



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**ASOCIACIÓN ENTRE ADQUISICIÓN DE BACTERIAS MULTIDROGO
RESISTENTES (MDR) DURANTE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19
Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN UN HOSPITAL PÚBLICO
DE LIMA, PERÚ**

ASSOCIATION BETWEEN ACQUISITION OF MULTIDRUG RESISTANT
(MDR) BACTERIA DURING HOSPITALIZATION FOR COVID-19 AND IN-
HOSPITAL MORTALITY IN A PUBLIC HOSPITAL IN LIMA, PERU

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO

CIRUJANO

AUTORAS

GABRIELA ALESSANDRA GUERRA GIBAJA

XIMENA JANET PARRAGA NUNURA

ASESORA

FIGURELLA DEL CARMEN KRAPP LOPEZ

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dr. Jaime Wilfredo Zegarra Pierola
Vocal: Dr. Leslie Marcial Soto Arquíñigo
Secretario: Dra. Diana Elvia Fernandez Merjildo

Fecha de Sustentación: 25 de junio de 2024

Calificación: Aprobado

ASESOR DE TESIS

ASESORA

Dra. Fiorella Del Carmen Krapp Lopez

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt

ORCID: 0000-0002-8404-2827

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestros padres, amigos, familia, a nuestra querida mentora y nuestro equipo de trabajo “Mentees”. En especial, a Gabriel, quien ha sido nuestra principal inspiración y motivación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros padres por ser nuestro principal soporte. A nuestro compañero Edson por su apoyo incondicional. Y un agradecimiento especial a la Dra. Fiorella Krapp quien además de ser nuestra asesora de tesis, ha sido nuestra mentora a lo largo de esta carrera, quien gracias a su esfuerzo, trabajo, dedicación y sobretodo paciencia, ha sido nuestro mayor ejemplo, lo que nos inspira a seguir sus pasos como mujeres investigadoras en el campo de la ciencia médica.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo de investigación ha sido autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras de este trabajo de investigación declaran no presentar ningún conflicto
de interés

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

ASOCIACIÓN ENTRE ADQUISICIÓN DE BACTERIAS MULTIDROGO RESISTENTES (MDR) DURANTE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19 Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LIMA, PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	10%	3%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
2	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	www.slideshare.net Fuente de Internet	1%
4	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	revepidemiologia.sld.cu Fuente de Internet	1%
6	revistas.ustabuca.edu.co Fuente de Internet	1%
7	upc.aws.openrepository.com Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
III. MATERIALES Y MÉTODOS	5
IV. RESULTADOS.....	11
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES	28
VII. RECOMENDACIONES	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
IX. TABLAS Y FIGURAS	36
ANEXOS	

RESUMEN

Antecedentes: Durante la pandemia de COVID-19, miles de pacientes fueron hospitalizados en el Perú. Durante este periodo, la incidencia de infecciones asociadas a la atención de salud incrementó significativamente, siendo un alto porcentaje de ellas causadas por microorganismos multidrogo resistentes (MDR). La adquisición de estas infecciones podría haber impactado negativamente el pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19. **Objetivo:** Establecer la asociación entre el aislamiento de bacterias intrahospitalarias MDR y la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para el análisis descriptivo. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y riesgo relativo (RR) para evaluar la asociación entre un aislamiento MDR y mortalidad, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. **Resultados:** De los 2273 pacientes hospitalizados por COVID-19, 60,9% fueron varones, la mediana de la edad fue de 57,0 [RIC: 45,0; 67,0]. La incidencia global de aislamiento microbiológico fue de 49,7 y de aislamientos MDR fue de 27,3 por 1000 pacientes hospitalizados. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Acinetobacter* spp. (44,2%) y *Pseudomonas* spp. (9,3%). Ambos patógenos presentaron mayores frecuencias de multidrogo resistencia. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre aislamientos MDR y mortalidad intrahospitalaria (RR = 1,51; IC 95% = 0,69 – 3,0; $p = 0,274$). **Conclusión:** No se encontró una asociación significativa entre tener un aislamiento MDR y mortalidad intrahospitalaria. Los patógenos más frecuentes

fueron *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp., que además presentaron las mayores proporciones de multidrogo resistencia.

Palabras clave: COVID -19, Mortalidad, Infección Bacteriana, Incidencia, Multidrogo resistente

