 12 se muestran los detalles del proceso de búsqueda de información.

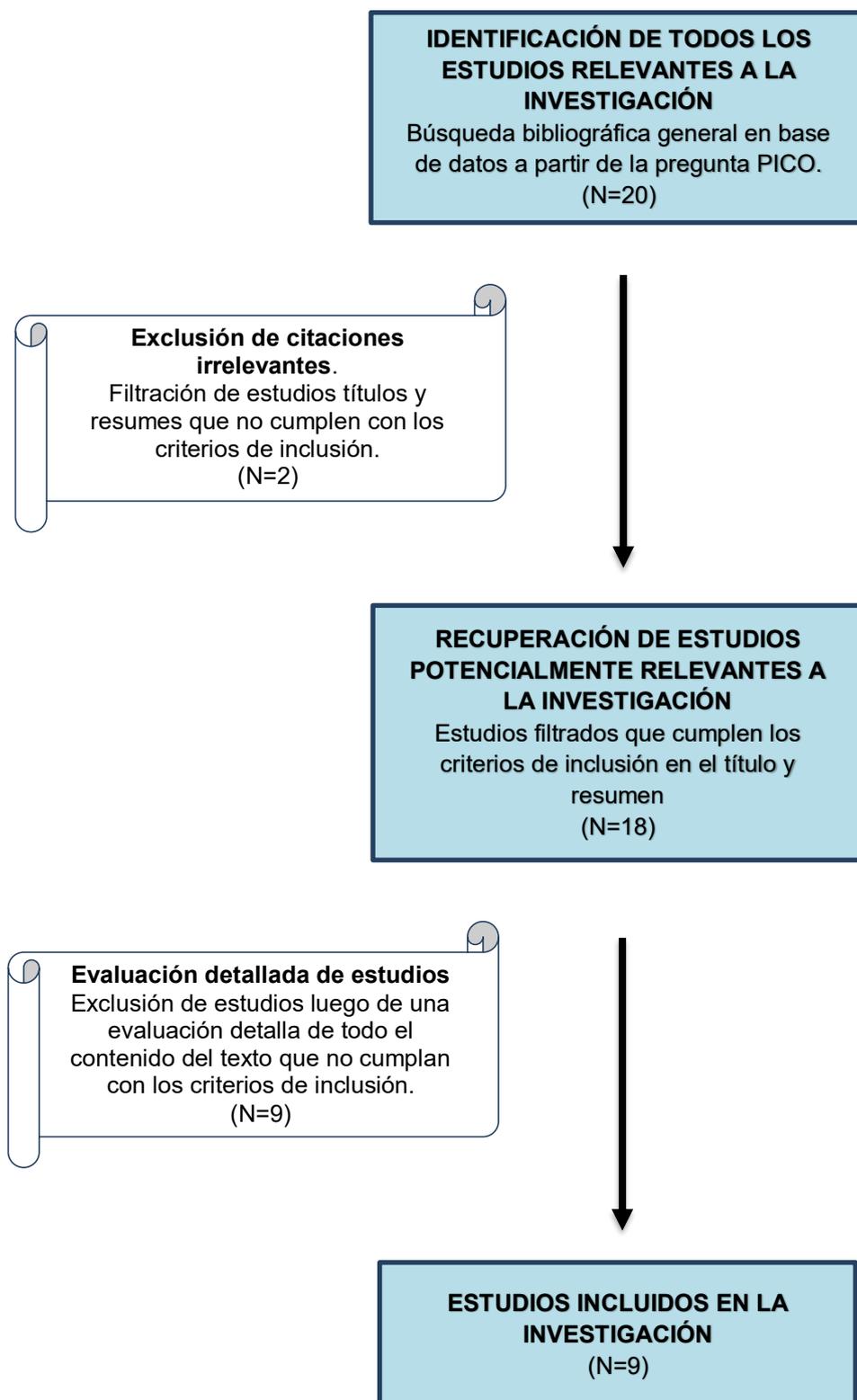


Figura 13. Diagrama de flujo PRISMA que describe la selección del estudio.

Tabla 7. Resumen de los estudios seleccionados mediante la pregunta PICO.

Estudios	Base de dato	Tipo de estudio	País	N° total de los pacientes hospitalizados con COVID-19	N° de los pacientes diagnosticados con infecciones en porcentaje	Antibióticos prescritos	Bacterias identificadas	¿El uso empírico y frecuente de antibióticos impacta e la incidencia de resistencia bacteria?
Senok, <i>et al.</i> (2021) ⁹²	Dovepress	Cohorte Retrospectivo	Emiratos Árabes Unidos	29802	1,3%	Ceftriaxona Azitromicina Piperacilina/Tazobactam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Confirma
Ramadan, <i>et al.</i> (2020) ⁹³	NCBI National Center for Biotechnology Information Search database	Estudio Prospectivo	Egipto	260	10,7%	No especifica	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirma

Coenen, <i>et al.</i> (2021) ⁹⁴	BMC Infectious Diseases	Cohorte Retrospectivo	Amsterdama, (Países Bajos)	281	1,1%	Ceftriaxona Amoxicilina	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia pneumonia</i>	Confirma
Bandala, <i>et al.</i> (2021) ⁹⁵	BMC Infectious Diseases	Observacional multicéntrico	España	13932	14,0%	Ciprofloxacino Moxifloxacino Azitromicina Claritromicina	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Confirma
Zeshan, <i>et al.</i> (2021) ⁹⁶	MDPI journals	Experimental No aleatorizado	Pakistán	856	39,95%	Linezolid Imipenem Meropenem Amikacina Gentamicina Nitrofurantoína Fosfomicina Piperacilina-Tazobactam Ciprofloxacino Ceftriaxona	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Confirma
Ramos, <i>et al.</i> (2021) ⁹⁷	Frontiers in Pharmacology	Observacional Retrospectivo	Brazil	7953	31,0%	Polimixina B Meropenem Piperacilina/Tazobactam Azitromicina Claritromicina Ampicilina/Sulbactam Amikacina Gentamicina Cefuroxima	Bacilos Gramnegativos No Fermentadores, Bacilos Gram negativos Fermentadores, Cocos Gram positivos	Confirma

Mahmoudi, et al (2021) ⁹⁸	NCBI National Center for Biotechnology Information Search database	Estudio transversal	Irán	340	12,0%	No hay referencia	<i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirma
Nori, et al. (2021) ⁹⁹	Cambridge University Press	Observacional Retrospectivo	Estados Unidos	99	3,6%	Doxiciclina Azitromicina Levofloxacina Ciprofloxacino Ceftriaxona Cefepima Vancomicina Intravenosa Piperacilina/Tazobactam	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i>	Confirma
Vaughn, et al. (2021) ¹⁰⁰	Clinical Infectious Diseases	Cohorte Multihospitalario	Estados Unidos	1705	3,5 %	Ampicilina/Sulbactam Cefotaxima Ceftriaxona Moxifloxacino Levofloxacino Ceftarolina	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Confirma

De los 9 estudios incluidos en la investigación, se evidenció que el diagnóstico de coinfecciones en pacientes hospitalarios con COVID-19 es 13% promedio. Sin embargo; los estudios indican que todos los pacientes hospitalarios con COVID-19 recibieron tratamiento de antibióticos.

De los 9 estudios, 5 estudios evalúan el perfil de restencia de las responsables de las coinfecciones en pacientes hospitalizados con COVID-19 y solo 1 estudio especifica los genes de resistencia.

Las bacterias más frecuentes responsables de las coinfecciones en pacientes hospitalarios con COVID-19 identificadas son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*.

Los antibióticos usados para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 son generalmente de la familia Penicilinas, Macrólidos, Carbapenemas y Cefalosporinas.

El 100% de los estudios incluidos concluyen que el uso empírico y frecuente de antibióticos impacta en la incidencia de resistencia bacteria.

V.2 Estrategia de búsqueda Palabras Claves y Operadores Booleanos.

Se realizó la Revisión Bibliográfica General en las diferentes bases de datos disponibles, se identificaron 220 referencias (artículos científicos indexados, tesis, monografías, libros y guías farmacoterapéuticas).

Después de analizar los títulos y resúmenes, se eliminaron 14 estudios por ser duplicados encontrados en diferentes bases de datos.

Finalmente se seleccionaron 110 estudios (Tabla 8) para sus posteriores análisis.

Tabla 8. Estrategia de búsqueda Palabras Claves y Operadores Booleanos utilizados según la base de datos (Revisión Bibliográfica General).

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Resultados identificados	Resultados Seleccionados
Google Scholar	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	4/03/2021	25	8
Redalyc	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19	14/03/2021	1	1
medRxiv	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	11/03/2021	3	1
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy OR Antibiotic therapy	11/03/2021	5	1
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	12/03/2021	1	1
Scielo	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	4/03/2021	9	4
	coinfección bacteriana AND infección nosocomial AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	4/03/2021	4	2
Science Direct	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	16/03/2021	18	15
	coinfección bacteriana AND infección nosocomial AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	4/03/2021	2	2
Elsevier	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	20/03/2021	12	6
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy OR Antibiotic therapy	22/03/2021	18	6
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	22/03/2021	7	1
Scopus	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	16/03/2021	3	3
BMC	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	27/03/2021	3	1
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	27/03/2021	5	3
Nature	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy OR Antibiotic therapy	03/04/2021	2	1
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	03/04/2021	1	1

Wiley	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	4/03/2021	3	3
PubMed	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	12/03/2021	28	8
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy OR Antibiotic therapy	11/03/2021	4	3
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	18/03/2021	11	6
	((("COVID-19/analysis"[Mesh] OR "COVID-19/blood"[Mesh] OR "COVID-19/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "COVID-19/chemically induced"[Mesh] OR "COVID-19/drug therapy"[Mesh] OR "COVID-19/epidemiology"[Mesh] OR "COVID-19/microbiology"[Mesh] OR "COVID-19/pathology"[Mesh] OR "COVID-19/physiology"[Mesh] OR "COVID-19/physiopathology"[Mesh] OR "COVID-19/prevention and control"[Mesh] OR "COVID-19/statistics and numerical data"[Mesh] OR "COVID-19/therapy"[Mesh])) AND ("Cross Infection/analysis"[Mesh] OR "Cross Infection/anatomy and histology"[Mesh] OR "Cross Infection/blood"[Mesh] OR "Cross Infection/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Cross Infection/chemically induced"[Mesh] OR "Cross Infection/classification"[Mesh] OR "Cross Infection/complications"[Mesh] OR "Cross Infection/drug therapy"[Mesh] OR "Cross Infection/epidemiology"[Mesh] OR "Cross Infection/microbiology"[Mesh] OR "Cross Infection/physiology"[Mesh] OR "Cross Infection/physiopathology"[Mesh] OR "Cross Infection/prevention and control"[Mesh] OR "Cross Infection/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Cross Infection/urine"[Mesh])) AND ("Bacterial Infections/adverse effects"[Mesh] OR "Bacterial Infections/blood"[Mesh] OR "Bacterial Infections/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Bacterial Infections/drug effects"[Mesh] OR "Bacterial Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Bacterial Infections/pathogenicity"[Mesh] OR "Bacterial Infections/pharmacology"[Mesh] OR "Bacterial Infections/physiopathology"[Mesh] OR "Bacterial Infections/prevention and control"[Mesh] OR "Bacterial Infections/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Bacterial Infections/therapeutic use"[Mesh] OR "Bacterial Infections/urine"[Mesh])	4/03/2021	8	5
	genes AND bacterial resistance AND hospitalized patients	01/08/2021	31	26
Otras fuentes (*)	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND SARS-CoV-2	28/08/2021	5	5
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy OR Antibiotic therapy	28/08/2021	7	7
	bacterial coinfection AND nosocomial infection AND COVID-19 AND Pharmacotherapy AND Bacterial resistance	28/08/2021	4	4
Total			220	124
(**) Después de eliminar duplicados				124/110(**)

(*) Otras fuentes: "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC), The Egyptian Journal of Bronchology, FEMS Microbes, OMS, Frontier Pharmacology Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) y Lancet.

V.2.1 Selección de estudios y extracción de datos

Para la selección de estudios y extracción de datos, todas las referencias fueron cribadas conforme a los criterios de inclusión y exclusión.

De los 220 estudios encontrados pertinentes a la investigación, se eliminó 14 estudios por duplicidad en las bases de datos, luego se examinaron los títulos y resúmenes, de los cuales 83 fueron excluidos adicionalmente de la fase de selección.

Posteriormente, 123 estudios fueron evaluados completamente, de los cuales 13 fueron excluidos por contener información que no corresponde con los objetivos del presente estudio.

Finalmente 110 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales se extrajeron la información requerida para los análisis respectivos según los objetivos determinados.

En la figura 13 se muestran los detalles del proceso de búsqueda de información.

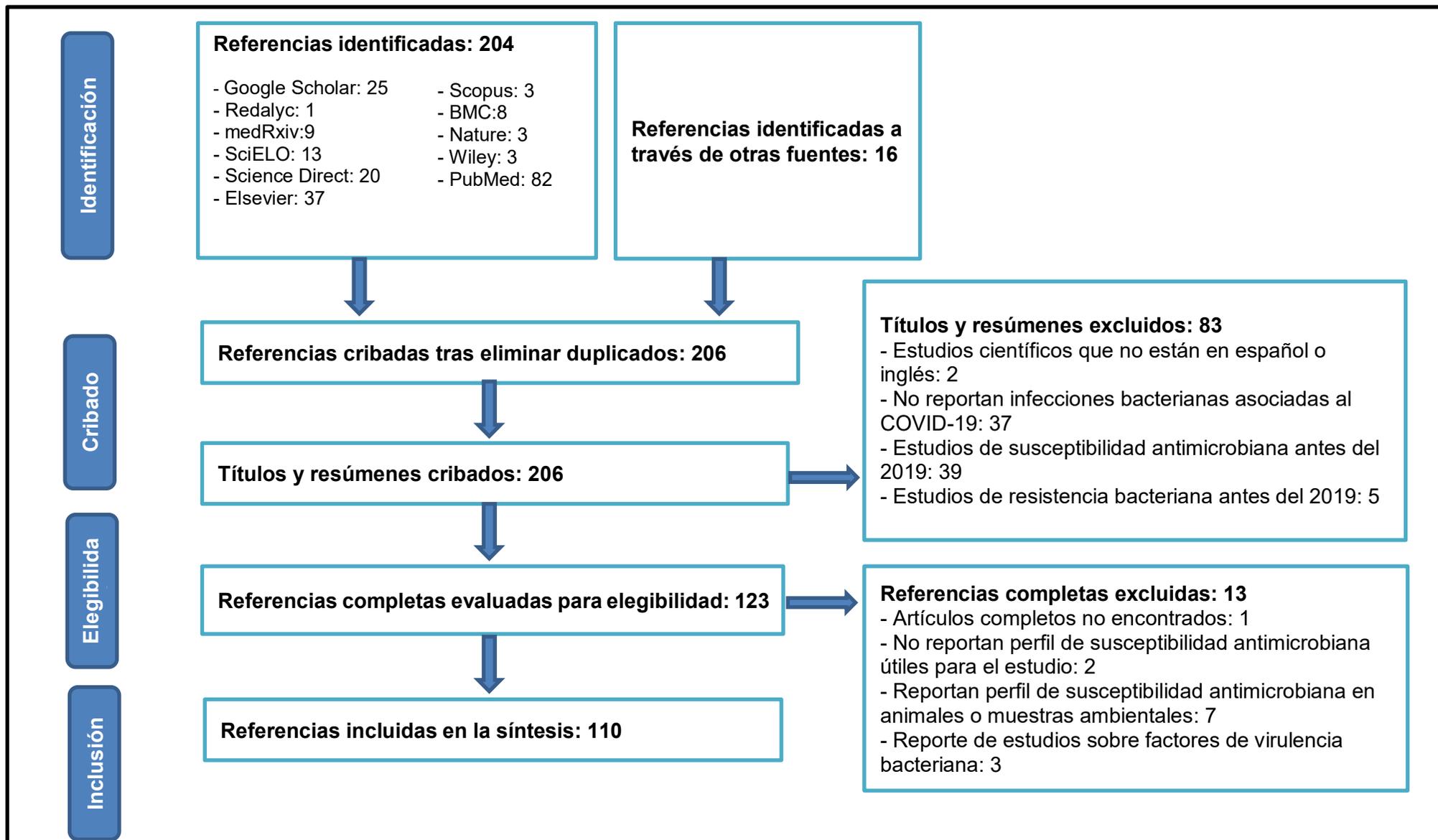


Figura 14. Diagrama de la revisión Revisión Bibliográfica General que describe la selección del estudio.

V.3 Procesamiento y análisis de datos

V.3.1 Sistematización de los agentes causales de las infecciones bacterianas asociadas al COVID-19

La tabla 9 resume la evidencia actual de infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 en pacientes ingresados a un centro de salud.

Tabla 9a. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas.

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Aguilera, <i>et al.</i> (2020) ²	Cuba	13	6	46,15%	Infección respiratoria, infección genitourinaria	<i>Escherichia coli</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
						<i>Acinetobacter baumannii</i> - <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
Alattar, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰¹	Catar	25	4	16%	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
Amarsy, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰²	Francia	95	5	5,26%	Infección respiratoria, bacteriemia	<i>Serratia marcescens</i>
Amin, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰³	Reino Unido	160886	40	0,02%	Infección respiratoria (enfermedad neumocócica invasiva)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Arcari, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁴	Italia	394	16	4,06%	Infección respiratoria	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

Tabla 9b. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Bardi, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁵	España	140	91	65%	Bacteriemia, infección respiratoria (neumonía, traqueobronquitis), infección urinaria, infección de tejidos blandos	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
						<i>Enterococcus faecium</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Enterococcus faecalis</i>
Barrasa, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁶	España	92	63	68,48%	Infección respiratoria, infección urinaria, bacteriemia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Staphylococcus epidermidis</i>
						<i>Enterococcus faecium</i>
						<i>Enterococcus faecalis</i>
Ceccarelli, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁷	Italia	287	118	41,11%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia	<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Enterococcus sp.</i>
						<i>Acinetobacter baumannii</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Chen, <i>et al.</i> (2020) ¹¹	China	99	2	2,02%	Infección respiratoria	<i>Acinetobacter baumannii</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Contou, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁸	Francia	92	26	28,26%	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Escherichia coli</i>
						<i>Haemophilus influenzae</i>

Tabla 9c. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Coppola, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁹	Italia	53	16	30,19%	Infección respiratoria	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Crotty, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁰	Estados Unidos	289	48	16,61%	Infección respiratoria, infección urinaria, bacteriemia	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella sp.</i>
Cruz, <i>et al.</i> (2021) ¹¹¹	España	83	7	8,43%	Infección respiratoria	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cucchiari, <i>et al.</i> (2020) ¹¹²	España	No reporta	5	No reporta	Infección respiratoria	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Elnadoury, <i>et al.</i> (2020) ¹¹³	Estados Unidos	No reporta	1	No reporta	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Fan, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁴	Singapur	No reporta	1	No reporta	Infección respiratoria	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Farfour, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁵	Francia	12	6	50%	Infección respiratoria	<i>Escherichia coli</i>
Fattorini, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁶	Italia	733	86	11,73%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Fu, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁷	China	101	5	4,95%	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Tabla 9d. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Garcia, <i>et al.</i> (2021) ¹¹⁸	España	989	74	7,48%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia, infección urinaria	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Escherichia coli</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Goncalves, <i>et al.</i> (2021) ¹¹⁹	Estados Unidos	242	46	19,01%	Infección genitourinaria, infección de la piel, infección respiratoria, bacteriemia	<i>Escherichia coli</i>
Gregorova, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁰	India	No reporta	1	No reporta	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Lansbury, <i>et al.</i> (2020) ¹²¹	Reino Unido	2183	153	7,01%	Infección respiratoria, infección urinaria	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Haemophilus influenzae</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Lehmann, <i>et al.</i> (2020) ¹²²	Estados Unidos	321	7	2,18%	Infección respiratoria, infección urinaria, bacteriemia	<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Proteus mirabilis</i>
						<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Li, <i>et al.</i> (2020) ¹²³	China	40	14	35%	Infección respiratoria	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
						<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Mahmoudi (2020) ⁹⁸	Irán	340	43	12,65%	Infección respiratoria	<i>Klebsiella sp.</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Escherichia coli</i>
						<i>Enterobacter sp.</i>
Morena, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁴	Italia	51	14	27,45%	Bacteriemia	<i>Enterococcus sp.</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
Motta, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁵	Italia	69	4	5,80%	Infección respiratoria (tuberculosis)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Tabla 9e. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Nebreda, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁶	España	712	180	25,28%	Infección urinaria (neumonía), infección respiratoria, bacteriemia	<i>Enterococcus faecium</i>
						<i>Acinetobacter baumannii</i>
						<i>Enterococcus faecalis</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Nori, <i>et al.</i> (2020) ⁹⁹	Estados Unidos	4267	152	3,56%	Infección respiratoria, bacteriemia, infección genitourinaria, infección gastrointestinal	<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Staphylococcus epidermidis</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Perez, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁷	Estados Unidos	846	34	4,02%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia, infección de los huesos y tejidos blandos	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Richardson, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁸	Estados Unidos	5700	3	0,05%	Infección respiratoria	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
						<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Rothe, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁹	Alemania	140	23	16,43%	Infección respiratoria	<i>Klebsiella sp.</i>
						<i>Escherichia coli</i>
						<i>Serratia marcescens</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
Sharov (2020) ¹³⁰	Rusia	3382	433	12,80%	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Haemophilus influenzae</i>
						<i>Escherichia coli</i>
Storch, <i>et al.</i> (2020) ¹³¹	España	39	6	15,38%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia, infección urinaria	<i>Bordetella pertussis</i>
						<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
						<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Tabla 9f. Resumen de estudios que describen pacientes hospitalarios con COVID-19 e infecciones bacterianas (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de los pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de los pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Microorganismos identificados
Townsend, <i>et al.</i> (2020) ¹³²	Irlanda	117	15	12,82%	Infección respiratoria (neumonía)	<i>Escherichia coli</i>
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Wang, <i>et al.</i> (2020) ¹³³	China	29	5	17,24%	Infección respiratoria, infección gastrointestinal	<i>Enterobacter cloacae</i>
						<i>Acinetobacter baumannii</i>
Xing, <i>et al.</i> (2020) ¹³⁴	China	68	14	20,59%	Infección respiratoria	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
						<i>Legionella pneumophila</i>
Yang, <i>et al.</i> (2020) ¹³⁵	China	52	3	5,77%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Serratia marcescens</i>
						<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Youngs, <i>et al.</i> (2020) ¹³⁶	Reino Unido	36	16	44,44%	Infección respiratoria	Coliformes
						<i>Staphylococcus aureus</i>
						<i>Enterococcus sp.</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Zhang, <i>et al.</i> (2020) ¹³⁷	China	221	17	7,69%	Infección respiratoria	<i>Acinetobacter baumannii</i>
						<i>Escherichia coli</i>
						<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
						<i>Enterococcus sp.</i>

De los 41 estudios seleccionados, las bacterias Gram positivas frecuentemente identificadas en pacientes con COVID-19 fueron: *Staphylococcus aureus* (16 estudios / 39,02%), *Streptococcus pneumoniae* (13 estudios / 31,7%), y *Enterococcus faecium* (3 estudios / 7,32%) (Figura 15). En cuanto a las bacterias Gram negativas fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (16 estudios / 39,02%), *Klebsiella pneumoniae* (12 estudios / 29,27%), *Escherichia coli* (11 estudios / 26,83%), y *Acinetobacter baumannii* (8 estudios / 19,51%). Y como bacteria especial por carecer de pared celular, se identificó *Mycoplasma pneumoniae* (7 estudios / 17,07%) (Figura 16). Cabe resaltar que en muchos estudios solo identificaron el género y no la especie de bacteria.