ABSTRACT

Background: During the COVID-19 pandemic, thousands of patients were hospitalized in Peru. During this period, the incidence of health care-associated infections increased significantly, a high percentage of which were caused by multidrug-resistant (MDR) microorganisms. The acquisition of these infections could have negatively impacted the prognosis of patients hospitalized by COVID-19. **Objective:** To establish the association between in-hospital isolation of MDR bacteria and mortality in patients hospitalized for COVID-19 at the Cayetano Heredia Hospital. **Methods:** A retrospective observational cohort study was performed. Absolute and relative frequencies were used for descriptive analysis. Chi-square test and relative risk (RR) were used to evaluate the association between MDR isolation and mortality, considering a value of $p < 0.05$ as statistically significant. **Results:** Of the 2273 patients hospitalized for COVID-19, 60,9% were male, median age was 57,0 [RIC: 45,0; 67,0]. The overall incidence of microbiological isolation was 49,7 and of MDR isolates was 27,3 per 1000 hospitalized patients. The most frequently isolated pathogens were *Acinetobacter* spp. (44,2%) and *Pseudomonas* spp. (9,3%). Both pathogens presented higher frequencies of multidrug resistance. No statistically significant association was found between MDR isolates and in-hospital mortality (RR = 1,51; 95% CI = 0,69 – 3,0; $p = 0,274$). **Conclusion:** No significant association was found between having an MDR bacterial isolation and in-hospital mortality. The most frequent pathogens were *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. which also presented the highest proportions of multidrug resistance.

Key words: COVID -19, Mortality, Bacterial Infection, Incidence, Multidrug-resistant.

I. INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha causado un gran impacto en la salud mundial, llevando a millones de personas a presentar cuadros moderados y severos de enfermedad, viéndose en la necesidad de ser hospitalizados (1)(2)(3). Dentro del hospital, estos pacientes se encuentran en un alto riesgo de desarrollar colonización o infección por bacterias nosocomiales (4), las cuales podrían complicar su estadía hospitalaria y poner en riesgo su pronóstico (5)(6). Las tasas de incidencia de estas infecciones a nivel mundial son variables, dependiendo de las poblaciones estudiadas y la localización geográfica de los estudios (3).

Sin embargo, en la mayoría de los estudios se ha reportado un peor pronóstico para los pacientes hospitalizados y diagnosticados con COVID-19 que adquirieron una infección intrahospitalaria, llegando incluso a una mortalidad del 50% de estos pacientes (6).

Las infecciones intrahospitalarias, también llamadas infecciones asociadas a la atención de salud, son aquellas adquiridas por los pacientes durante el curso de una hospitalización y no presentes durante el tiempo de admisión. La Organización Mundial de la Salud propone una definición simplificada con fines de vigilancia. En esta definición, *cualquier aislamiento recuperado de un paciente admitido por un periodo >2 días calendario es considerada de origen hospitalario* (7). Entre los organismos causantes de estas infecciones los más frecuentes son los patógenos “ESKAPE” (8), los cuales han generado un gran impacto sobre la salud global, aumentando significativamente el riesgo de morbi-mortalidad durante la pandemia(8)(9). En Latinoamérica, se ha visto especialmente un aumento de

prevalencia de estos patógenos en épocas previas a la pandemia (10). Una alta proporción de estos microorganismos son multidrogo resistentes (MDR), los cuales se definen por presentar “*no susceptibilidad a por lo menos 1 agente antibiótico en por lo menos 3 o más categorías de antibióticos*” (11).

En el 2024, la OMS realizó un listado de los patógenos prioritarios, agrupados según la resistencia que presenten, según este informe se resaltan los patógenos Gram-negativos resistentes a carbapenems. Encontrándose en el grupo crítico, *Acinetobacter baumannii* y Enterobacterales resistentes a carbapenems. Y en cuanto a los patógenos Gram-positivos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se mantiene en el grupo de alta prioridad. Por lo tanto, se recalca la importancia de su vigilancia. (12)

Existen otros factores que se han visto relacionados y podrían influir en el pronóstico de los pacientes hospitalizados con COVID-19, uno de ellos es la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En algunos estudios ya se ha detallado que la hospitalización en UCI incrementa la mortalidad, desde porcentajes de 10% (13) hasta 95% (14), sobre todo porque se tratan de pacientes en estado crítico que requieren de procedimientos invasivos como catéteres o ventilación mecánica, lo cual supone un factor de riesgo adicional para la colonización e infección bacteriana (5)(15).

El Perú ha sido uno de los países más afectados por la pandemia, presentando una tasa de mortalidad por COVID-19 de 665,84 por 100000 habitantes (16). La causa de este marcado incremento de muertes aún no ha sido evaluada, pero es probable que haya sido multifactorial. El marcado incremento de brotes de IAAS notificados durante los años 2020 y 2021 en hospitales del Perú (17) podría ser parcialmente responsable de este incremento en la mortalidad. Por lo tanto, planteamos la siguiente pregunta de investigación: “Existe una asociación entre el aislamiento de bacterias intrahospitalarias MDR y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19?”

En este sentido, el estudio que realizamos tuvo como objetivo establecer si existe esta asociación y cuál es la magnitud de su efecto, además de proporcionar una descripción detallada de la incidencia y distribución de aislamientos de bacterias MDR en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia durante la primera y segunda ola de la pandemia.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar la asociación entre el aislamiento de bacterias multidrogo resistentes (MDR) intrahospitalarias y la mortalidad intrahospitalaria por toda causa en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre el 01 de junio al 31 de agosto del 2020 (Primera Ola) y 01 de enero al 31 de marzo del 2021 (Segunda Ola).