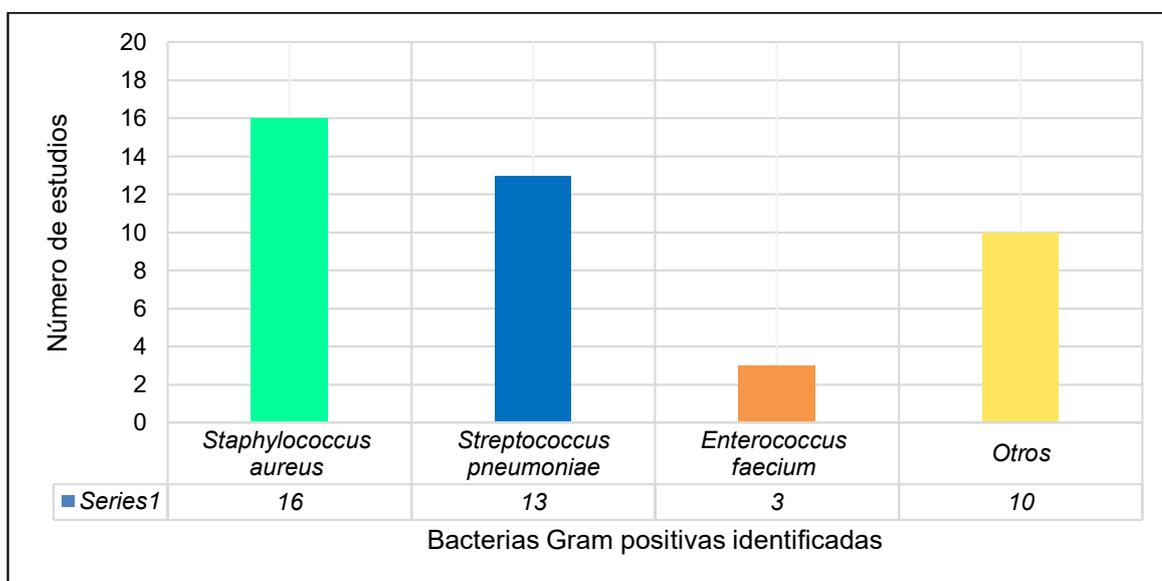


Figura 15. Bacterias Gram positivas identificadas en estudios sobre pacientes con COVID-19.

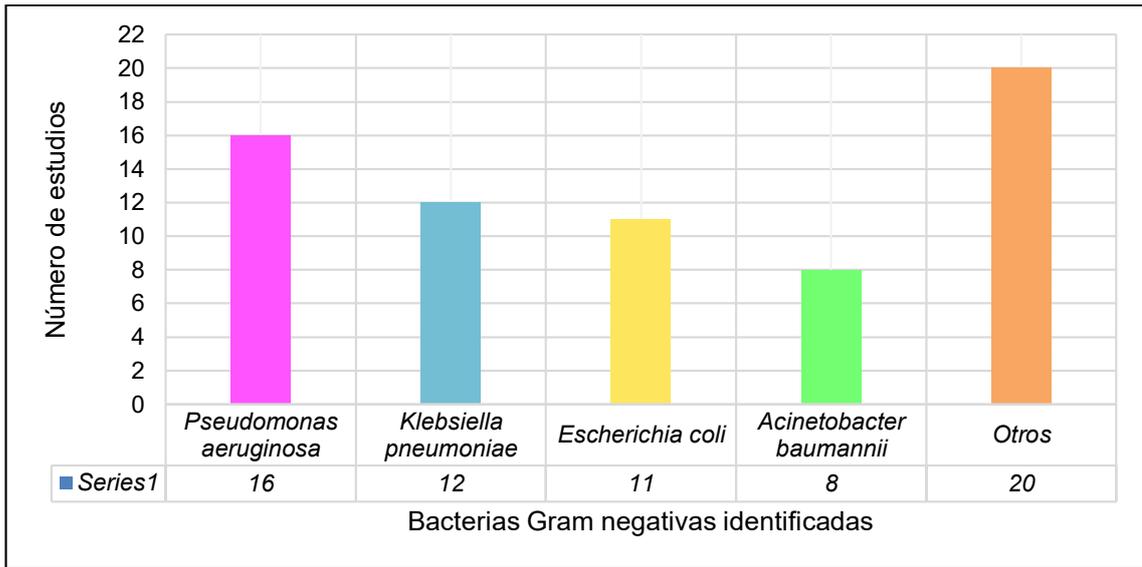


Figura 16. Bacterias Gram negativas identificadas en estudios sobre pacientes con COVID-19.

Las muestras clínicas utilizadas para la realización de estos estudios fueron: esputo, hisopado nasofaríngeo, hisopado rectal, aspiración endotraqueal, sangre (suero) y orina. Además, los métodos de diagnóstico que utilizaron fueron: RT-PCR, test de ácidos nucleicos, anticuerpos en sangre, hemocultivo, urocultivo. Todos estos métodos de diagnóstico fueron realizados dependiendo del tipo de muestra clínica empleada.

De los 41 estudios seleccionados, 22 se realizaron en Europa (53,66%), 11 en Asia (26,83%) y 8 en América (19,51%). Los países que más realizaron estos estudios fueron España (7 / 17,07%), China (7 / 17,07%), Estados Unidos (7 / 17,07%) e Italia (6 / 14,63%) (Figura 17).

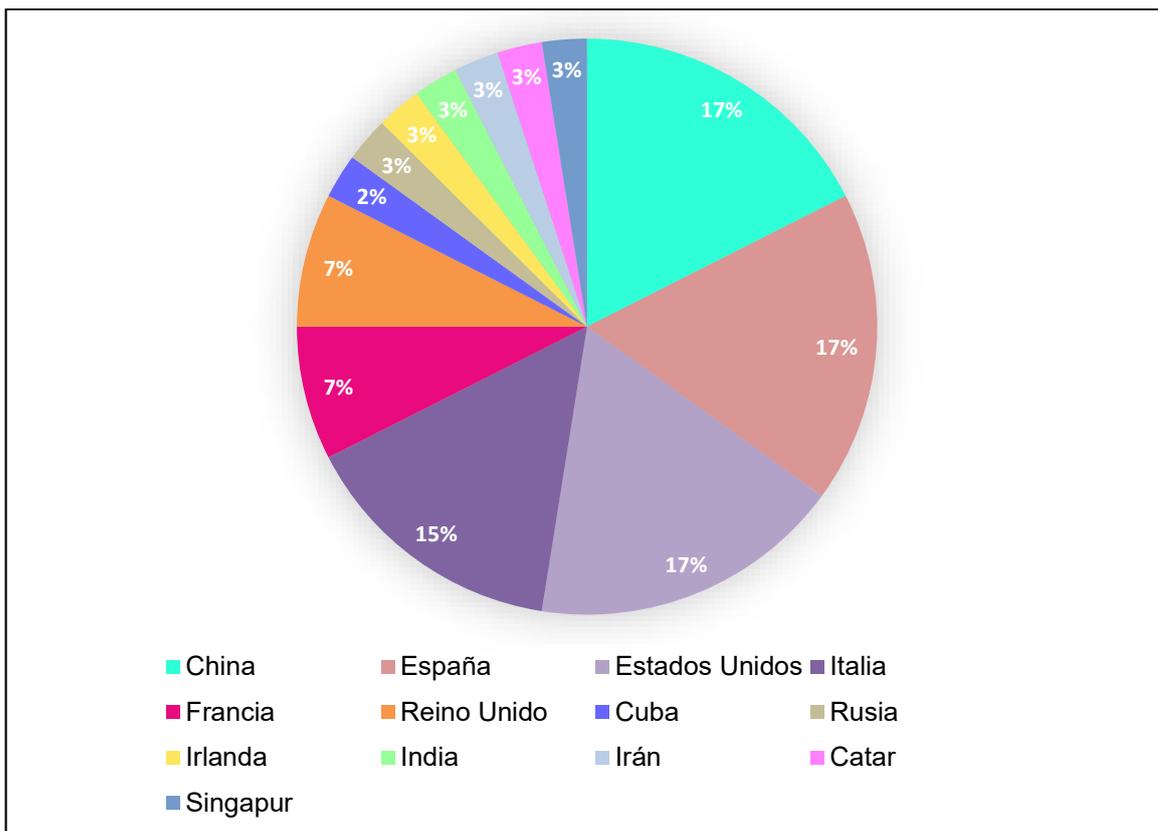


Figura 17. Países donde se reportaron estudios sobre pacientes con infecciones bacterianas asociadas al COVID-19.

En el estudio de Chen, *et al.* (2020)¹¹, Goncalves, *et al.* (2021)¹¹⁹ y Morena, *et al.* (2020)¹²⁴, mencionaron que el porcentaje de los pacientes con COVID-19 que recibieron antibióticos fueron 71%, 61% y 76%, respectivamente; a pesar de que el número de coinfecciones bacterianas en estos pacientes fue solo 2,02%, 19,01% y 27,45%, respectivamente.

V.3.2 Sistematización de los antibióticos prescritos a pacientes con infecciones bacterianas asociadas al COVID-19

La tabla 10 resume la evidencia actual de antibióticos prescritos a pacientes con COVID-19 ingresados a un centro de salud.

Tabla 10a. Resumen de estudios que describen la prescripción de antibióticos (ATB) a pacientes hospitalarios con COVID-19.

Autor(es) y año de publicación	País	Población de pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Antibióticos prescritos
Amarsy, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰²	Francia	95	5	5,26%	Infección respiratoria, bacteriemia	amoxicilina / ácido clavulánico
						Cefalosporinas 1ra, 2da y 3ra generación (cefotaxima)
						amikacina
						azitromicina
Arcari, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁴	Italia	394	16	4,06%	Infección respiratoria	ceftazidima / avibactam
Barrasa, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁶	España	92	63	68,48%	Infección respiratoria, infección urinaria, bacteriemia	ceftriaxona
						azitromicina
						levofloxacino
						piperacilina / tazobactam
Ceccarelli, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁷	Italia	287	118	41,11%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia	teicoplanina
Contou, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁸	Francia	92	26	28,26%	Infección respiratoria (neumonía)	Cefalosporinas 3ra generación
Coppola, <i>et al.</i> (2020) ¹⁰⁹	Italia	53	16	30,19%	Infección respiratoria	ceftriaxona + Macrólido o levofloxacino
						piperacilina / tazobactam
						oxacilina
						linezolid
Cucchiari, <i>et al.</i> (2020) ¹¹²	España	No reporta	5	No reporta	Infección respiratoria	ceftriaxona
						cefixima
						levofloxacino

Tabla 10b. Resumen de estudios que describen la prescripción de ATB a pacientes hospitalarios con COVID-19 (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Antibióticos prescritos
Elnadoury, <i>et al.</i> (2020) ¹¹³	Estados Unidos	No reporta	1	No reporta	Infección respiratoria (neumonía)	piperacilina / tazobactam
Fattorini, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁶	Italia	733	86	11,73%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia	doxiciclina moxifloxacino meropenem tigeciclina
Fu, <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁷	China	101	5	4,95%	Infección respiratoria (neumonía)	ceftazidima / avibactam ceftriaxona cefuroxima imipenem cefoperazona / sulbactam piperacilina / tazobactam vancomicina moxifloxacino
García, <i>et al.</i> (2021) ¹¹⁸	España	989	74	7,48%	Infección respiratoria (neumonía), bacteriemia, infección urinaria	azitromicina ceftriaxona ceftarolina
Garrido, <i>et al.</i> (2020) ¹³⁸	España	31	25	80,65%	Infección respiratoria	ceftriaxona + azitromicina meropenem + linezolid
Goncalves, <i>et al.</i> (2021) ¹¹⁹	Estados Unidos	242	46	19,01%	Infección genitourinaria, infección de la piel, infección respiratoria, bacteriemia	ceftriaxona vancomicina cefepime azitromicina
González (2020) ¹³⁹	España	62095	No reporta	No reporta	Infección respiratoria	doxiciclina azitromicina cefditoren linezolid
Gregorova, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁰	India	No reporta	1	No reporta	Infección respiratoria (neumonía)	piperacilina / tazobactam meropenem
Lansbury, <i>et al.</i> (2020) ¹²¹	Reino Unido	3834	269	7,02%	Infección respiratoria, infección urinaria	Cefalosporinas Quinolonas Carbapenemas tigeciclina

Tabla 10c. Resumen de estudios que describen la prescripción de ATB a pacientes hospitalarios con COVID-19 (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Población de pacientes diagnosticados con COVID-19	Número de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Porcentaje (%) de pacientes con infecciones asociadas al COVID-19	Tipo de infección	Antibióticos prescritos
Motta, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁵	Italia	69	4	5,80%	Infección respiratoria (tuberculosis pulmonar)	isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol azitromicina + piperacilina / tazobactam
Nebreda, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁶	España	712	180	25,28%	Infección urinaria (neumonía), infección respiratoria, bacteriemia	ceftriaxona piperacilina / tazobactam Carbapenemas linezolid
Nori, <i>et al.</i> (2020) ⁹⁹	Estados Unidos	4267	152	3,56%	Infección respiratoria, bacteriemia, infección genitourinaria, infección gastrointestinal	doxiciclina azitromicina levofloxacino ciprofloxacino
Rothe, <i>et al.</i> (2020) ¹²⁹	Alemania	140	23	16,43%	Infección respiratoria	ampicilina / sulbactam piperacilina / tazobactam + azitromicina meropenem + azitromicina moxifloxacino
Seaton, <i>et al.</i> (2020) ¹⁴⁰	Reino Unido	530	117	22,08%	Infección respiratoria	amoxicilina / ácido clavulánico doxiciclina meropenem piperacilina / tazobactam
Townsend, <i>et al.</i> (2020) ¹³²	Irlanda	117	15	12,82%	Infección respiratoria (neumonía)	piperacilina / tazobactam amoxicilina / ácido clavulánico + claritromicina Cefalosporinas meropenem
Wang <i>et al.</i> (2020) ¹³³	China	29	5	17,24%	Infección respiratoria	moxifloxacino

De los 23 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos identificados fueron los betalactámicos (cefalosporinas (20 estudios / 86,96%), derivados de penicilina (14 estudios / 60,87%) y carbapenemas (8 estudios / 34,78%)), macrólidos (10 estudios / 43,48%), quinolonas (10 estudios / 43,48%) y tetraciclinas (4 estudios / 17,39%) (Figura 18) para tratar infecciones respiratorias (neumonía), infecciones urinarias y bacteriemias, principalmente.

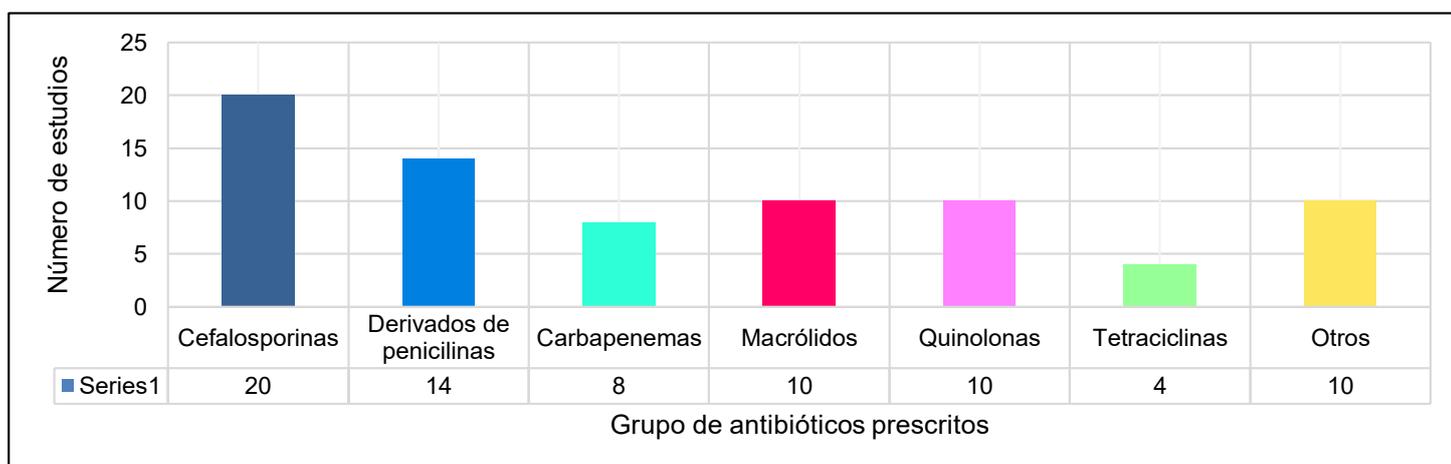


Figura 18. Grupo de antibióticos prescritos en estudios sobre pacientes con infecciones bacterianas asociadas al COVID-19.

De los 23 estudios seleccionados, 6 se realizaron en España (26,09%), 5 en Italia (21,74%), 3 en Estados Unidos (13,04%), 2 en China (8,7%), 2 en Reino Unido (8,7%), 1 en India (4,35%), 1 en Alemania (4,35%) y 1 en Irlanda (4,35%). (Figura 19).

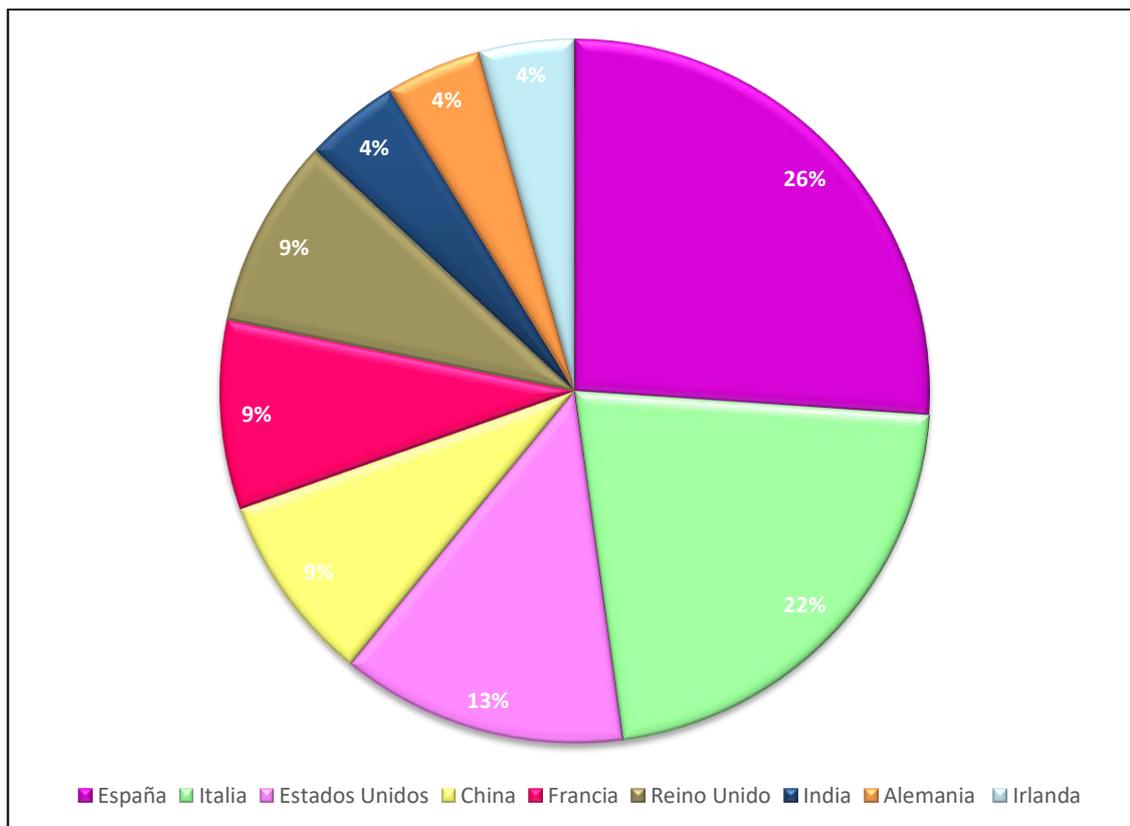


Figura 19. Países donde se reportaron estudios sobre pacientes con COVID-19 que recibieron antibióticos.