Objetivos secundarios:

- Describir las características clínico epidemiológicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HCH entre el 01 de junio a 31 de agosto del 2020 (Primera Ola) y 01 de enero a 31 de marzo del 2021 (Segunda Ola).
- Evaluar la incidencia del aislamiento de bacterias MDR recuperadas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el HCH, según periodo de hospitalización: ≤ 2 días (de posible origen comunitario) y > 2 días (de posible origen intrahospitalario).
- Evaluar la asociación entre el aislamiento de bacterias intrahospitalarias MDR y la mortalidad intrahospitalaria por toda causa, según lugar de hospitalización (UCI/ no UCI) y según fuente de cultivo (hemocultivo/ no hemocultivo).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectivo (Figura 1).

Población:

Pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en el HCH durante la Primera Ola de COVID-19 (01 de junio al 31 de agosto del 2020) y la Segunda Ola de COVID-19 (01 de enero a 31 de marzo del 2021).

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores o con 18 años.
- Pacientes hospitalizados en el HCH por COVID-19 confirmado por prueba laboratorial: prueba molecular y/o prueba rápida (antigénica o serológica)* tomada dentro de los 15 días antes del ingreso hospitalario y hasta los 2 primeros días de hospitalización del paciente**.
- Pacientes con fecha de admisión a hospitalización entre 01 de junio a 31 de agosto del 2020 (Primera Ola) o 01 de enero a 31 de marzo del 2021 (Segunda Ola).

*Nota: En los registros del hospital no se encontraba especificado si la prueba rápida utilizada fue antigénica o serológica, solo indicaba “prueba rápida”. Sin embargo, en el HCH durante el año 2020 se utilizaron principalmente pruebas rápidas serológicas y en el año 2021 se utilizaron tanto serológicas como antigénicas, dependiendo de la disponibilidad de las pruebas.

****Nota:** En los casos en los que no se contó con la fecha de toma de prueba molecular, se imputó la fecha faltante asignando la fecha correspondiente a 2 días previos a la primera fecha en la cual se registró el resultado como “reactivo” en la Base epidemiológica. Y en los casos en los que no se contó con la fecha de toma de prueba rápida, se imputó la fecha faltante asignando la fecha correspondiente a la primera fecha en la cual se registró el resultado como “reactivo”.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con información epidemiológica incompleta que no permite determinar su desenlace clínico (vivo vs. fallecido) a los 30 días de hospitalización.
- Paciente cuya información microbiológica contenga datos incompletos con respecto al nombre del microorganismo y/o al patrón de susceptibilidad antibiótica
- Pacientes con un aislamiento recuperado posterior a los 21 días desde el día del ingreso.

Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa OpenEpi y la fórmula de Fleiss con la opción: estudio de cohortes.

Para estimar el riesgo en no-expuestos, se utilizaron tres estudios nacionales de cohortes y se promedió la mortalidad intrahospitalaria de estos. El primer estudio reportó una mortalidad de 46,4% (18), el segundo de 36,9% (19) y el tercero de

49,6% (20). Tras promediar estos porcentajes se obtuvo el valor de 44,3%. Sin embargo, debido a que este valor representa un porcentaje general sin diferenciar entre los pacientes que desarrollaron infecciones nosocomiales MDR (expuestos) con los que no (no expuestos), se redondeó a un 40%, debido a que los pacientes no expuestos tendrían una menor tasa de mortalidad que la hallada.

Se consideró un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80% para determinar un riesgo relativo de 1,3. Con estos parámetros se obtuvo el tamaño muestral de: 706 pacientes (177 expuestos, 529 no expuestos) (Anexo 1).

Definición operacional de variables:

Variable dependiente: Mortalidad intrahospitalaria por toda causa

Variable independiente: Aislamiento de bacteria multidrogo resistente recuperado luego de >2 días de hospitalización (posible origen intrahospitalario).

Específicamente para este estudio la definición de multidrogo resistencia, se está enfocando en las siguientes combinaciones patógeno-antibiótico claves:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- Enterobacterias resistentes a carbapenems:
 - *Klebsiella* spp. resistente a carbapenems
 - *Escherichia coli* resistente a carbapenems
- *Pseudomonas* spp. resistente a carbapenems

- *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenems

Se consideró el primer cultivo MDR positivo de los pacientes hospitalizados.

La definición operacional del resto de variables está detallada en el Anexo 2.

Procedimientos y técnicas

Aspectos éticos

Se obtuvieron las aprobaciones correspondientes de los Comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) el 13 de octubre del 2021 con el Código 206753 y del HCH el 16 de diciembre del 2021 con el Código 078-2021.

Recolección de datos e interpretación

Luego de las aprobaciones respectivas por los Comités de ética, se obtuvieron los datos epidemiológicos de todos los pacientes hospitalizados entre 01 de junio a 31 de agosto del 2020 (Primera Ola) y 01 de enero a 31 de marzo del 2021 (Segunda Ola). Estos datos se obtuvieron a partir de la base electrónica de hospitalización manejada rutinariamente en los servicios COVID-19, la cual fue proporcionada por la Oficina de Epidemiología del HCH (a la cual denominamos “Base epidemiológica”). La información microbiológica fue obtenida de los cuadernos de Laboratorio de la Unidad de Microbiología del HCH de los periodos entre 01 de junio al 30 de septiembre del 2020 y 01 de enero al 30 de abril del 2021 y digitalizada en una base Excel (a la cual denominamos “Base microbiológica”).

Se procedió a limpiar ambas bases, eliminando los datos duplicados en cada una de ellas. Se aplicaron todos los criterios de inclusión y exclusión previo al cruce con

la base microbiológica, excepto los criterios de exclusión microbiológicos que se aplicaron luego del cruce. Una vez se tuvieron ambas bases limpias, se procedió a realizar el cruce comparando “DNIs” de los pacientes mediante la fórmula “ES NÚMERO” en el programa Excel, la cual nos permite encontrar las coincidencias entre ambas columnas de DNIs. En caso los pacientes no tuvieran DNI, se procedió a verificar nombres y apellidos manualmente por ambas investigadoras para encontrar coincidencias entre ambas bases. Una vez se tuvo el total de coincidencias, se pasaron los datos a nuestra base final. Finalmente, los datos personales identificadores de los pacientes fueron reemplazados por un código numérico anónimo, con el fin de respetar la confidencialidad de los participantes. Esta nueva base fue la utilizada para el análisis estadístico.

Es importante mencionar que en todos los procesos se tuvo el debido cuidado por tratarse de información confidencial.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas fueron reportadas como frecuencias absolutas y relativas. Para la variable cuantitativa (edad), los datos fueron reportados mediante la mediana y rango intercuartílico (RIC).

La incidencia se estimó dividiendo el número de casos entre la población en riesgo y se expresó por 1000 pacientes hospitalizados. Se empleó esta fórmula para calcular la incidencia de aislamientos microbiológicos, de aislamientos MDR, aislamientos de posible origen comunitario y de posible origen intrahospitalario.

Análisis de asociación

Para el análisis de asociación, se utilizó Chi cuadrado al tratarse de dos variables categóricas (exposición: aislamiento de al menos 1 bacteria MDR: SI/NO; mortalidad: SI/NO), considerando un valor p de $< 0,05$ como estadísticamente significativo. Para estimar la magnitud de efecto se calculó el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%, al tratarse de un estudio de cohortes. Para todo el análisis se utilizó el programa R studio.

IV. RESULTADOS

Población de estudio

De un total de 5062 pacientes registrados en la base epidemiológica como hospitalizados en ambos periodos del estudio, 2273 pacientes (1650 durante la Primera Ola y 623 durante la Segunda Ola) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Respecto a la base de microbiología, se recuperaron 4266 registros de diversas fuentes como urocultivo, hemocultivo, cultivo de secreciones y líquidos , los cuales pertenecían a un total de 2382 pacientes (830 durante la Primera Ola y 1552 durante la Segunda Ola). Con este número se realizó el cruce con los 2273 pacientes de la base epidemiológica.

Se encontró que, del total de pacientes hospitalizados por COVID-19, 136 tuvieron al menos un cultivo registrado en los cuadernos del laboratorio del HCH, de los cuales 113 (83,1%) tuvieron un resultado positivo. Es importante recalcar que en los cuadernos de microbiología de urocultivo, hemocultivo y líquidos rutinariamente se registraron solo cultivos con resultado positivo, mientras que en los cuadernos de cultivo de secreciones se registran todos los cultivos procesados (positivos y negativos). Eso conlleva a que dentro de los 2137 pacientes sin registro de cultivo, exista un porcentaje desconocido al que se le tomó un cultivo y obtuvo un resultado negativo (Figura 2).

Características clínico-epidemiológicas

Del total de 2273 pacientes hospitalizados por COVID-19 incluidos en el estudio, la mediana de la edad fue de 57,0 [RIC: 45,0; 67,0] y el 60,9% de ellos fueron varones.

En la Primera Ola, fueron las pruebas rápidas (probablemente serológicas) las que se emplearon con mayor frecuencia para realizar el diagnóstico, correspondiendo a un 97,8% (1614/ 1650) vs 2,2% (36/ 1650) de pruebas moleculares. En contraste, en la Segunda Ola, la prueba molecular fue la más frecuentemente utilizada, con un 52,5% (327/ 623) vs. 47,5% (296/ 623) de la prueba rápida. Es importante recalcar que en el caso de algunos pacientes se tomaron ambas pruebas, en cuyo caso, consideramos para nuestro cálculo solamente la prueba molecular, al ser la prueba de mayor sensibilidad y especificidad.