Adicionalmente, en el estudio de Garrido, *et al.* (2020)¹³⁸, mencionaron que el uso de antibióticos fue de 91,4% de todos los pacientes con COVID-19. Además, Barrasa, *et al.* (2020)¹⁰⁶, señaló que, en un grupo de 92 pacientes, el 64% recibieron ceftriaxona, 47% azitromicina, 37% levofloxacino y 32% piperacilina / tazobactam. Asimismo, Rothe, *et al.* (2020)¹²⁹, mencionó que, en un grupo de 140 pacientes, el 30,4% recibieron ampicilina / sulbactam, 11,9% piperacilina / tazobactam + azitromicina, 3,7% meropenem + azitromicina y 3% moxifloxacino. Cabe mencionar que en el estudio de González (2020)¹³⁹ afirmó que el uso de doxiciclina, azitromicina, cefditoren y linezolid aumentaron en 517%, 400%, 261% y 189%, respectivamente en España.

V.3.3 Sistematización de los estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes causantes de las infecciones bacterianas

1) Perfil de susceptibilidad en *Streptococcus pneumoniae*

La tabla 11 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Streptococcus pneumoniae*.

De los 2 estudios realizados en Egipto, se evidenció que los betalactámicos de amplio espectro y macrólidos fueron los grupos de antibióticos en donde el porcentaje de resistencia a estos antibióticos fue 100%, mientras que el porcentaje de resistencia al grupo de antibióticos Cefalosporinas fue 50% en promedio.

Tabla 11. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Streptococcus pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Assal, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴¹	Egipto	Betalactámicos	0	0,0%	6	100,0%	6
Ramadan, <i>et al.</i> (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina	0	0,0%	2	100,0%	2
		amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	2	100,0%	
		gentamicina	0	0,0%	2	100,0%	
		eritromicina	0	0,0%	2	100,0%	
		clindamicina	0	0,0%	2	100,0%	
		piperacilina / tazobactam	0	0,0%	2	100,0%	
		trimetoprima / sulfametoxazol	0	0,0%	2	100,0%	
		amikacina	1	50,0%	1	50,0%	
		ciprofloxacino	1	50,0%	1	50,0%	
		levofloxacino	1	50,0%	1	50,0%	
		ceftriaxona	1	50,0%	1	50,0%	
		ceftriaxona	1	50,0%	1	50,0%	
		ceftazidima	1	50,0%	1	50,0%	
cefepima	1	50,0%	1	50,0%			
Lai, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴²	Taiwán	eritromicina	5	9,0%	54	91,0%	59
		penicilina	51	86,0%	8	14,0%	
		levofloxacino	57	97,0%	2	3,0%	

2) Perfil de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*

La tabla 12 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*.

Cabe resaltar que, en el estudio de Mahmoudi (2020)⁹⁸ dividió las cepas de *Staphylococcus aureus* en sensibles a meticilina (MSSA) y resistentes a meticilina (MRSA).

Además, en el estudio de Sharifipour, *et al.* (2020)¹⁴³ explicó que 1 de los 2 aislamientos pertenecía a MRSA y el otro era MSSA; siendo el primero resistente a todos los antibióticos mostrados en la Tabla 12, mientras la segunda era sensible a todos los antibióticos mostrados en la misma tabla. De los 4 estudios seleccionados, los principales antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron: tetraciclina, ciprofloxacino, gentamicina y trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol).

Tabla 12. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Mahmoudi (2020) ⁹⁸	Irán	tetraciclina	3	33,3%	6	66,7%	9 (MSSA)
		ciprofloxacino	4	44,4%	5	55,6%	
		gentamicina	5	55,6%	4	44,4%	
		cefotitina	6	66,7%	3	33,3%	
		trimetoprima/sulfametoxazol	6	66,7%	3	33,3%	
		clindamicina	7	77,8%	2	22,2%	
		tetraciclina	0	0,0%	6	100,0%	6 (MRSA)
		ciprofloxacino	0	0,0%	6	100,0%	
		gentamicina	3	50,0%	3	50,0%	
Ramadan, <i>et al.</i> (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina	0	0,0%	5	100,0%	5
		amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	5	100,0%	
		gentamicina	0	0,0%	5	100,0%	
		eritromicina	0	0,0%	5	100,0%	
		piperacilina / tazobactam	0	0,0%	5	100,0%	
		ciprofloxacino	0	0,0%	5	100,0%	
		levofloxacino	0	0,0%	5	100,0%	
		ceftriaxona	2	40,0%	3	60,0%	
		ceftazidima	2	40,0%	3	60,0%	
		cefepima	2	40,0%	3	60,0%	

Zeshan, <i>et al.</i> (2022) ⁹⁶	Pakistán	cloranfenicol	21	84,0%	3	16,0%	24
		ciprofloxacino	14	55,0%	10	45,0%	
		levofloxacino	14	55,0%	10	45,0%	
		clindamicina	14	55,0%	10	45,0%	
		eritromicina	14	55,0%	10	45,0%	
		gentamicina	12	50,0%	12	50,0%	
		tetraciclina	10	38,0%	14	62,0%	
Sharifipour, <i>et al.</i> (2020) ¹⁴³	Irán	penicilina	1	50,0%	1	50,0%	2
		cefotitina	1	50,0%	1	50,0%	
		azitromicina	1	50,0%	1	50,0%	
		eritromicina	1	50,0%	1	50,0%	
		gentamicina	1	50,0%	1	50,0%	
		cotrimoxazol	1	50,0%	1	50,0%	
		linezolid	1	50,0%	1	50,0%	
		ciprofloxacino	1	50,0%	1	50,0%	

3) Perfil de susceptibilidad en *Enterococcus faecium*

La tabla 13 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Enterococcus faecium*.

De los 3 estudios seleccionados, los principales antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron: eritromicina, tetraciclina, ampicilina, levofloxacino, vancomicina y teicoplanina.

Tabla 13. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Enterococcus faecium*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
López, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴⁴	México	eritromicina	10	10,0%	90	90,0%	100
		tetraciclina	15	15,0%	85	85,0%	
		ampicilina	20	20,0%	80	80,0%	
		levofloxacino	45	45,0%	55	55,0%	
Polemis, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴⁵	India	vancomicina	67	52,8%	60	47,2%	127
		teicoplanina	78	61,1%	49	38,9%	
Protonotariou, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴⁶	Grecia	vancomicina	24	71,0%	9	29,0%	33

4) Perfil de susceptibilidad en *Pseudomonas aeruginosa*

La tabla 14 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Pseudomonas aeruginosa*.

De los 3 estudios seleccionados, los principales antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron: ceftazidima y cefepima (3 estudios); y meropenem y ciprofloxacino (2 estudios).

Tabla 14. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Pseudomonas aeruginosa*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Gysin, <i>et al.</i> (2021) ¹⁴⁷	Suiza	piperacilina / tazobactam	11	34,4%	21	65,6%	32
		cefepima	14	43,7%	18	56,3%	
		meropenem	16	50,0%	16	50,0%	
		ceftazidima	17	53,1%	15	46,9%	
Mahmoudi (2020) ⁹⁸	Irán	gentamicina	1	25,0%	3	75,0%	4
		tobramicina	1	25,0%	3	75,0%	
		piperacilina	2	50,0%	2	50,0%	
		cefepima	2	50,0%	2	50,0%	
		ciprofloxacino	2	50,0%	2	50,0%	
		ceftizoxima	3	75,0%	1	25,0%	
		ceftazidima	3	75,0%	1	25,0%	
Ramadan, <i>et al.</i> (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	4	100,0%	4
		cefoxitina	0	0,0%	4	100,0%	
		eritromicina	0	0,0%	4	100,0%	
		clindamicina	0	0,0%	4	100,0%	
		piperacilina/tazobactam	0	0,0%	4	100,0%	
		ciprofloxacino	0	0,0%	4	100,0%	
		levofloxacino	0	0,0%	4	100,0%	
		tigeciclina	0	0,0%	4	100,0%	
		cotrimoxazol	0	0,0%	4	100,0%	
		cefotaxima	0	0,0%	4	100,0%	
		ceftriaxona	0	0,0%	4	100,0%	
		ceftazidima	0	0,0%	4	100,0%	
		cefepima	0	0,0%	4	100,0%	
		meropenem	0	0,0%	4	100,0%	
		imipenem	0	0,0%	4	100,0%	
		gentamicina	2	50,0%	2	50,0%	
amikacina	3	75,0%	1	25,0%			

5) Perfil de susceptibilidad en *Klebsiella pneumoniae*

La tabla 15 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Klebsiella pneumoniae*.

De los 5 estudios seleccionados, el grupo de antibióticos con resistencia mayor al 90% fueron: Cefalosporinas y Quinolonas con especificación en los siguientes antibióticos: ceftriaxona (4 estudios); ciprofloxacino y levofloxacino (2 estudios). Por otro lado, se evidenció en gentamicina y meropenem (4 estudios) mayor al 50% como promedio en el perfil de resistencia.

Tabla 15. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Klebsiella pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Mahmoudi (2020) ⁹⁸	Irán	trimetoprima / sulfametoxazol	3	28,0%	8	72,0%	11
		piperacilina	4	38,0%	7	62,0%	
		cefazolina	4	38,0%	7	62,0%	
		ceftizoxima	5	45,0%	6	55,0%	
		gentamicina	5	45,0%	6	55,0%	
Karruli (2021) ¹⁴⁸	Italia	meropenem	17	68,0%	8	32,0%	25
Calzadilla (2020) ²	Cuba	gentamicina	6	66,0%	3	33,3%	9
		ciprofloxacino	4	44,5%	5	55,5%	2
		cefazolina	0	0,0%	2	100,0%	7
		ceftriaxona	0	0,0%	7	100,0%	
		meropenem	6	87,5%	1	12,5%	
Ramadan, et al. (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina	0	0,0%	12	100,0%	12
		amoxicilina / clavulánico	0	0,0%	12	100,0%	
		gentamicina	6	50,0%	6	50,0%	
		eritromicina	0	0,0%	12	100,0%	
		piperacilina / tazobactam	0	0,0%	12	100,0%	
		ciprofloxacino	0	0,0%	12	100,0%	
		levofloxacino	0	0,0%	12	100,0%	
		ceftriaxona	0	0,0%	12	100,0%	
		ceftazidima	0	0,0%	12	100,0%	
		cefepima	0	0,0%	12	100,0%	
		meropenem	2	50,0%	10	83,3%	
imipinem	0	100,0%	12	100,0%			

Li, et al. (2021) ¹⁴⁹	China	ampicilina	0	0,0%	49	100,0%	49
		amoxicilina / ácido clavulánico	5	10,1%	44	89,8%	
		gentamicina	10	20,4%	39	79,6%	
		piperacilina / tazobactam	11	22,4%	38	77,6%	
		ciprofloxacino	6	12,2%	43	87,8%	
		levofloxacino	10	20,4%	39	79,6%	
		cefazolina	1	2,0%	48	98,0%	
		ceftriaxona	8	16,3%	41	83,7%	
		ceftazidima	8	16,3%	41	83,7%	
		cefepima	8	16,3%	41	83,7%	
		meropenem	12	24,5%	37	75,5%	
imipinem	12	24,5%	37	75,5%			

6) Perfil de susceptibilidad en *Escherichia coli*

La tabla 16 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Escherichia coli*.

De los 5 estudios seleccionados, 3 estudios indican que *Escherichia coli* presenta resistencia del 100% a ceftriaxona, y 4 estudios mayor al 70% de resistencia a ciprofloxacino. Por otro lado, 2 estudios indican resistencia mayor al 90% al grupo de antibióticos de las Penicilinas.

Tabla 16. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Escherichia coli*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Mahmoudi (2020) ⁹⁸	Irán	ciprofloxacino	3	37,5%	5	62,5%	8
		ceftizoxima	4	50,0%	4	50,0%	
		cefazolina	4	50,0%	4	50,0%	
		ceftazidima	4	50,0%	4	50,0%	
Calzadilla (2020) ²	Cuba	gentamicina	6	66,0%	3	33,3%	9
		ciprofloxacino	4	44,5%	5	55,5%	2
		cefazolina	0	0,0%	2	100,0%	7
		ceftriaxona	0	0,0%	7	100,0%	1
		meropenem	6	87,5%	1	12,5%	4
Ramadan, et al. (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina	0	0,0%	4	100,0%	4
		amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	4	100,0%	
		gentamicina	2	50,0%	2	50,0%	
		eritromicina	0	0,0%	4	100,0%	

		piperacilina / tazobactam	3	75,0%	1	25,0%	
		ciprofloxacino	0	0,0%	4	100,0%	
		levofloxacino	2	50,0%	2	50,0%	
		ceftriaxona	0	0,0%	4	100,0%	
		ceftazidima	0	0,0%	4	100,0%	
		cefepima	0	0,0%	4	100,0%	
		meropenem	2	50,0%	2	50,0%	
		imipinem	0	100,0%	4	100,0%	
Zeshan, et al. (2022) ⁹⁶	Pakistán	ampicilina	16	17,0%	82	83,0%	98
		amoxicilina / ácido clavulánico	12	13,0%	86	87,0%	
		ceftriaxona	57	58,0%	41	42,0%	
		cefuroxima	43	44,0%	55	56,0%	
		cloranfenicol	41	42,0%	57	58,0%	
		ciprofloxacino	22	23,0%	76	77,9%	
		meropenem	95	96,0%	3	4,0%	
		imipinem	94	95,0%	4	5,0%	
		tetraciclina	15	16,0%	83	84,0%	
Palanisamy, et al. (2021) ¹⁵⁰	India	ceftriaxona	0	0,0%	7	100,0%	7
		cefepima	1	14,3%	6	85,7%	
		piperacilina / tazobactam	2	28,6%	5	71,4%	
		meropenem	6	85,7%	1	14,3%	
		ciprofloxacino	1	14,3%	6	85,7%	
		levofloxacino	1	14,3%	6	85,7%	
		imipinem	5	71,4%	2	28,6%	

7) Perfil de susceptibilidad en *Acinetobacter baumannii*

La tabla 17 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Acinetobacter baumannii*.

Cabe resaltar que, de los 5 estudios seleccionados, *Acinetobacter baumannii* es una de las bacterias con más alta resistencia a antibióticos. Los principales antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron: piperacilina / tazobactam, ceftazidima, levofloxacino, meropenem, ampicilina, amoxicilina / ácido clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona y gentamicina.

Tabla 17. Resumen de estudios que describen el perfil de susceptibilidad en *Acinetobacter baumannii*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			N° casos	Porcentaje	N° casos	Porcentaje	
Karruli (2021) ¹⁴⁸	Italia	meropenem	17	68,0%	8	32,0%	25
Calzadilla (2020) ²	Cuba	gentamicina	6	66,0%	3	33,3%	9
		ciprofloxacino	4	44,5%	5	55,5%	
		cefazolina	0	0,0%	2	100,0%	2
		ceftriaxona	0	0,0%	7	100,0%	7
		meropenem	6	87,5%	1	12,5%	
Ramadan, et al. (2020) ⁹³	Egipto	amoxicilina	0	0,0%	7	100,0%	7
		amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	7	100,0%	
		gentamicina	2	28,6%	5	71,4%	
		eritromicina	0	0,0%	7	100,0%	
		piperacilina / tazobactam	0	0,0%	7	100,0%	
		ciprofloxacino	5	71,5%	2	28,5%	
		levofloxacino	5	71,5%	2	28,5%	
		ceftriaxona	0	0,0%	7	100,0%	
		ceftazidima	0	0,0%	7	100,0%	
		cefepima	0	0,0%	7	100,0%	
		meropenem	4	57,2%	3	42,8%	
imipinem	2	28,6%	5	71,4%			
Li, et al. (2021) ¹⁴⁹	China	ampicilina / sulbactam	3	7,0%	53	93,0%	57
		amoxicilina / ácido clavulánico	0	0,0%	57	100,0%	
		piperacilina / tazobactam	5	8,8%	52	91,2%	
		ciprofloxacino	5	8,8%	52	91,2%	
		levofloxacino	5	8,8%	52	91,2%	
		ceftazidima	5	8,8%	52	91,2%	
		cefepima	4	7,0%	53	93,0%	
		meropenem	5	8,8%	52	91,2%	
		imipinem	5	8,8%	52	91,2%	
		cotrimoxazol	9	15,8%	48	84,2%	
Palanisamy, et al. (2021) ¹⁵⁰	India	ceftriaxona	5	23,8%	16	76,2%	21
		cefepima	10	47,6%	11	52,4%	
		piperacilina / tazobactam	5	23,8%	16	76,2%	
		meropenem	14	66,7%	7	33,3%	

	ciprofloxacino	7	33,3%	14	66,7%
	levofloxacino	7	33,3%	14	66,7%
	imipinem	19	90,5%	2	9,5%
	ertapenem	16	76,2%	5	23,8%

8) Perfil de susceptibilidad en *Mycoplasma pneumoniae*

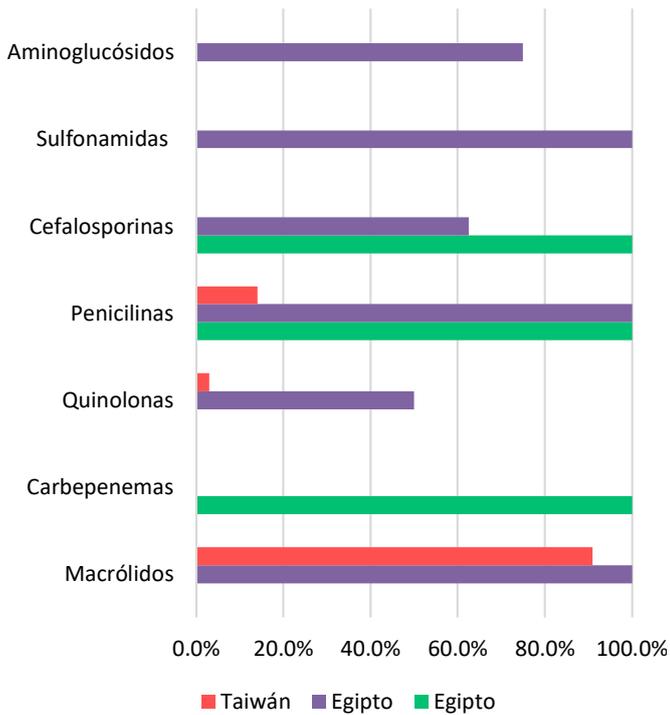
La tabla 18 resume los estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Mycoplasma pneumoniae*.

Del estudio seleccionado, los principales antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron: azitromicina y eritromicina (macrólidos).

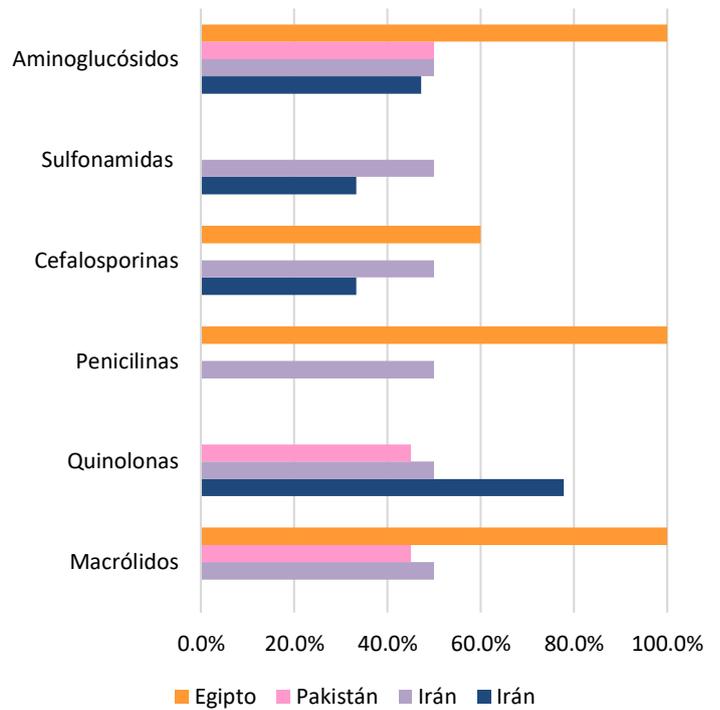
Tabla 18. Resumen de un estudio que describe el perfil de susceptibilidad en *Mycoplasma pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Antibióticos	Sensibilidad		Resistencia		Número de casos totales
			Nº casos	Porcentaje	Nº casos	Porcentaje	
Zhao, <i>et al.</i> (2019) ¹⁵¹	China	Macrólidos (eritromicina y azitromicina)	28	34,6%	53	65,4%	81

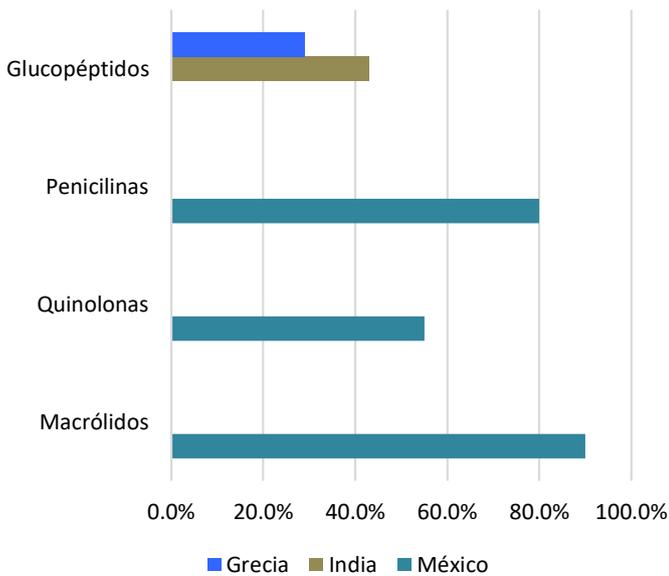
Perfil de resistencia de *Streptococcus pneumoniae*



Perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus*



Perfil de resistencia de *Enterococcus faecium*



Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

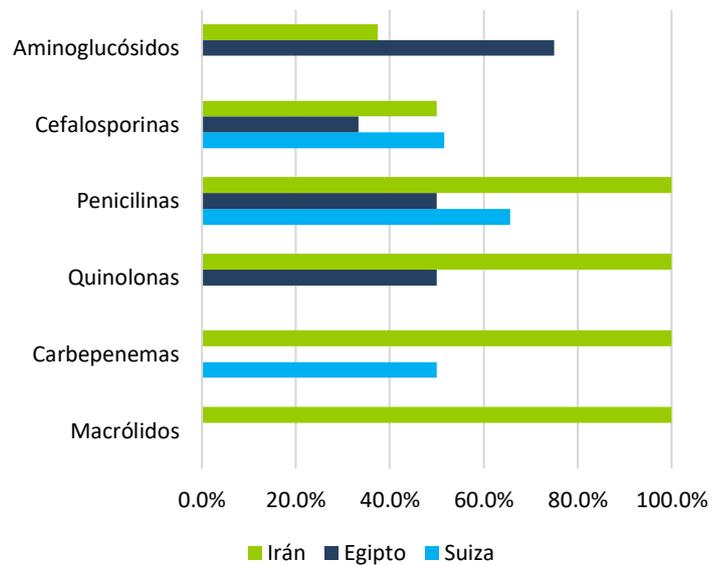
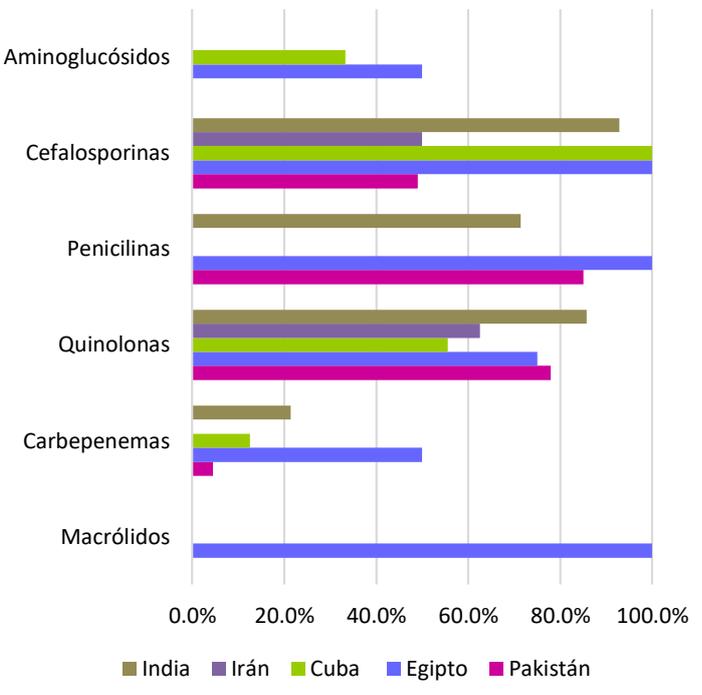
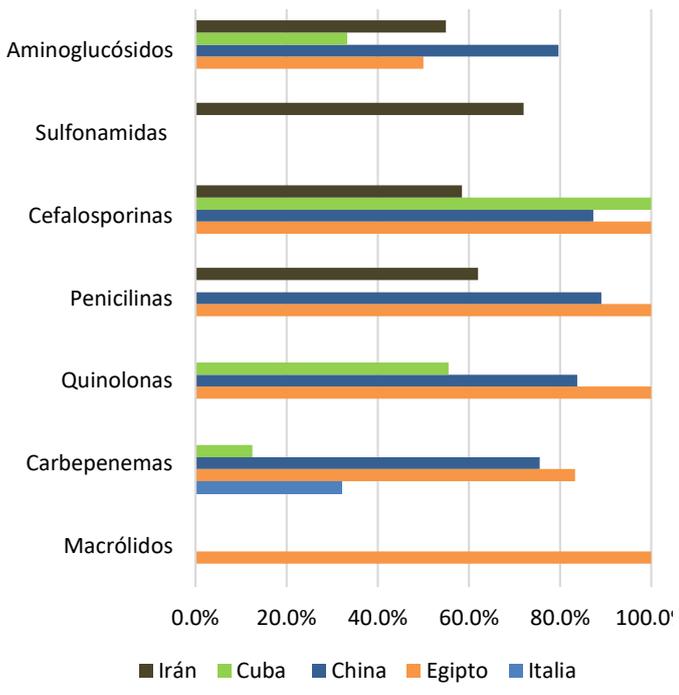


Figura 20. Perfil de resistencia en *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con COVID-19 identificados en los estudios seleccionados.

Perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*

Perfil de resistencia de *Escherichia coli*



Perfil de resistencia de *Acinetobacter baumannii*

Perfil de resistencia de *Mycoplasma pneumoniae*

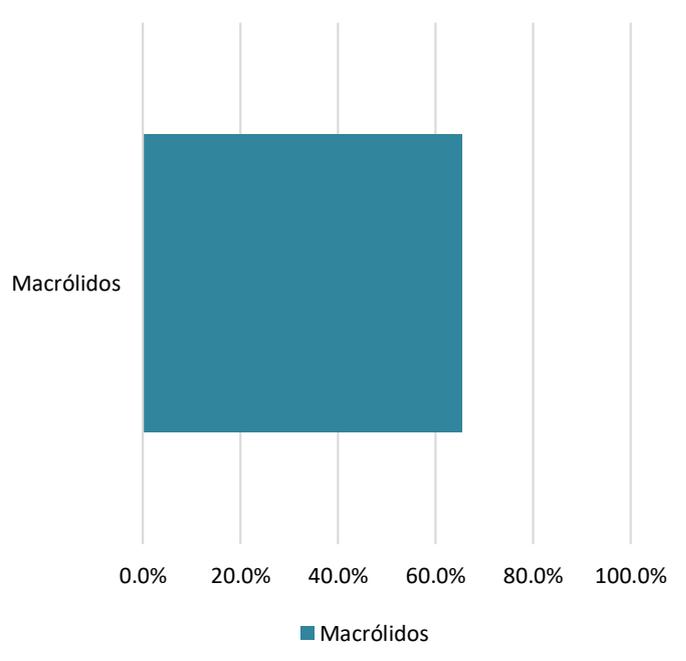
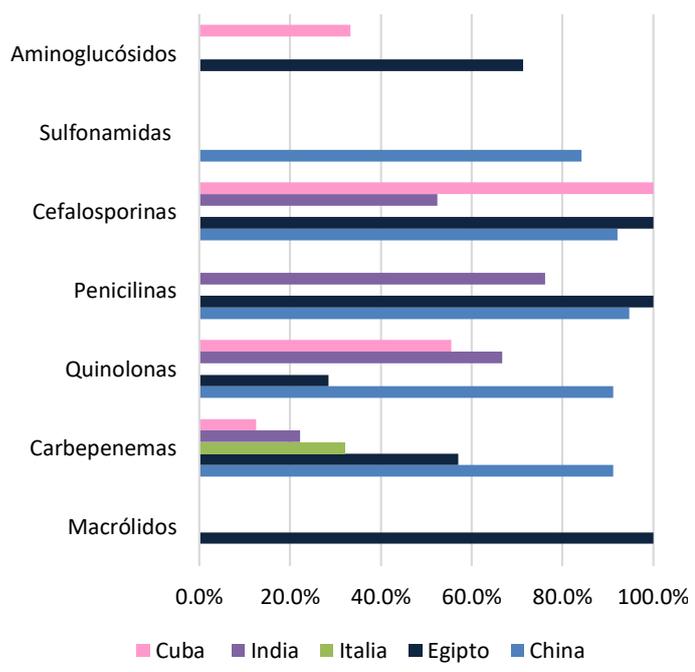


Figura 21. Perfil de resistencia en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes con COVID-19 identificados en los estudios seleccionados.

V.3.4 Sistematización de estudios de los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de los agentes causantes de las principales infecciones asociadas al COVID-19

1) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*

La tabla 19 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*.

De los 2 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se presentó mayor resistencia fueron: macrólidos (2 estudios), codificados por los genes *mefA*, *ermB* y *msrD*.

Tabla 19. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Midouni Ayadi, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵²	Túnez	Macrólidos	Metilación en la diana ribosomal	<i>ermB</i>
Nikolaou, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵³	Reino Unido	Tetraciclinas	Proteínas de protección ribosomal	<i>tetM</i>
		Macrólidos	Metilación en la diana ribosomal	<i>ermB</i>
			Bombas de eflujo	<i>mefA</i> , <i>msrD</i>

2) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Staphylococcus aureus*

La tabla 20 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Staphylococcus aureus*.

De los 4 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que hubo mayor resistencia fueron: macrólidos (4 estudios), codificados por los genes *ermA*, *ermB*, *ermC*, *msrA*, *msrF* y *msrH*.

Tabla 20. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Staphylococcus aureus*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Khoshnood, <i>et al.</i> (2019) ¹⁵⁴	Irán	Macrólidos (claritromicina, azitromicina, eritromicina) y Lincosamidas	Bombas de expulsión, metilación del ARNr	msrA, ermA, ermC
Omidi, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵⁵	Irán	Macrólidos (eritromicina)	Formación de biopelículas	mecA, icaA, icaD
Schwendener, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵⁶	Suiza	Macrólidos	Codifican el transportador de eflujo	mefD, msrF, msrH
Yao, <i>et al.</i> (2019) ¹⁵⁷	China	Macrólidos y Lincosamidas	Metilación del ARNr, bombas de expulsión	ermA, ermB

3) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Enterococcus faecium*

La tabla 21 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Enterococcus faecium*.

De los 2 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: betalactámicos (2 estudios), codificados por los genes blaTEM-1, blaSHV-1, blaCTX-M, blaNDM-1 y blaOXA; y quinolonas (2 estudios), codificados por los genes qnrA, qnrB, qnrC y qnrD.

Tabla 21. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Enterococcus faecium*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana			
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes	
Farkas, <i>et al.</i> (2019) ¹⁵⁸	Rumanía	Penicilinas	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaTEM-1	
				blaSHV-1	
				blaCTX-M	
		Carbapenemas	Producción de metalobetalactamasas	blaNDM-1	
				blaVIM-1	
		Aminoglucósidos	Producción de oxacilinasas	blaOXA-49	
				Estructuras de integrones complejos y modificación por acetiltransferasas	aac(3)-I y III
		Quinolonas	Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica		aac(6')-I y II
				qnrA	
				qnrB	
		Sulfonamidas	Presencia de genes que codifican formas mutantes del enzima blanco	qnrS	
				sul1	
sul2					
Zhou, <i>et al.</i> (2020) ¹⁵⁹	China	Betalactámicos (Cefalosporinas de amplio espectro y Carbapenemas)	Transferencia horizontal de plásmidos	IncK	
				Mutación en genes codificantes a las carbapenemasas	blaKPC
					blaNDM
					blaSIM
					blaSPM
					blaVIM
		blaIMP			
		Quinolonas	Resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR)	blaCTX	
				blaTEM	
				blaSHV	
				blaOXA	
				blaPER	
qnr (A, B, C y D)					
aac					

4) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*

La tabla 22 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*.

De los 4 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: betalactámicos (3 estudios), codificados por los genes blaAmpC, blaVIM-2, oprD, oprM, mexAB y mexXY.

Tabla 22. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Galetti, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶⁰	Brasil	Carbapenemas	Producción de carbapenemasas	blaKPC-2
Heidari, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶¹	Irán	Polimixinas (colistina)	Modificación del lípido A	pmrA, pmrB
Huang, <i>et al.</i> (2020) ¹⁶²	Estados Unidos	ceftazidima / avibactam, ceftalozano / tazobactam, piperacilina / tazobactam	Impermeabilidad de la membrana externa	oprD
			Producción de cefalosporinasas	blaAmpC o blaADC
Khalili, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶³	Irán	Carbapenemas	Producción de cefalosporinasas	blaAmpC o blaADC
			Impermeabilidad de la membrana externa	oprD, oprM
			Bombas de eflujo	mexAB, mexXY

5) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae*

La tabla 23 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae*.

De los 6 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: betalactámicos (6 estudios), codificados por los genes blaCTX-M, blaKPC, blaAmpC y blaOXA; quinolonas (3 estudios), codificados por los genes oqxA, oqxB, qnrB4, gyrA, gyrB, parE y parC; y aminoglucósidos (2 estudios), codificados por los genes aac.

Tabla 23a. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Arcari, <i>et al.</i> (2021) ¹⁰⁴	Italia	Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaKPC
			Producción de oxacilinasas	blaOXA-48
Boszczowski, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶⁴	Brasil	Aminoglucósidos	Modificación por acetiltransferasas	aac(3)-IIa
				aacA4
		Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaKPC-2
				blaCTX-M-1
		Quinolonas	Transportador de membrana (bombas de eflujo)	blaOXA-2
				oqxA
oqxB				
Heinz, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶⁵	Pakistán	Cefasloporinas, Penicilinas y Macrólidos	Producción de cefalosporinasas y enzimas de porinas	blaAmpC
				blaCMY-2
				blaCMY-6
			Producción de metalobetalactamasas	blaNDM-1
		Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaCTX-M-15	
Producción de oxacilinasas	blaOXA			

Tabla 23b. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* (Continuación).

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Li, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶⁶	China	Aminoglucósidos	Modificación por acetiltransferasas	aac-(6')-Ib-cr
				aac(3)-Ia
		Betalactámicos	Resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR)	qnrB4
				Producción de oxacilinasas
Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaTEM-1		
Moya, <i>et al.</i> (2020) ¹⁶⁷	España	Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaCTX-M
				blaTEM-1
				blaSHV-1
				BlaKPC-2
		Quinolonas	Producción de metalobetalactamasas	blaNDM-1
				Mutación en ADN-girasa
Quinolonas	Mutación en topoisomerasa IV	gyrB		
		parE		
Jiang, <i>et al.</i> (2019) ¹⁶⁸	China	Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaR1
				bla1
			Mutación en los genes que expresan PBP	pbp

6) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Escherichia coli*

La tabla 24 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Escherichia coli*.

De los 3 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: betalactámicos (2 estudios), codificados por los genes blaTEM, blaIMP, blaOXA, blaCTX-M y blaSHV.

Tabla 24. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Escherichia coli*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Aznárez (2020) ¹⁶⁹	Uruguay	trimetoprima-sulfametoxazol	Mutaciones en los genes de enzimas dihidropteroato sintasa y dihidrofolato reductasa	dfrA1
El-Mokhtar, <i>et al.</i> (2021) ¹⁷⁰	Egipto	Polimixinas (colistina)	Transferasas mediadas por plásmidos	mcr-1
		Carbapenemas y Cefalosporinas	Producción de betalactamasas de amplio espectro	blaTEM
			Producción de metalobetalactamasas	blaIMP
Marcos, <i>et al.</i> (2021) ¹⁷¹	Perú	Betalactámicos	Producción de betalactamasas de amplio espectro.	blaTEM, blaCTX-M, blaSHV

7) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii*

La tabla 25 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii*.

De los 3 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: betalactámicos (2 estudios), codificados por los genes blaNDM-1, blaOXA-23, blaOXA-51, blaTEM y blaCTX-M.

Tabla 25. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Acinetobacter baumannii*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Boinett, <i>et al.</i> (2019) ¹⁷²	Reino Unido	Polimixinas (colistina)	Salida del fármaco	adelJK
			Síntesis de fosfolípidos	miaC, miaF, miaD
			Síntesis de lipooligosacáridos	lpxC, lpsO
Ogbolu, <i>et al.</i> (2020) ¹⁷³	Nigeria	Betalactámicos	Producción de metalobetalactamasas	blaNDM-1
			Producción de oxacilinasas	blaOXA-51, blaOXA-23
Ramadan, <i>et al.</i> (2020) ⁹³	Egipto	Betalactámicos	Producción de metalobetalactamasas	blaNDM-1
			Producción de betalactamasas de amplio espectro.	blaTEM, blaCTX-M

8) Principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Mycoplasma pneumoniae*

La tabla 26 resume los estudios sobre resistencia bacteriana de *Mycoplasma pneumoniae*.

De los 2 estudios seleccionados, los principales grupos de antibióticos para los que se evidenció mayor resistencia fueron: quinolonas, codificados por los genes *gyrA* y *parC*; y macrólidos, codificados por el gen 23S ARNr.

Tabla 26. Resumen de estudios que describen los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de *Mycoplasma pneumoniae*.

Autor(es) y año de publicación	País	Resistencia bacteriana		
		Grupo de antibióticos	Mecanismo	Genes
Guo, <i>et al.</i> (2019) ¹⁷⁴	China	Quinolonas	Mutaciones en la región determinante de la resistencia a las quinolonas (QRDR)	<i>gyrA</i>
				<i>parC</i>
Zhao, <i>et al.</i> (2019) ¹⁵¹	China	Macrólidos (eritromicina, azitromicina)	Mutación en el dominio V	23S ARNr

3.5 Realización de la propuesta farmacéutica

1) Análisis crítico respecto al uso de antibióticos en la pandemia del COVID-19.

Una consecuencia potencial de la pandemia del COVID-19 es el incremento de la tasa resistencia bacteriana a los antibióticos por el uso masivo e indiscriminado de antibióticos. A pesar que el porcentaje promedio de pacientes diagnosticados con infecciones asociadas al COVID-19 en los países de China, España y Estados Unidos ha sido 17% y que en los demás países del mundo el promedio fue menor al 10%, la prescripción de antibióticos ha sido generalizada a todo paciente hospitalizado con COVID-19 sin diagnóstico preliminar de infecciones colaterales debido la urgencia de intervención médica en dicho pacientes, sobredemanda de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, falta de recursos, falta de personal e incluso servicios de salud suspendidos durante la primera ola de la pandemia. Por otro lado, las sociedades científicas, ministerios e instituciones nacionales de salud de diferentes países emiten recomendaciones sobre manejo de COVID-19 en guías prácticas clínicas, en donde se considera la antibioticoterapia empírica en pacientes asintomáticos con sospecha de neumonía por COVID-19 y/o sintomático leve, posteriormente ir ajustando la farmacoterapia de acuerdo a los resultados de los diagnósticos confirmatorios posteriores por el alto riesgo de mortalidad que provoca esta pandemia¹⁷⁵. Sin embargo, el actuar bajo sospecha potencia la probabilidad de resistencia en un porcentaje de pacientes con COVID-19.

En muchas ocasiones, la alta demanda de pacientes hospitalizados y la limitada cobertura de servicios de laboratorios reduce el acceso a pruebas microbiológicas y moleculares provocando que los profesionales de la salud reduzcan las oportunidades de optimizar la terapia antibiótica, provocando la aparición de efectos adversos y el uso innecesario de antibióticos.

La recopilación de datos en el presente estudio detalla los tipos de bacterias con mayor participación en pacientes con infecciones asociados al COVID-19 y la farmacoterapia empleada en dichos casos clínicos. Esta información es crucialmente importante porque ayuda a predecir las posibles mutaciones en

dichos grupos bacterianos, cuyos estudios en los últimos años representan las mayores amenazas de falla terapéutica con antimicrobianos.

En el análisis sobre los resultados del perfil de susceptibilidad de los grupos farmacológicos prescritos durante la pandemia como la penicilina, aminoglucósidos y tetraciclinas se evidencia que poseen reportes de 100% de resistencia en países como Etiopía, Irán, países en desarrollo según IDH (Índice de desarrollo humano), Italia, a pesar de que tiene uno de los mejores sistemas sanitarios, así mismo Brasil y China con economías sólidas en los últimos años.

Por otro lado, se evidencia que países como Estados Unidos posee menor a 40% de resistencia a los antibióticos, actualmente este país posee un Sistema de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos.

La gran preocupación sobre el aumento de la resistencia a los antibióticos es que provoca incremento en la tasa de morbimortalidad de los pacientes hospitalizados con estimación de 700.000 vidas al año a diez millones de vidas al año para 2050, a un costo para el PIB mundial de 100 billones de dólares⁵. Los pacientes infectados con bacterias resistentes a los antibióticos de primera línea deben usar medicamentos y/o terapias más costosas, lo que aumenta los costos de atención médica, así como la carga de pacientes hospitalizados por periodos más extensos. Es por ello que hoy en día, cada país se encuentra implementando políticas y estrategias con enfoques de promoción y preventivo para combatir la resistencia a los antibióticos, un ejemplo es la financiación para el desarrollo de nuevos medicamentos y/o terapias contra enfermedades infecciosas propuesto por el Banco Europeo de Inversiones (BEI) y la Comisión Europea (CE)¹⁷⁶ estrategia implementada en Europa, así como la implementación de vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, es necesario resaltar que el desarrollo de nuevos antibióticos es lento y requiere una alta inversión aproximadamente mayor de \$ 5 mil millones en promedio por cada fármaco.