Del total de pacientes, el 68% (1557/ 2273) tuvieron una prueba COVID-19 tomada al momento del ingreso o dentro de los 2 primeros días de la hospitalización. El 31,5% (716/ 2273) de los pacientes tenían una prueba tomada en las últimas 2 semanas previas al día del ingreso, de los cuales 602/ 716 (84,1%) tuvieron la prueba tomada en la semana previa a la hospitalización.

La mortalidad por toda causa a los 30 días de hospitalización fue de 37,4% (851/ 2273). Esta frecuencia de mortalidad se mantuvo tanto en la Primera Ola (36,4%) como en la Segunda Ola (40,1%) ($p = 0.244$)(Tabla 1).

Incidencia de aislamiento de bacterias MDR

Del total de 2273 pacientes hospitalizados, 113 presentaron un cultivo positivo, resultando en una incidencia global de aislamiento microbiológico de 49,7 por 1000 pacientes hospitalizados. De los 113 pacientes que tuvieron al menos un cultivo positivo, se recuperaron un total de 129 aislamientos. De estos, 98/129 (76%) fueron Gram-negativos, mientras que 21/129 (12,3%) fueron Gram-positivos. Los 10/129 (7,7%) aislamientos restantes fueron *Candida albicans*. Del total de aislamientos, *Acinetobacter* spp. fue el patógeno que se presentó con mayor frecuencia (44,2%), seguido por *Pseudomonas* spp. (9,3%).

Del total de los 113 pacientes con cultivo positivo, 65 (57.5%) presentaron al menos un aislamiento MDR. La incidencia global de aislamiento de bacterias MDR durante la hospitalización fue 28,5 por 1000 pacientes hospitalizados. De estos 65 pacientes, se recuperaron un total de 73 aislamientos MDR. De estos, 69/73 (94,5%) fueron Gram-negativos y 4/73 (5,5%) fueron Gram-positivos. *Acinetobacter* spp. no solo fue el patógeno que se presentó con mayor frecuencia, sino que también el que presentó mayor frecuencia de resistencia a carbapenems, seguido por *Pseudomonas* spp., el segundo patógeno MDR aislado en mayor proporción: 76,7% (56/73) y 8,2% (6/73), respectivamente.

Possible origen comunitario

Del total de 2273 pacientes incluidos, 24 presentaron un cultivo positivo dentro de los 2 primeros días de hospitalización, lo que resultó en una incidencia de aislamiento microbiológico de posible origen comunitario del 10,6 por 1000

pacientes hospitalizados. De los 24 pacientes, se recuperaron 25 aislamientos. De estos, el 52% (13/25) correspondió a bacterias Gram-negativas, mientras que el 24% (6/25) fueron bacterias Gram-positivas y 24% (6/25) fueron hongos. *E. coli* fue el patógeno que se aisló con más frecuencia (36%), seguido de *C. albicans* (24%). Los urocultivos fueron la fuente de cultivo más frecuente, representando un 60%. (Figura 4a).

La incidencia de aislamiento MDR de posible origen comunitario fue del 0.9 por 1000 pacientes hospitalizados. Si bien, durante este periodo no se reportó ninguna bacteria resistente a carbapenems, el único aislamiento multidrogo resistente identificado fue *S. aureus* meticilino resistente (MRSA), proveniente de secreciones. Adicionalmente, entre los aislamientos de *E. coli* se encontró que 55,6% eran productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Possible origen intrahospitalario

De los 2273 pacientes hospitalizados, 1953 se mantuvieron en riesgo de tener algún aislamiento positivo luego de los 2 días de hospitalización (luego de excluir 320 pacientes que fueron dados de alta o que presentaron un aislamiento durante los 2 primeros días de hospitalización). De estos, 89 pacientes presentaron un cultivo positivo posterior a los 2 días de hospitalización, resultando en una incidencia global de aislamiento microbiológico de posible origen intrahospitalario de 45.6 por 1000 pacientes hospitalizados. De estos 89 pacientes, 21 (23,6%) tuvo el aislamiento dentro de la primera semana de hospitalización y 68 (76,4%) lo presentó posterior a la primera semana de hospitalización.

De los 89 pacientes con aislamiento de posible origen intrahospitalario, se recuperaron 104 aislamientos. Nuevamente, fueron las bacterias Gram-negativas los patógenos aislados en mayor proporción, correspondieron a un 81,7% (85/104) vs 14,4% (15/104) de bacterias Gram-positivas. El microorganismo más frecuente fue *Acinetobacter* spp., representando al 54,8% de los 104 aislamientos. Es importante mencionar que de los 57 aislamientos de dicho patógeno, 56 (98,2%) fueron multidrogo resistentes. Otros microorganismos frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas* spp. y *Klebsiella* spp., los cuales presentaron un porcentaje de resistencia a carbapenems de 54,5% (6/11) y 40% (4/10) respectivamente. (Tabla 2).

La incidencia de los pacientes con aislamiento MDR después de los 2 días de hospitalización fue del 32.3 por 1000 pacientes hospitalizados. De los 63 pacientes con aislamiento MDR, se recuperaron 71 aislamientos. Nuevamente *Acinetobacter* spp. fue el patógeno más frecuente presentando una proporción de 78,9% (56/71) dentro de todos los aislamientos MDR. (Tabla 2).

Aislamientos recuperados de pacientes en UCI

Del total de 104 aislamientos de posible origen intrahospitalario, 77 (74.0%) fueron obtenidos de pacientes hospitalizados en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Dentro de estos aislamientos, las bacterias Gram-negativas, fueron las más frecuentes y *Acinetobacter* spp. fue el patógeno aislado con mayor frecuencia

64,9% (50/77) y el que a su vez presentó mayor resistencia a carbapenems, representando 98% (49/50). El segundo patógeno que se aisló en mayor frecuencia fue *Pseudomonas* spp., el cual presentó 37,5% (3/8) de sus aislamientos resistentes a carbapenems. (Tabla 3).

Aislamientos recuperados de pacientes en servicios no-UCI

En cuanto a los 27 aislamientos recuperados de pacientes hospitalizados en servicios no-UCI, *Acinetobacter* spp. se presentó nuevamente como el patógeno más frecuente, representando el 25,9% (7/27) de dichos aislamientos y presentando el mayor porcentaje de MDR (100%). (Tabla 3).

Asociación entre aislamientos MDR intrahospitalario y mortalidad intrahospitalaria

Para el análisis de asociación se incluyó el total de los 89 pacientes con aislamiento positivo de posible origen intrahospitalario, de los cuales 70,8% (63/89) presentó por lo menos un aislamiento MDR durante su hospitalización. La mortalidad en el grupo con aislamientos MDR fue 34,9% (22/63), a comparación de 23,1% (6/26) en el grupo con aislamiento no MDR, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (RR = 1.51; IC 95% = 0.69 - 3.30, p = 0.274). (Tabla 4).

Así mismo, al comparar la mortalidad en el grupo con aislamiento MDR con el resto de pacientes hospitalizados, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa (34,9% vs. 35,1%, RR = 0,99, IC 95% = 0,70 – 1,39, p = 0,952) (Tabla 4). Dado que el número de expuestos a un aislamiento MDR fue menor al inicialmente esperado, se realizó un análisis post Hoc del poder estadístico de nuestra muestra para evaluar esta asociación, encontrándose que era de 19.06% y solo del 1.41% para cada una de las comparaciones realizadas, respectivamente. (Anexo 3)

Según servicio de hospitalización

Como se mencionó anteriormente, del total de los 89 pacientes con aislamiento intrahospitalario, el 71,9% (64/89) estuvieron hospitalizados en UCI y el 28,1% (25/83) estuvieron hospitalizados en otro servicio, fuera de UCI, al momento de la toma de cultivo.

En el servicio de UCI, de los 64 pacientes hospitalizados, en 51 pacientes se recuperó al menos un aislamiento MDR. La mortalidad de este grupo MDR fue de 31,4% (16/51), a comparación de 15,4% (2/13) en el grupo con aislamiento no MDR, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (RR = 2.04; IC 95% = 0.54 - 7.77, p = 0.424). (Tabla 5)

De forma similar, en los servicios no-UCI tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con aislamientos MDR vs el grupo con aislamiento no MDR (50% vs. 30,8%, RR = 1,62; IC 95% = 0.60 – 4,38, p = 0,567) (Tabla 5).

Según fuente de cultivo

Del total de pacientes con aislamiento intrahospitalario, el 28,1% (25/89) tuvo al menos un aislamiento proveniente de hemocultivos y el 71,9% (64/89), aislamientos provenientes de otra fuente de cultivo.

En cuanto a los 25 pacientes con algún aislamiento de hemocultivo, en 12 de ellos se recuperó al menos un aislamiento MDR. La mortalidad de este grupo fue del 41,7% (5/12), a comparación de 30,8% (4/13) en el grupo con aislamiento no MDR, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (RR = 1,35; IC 95% = 0,47 – 3,89, p = 0,881) (Tabla 5).

De forma similar, en los aislamientos provenientes de otra fuente de cultivo, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo con aislamientos MDR vs no MDR (35,4% vs. 12,5%, RR = 2,83; IC 95% = 0,73 – 10,95, p = 0,155) (Tabla 5).

V. DISCUSIÓN

Nuestro estudio encontró una mayor incidencia de aislamientos MDR en el periodo intrahospitalario, sobre todo luego de la primera semana de hospitalización. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre aislamientos MDR y mortalidad.

La incidencia de aislamientos positivos de nuestro estudio fue de 49,7 por 1000 pacientes hospitalizados, este es un resultado que se encuentra por debajo de lo reportado en otros estudios fuera de Perú. Sin embargo, se han visto resultados heterogéneos de incidencia entre estos diferentes estudios, pudiendo ir desde 68,2 hasta 221,7 por 1000 pacientes hospitalizados (4)(6)(13)(21)(22). Esto se podría deber a diversos factores como metodología, población de estudio, localización geográfica, etc. Algunos de estos estudios se resumen en el Anexo 4.