2) Propuesta farmacéutica con relación al impacto clínico del uso indiscriminado de antibióticos

2.1 Análisis situacional

En 1997, en nuestro país se inició la vigilancia bacteriana de los hospitales promovido por el Ministerio de Salud (MINSA). Sin embargo, la inadecuada capacidad de gestión e innovación, escasez de recursos, capacitación y poca concientización de los profesionales de la salud y pacientes sobre el uso adecuado de antibióticos han conllevado a que en los últimos 10 años la resistencia a los antimicrobianos se haya elevado en 50% a nivel poblacional, es decir los antibióticos solo tienen eficacia del 10% al 20% en las diferentes infecciones comunitarias e intrahospitalarias impactando a los diversos tratamientos y terapias farmacológicas para restablecer la salud humana¹⁷⁷.

A largo de la pandemia COVID -19, se intensificó el uso empírico de antibióticos para tratar diversas coinfecciones en pacientes diagnosticados con COVID-19, demostrándose en los resultados del presente estudio de revisión sistemática su impacto directo en la tasa de resistencia a nivel mundial con énfasis en países en vías de desarrollo. Sin embargo, los datos de esta tasa son incompletos y poco ordenados, pero lo más preocupante es que ninguna institución en Perú ha participado en estudios de vigilancia multinacional. Se sabe que de dichos datos heterogéneos son bastante amplios, lo que dificulta su adecuada recopilación y gestión¹⁷⁷.

El problema de la resistencia antimicrobiana no solo representa una importante carga de salud pública, sino también una importante carga económica para el país, debido a los elevados costos en los tratamientos y sus posibles complicaciones. Es por ello, la necesidad de implementar estrategias de promoción y prevención basados en análisis y gestión de datos a través de la inversión en innovación y transferencia tecnológica¹⁷⁷.

El siguiente esquema resume la gestión pública en la vigilancia de RAM lo largo de estos 20 años, cuya participación fue enfocada en 3 puntos principales. En primer lugar, la implementación de evaluaciones de desempeño a los laboratorios sobre diagnóstico microbiológico y susceptibilidad antimicrobiana en 2001 por el Instituto Nacional Salud (INS), observándose que los hospitales de mayor complejidad obtienen mejores resultados de calidad que los

hospitales de menor complejidad. En segundo lugar, la implementación oficial de vigilancia en Infecciones Asociadas a la atención de Salud (IAAS), sistema enfocado en acciones de vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias. Los resultados se basan en tipos de infecciones prevalentes en nuestro país y las estrategias sanitarias de prevención para disminuir dichas tasas de infecciones prevalentes. En tercer lugar, la implementación de indicadores de prescripción de antibióticos en centros de salud, incluyendo a las farmacias de establecimientos de salud a nivel nacional. Finalmente, se evidencia la participación progresiva en el análisis, manejo y gestión de datos sobre la resistencia a antimicrobianos en nuestro país¹⁷⁸.

En el 2019 se aprobó el “Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia a antimicrobianos 2019-2021”. Sin embargo, no existe un Programa Presupuestal orientado a Resultados (PpR) de Control de Resistencia a los microbianos dentro de la Oficina De Planeamiento, Presupuesto y Modernización del Ministerio de Salud, lo que no permite visualizar la estrategia de operación, eficiencia de gestión de recursos y la priorización del gasto público en la provisión de productos (bienes y servicios)¹⁵.

Por otro lado, cabe precisar que de los 9 programas presupuestales que maneja el Ministerio de Salud, actualmente ninguno está enfocado estrictamente a combatir la incidencia de resistencia bacteriana¹⁷⁸.

Análisis cronológico y situacional de la Vigilancia sobre Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) en Perú:

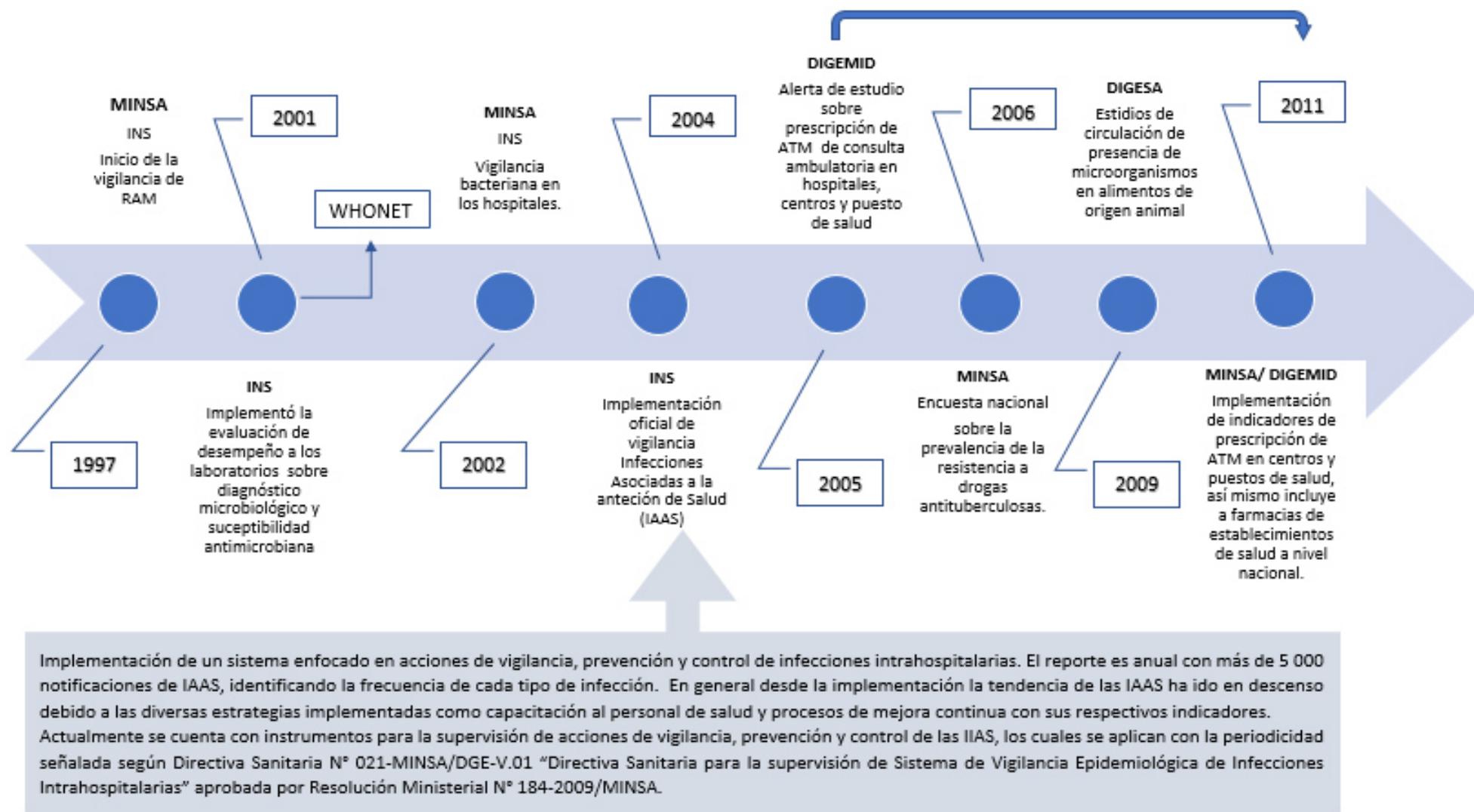


Figura 22a. Esquematización cronológica de la gestión pública enfocada en la problemática de la resistencia a los antimicrobianos¹⁷⁸.

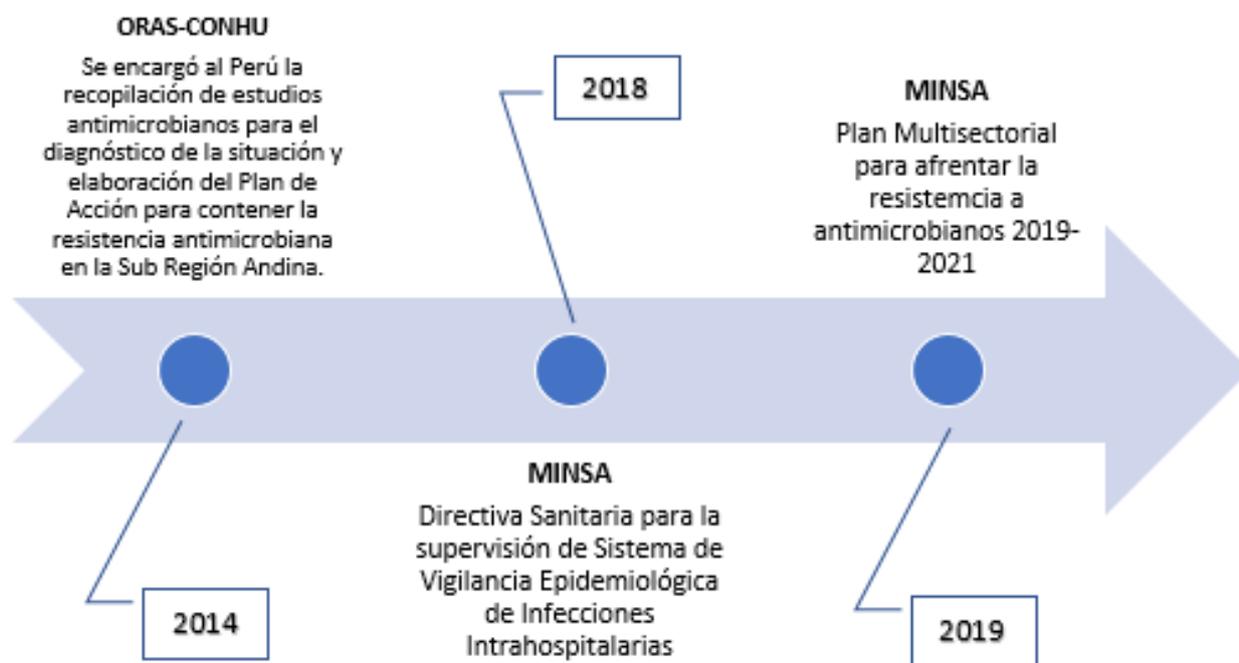


Figura 22b. Esquematación del análisis situacional de la gestión pública enfocado en la problemática de la resistencia a los antimicrobianos (Continuación)¹⁷⁸. Diseño propio.

2.2 Planteamiento de Propuesta

Una propuesta para promover la innovación en la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos sería la creación de un “Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos” integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS), propuesto por la OMS, mediante el uso de las tecnologías emergentes relacionadas con “Big Data” y la “inteligencia artificial”, que podría conducir a mecanismos más efectivos de herramientas de captura, intercambio y análisis de datos de la resistencia antimicrobiana. En este contexto, es necesario implementar un sistema de gestión de la innovación basado en el estándar ISO 56002-2019 para el establecimiento, implementación, mantenimiento y mejora continua de un sistema de gestión de innovación en las Instituciones nacionales, a través de un tratamiento integral en todos los aspectos relacionados con la innovación, visión, estrategia, cultura, colaboración, gestión de la incertidumbre, liderazgo, adaptabilidad, propiedad intelectual, inteligencia estratégica y procesos de innovación entre diferentes laboratorios e instituciones que podría lograr

numerosos objetivos, incluyendo un sistema incorporado para estandarizar el análisis de datos, que podrían vincularse automáticamente a agencias nacionales y repositorios de datos internacionales^{179,180}.

Tabla 27. Intervenciones estratégicas y actividades del Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos^{179,180}.

Objetivo. - Establecer un “Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos”.	
Intervenciones estratégicas	Actividades
<ul style="list-style-type: none"> - Implementación de un “Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos”. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etapa 0 Definición de política y marco normativo - Etapa 1 Financiamiento - Etapa 2 Conformación estructural - Etapa 3 Desarrollo del sistema - Etapa 4 Seguimiento

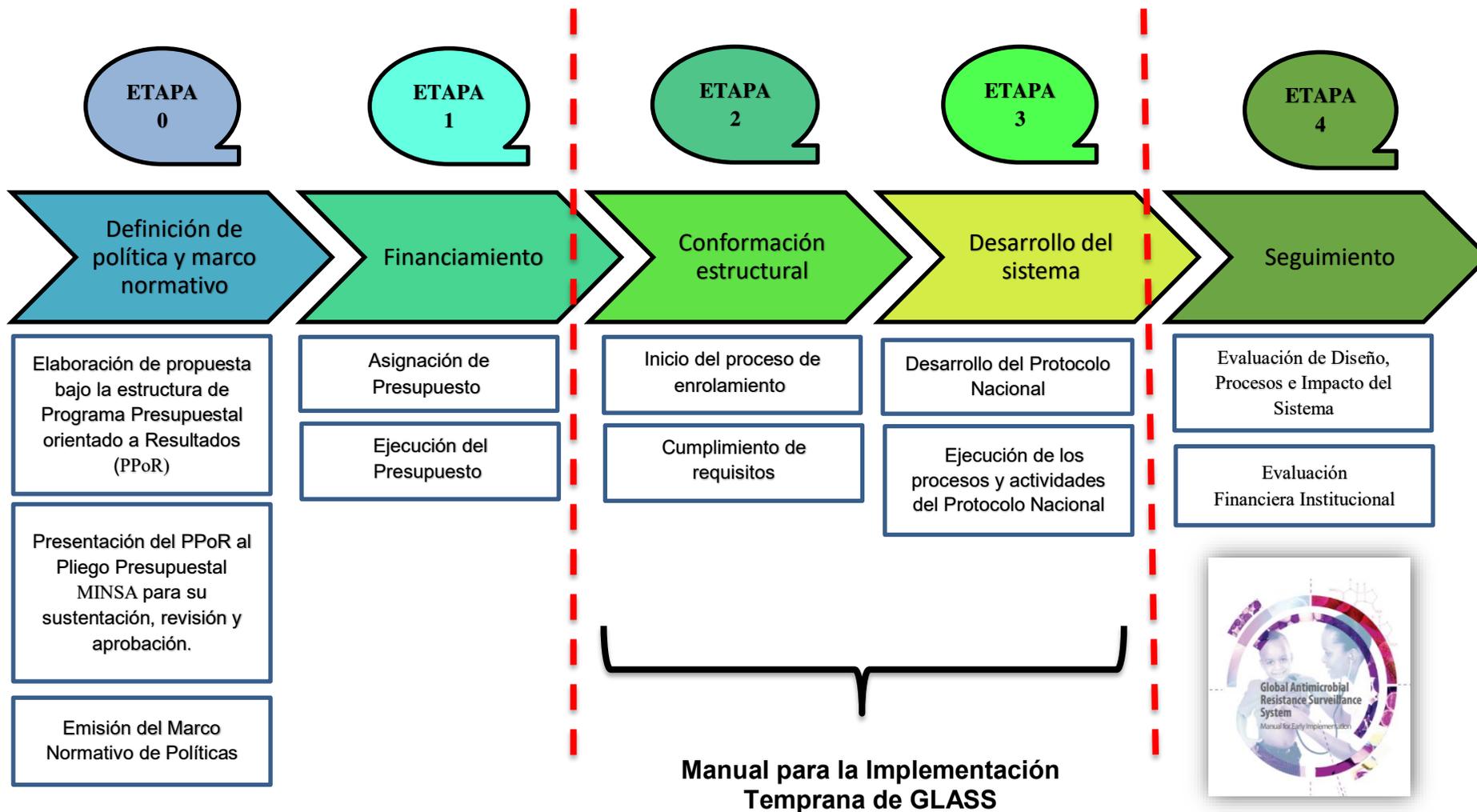


Figura 23. Diagrama resumen de las intervenciones estratégicas basado en etapas y fases para implementar un “Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos” integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS), elaboración propia.

2.3 Justificación del planteamiento de propuesta

En el 2015, se desarrolló en Suecia el Congreso de Salud Pública, a este evento acudieron alrededor de 30 miembros de la OMS representando a diferentes regiones, en donde se adoptó el Plan de Acción Mundial sobre la resistencia cuyo objetivo principal destaca la vigilancia e investigación en resistencia a los antimicrobianos para fortalecer la base de conocimientos y pruebas para informar las estrategias y monitorear la efectividad. Dado el contexto, la Asamblea Mundial de Salud acordó implementar el GLASS con la finalidad de recopilar, analizar e informar datos armonizados sobre la tasa de resistencia en base a las infecciones humanas debido a varios patógenos prioritarios con datos microbiológicos derivados de métodos fenotípicos. Mediante la participación de 30 miembros de la OMS representando a diferentes regiones, se adoptó el Plan de acción mundial sobre la resistencia en donde el objetivo principal destaca la vigilancia e investigación en resistencia a los antimicrobianos para fortalecer la base de conocimientos y pruebas para informar las estrategias y monitorear la efectividad. Dado el contexto, la Asamblea Mundial de Salud acordó implementar el GLASS, cuya función principal es recopilar, analizar e informar datos armonizados sobre la tasa de resistencia en base a las infecciones humanas debido a varios patógenos prioritarios con datos microbiológicos derivados de métodos fenotípicos para las pruebas de RAM¹⁸⁰.

Para el 2050, más de 10 millones de personas con infecciones bacterianas tendría alta probabilidad de morir por consecuencia de las múltiples resistencias a los antimicrobianos; sin embargo, resulta necesario exhortar que los antibióticos son el principal tipo de antimicrobianos que causan mayor preocupación por el aumento de resistencia en los últimos años de manera sostenida, si no se formula nuevas estrategias y soluciones efectivas de control. El Foro Económico Mundial considera a la resistencia a los antibióticos como problema altamente crítico por el impacto negativo en la economía y desarrollo sostenible de los países en los próximos años; el Banco Mundial una publicación de marzo 2017, mencionó que para el 2050 la resistencia a antibióticos puede representar un gasto del 1,1% - 3,8% del producto bruto interno (PBI). Actualmente, la cuantificación y análisis de datos es complicado

por la falta de homogenización de criterios para la recopilación de datos y deficiente coordinación¹⁷⁹.

Una forma de resolver este problema es mediante la implementación de sistemas informáticos ágiles y compatibles con repositorios de vigilancia de datos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos con enfoque integrador, alineados con los estándares de calidad cuya trazabilidad de datos a nivel holístico sea validado, con la finalidad de reazair un correcto análisis y con ello la toma de decisiones a nivel terapéutico para el control de la resistencia a antibióticos eficiente¹⁸⁰.

La intervención del estado a través de la implementación de políticas sobre la resisitencia a los antibióticos permitiría y facilitaría la existencia de sistemas de vigilancia en nuestro país; es por ello que actualmente el Ministerio de Salud ha emitido el Decreto Supremo que aprueba el Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2019-2021 (D.S. 010-2019 SA)¹⁵. La recolección de datos en resistencia a antibióticos es sumamente amplia y heterogéneo por las diversas fuentes a nivel del tipo de estudio, lugar de estudio y objeto de estudio. Sin embargo, un filtro importante a tomar en cuenta es la epidemiología y vigilancia a nivel genético, para una identificación específica de estrategias de multirresistencia a antibióticos y controlar su rápida diseminación entre las bacterias por ello resulta vital disponer de protocolos de que especifique a los patógeno y el método de vigilancia, se debe priorizar aquellos patógenos de alta carga y velocidad de diseminación por dos razones. La primera razón por su relación con la morbimortalidad que pueden causar, la segunda razón es por el limitado acceso a terapias farmacológicas eficientes¹⁸⁰. La OMS, ha drecretado como principal prioridad la resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, cefalosporinas y carbapenémicos tercera generación en Enterobacterias; como segunda prioridad la resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus faecium* y glucopéptidos en *Staphylococcus aureus*. Estos marcadores de resistencia han sido abordados a lo largo de nuestra tesis con énfasis de su impacto en el contexto actual del COVID-19.¹⁸¹.

2.4 Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GLASS)⁸⁹

GLASS es un sistema que permite la presentación de informes globales estandarizados de datos nacionales oficiales de resistencia a antimicrobianos (RAM). Además, colabora con las redes de vigilancia de la RAM existentes a nivel regional y nacional para producir datos completos y oportunos. Se basa en la experiencia adquirida por los programas de vigilancia de la RAM de larga data de la OMS, con el firme apoyo de los países informantes, las oficinas regionales y nacionales de la OMS.

GLASS tiene como objetivo estratégico "fortalecer el base de pruebas a través de una vigilancia mundial mejorada y la investigación". Los datos recopilados por GLASS informarán toma de decisiones y proporcionar la base de pruebas para acción y promoción.

Por otro lado, promueve el uso de métodos estandarizados y acordados a nivel mundial para recopilar datos tanto a nivel local como nacional, y recopilación de información sobre indicadores de resistencia a los antimicrobianos seleccionados de forma armonizada. Como tal, mediante el fomento de la capacidad y la asistencia técnica, la Secretaría de GLASS, las Oficinas Regionales y de país, junto con las redes regionales de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, apoya el desarrollo y fortalecimiento de las Sistemas de vigilancia de RAM para mejorar su capacidad de realizar un seguimiento y monitorización de indicadores de RAM, producir información confiable y datos comparables de forma regular.

GLASS adopta un enfoque gradual para la implementación de planes de vigilancia. Cualquier país, en cualquier etapa del desarrollo de su sistema nacional de vigilancia de RAM, puede inscribirse en GLASS. Se alienta a los países a avanzar gradualmente con la implementación de los estándares e indicadores de vigilancia propuestos basados en sus prioridades y recursos nacionales. Al mismo tiempo, GLASS proporciona herramientas para la vigilancia rutinaria de infecciones prioritarias en humanos.