Por ejemplo, de los estudios revisados, el que presentó menor incidencia fue el de Li et al., con una incidencia de 68,2 por 1000 pacientes hospitalizados (6). Esta incidencia es similar a las reportadas en los estudios realizados en España y USA, también en la primera mitad del año 2020 (13)(21). Por el contrario, el estudio de Sarmiento et al. reportó una incidencia de 221,7 por 1000 pacientes hospitalizados. Esto se podría deber a que el diagnóstico de COVID-19 de este estudio no solo se realizó mediante las pruebas PCR, sino también mediante pruebas rápidas serológicas, lo que podría suponer un número incrementado de falsos positivos por la baja sensibilidad de la misma. Así como también, el hecho de que se hayan incluido pacientes críticamente severos dentro de la población de estudio (4).

A pesar de la variabilidad de la incidencia en los estudios, se ha reportado un peor pronóstico para los pacientes que presentaron cultivos positivos. Los estudios describen un mayor tiempo de hospitalización, ingreso a la UCI, necesidad de ventilación mecánica y una mortalidad elevada en aquellos pacientes que tuvieron resultados microbiológicos positivos (4)(6)(13)(21)(22).

En Perú se reportó un incremento significativo de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) durante el 2021, a predominio del último trimestre de ese año. Las cifras elevadas se han visto asociadas al aumento de uso de dispositivos durante la pandemia. A la par este incremento se ha visto relacionado con patógenos resistentes causantes de estas infecciones, lo que se detallarán más adelante (17).

En nuestro estudio, el 76,4% (68/89) de aislamientos de posible origen intrahospitalario fueron después de 8 días desde el día del ingreso, lo cual sugiere un incremento de infecciones con respecto al tiempo de hospitalización. Esto coincide con estudios en los cuales la media de días de hospitalización hasta obtener el aislamiento positivo, se encontraba en rangos entre 10,6 – 16,0 días (13)(23). Además, en nuestro estudio, la mayor proporción de aislamientos MDR se encontraron en este periodo, lo que coincide con en el estudio de Gago et al., en el cual se ha reportado que las infecciones en la primera semana pueden deberse a patógenos más sensibles y que con el paso de los días los pacientes se encuentran con un mayor riesgo de contraer infecciones por patógenos resistentes (24).

Durante la pandemia, hubo múltiples reportes acerca de la predominancia de infecciones por bacterias Gram-negativas (6)(13)(25)(26). Especialmente *A. baumannii*, uno de los principales agentes en infecciones intrahospitalarias, que en

su mayoría provenían de cultivo de secreciones respiratorias (25) y que además presentaban resistencia a carbapenems, lo que suponía un riesgo para el paciente pues podrían agravar el pronóstico y progresión de su enfermedad (26). Desde periodos previos a la pandemia, como se detalla en el estudio de Labarca et al, ya se habían reportado cifras altas de resistencia a carbapenems para *P. aeruginosa* del 66% y hasta 90% para *A. baumannii* para la región de latinoamérica. Y a nivel nacional, correspondían a 57-66% y 51% para *P. aeruginosa* y para *A. baumannii*, respectivamente (27). Además, según el listado de Patógenos Bacterianos Prioritarios más reciente de la OMS, se recalca especialmente a los patógenos resistentes a carbapenems; en el grupo crítico se encuentra *A. baumannii*. Y a *P. aeruginosa* en el grupo de alto riesgo (12).

En nuestro estudio, los aislamientos de probable origen intrahospitalario, presentaron como patógeno más frecuente a *Acinetobacter* spp., que además presentó la mayor proporción de aislamientos MDR seguido de *Pseudomonas* spp. En ambos casos, los aislamientos se recuperaron en su mayoría de cultivo de secreciones.

Las infecciones intrahospitalarias son una complicación común en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI, múltiples estudios muestran una mayor incidencia de co-infecciones en este servicio (18)(28)(29), que a su vez presentan patógenos resistentes (30)(31). A nivel nacional, se reportó que UCI COVID-19 fue el servicio con mayores notificaciones de IAAS durante el periodo 2020 y 2021 (17).

En nuestro estudio, la mayor parte aislamientos positivos fueron provenientes de pacientes hospitalizados en el servicio de UCI, además de presentar el mayor porcentaje de aislamientos MDR. Dentro de los patógenos reportados, *Acinetobacter* spp. fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en este servicio, representando un 63,5%. Lo cual coincide con otros estudios han mostrado que la mayor proporción de patógenos MDR aislados en UCI son Gram-negativos (30)(31), entre estos, *A. baumannii* no solo se ha mostrado como uno de los patógenos resistentes más frecuentes (15)(30)(31)(32), sino que aumenta el riesgo de mortalidad (28).