Además, la plataforma GLASS IT permite la incorporación progresiva de información de otros sistemas de vigilancia relacionados con la RAM en humanos, como la RAM en la cadena alimentaria, el seguimiento del consumo de antimicrobianos, los proyectos de vigilancia específicos y otros datos

relacionados con la RAM. El objetivo es fomentar y apoyar el enfoque multisectorial para abordar la resistencia a los antimicrobianos.

Hasta el 9 de diciembre de 2017, 50 países (Figura 24) se han inscrito en GLASS, y 42 de ellos se inscribieron al final de la primera convocatoria de datos. Estos incluyen una combinación de países en diferentes etapas de desarrollo económico (24 países de ingresos altos, 9 países de ingresos medianos altos, 11 países de ingresos medianos bajos y 6 países de ingresos bajos) de todas las regiones de la OMS.

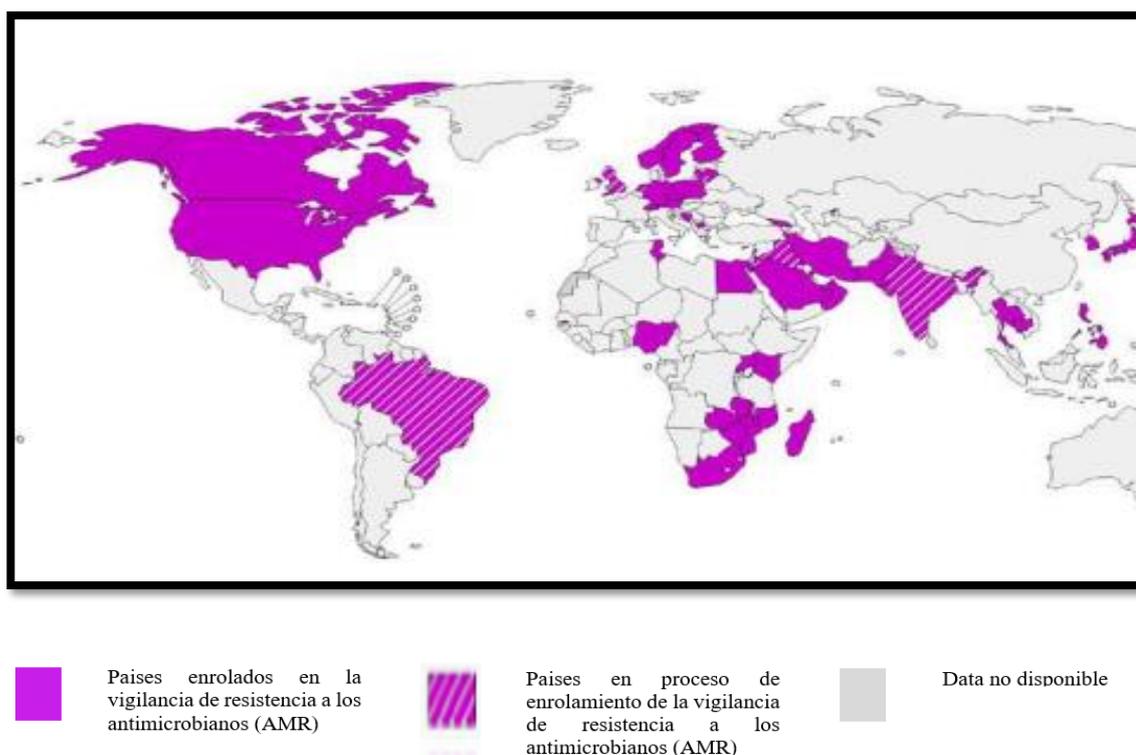


Figura 24. Mapa de enrolamiento a GLASS⁸⁹.

2.4.1 Objetivos de GLASS⁸⁹

- Aproximar el alcance de la RAM a nivel mundial a través de indicadores planetados.
- Comunicar el informe de análisis de datos mundiales sobre la RAM en frecuencias de tiempo establecidas.
- Identificar la resistencia emergente y su propagación a nivel mundial.
- Plantear estrategias de solución y programas específicos enfocados en la prevención y control de la RAM.

- Evaluar los resultados de las estrategias de solución y programas específicos implementados en base a indicadores consensuados.

2.4.2 Manual para la Implementación de GLASS⁸⁹

El manual elaborado por la OMS, proporciona información y orientación para una adecuada implementación y funcionamiento del “Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos” integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS).

2.5 Intervenciones estratégicas y actividades para la implementación del Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS)

2.5.1 ETAPA 0: Definición de política y marco normativo

2.5.1.1 Fase Elaboración de propuesta

La elaboración de un programa presupuestal, proceso técnico basado en la causalidad y evidencia, bajo la estructura de Programa Presupuestal orientado a Resultados (PPoR), esta estrategia fue diseñada por el Ministerio de Economía y Finanzas (MEF) con la finalidad de vincular el producto con resultados medibles a favor de la población¹⁸².

2.5.1.2 Fase Presentación de propuesta

Presentación a la Comisión Multisectorial de Naturaleza Permanente del pliego presupuestal Ministerio de Salud la propuesta elaborada bajo la estructura PPOR para su análisis, revisión y aprobación correspondiente¹⁷⁸.

2.5.1.3 Fase Emisión del Marco Normativo de Políticas

Elaboración y aprobación del Reglamento Interno del proyecto presentado, cuyos objetivos están alineados al Decreto Supremo 010-2019-SA que aprueba el Plan Multisectorial para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos 2019-2021¹⁷⁸.

Establecer el marco regulatorio para la implementación de vigilancia integrada de resistencia a los antimicrobianos.

2.5.2 ETAPA 1: Financiamiento

2.5.2.1 Fase Asignación de Presupuesto

La Oficina de Planeamiento, Presupuesto y Modernización del Ministerio de Salud y la Dirección General del Presupuesto Público del Ministerio de Economía, responsable de la gestión del proceso presupuestario debe aprobar y asignar el presupuesto solicitado y especificado en el PPoR.

Actualmente, según el Portal de Transparencia Económica del MEF el Ministerio de Salud realiza una ejecución del 97% promedio del presupuesto asignado por el MEF; es decir, dinero devengado respecto al Presupuesto Institucional Modificado (PIM), en las diversas Categorías Presupuestales (Programas Presupuestales y Acciones Centrales) excepto en Asignaciones Presupuestarias que no resultan en productos (APNOP), cuya ejecución en los últimos 5 años es solo 85% promedio, poniendo en evidencia la existencia del 15% del presupuesto asignado a la categoría presupuestal APNOP como margen de flexibilidad para la gestión presupuestal del presente proyecto¹⁸³.

Es importante resaltar que el 50% de los ingresos de la categoría Presupuestal APNOP corresponde a la fuente de financiamiento

Recursos Ordinarios, seguido del 30% por la fuente de financiamiento Recursos por Operaciones Oficiales De Crédito.

2.5.2.2 Fase Ejecución de Presupuesto

La ejecución del presupuesto comprende la Certificación del presupuesto asignado y su correspondiente devengado en los recursos de bienes y servicios, personal, adquisiciones de activos no financieros, etc.

2.5.3 ETAPA 2: Conformación estructural

2.5.3.1 Fase Enrolamiento

La fase de enrolamiento de enrolamiento implica los siguientes momentos:

- **Sub fase de Inscripción al Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GLASS).**

Los países deben enviar una expresión de interés para participar en GLASS; a su vez, el Ministerio de Salud del país o su equivalente envía una carta de nominación oficial en la que se designa un punto focal nacional (PFN), para representar el “Programa Nacional de Vigilancia” de la RAM y ser responsable de la comunicación con la Secretaría GLASS⁸⁹.

- **Sub fase de Aprobación de participación**

Una vez que se recibe la carta de nominación oficial, GLASS evalúa el cumplimiento de requisitos para la inscripción del país solicitante y solicita la inscripción a la plataforma GLASS IT. El PFN es responsable de solicitar las credenciales e instrucciones para acceder y usar la plataforma GLASS IT de acuerdo con los términos de uso de la plataforma⁸⁹.

- **Sub fase de Informe de estado actual del Sistema de Vigilancia Nacional**

Los países inscritos deben a informar a GLASS sobre el estado actual de vigilancia de la resistencia a los antimicrobiana, no es relevante tener un sistema desarrollado completamente ya que una de las características de GLASS es su flexibilidad para facilitar la participación de cualquier país, pero sí es obligatorio el compromiso a desarrollar su sistema de vigilancia de la RAM en recopilar y compartir datos con GLASS⁸⁹.

2.5.3.2 Fase Cumplimiento de requisitos

- **Sub fase Selección del Ámbito Estructural**

Un centro coordinador nacional (NCC). El NCC es el encargado de desarrollar la implementación gradual y supervisión del Programa Nacional de Vigilancia integrado al GLASS, su función principal es consolidar la información recibida de los datos recibidos del laboratorio Nacional de Referencia (LNR) y debe realizar el reporte oficial a la plataforma del OMS.

Laboratorio Nacional de Referencia (LNR). El Laboratorio Nacional supervisa los métodos de Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (AST) y el desempeño de calidad de los laboratorios que apoyan los sitios de vigilancia que participan en el Sistema de Vigilancia Nacional. Su función principal es analizar, sistematizar y reportar los datos agregados en la plataforma WHONET al CCN de acuerdo al orden de prioridad de la lista de prioridad de patógenos y tratamientos combinados emitida por GLASS.

Sitios de vigilancia. Suelen ser hospitales, clínicas o clínicas para pacientes ambulatorios con capacidad de recolectar muestras de pacientes, aplicación de pruebas microbiológicas.

Los sitios de vigilancia se vinculan entre sí a través de un flujo constante de intercambio de datos e información, creando una red eficaz para la detección y el seguimiento de infecciones y

resistencia y conectados al menos un laboratorio con capacidad para identificar los patógenos y realizar pruebas de susceptibilidad. Su función es ingresar los resultados en el software de gestión de datos o software gratuito WHONET, esta información será compartida con el Laboratorio nacional de referencia (LNR).

- **Sub fase Evaluación de Capacidad Epidemiológica**

Los sitios de vigilancia deben tener la capacidad de recolectar y reportar datos de calidad, a a la vez contar con personal responsable y capacitado para recolectar, analizar y reportar datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Es necesario la comprensión demográfica básica de la población cubierta por el sitio de vigilancia, para la organización, análisis datos y la producción de informes oportunos de manera regular.

- **Sub fase Capacidad de Laboratorio**

Se debe verificar que el laboratorio de tener la capacidad resolutive para la realización de pruebas de susceptibilidad. Se sugiere que los laboratorios deben ser certificados con Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Los laboratorios en los sitios de vigilancia deben usar un sistema de gestión de calidad reconocido por el NRL para garantizar la precisión, confiabilidad y puntualidad de los resultados informados y a su vez asegurar que el personal se encuentre capacitado para reconocer y generar alertas sobre cualquier hallazgo inusual o inesperado en las muestras de rutina.⁸⁹

- **Sub fase Selección patógena clave en la fase de implementación temprana de GLASS**

Se seleccionaron 7 patógenos como foco para la fase de implementación temprana de GLASS:

- *Acinetobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Salmonella* spp.
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*⁸⁹

2.5.4 ETAPA 3: Desarrollo del sistema

2.5.4.1 Fase Desarrollo del Protocolo Nacional.

Desarrollar un Protocolo Nacional, cuyos los procesos se encuentren enfocados a:

- Recolección de datos
- Protocolos de Laboratorios
- Administración de diagnóstico.
- Flujo de datos

2.5.4.2 Fase Ejecución del Protocolo Nacional.

Los procesos y actividades comprenden:

- Los médicos de los centros de atención médica deben enviar una muestra de pacientes con probabilidad de infección para el cultivo y prueba de sensibilidad a los antimicrobianos correspondientes. En caso el centro de atención médica no tiene capacidad limitada para las pruebas microbiológicas pueden enviar la muestra a un laboratorio de referencia.
- Rellenar la Ficha de Recolección de Datos, proporcionada por GLASS, con los datos principales como edad, sexo, tipo de muestra, fecha de muestreo, categoría hospitalario o comunitario y resultado de la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos.
- Filtrar duplicados.
- Ingresar los datos recolectados en el software de gestión de datos o software gratuito WHONET, esta información será compartida con el Laboratorio nacional de referencia (LNR).
- El LNR debe analizar, sistematizar y reportar al Centro coordinador nacional – CCN (Supervisor del sistema) los datos agregados de acuerdo al orden de prioridad de la lista de prioridad de patógenos y tratamientos combinados emitida por GLASS.
- Finalmente, el CNN debe consolidar la información recibida de los datos recibidos de los sitios de vigilancia y debe realizar el reporte a la plataforma del OMS⁸⁹.

2.5.5 ETAPA 4: Seguimiento

2.5.5.1 Fase de evaluación de Diseño, Procesos e Impacto del Sistema

El Ministerio de Salud debe realizar el seguimiento y evaluación respecto del desempeño y obtención de resultados alcanzados de la implementación del “Sistema Nacional de Vigilancia a los Antimicrobianos” integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS).

2.5.5.2 Fase de evaluación

La supervisión de la gestión de los recursos asignados al Pliego Presupuestal Ministerio de Salud debe ser llevada a cabo por la Superintendencia Nacional de Salud con la finalidad de garantizar la calidad, oportunidad, disponibilidad y aceptabilidad de los servicios en el sector salud¹⁸⁴.

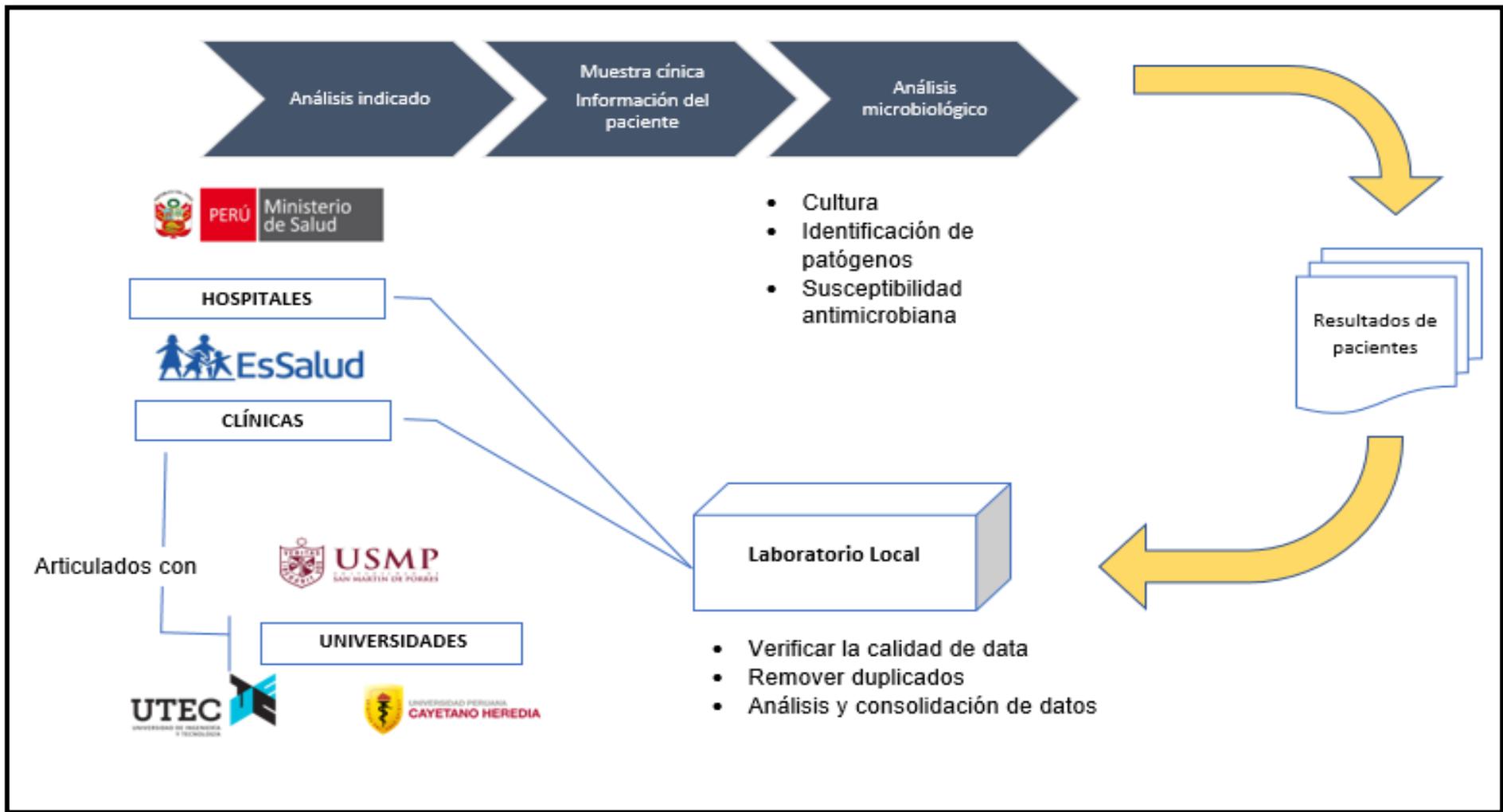


Figura 25a. Flujo de actividades según lineamientos de implementación de GLASS⁸⁹. Elaboración propia

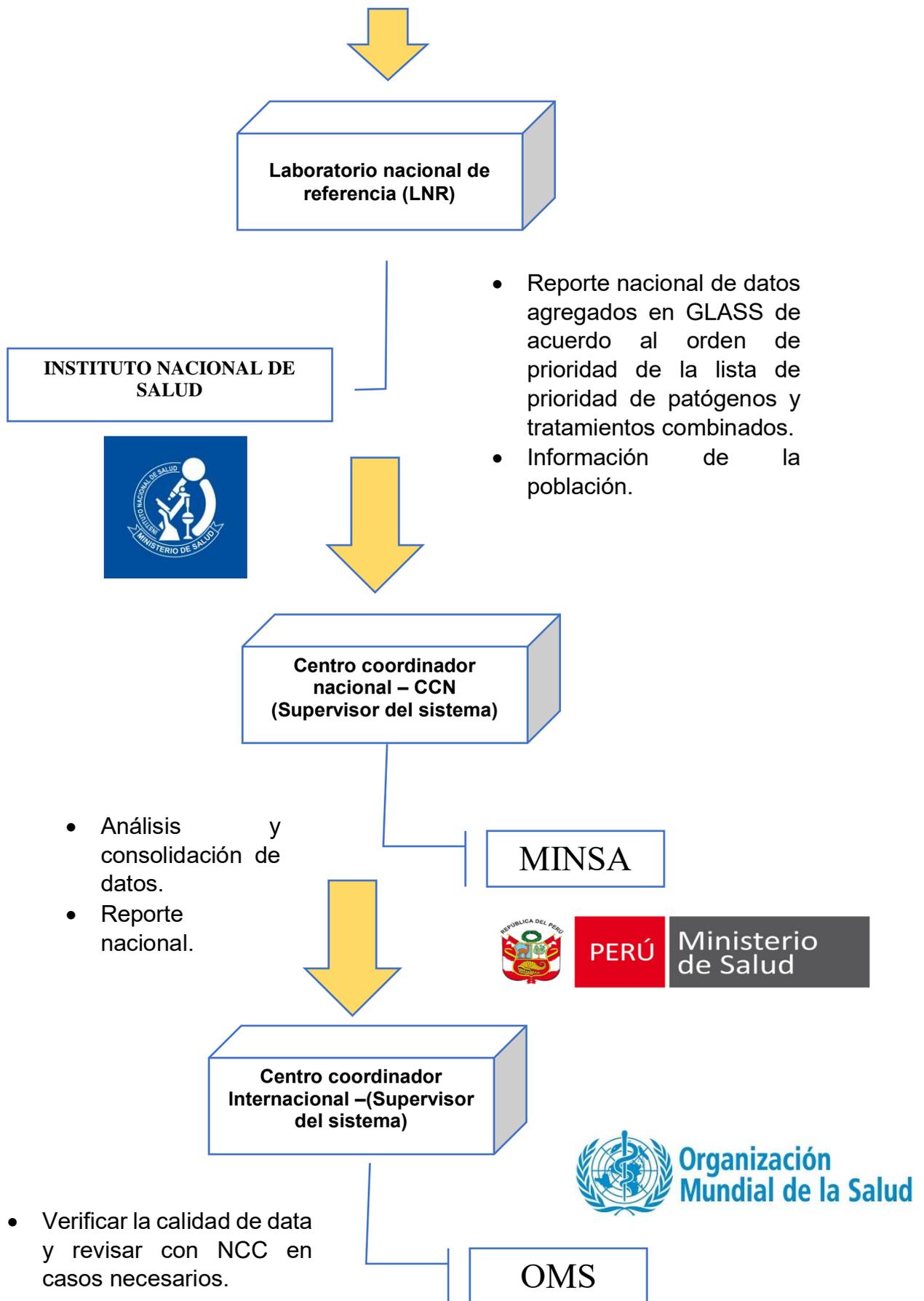


Figura 25b. Continuación del flujo de actividades según lineamientos de implementación de GLASS⁸⁹. Elaboración propia.

Tabla 29. Resultados esperados de un país al ser miembro del GLASS⁸⁹.

N° de Orden	RESULTADOS ESPERADOS
1	Formar parte de las redes de vigilancia de la RAM existentes a nivel regional y nacional para producir datos completos y oportunos.
2	Gozar de los recursos tecnológicos de GLASS al ser miembro de “Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos” (GLASS) propuesto por la OMS.
3	Fomentar los sistemas nacionales de vigilancia armonizados con estándares globales a partir de la articulación de la regulación peruana del Ministerio de Salud con los sistemas de inversión pública.
4	Mapeo epidemiológico y genómico de los patógenos para establecer estrategias o planes nacionales con alta eficacia, presupuesto definido, mostrando un creciente compromiso con el problema de la RAM.
5	Analizar y notificar de forma rutinaria información basada en datos sobre resistencia a los antimicrobianos.
6	Detectar resistencias emergentes y sus propagaciones internacionales.
7	Concretizar objetivos puntuales de Decreto Supremo N° 010 – 2019 - SA (Plan Multisectorial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019–2021).

VI. DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos en la presente tesis, de los 41 estudios revisados y analizados sobre pacientes hospitalizados con infecciones bacterianas asociadas al COVID-19, 23 estudios indicaron la antibioticoterapia que recibieron estos pacientes. Además, 7 estudios explicaron sobre el perfil de susceptibilidad y 5 estudios señalaron los genes responsables de la resistencia bacteriana en el contexto del COVID-19. Cabe mencionar que, en 4 de los 41 estudios seleccionados, se indicaron los agentes bacterianos, la antibioticoterapia recibida y el perfil de susceptibilidad; y solo en 1 estudio, realizado por Gregorova y colaboradores, indicaron los agentes bacterianos, la antibioticoterapia recibida, el perfil de susceptibilidad y los genes responsables de la resistencia bacteriana presentes en los pacientes con COVID-19¹²⁰.

Según los resultados obtenidos en la presente tesis, las infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 complica en mayor grado la situación de salud en los pacientes hospitalizados, siendo las infecciones respiratorias y urinarias las más prevalentes en el contexto de la pandemia. Dichos resultados son comparables con los estudios realizados por Aguilera, *et al.* (2020)² y Lansbury, *et al.* (2020)¹²¹, realizados en Cuba y Reino Unido, respectivamente; siendo la neumonía pulmonar una de las infecciones más comunes en estos pacientes con COVID-19. Sin embargo, también se encontraron estudios sobre pacientes con infección gastrointestinal, según Nori, *et al.* (2020), realizado en Estados Unidos⁹⁹; y bacteriemia, según Morena, *et al.* (2020), realizado en Italia¹²⁴.

En cuanto a los microorganismos identificados en los 41 estudios sobre pacientes hospitalizados con COVID-19 e infecciones bacterianas (Tabla 7), fueron principalmente *Staphylococcus aureus* (16 estudios / 39,02%), *Streptococcus pneumoniae* (13 estudios / 31,7%), y *Enterococcus faecium* (3 estudios / 7,32%), *Pseudomonas aeruginosa* (16 estudios / 39,02%), *Klebsiella pneumoniae* (12 estudios / 29,27%), *Escherichia coli* (11 estudios / 26,83%), y *Acinetobacter baumannii* (8 estudios / 19,51%) y *Mycoplasma pneumoniae* (7 estudios / 17,07%). Los resultados mencionados son semejantes con los estudios realizados por Alattar, *et al.* (2020)¹⁰¹; Garcia, *et al.* (2021)¹¹⁸; y Townsend, *et al.* (2020)¹³²; en que al menos uno de las bacterias mencionadas se encuentran como las más prevalentes en dichos estudios^{101,118,132}. Según Crotty, *et al.* (2020)¹¹⁰ y Fattorini, *et al.* (2020)¹¹⁶ afirmaron que las principales muestras clínicas utilizadas para la

realización de estos estudios fueron el esputo, hisopado nasofaríngeo, hisopado rectal, aspiración endotraqueal, suero y orina. Además, los métodos de diagnóstico utilizados en esos estudios fueron RT-PCR, test de ácidos nucleicos, anticuerpos en sangre, hemocultivo y urocultivo^{110,116}. De los 41 estudios seleccionados, los principales países que más realizaron estos estudios fueron España (7 / 17,07%), China (7 / 17,07%), Estados Unidos (7 / 17,07%) e Italia (6 / 14,63%) (Figura 16). Este resultado es similar a la revisión sistemática realizado por Fattorini, *et al.* (2020); siendo China, Estados Unidos, Reino Unido y Francia, los principales países donde seleccionaron sus estudios¹¹⁶.

Respecto a las investigaciones donde se prescribieron antibióticos a los pacientes con COVID-19 (Figura 17), se seleccionaron 2 estudios. Los principales grupos de antibióticos identificados fueron los betalactámicos (cefalosporinas (20 estudios / 86,96%), derivados de penicilina (14 estudios / 60,87%) y carbapenemas (8 estudios / 34,78%)), macrólidos (10 estudios / 43,48%), quinolonas (10 estudios / 43,48%) y tetraciclinas (4 estudios / 17,39%). Según Chen, *et al.* (2020)¹¹, Goncalves, *et al.* (2021)¹¹⁹ y Morena, *et al.* (2020)¹²⁴, el porcentaje de los pacientes con el COVID-19 que fueron administrados con antibióticos fueron del 71%, 61% y 76%, respectivamente; a pesar de que el número de coinfecciones bacterianas en estos pacientes fue de solo 2,02%, 19,01% y 27,45%, respectivamente^{11,119,124}. Adicionalmente, en el estudio de Garrido, *et al.* (2020), mencionó que el uso de antibióticos fue de 91,4% de todos los pacientes con COVID-19¹³⁸. Además, Barrasa, *et al.* (2020), señaló que, en un grupo de 92 pacientes, el 64% recibieron ceftriaxona, 47% azitromicina, 37% levofloxacino y 32% piperacilina / tazobactam¹⁰⁶. Asimismo, Rothe, *et al.* (2020), mencionó que, en un grupo de 140 pacientes, el 30,4% recibieron ampicilina / sulbactam, 11,9% piperacilina / tazobactam + azitromicina, 3,7% meropenem + azitromicina y 3% moxifloxacino¹²⁹. Cabe mencionar que en el estudio de González (2020) afirmó que el uso de doxiciclina, azitromicina, cefditoren y linezolid aumentaron en 517%, 400%, 261% y 189%, respectivamente en España¹³⁹. De los 23 estudios seleccionados, 6 se realizaron en España (26,09%), 5 en Italia (21,74%), 3 en Estados Unidos (13,04%), 2 en China (8,7%), 2 en Reino Unido (8,7%), 1 en India (4,35%), 1 en Alemania (4,35%) y 1 en Irlanda (4,35%) (Figura 17). La mayoría de estos estudios se realizaron allí debido a que la pandemia afectó más a estos países durante la realización de sus investigaciones. Cabe mencionar que el uso de estos antibióticos

están autorizados por la OMS, siempre con las precauciones y las recomendaciones respectivas hacia cada tipo de infección bacteriana^{1,7}.

Después de obtener información sobre las principales bacterias causantes de las principales infecciones bacterianas y el tratamiento antibiótico que recibieron los pacientes con COVID-19, se seleccionaron estudios sobre el perfil de susceptibilidad antimicrobiana para cada bacteria. Si bien los resultados fueron muy variables dependiendo de cada bacteria y del país, los principales grupos de antibióticos en donde se evidenció mayor resistencia fueron a las penicilinas (penicilina G, meticilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina y piperacilina); cefalosporinas de 2da generación (cefotaxima); cefalosporinas de 3ra generación (ceftriaxona, ceftazidima y cefotaxima); carbapenémicos (imipenem y meropenem); quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino); aminoglucósidos (gentamicina); y macrólidos (eritromicina y azitromicina). Estos resultados son comparables con el estudio de Aguilera, *et al.* (2020), en el que realizó un estudio descriptivo desde marzo a mayo del 2020 en pacientes diagnosticados con COVID-19, de un hospital cubano; mediante el uso de discos para antibiograma, mostraron niveles de resistencia superior al 50% a cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona y cefotaxima². Adicionalmente, comparando el estudio de Pfaller, *et al.* (2020)¹⁸⁵ con el estudio de Gales, *et al.* (2019)¹⁸⁶; realizados en Estados Unidos y Brasil, respectivamente, en la que realizaron un elevado número de pruebas de susceptibilidad, se puede evidenciar la gran diferencia entre los niveles de resistencia. Mientras en el primer estudio no supera el 37% de resistencia bacteriana¹⁸⁵, en el segundo estudio supera el 80% de resistencia, incluso llegando al 100% de resistencia, dependiendo de los antibióticos empleados. Esto se debe a que en Estados Unidos hay un mayor control en cuanto al uso racional de antibióticos que Brasil¹⁸⁶. Además, en otros estudios sobre el perfil de susceptibilidad en *Streptococcus pneumoniae* realizados por Li, *et al.* (2019)¹⁸⁷ y Zhang, *et al.* (2020)¹⁸⁸; ambos realizados en China y con un número similar sobre casos de pacientes, se puede observar un mayor impacto en el aumento de resistencia bacteriana en este país, ya que en el primer estudio tuvo un porcentaje promedio de resistencia bacteriana de 87,7%, mientras en el segundo estudio fue el 100%. Esto es debido a que en el último estudio mencionado fue realizado cuando China pasó su mayor crisis sanitaria por la pandemia del COVID-19, mientras que el primer estudio fue realizado cuando recién se reportaban los primeros casos de pacientes con COVID-19^{187,188}.

Respecto al estudio de Protonotariou, *et al.* (2021) compararon los datos de susceptibilidad a los antibióticos de un hospital al norte de Grecia para todos los principales patógenos nosocomiales aislados de bacteriemias de pacientes con COVID-19 entre septiembre y diciembre de 2020 frente a los de septiembre y diciembre de 2019. Los resultados mostraron que en los pacientes con COVID-19 hubo un aumento de >10% para *Acinetobacter baumannii* en resistencia a gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol, y en cuanto a *Klebsiella pneumoniae* un aumento de la resistencia a ceftazidima (34%), piperacilina-tazobactam (28,55%) y fosfomicina (27,2%). Además, se observó un aumento notable de las tasas de resistencia a los carbapenémicos de *Klebsiella pneumoniae* (casi el 50 %) entre 2019 y 2020. La resistencia a la colistina aumentó en >10 % para *Acinetobacter baumannii* (22,96 %), *Klebsiella pneumoniae* (35,56 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (11,11%)¹⁴⁶.

Según los resultados obtenidos en la sistematización de estudios de los principales genes responsables de la resistencia bacteriana de los agentes causantes de las principales infecciones asociadas al COVID-19 son semejantes al estudio de Ramadan, *et al.* (2020), en donde pacientes hospitalizados diagnosticados con el COVID-19, en un hospital de Egipto, se le realizaron pruebas de perfil de resistencia a los antimicrobianos; cuyos resultados mostraron que las bacterias del género *Staphylococcus* eran resistentes a la meticilina y portaban el gen *mecA*; mientras que en los aislamientos de bacterias Gram negativas eran multirresistentes y portaban diferentes genes asociados a la resistencia, incluido NDM-1, KPC, TEM, CTX-M y SHV. Cabe mencionar que los resultados obtenidos son variables, dependiendo de la bacteria aislada y el país donde se realizaron las investigaciones⁹³.

Por otro lado, se ha evidenciado en los estudios que la identificación de patógenos bacterianos es un desafío debido a que el 98% de los pacientes con COVID-19 tuvieron afectación pulmonar bilateral visualizado en la radiografía de tórax, solo el 28% de los pacientes tenían suficiente producción de esputo para realizar una tinción de Gram. Esta escasez de producción de esputo en estos pacientes complicó la identificación de patógenos. Asimismo, los países de ingresos bajos y medianos (LMIC), no cuentan con marcadores clínicos o biológicos fácilmente disponibles y rentables que puedan discriminar de manera efectiva entre infecciones bacterianas y virales. Estos factores se deben tomar en cuenta para la

implementación de estrategias y/o programas sanitarios eficientes enfocados a resultados bajo un mayor financiamiento institucional particularmente en los países en desarrollo¹⁸⁹.

Finalmente, si bien en el Perú existe una Plan multisectorial para afrontar la resistencia a los antimicrobianos (2019-2021), cuyo objetivo es la implementación de los “Programas de Optimización en el Uso de Antimicrobianos” (PROA), tiene enfoques y estrategias muy generales para retrasar la aparición de organismos multirresistentes, evitar la divulgación de falsa información y campañas de desinformación referente al COVID-19¹⁵. En la presente propuesta farmacéutica tiene como principal función el reporte de estudios sobre resistencia bacteriana en los diferentes hospitales del país cada año a la base de datos mundial GLASS que está aprobado por la OMS para aumentar la competencia clínica en cuanto al fortalecimiento tecnológico y a nivel profesional entre el personal de la salud en esta época de pandemia y post pandemia⁸⁹. Además, se recomienda medidas para los profesionales de salud, incluyendo a los Químicos Farmacéuticos y a los laboratorios farmacéuticos en el uso racional de antibióticos, siempre tomando en consideración las leyes vigentes y los organismos internacionales. De esta manera serviría como guía para la toma de decisiones a nivel terapéutico en el control de la resistencia a antibióticos¹⁹⁰.

VII. CONCLUSIONES

- Los estudios mostraron que los principales agentes causantes de infecciones bacterianas asociadas al COVID-19 de mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.
- Los principales grupos de antibióticos donde se evidenció mayor resistencia en los estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana en las bacterias Gram positivas fueron los macrólidos, derivados de penicilinas, aminoglucósidos y sulfonamidas; para los Gram negativos fueron los derivados de quinolonas penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos; y para *Mycoplasma pneumoniae* fueron los macrólidos.
- Los genes más reportados en los estudios asociados a la resistencia bacteriana en el contexto del COVID-19 en las bacterias Gram positivas fueron ermA, ermB, blaTEM-1, blaCTX-M y qnrA; en Gram negativas fueron blaOXA, blaCTX-M, blaNDM-1, blaAmpC y blaIMP; y para *Mycoplasma pneumoniae* fueron gyrA, parC y 23S ARNr.
- Se realizó una propuesta farmacéutica, a partir de la revisión crítica de la presente investigación, sobre la implementación de un “Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia a los Antimicrobianos” integrado al “Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos” (GLASS) como propuesta de solución para combatir la incidencia de resistencia a los antibióticos, por ser el principal grupo de los antimicrobianos de mayor resistencia bacteriana.

VIII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la publicación de nuevas investigaciones con alta calidad metodológica mediante la participación de equipos multidisciplinarios, que aporten conocimiento sobre el impacto de la pandemia del COVID-19 en el Perú y a nivel mundial.
- Se recomienda la continuación del estudio a nivel experimental de alcance nacional a partir de la información sobre los resultados y conclusiones del presente estudio para la implementación de nuevas estrategias de terapia basada en evidencia en nuestro sistema sanitario.
- Para fortalecer la precisión de la evaluación diagnóstica bacteriana y viral se recomienda el uso de marcadores específicos de bacterias, como la procalcitonina, para diferenciar entre una infección bacteriana y viral. Asimismo, la evaluación diagnóstica mediante tomografía computarizada de tórax (TCT) permite la diferenciación entre el infiltrado típico asociado a la infección bacteriana del tracto respiratorio inferior y las opacidades en vidrio deslustrado (OVD) que se observan en pacientes con COVID-19.
- Se recomienda realizar una estimación económica del costo de implementación de la propuesta del presente estudio para su inclusión en los gastos de inversión pública de antibióticos y la gestión de su viabilidad.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial De La Salud. Prevención y control de infecciones en los centros de atención de larga estancia en el contexto de la COVID-19 [Internet]. Orientaciones provisionales. 2020 [cited 2021 Apr 26]. 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
2. Aguilera Y, Díaz Y, Ortiz LA, Gonzalez OL, Lovelle OA, Sánchez M de L. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 2020;49(3):1–14. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793>
3. Fernández A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen M, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Rev Española Med Leg* [Internet]. 2020;46(3):127–38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377473220300304>
4. Chirinos JA, Corrales VF, Heresi G, Hernandez A V, Málaga G, Mallea JM, *et al.* Sobre las recomendaciones del Ministerio de Salud para el tratamiento farmacológico de la COVID-19 en el Perú. *Acta Médica Peru* [Internet]. 2020;37(2):231–5. Disponible en: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.1030>
5. O’Neill J. Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014;(December). Disponible en: [file:///D:/MIA/TESIS/PROPUESTA/AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](file:///D:/MIA/TESIS/PROPUESTA/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
6. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer, A Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. What should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2020;52(1):34–41. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5114/AIT.2020.93756>
7. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones provisionales [Internet]. 2020. 1–68 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>
8. Gobierno de España-Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: Tratamiento médico [Internet]. Ministerio de Sanidad. Madrid; 2020. Disponible en: https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf

9. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–68.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10229):1054–62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. 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)
12. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–16.
13. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? 2020;(January).
14. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O’Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe [Internet].* 2020;1(1):11. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)
15. Ministerio de salud de Perú. Plan Multisectorial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019-2021 [Internet]. Instituto Nacional de Salud Perú; 2019 p. 1–96. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/URM/GestionURMTrabSalud/ReunionTecnica/VIII/Dia2/Antimicrobianos/PlanNacionalATM-2017-2021.pdf>
16. Sean D. COVID-19, antibióticos y One Health: una evaluación de riesgos ambientales del Reino Unido. *Revista de quimioterapia antimicrobiana.* 2020;1–30.
17. Amy J. Antimicrobial resistance in the age of COVID-19. *Nat Microbiol [Internet].* 2020;5(6):779. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0739-4>
18. Huaroto F, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Curisínche-Rojas M, Carmona G, *et al.* Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por

- Coronavirus (COVID-19). *An la Fac Med*. 2020;81(1):71–9.
19. Lescano J, Pinto C. Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para la COVID-19 en Perú: Uso sin evidencia científica. *Salud y Tecnol Vet [Internet]*. 2020;8(1):27–34. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/stv.v8i1.3789>
 20. Rodríguez C, Tello C. La automedicación como riesgo de fracaso terapéutico contra el COVID-19. *Rev Médica Trujillo [Internet]*. 2020;15(3):103–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt.2020.v15i03.06>
 21. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Medica Peru*. 2020;37(3):393–5.
 22. Escobar G, Matta J, Taype W, Ayala R, Amado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev la Fac Med Humana*. 2020;20(2):180–5.
 23. Soto A. El uso de drogas sin efecto demostrado como estrategia terapéutica en COVID-19 en el Perú. *Acta Médica Peru [Internet]*. 2020;37(3):1–2. Disponible en: [h? ps://doi.org/10.35663/ amp.2020.373.1548](https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.1548)
 24. Pareja A, Luque J. Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19 Therapeutic alternatives for COVID-19. *Horiz Med [Internet]*. 2020;20(2):1216. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>
 25. Li Q. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *2019-nCoV Outbreak Jt F Epidemiol Investig Team*. 2020;2(5):79–80.
 26. Hui D, Azhar E, Madani T, Drosten C, Zumla A, Eskild P. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91(1):264–6.
 27. Fondo Monetario Internacional. Una crisis mundial como ninguna otra necesita una respuesta mundial como ninguna otra [Internet]. Washington D.C. 2020 [cited 2021 Jan 29]. Disponible en: blog-dialogoafondo.imf.org/?p=13272
 28. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Informe sobre el impacto económico en América Latina y el Caribe de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Santiago de Chile. 2020 [cited 2021 Jan 29]. p. 1–36. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45602/S2000313_es.pdf

?sequence=1&isAllowed=y

29. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med Clin Barc.* 2020;154(5):175–7.
30. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020;104(3):246–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
31. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y control de Enfermedades. Situación Actual COVID-19 Perú 2020-2021 [Internet]. Lima; 2021. Disponiblen en: www.dege.gob.pe
32. Díaz FJ, Toro AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Ed Médica Colomb* [Internet]. 2020;24(3):183–205. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
33. Cortés ME. Coronavirus como amenaza a la salud pública. *Rev Med Chil* [Internet]. 2020;148(1):124–6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000100124
34. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, *et al.* Breve caracterización de Pacientes con COVID-19 grave atendidos en un Hospital de Referencia Nacional del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2020;37(2):253–8.
35. Petrova D, Salamanca E, Rodríguez M, Navarro P, Jiménez JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria* [Internet]. 2020;52(7):496–500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
36. Figueroa JF, Salas DA, Cabrera JS, Alvarado CC, Buitrago AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020;27(3):166–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004>
37. Paredes CM, Parra CL, Carranza KA, Mayorga LM. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: COVID-19. *Reciamuc.* 2020;4(3):50–7.
38. Plasencia T, Aguilera R, Almaguer L. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev habanera cienc méd* [Internet]. 2020;19(1):3389. Disponible en:

- <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
39. Alves A, Quispe A, Ávila A, Valdivia A, Chino J, Vera O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. *Guía Diagnóstico y Trat COVID-19 en Unidades Ter Intensiva para Bolív* [Internet]. 2020;61(1):77–86. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011
 40. De García J. Entendiendo la fisiopatología de COVID -19. *Crea Cienc.* 2020;13(1):44–7.
 41. Li H, Liu D, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, *et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 2020;395(1):1517–20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
 42. Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández J, Prieto S, Espígol G, *et al.* Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. In: J H, Prieto S, Ríos R, Lledó G, Araujo O, Espígol G, *et al.*, editors. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas* [Internet]. 6ta ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2020. p. 24. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/respuesta-inmunoinflamatoria-en-la-covid-19>
 43. 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>
 44. Food and Drug Administration. Conceptos básicos de las pruebas para la enfermedad del coronavirus en 2019 [Internet]. White Oak. 2020 [cited 2021 Jan 29]. p. 1–3. Disponible en: www.fda.gov
 45. Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. ¿ Qué es SARS-CoV-2 y qué es COVID-19 ? Torres H, editor. Vol. 3. Oaxaca: Rarió Guendaruyubi; 2020. 1–112 p.
 46. Organización Panamericana de Salud. Qué es el coronavirus y medidas de protección [Internet]. Washington D.C. 2021 [cited 2021 Jan 29]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/que-es-coronavirus-19-medidas-prevencion>
 47. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>

48. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas [Internet]. Ginebra. 2020 [cited 2021 Jan 29]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
49. Gonzáles J, Maguiña C, Gonzáles F de M. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peru* [Internet]. 2019;36(2):145–51. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011
50. Salazar V. Infecciones intrahospitalarias Nosocomial infections. *Rev Soc Bol Ped*. 2012;51(3):187–90.
51. Matzumura J, Apolaya M, Gutiérrez H, Kiyamu S, Sotomayor J. Perfil epidemiológico de las infecciones intrahospitalarias en la Clínica Centenario Peruano Japonesa durante el 2011. *Horiz Med (Barcelona)* [Internet]. 2012;12(4):17–22. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/135>
52. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2085–6.
53. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, *et al*. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. *Clinical. Rev Fac Med Hum* [Internet]. 2020;28(44):5241–4. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/858/1187/>
54. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug A, Glasziou P, Heath I, *et al*. Evidence for Overuse of Medical Services Around the World. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
55. Perez LH, Zurita IM, Pérez N, Patiño N, Calvimonte OR. Infecciones Intrahospitalarias: Agentes, Manejo Actual y Prevención. *Rev científ cienc med* [Internet]. 2010;13(2):90–4. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332010000200009
56. Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control

- strategies. Asian Pac J Trop Biomed [Internet]. 2015;5(7):509–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>
57. Vilca J, Rodríguez J, Philco P. Factores de riesgo asociados a infecciones intrahospitalarias en el paciente crítico. Rev Med La Paz [Internet]. 2020;26(1):9–17. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582020000100002&script=sci_arttext&tIng=es
 58. Rezai MS, Bagheri-Nesami M, Nikkhah A. Catheter-related urinary nosocomial infections in intensive care units: An epidemiologic study in North of Iran. Casp J Intern Med. 2017;8(2):76–82.
 59. Kimbonguila A, Matos L, Petit J, Scher J, Nzikou J-M. Effect of Physical Treatment on the Physicochemical, Rheological and Functional Properties of Yam Meal of the Cultivar “Ngumvu” From Dioscorea Alata L. of Congo. Int J Recent Sci Res. 2019;11:38021–8.
 60. Nouri F, Karami P, Zarei O, Kosari F, Alikhani MY, Zandkarimi E, *et al.* Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. Infect Drug Resist [Internet]. 2020;13(1):2365–74. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/IDR.S259252>
 61. Wang A, Daneman N, Tan C, Brownstein JS, Macfadden DR. Evaluating the Relationship Between Hospital Antibiotic Use and Antibiotic Resistance in Common Nosocomial Pathogens. 2017;1–7.
 62. Indrawattana N, Sungkhachat O, Sookrung N, Chongsa-Nguan M, Tungtrongchitr A, Voravuthikunchai SP, *et al.* *Staphylococcus aureus* clinical isolates: Antibiotic susceptibility, molecular characteristics, and ability to form biofilm. Biomed Res Int [Internet]. 2013;1(1):11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/314654>
 63. Wu D, Wang Q, Yang Y, Geng W, Wang Q, Yu S, *et al.* Epidemiology and molecular characteristics of community-associated methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from skin/soft tissue infections in a children’s hospital in Beijing, China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;67(1):1–8.
 64. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan,

- and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):597–602.
65. Vanegas JM, Roncancio G, Jiménez J. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Rev CES Med* [Internet]. 2014;28(2):233–46. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000200008
 66. Laverty G, Gorman S, Gilmore B. Biomolecular mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilm formation. *Pathogens*. 2014;3(3):596–632.
 67. Sun J, Deng Z, Yan A. Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2014;453(2):254–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.090>
 68. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(9):614–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.015>
 69. Montenegro B, Tafur R, Díaz C, Fernández J. Infecciones intrahospitalarias del tracto urinario en servicios críticos de un hospital público de Chiclayo, Perú (2009-2014). *Acta Médica Peru* [Internet]. 2016;33(3):189. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000300004
 70. Escalante J, Síme A, Díaz C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2013;17(1):1–6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203128542008>
 71. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(10):692–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.014>
 72. Blair J, Webber M, Baylay A, Ogbolu D, Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42–51.
 73. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence Mech Bact Pathog*. 2016;1(1):481–511.

74. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. *Virulence* [Internet]. 2012;3(5):421–569. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.21282>
75. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969–76.
76. Ayala GU, Chuquimia JA, Mamani GA. Bacterial Resistance By Extended Spectrum Beta Lactamase: A Growing Problem. *Rev Médica La Paz*. 2018;24(2):77–83.
77. Rotger R, Martínez M. Fármacos antimicrobianos: mecanismos de acción y resistencia. 1ra ed. Madrid: Dextra; 2016. 1–328 p.
78. Macías A, Mera LA, Espinoza MR, Vite FA, Vallejo PA, Mendoza LM, *et al*. *Microbiología y salud* [Internet]. 1era ed. Medicina y Salud. Manabí: Editorial Área de Innovación y Desarrollo 3 ciencias; 2019. 1–150 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2019.62>
79. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2475067>
80. Kojima S, Nikaido H. Permeation rates of penicillins indicate that *Escherichia coli* porins function principally as nonspecific channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110(28):2629–34. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1310333110
81. Nikaido H, Pagès J. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):340–63.
82. Opal SM. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. Elsevier. 2021;222–39.
83. Tang S, Apisarnthanarak A, Hsu L. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2014;78(1):3–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.003>
84. Mederos J, Presedo C, Radamés R. Fundamentos de la lectura interpretada del antibiograma para médicos de asistencia clínica. *Rev Habanera Ciencias Medicas* [Internet]. 2018;17(4):603–19. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v17n4/1729-519X-rhcm-17-04-603.pdf>

85. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):375–85.
86. Nodarse R. Lectura interpretada del antibiograma. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 2013;42(4):502–6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000400012
87. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehab oral*. 2018;11(3):184–6.
88. Beltran J. Taller “Formulación de Pregunta PICO e Interpretación de Dictámenes” [Internet]. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- ESSALUD. 2016 [cited 2022 Feb 27]. p. 72. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/5_Formulacion_de_pregunta_PICO_Dra_Beltran.pdf
89. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/glass>
90. Langford B, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden D, *et al*. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
91. Chatzopoulou M, Reynolds L. Role of antimicrobial restrictions in bacterial resistance control: a systematic literature review. *J Hosp Infect*. 2020;104(2):125–36.
92. Senok A, Alfaresi M, Khansaheb H, Nassar R, Hachim M, Al Suwaidi H, *et al*. Coinfections in patients hospitalized with covid-19: A descriptive study from the United Arab Emirates. *Infect Drug Resist*. 2021;14(April):2289–96.
93. Ramadan HKA, Mahmoud MA, Zakaria M, Aburahma, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, *et al*. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3409–22.
94. Coenen S, de la Court JR, Buis DTP, Meijboom LJ, Schade RP, Visser CE, *et al*. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological

- criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2021;10(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01024-4>
95. Bendala Estrada AD, Calderón Parra J, Fernández Carracedo E, Muiño Míguez A, Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, *et al.* Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06821-1>
 96. Zeshan B, Karobari MI, Afzal N, Siddiq A, Basha S, Basheer SN, *et al.* The Usage of Antibiotics by COVID-19 Patients with Comorbidities: The Risk of Increased Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*. 2022;11(1):1–12.
 97. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol*. 2021;12(December):1–11.
 98. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;15(1):Doc35.
 99. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;42(1):84–8.
 100. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, *et al.* Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e533–41.
 101. Alattar R, Ibrahim T, Shaar S, Shukri K, Daghfal J, Khatib M, *et al.* Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(10):2042–9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25964>
 102. Amarsy R, Pean G, Benmansour H, Jacquier H, Cambau E, Mégarbane B. *Serratia marcescens* outbreak in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: A paradoxical risk? *Médecine Mal Infect*. 2020;50(1):746–60.
 103. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, *et al.* Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe

- Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):65–75.
104. Arcari G, Raponi G, Sacco F, Bibbolino G, Dil Lella F, Alessandri F, *et al*. *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021;57(1):1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106245>
 105. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, *et al*. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021;40(3):495–502. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
 106. Barrasa H, Martín A, Maynar J, Rello J, Fernández-Torres M, Aguirre-Quiñonero A, *et al*. High rate of infections during ICU admission of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: A matter of time? *J Infect* [Internet]. 2020;1(46):9–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.001>
 107. Ceccarelli G, Alessandri F, Oliva A, Dell'Isola S, Rocco M, Ruberto F, *et al*. Superinfections in patients treated with Teicoplanin as anti-SARS-CoV-2 agent. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):17–9.
 108. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, *et al*. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
 109. Coppola S, Ciabattini A, Pozzi T, Castagna V, Bassi G, Chiumello D. Hazardous mismatch between pulmonary pathogens and antibiotic treatments in COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):378–80.
 110. Crotty MP, Akins R, Nguyen A, Slika R, Rahmanzadeh K, Marie H, *et al*. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients Background SARS-CoV-2 is a pandemic coronavirus that has drastically affected healthcare globally and causes COVID-19, a disease that is associ. 2020;2:1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117176>
 111. Cruz M, Vaquero C, Ortiz A, Caballero A, Blandino A, De Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in

- critically ill patients with COVID-19. *J Infect J* [Internet]. 2020;82(1):1–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.010>
112. Cucchiari D, Pericàs JM, Riera J, Gumucio R, Md EC, Nicolás D. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(11):502–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>
 113. Elnadoury O, Beattie J, Lubinsky AS. Uninterrupted Continuous and Intermittent Nebulizer Therapy in a COVID-19 Patient Using Sequential Vibratory Mesh Nebulizers: A Case Report. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(6):357–60.
 114. Fan BE, Lim KGE, Chong VCL, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):723–4.
 115. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, *et al.* Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control* [Internet]. 2020;48(12):1533–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.015>
 116. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanità.* 2020;56(3):359–64.
 117. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, *et al.* Secondary bacterial infections in critical ill patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020;7(6):3–6. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/ofaa220.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooa n9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKA c485ysgAAAp8wggKbBkgqhk iG9w0BBwag ggKMMIICiAIBADCC AoEGCSqGS Ib3DQEHATAeBg lghkgBZQMEAS4wEQQ MB_NU8wyDQvrgtPtqAgEQgIICUnabMilwz21-PCR7GQLj6xQMD_8doKqmM5FKRtRQ5kBm6MW
 118. Garcia C, Sanjuan G, Moreno E, Puerta P, Garcia N, Chumbita M, *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;27(1):83–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
 119. Goncalves A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, *et al.* Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1489–95.

120. Gregorova M, Morse D, Brignoli T, Steventon J, Hamilton F, Albur M, *et al.* Post-acute COVID-19 associated with evidence of bystander T-cell activation and a recurring antibiotic-resistant bacterial pneumonia. *Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020;1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.63430>
121. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020;81(1):266–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
122. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community-acquired Coinfection in Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Observational Experience. *Clin Infect Dis*. 2020;2019–21.
123. Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2020;81(1):115–20. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.001>
124. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, *et al.* 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>
125. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García J, Goletti D, Gualano G, *et al.* Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology* [Internet]. 2020;26(4):233–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
126. Nebreda T, Miguel M, March G, Puente L, Cantón E, Martínez A, *et al.* Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2020;1(1):1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
127. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, *et al.* Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(48):1827–31. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6948e1.htm>

128. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20):2052–9.
129. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, *et al.* Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021;40(4):859–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>
130. Sharov KS. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J Glob Health.* 2020;10(2):1–16.
131. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, *et al.* Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. *An Pediatría* [Internet]. 2020;93(5):323–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.025>
132. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, *et al.* Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC-Antimicrobial Resist.* 2020;2(3):2–5.
133. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(15):769–77. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
134. Xing QS, Li GJ, Xing YH, Chen T, Li WJ, Ni W, *et al.* Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. *medRxiv* [Internet]. 2020;(6):1–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20027698>
135. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475–81. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
136. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bibanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than

- with influenza. *J Infect J* [Internet]. 2020;81(1):55–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.056>
137. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol J* [Internet]. 2020;127(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
 138. Garrido P, Cueto P, Rovira C, Garcia E, Parra A, Enriquez R, *et al.* Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.011>
 139. Gonzalez B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;9–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.055>
 140. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, *et al.* Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect* [Internet]. 2020;81(6):952–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.024>
 141. Assal HH, Salah M, Ibrahim AK, Alfishawy M, Khater R, Masoud HH, *et al.* Respiratory coinfections in COVID-19 patients evaluated by BioFire Pneumonia Panel. *Egypt J Bronchol.* 2021;15(1).
 142. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(4).
 143. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–7.
 144. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, *et al.* Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2021;00(00):1–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34870473>
 145. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, Argyropoulou A, Perivolioti E, Koudoumnakis N, *et al.* COVID-19 and antimicrobial resistance: data from the greek electronic system for the surveillance of antimicrobial resistance—WHONET-Greece (January 2018–March 2021). *Life.* 2021;11(10).
 146. Protonotariou E, Mantzana P, Meletis G, Tychala A, Kassomenaki A, Vasilaki

- O, et al. Microbiological characteristics of bacteremias among COVID-19 hospitalized patients in a tertiary referral hospital in Northern Greece during the second epidemic wave. *FEMS Microbes*. 2021;2(September):1–5.
147. Gysin M, Acevedo C, Haldimann K, Bodendoerfer E, Imkamp F, Bulut K, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland. *medRxiv* [Internet]. 2021;1–18. Disponible en: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2021.03.10.21253079>
148. Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommese P, et al. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 : 2021;27(9).
149. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective analysis. 2020;1:1–7.
150. Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, Kumar D, Midha N, Tak V, et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>
151. Zhao F, Liu J, Shi W, Huang F, Liu L, Zhao S, et al. Antimicrobial susceptibility and genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* isolates in Beijing, China, from 2014 to 2016. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2019;8(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0469-7>
152. Midouni Ayadi B, Mehiri E, Draoui H, Ghariani A, Essalah L, Raoult D, et al. Phenotypic and molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Tunisia. *J Med Microbiol*. 2020;69(4):505–20.
153. Nikolaou E, Hubbard ATM, Botelho J, Marschall TAM, Ferreira DM, Roberts AP. Antibiotic resistance is associated with integrative and conjugative elements and genomic islands in naturally circulating *Streptococcus pneumoniae* isolates from adults in Liverpool, UK. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):1–9.
154. Khoshnood S, Shahi F, Jomehzadeh N, Montazeri EA, Saki M, Mortazavi SM, et al. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from burn patients. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019;66(3):387–98.

155. Omidi M, Firoozeh F, Saffari M, Sedaghat H, Zibaei M, Khaledi A. Ability of biofilm production and molecular analysis of spa and ica genes among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. BMC Res Notes [Internet]. 2020;13(1):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4885-9>
156. Schwendener S, Donà V, Perreten V. The novel macrolide resistance genes mef(D), msr(F), and msr(H) are present on resistance islands in *Micrococcus canis*, *Micrococcus caseolyticus*, and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(5):1–34.
157. Yao W, Xu G, Li D, Bai B, Wang H, Cheng H, *et al.* *Staphylococcus aureus* with an erm-mediated constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotype has reduced susceptibility to the new ketolide, solithromycin. BMC Infect Dis [Internet]. 2019;19(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3779-8>
158. Farkas A, Tarco E, Butiuc-Keul A. Antibiotic resistance profiling of pathogenic enterobacteriaceae from cluj- napoca, Romania. Germs. 2019;9(1):17–27.
159. Zhou H, Zhang K, Chen W, Chen J, Zheng J, Liu C, *et al.* Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* collected from 17 hospitals in Nanjing district of China. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):1–10.
160. Galetti R, Andrade LN, Varani AM, Darini ALC. A phage-like plasmid carrying blaKPC-2 gene in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 2019;10(1):572–86.
161. Heidari L, Sepahvand S, Darvishi M, Jafari R. Molecular analysis of PmrA and PmrB genes in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains via PCR method. Pak J Pharm Sci [Internet]. 2019;32(3):1175–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303587/>
162. Huang W, El Hamouche J, Wang G, Smith M, Yin C, Dhand A, *et al.* Integrated genome-wide analysis of an isogenic pair of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates with differential antimicrobial resistance to ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, and piperacillin/tazobactam. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1–12.
163. Khalili Y, Yekani M, Goli HR, Memar MY. Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. Acta

- Microbiol Immunol Hung. 2019;66(4):529–40.
164. Boszczowski I, Salomão MC, Moura ML, Freire MP, Guimarães T, Cury AP, *et al.* Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:1–9.
 165. Heinz E, Ejaz H, Bartholdson Scott J, Wang N, Gujran S, Pickard D, *et al.* Resistance mechanisms and population structure of highly drug resistant *Klebsiella* in Pakistan during the introduction of the carbapenemase NDM-1. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–13.
 166. Li L, Yu T, Ma Y, Yang Z, Wang W, Song X, *et al.* The genetic structures of an extensively drug resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* and its plasmids. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(JAN):1–11.
 167. Moya C, Maicas S. Antimicrobial Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Strains: Mechanisms and Outbreaks. *Proceedings.* 2020;66(1):11.
 168. Jiang W, Yang W, Zhao X, Wang N, Ren H. *Klebsiella pneumoniae* presents antimicrobial drug resistance for β -lactam through the ESBL/PBP signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2020;2449–56.
 169. Aznárez D. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a trimetoprim en *Escherichia coli* uropatógeno. Universidad de la República Uruguay; 2020.
 170. El-Mokhtar MA, Daef E, Hussein AARM, Hashem MK, Hassan HM. Emergence of nosocomial pneumonia caused by colistin-resistant *Escherichia coli* in patients admitted to chest intensive care unit. *Antibiotics [Internet].* 2021;10(3):1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030226>
 171. Marcos-Carbajal P, Salvatierra G, Yareta J, Pino J, Vásquez N, Diaz P, *et al.* Caracterización microbiológica y molecular de la resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógenas de hospitales públicos peruanos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(1):119–23.
 172. Boinett CJ, Cain AK, Hawkey J, Hoang NT Do, Khanh NNT, Thanh DP, *et al.* Clinical and laboratory-induced colistin-resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genomics.* 2019;5(2):1–10.
 173. Ogbolu DO, Alli OAT, Oluremi AS, Ogunjimi YT, Ojebode DI, Dada V, *et al.* Contribution of NDM and OXA-type carbapenemases to carbapenem resistance in clinical *Acinetobacter baumannii* from Nigeria. *Infect Dis (Auckl)*

- [Internet]. 2020;52(9):644–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1775881>
174. Guo DX, Hu WJ, Wei R, Wang H, Xu BP, Zhou W, *et al.* Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: A multicenter study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19(3):288–96.
 175. Mengarelli C, Ciaponni A, Augustovski F, Pichon-Rivieri A, Marti SG, Alcaraz A. Antibioticoterapia empírica en pacientes COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 800 [Internet]. Buenos Aires; 2020. Disponible en: www.iecs.org.ar
 176. Commission E. Horizon 2020 SC1 Advisory Group for the “Health, demographic change and well-being”. Brussels. 2020.
 177. García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, Velásquez J, *et al.* Antimicrobial drug resistance in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):520–1.
 178. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo que aprueba: Plan multisectorial para la resistencia a los antimicrobianos 2019-2021. 2019. p. 129.
 179. Olusoji O *et al.* Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. *World Bank Rep* [Internet]. 2017;2(September):1–132. Disponible en: www.worldbank.org
 180. O’Brien TF, Stelling J. Integrated multilevel surveillance of the world’s infecting microbes and their resistance to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):281–95.
 181. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC study protocol for genomic- based surveillance of carbapenem- resistant and/or colistin-resistant *Enterobacteriaceae* at the EU level. 2018;16. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Protocol-genomic-surveillance-resistant-Enterobacteriaceae-v2_0.pdf
 182. D.L. N° 1440. Decreto Legislativo 1440 Sistema Nacional de Presupuesto. D Of EL Peru [Internet]. 2018;56–71. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/206025/DL_1440.pdf
 183. Gobierno del Perú. ¿Qué es el Portal de Transparencia Estándar (PTE)? Sobre el PTE [Internet]. 2021;100931. Disponible en: https://www.transparencia.gob.pe/contenidos/pte_transparencia_contenido_sobre.aspx

184. Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD). Informe de Gestión - Proceso de Transferencia 2011-2016. Lima; 2016. p. 1–378.
185. Pfaller MA, Carvalhaes CG, Smith CJ, Diekema DJ, Castanheira M. Bacterial and fungal pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2012–2017). *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020;97(2):115016. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115016>
186. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(1):34–46.
187. Li XX, Xiao SZ, Gu FF, Zhao SY, Xie Q, Sheng ZK, *et al*. Serotype Distribution, Antimicrobial Susceptibility, and Multilocus Sequencing Type (MLST) of *Streptococcus pneumoniae* From Adults of Three Hospitals in Shanghai, China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(1):1–11.
188. Zhang J, Hu DK, Gao CY, Shen WW, Luo XH, Yu J, *et al*. Homology analysis of 51 penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* isolates from Wenzhou City, China. *J Int Med Res*. 2020;48(6):1–9.
189. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. 2020;497–506.
190. Amusquívar LR. COVID-19 y el potencial impacto en la resistencia a los antibióticos [Internet]. Universidad San Pablo; 2020. Disponible en: http://www.melpopharma.com/wp-content/uploads/2020/11/Master_Lucia_Roxana_Amusquivar_Colque.pdf