Múltiples estudios en pacientes hospitalizados por COVID-19 reportan una mortalidad que varía de 18,6 a 49,0% en aquellos que desarrollaron infecciones bacterianas (6)(13)(33). Si bien se menciona que las infecciones causadas por patógenos con resistencia a carbapenems puede ser uno de los factores que aumenta la mortalidad en estos grupos (6). No se tienen cifras exactas de la mortalidad específicamente en los pacientes que desarrollaron infecciones por patógenos resistentes.

En nuestro estudio, se reportó una tendencia de mayor mortalidad en los pacientes con aislamientos MDR a comparación de los que tuvieron aislamientos no MDR (34,9% vs 23,1%). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre pacientes con aislamientos MDR y mortalidad intrahospitalaria. Algo similar ocurrió en el estudio de Debaco et al. en el cual no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad e infecciones bacterianas, probablemente debido a que variables no medibles pudieron influir en el desenlace de los pacientes o limitaciones con la data laboratorial con respecto a

los cultivos (34). En nuestro caso, una de las posibles explicaciones, es que nuestro tamaño muestral fue inferior al calculado, además que al realizar el cálculo post Hoc, se determinó que la población no tenía suficiente poder estadístico.

La limitación principal de este estudio es que no se pudo alcanzar el tamaño muestral inicialmente calculado. Esto se debió a que se encontró un número de aislamientos bacterianos mucho menor al esperado y por lo tanto el tamaño del grupo expuesto fue menor al necesario para poder tener un adecuado poder estadístico para evaluar la asociación entre tener un aislamiento MDR y mortalidad. Este bajo número de aislamientos bacterianos probablemente se debió a un bajo número de cultivos realizados durante la pandemia, ya que solo 6% de los pacientes hospitalizados tenía registro de un cultivo realizado. Esto se debió a que en los cuadernos de microbiología del HCH solo se tenían registrados los resultados positivos para 3 fuentes de cultivo, y solo para cultivo de secreciones se contaba con el registro de todos los cultivos procesados (tanto negativos como positivos). Esto, no nos ha permitido conocer el número real de los cultivos tomados ni cómo ha variado en el tiempo de pandemia. En este sentido, es probable que en un periodo inicial de pandemia o durante los picos de admisiones, debido al difícil acceso a los servicios COVID o a la saturación del personal de laboratorio, la toma de muestras de cultivos haya sido infrecuente y por ello, pacientes con infecciones bacterianas adquiridas en el hospital no hayan sido diagnosticados microbiológicamente. Esto podría haber resultado en una subestimación de la incidencia de aislamientos bacterianos y aislamientos MDR.

Otra importante limitación de nuestro estudio es que no se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes. Esto no nos permitió evaluar la condición clínica de los

pacientes y las comorbilidades que presentaron, especialmente aquellos en estado severo y hospitalizados en UCI. Como se mostró en resultados, la mayor parte de cultivos positivos y aislamientos MDR se encontraron en aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados en este servicio. Sin embargo, al no haber tenido acceso a las historias clínicas, no se pudieron considerar otros factores importantes en el pronóstico del paciente como el uso de ventilador mecánico, el puntaje de los scores (APACHE, SOFA, MODS) empleados como predictores de mortalidad, medicación y antibioticoterapia empleada, etc. Todos los antes mencionados son factores importantes, en especial en el servicio de UCI, que podrían haber influido en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes, y por lo tanto son potenciales confusores que no se pudieron incluir en el análisis de asociación realizado.

Además, al no poder evaluar la presentación clínica al ingreso, la sintomatología durante la hospitalización, los medicamentos administrados, entre otros, no se ha podido identificar infecciones intrahospitalarias como tal, sino únicamente como diagnóstico microbiológico basado en el aislamiento de bacterias. Esto se puede evidenciar, por ejemplo, con el alto porcentaje de aislamientos de *Candida* en los urocultivos. Si bien fue considerado como cultivo positivo, no traduce una infección. Sin embargo, se puede tener un poco más de certeza en cuanto a los resultados de aislamientos MDR, los cuales sí podrían tener una mayor aproximación a algo más patogénico.

Al no tener acceso a historias clínicas, nuestro motivo de ingreso de los pacientes se ha basado únicamente en una prueba COVID-19 positiva. Esto conlleva a que si los pacientes ingresaron con alguna otra sintomatología y tuvieron una prueba positiva, se pueda confundir el motivo de hospitalización o el hecho de que hayan

adquirido el COVID-19 durante su internamiento. Por tal motivo, se optó por considerar únicamente pruebas tomadas máximo hasta los 2 días desde el ingreso, para evitar considerar las adquiridas en el hospital. Además, durante la primera Ola, fue la prueba rápida serológica la que se empleó con mayor frecuencia, teniendo esta menor sensibilidad y especificidad, pudiendo incrementar el número de falsos positivos. Esto es importante a tomar en cuenta, porque tanto los pacientes que ingresaron por otro motivo, pero tuvieron prueba positiva y los pacientes falsos positivos podrían haber formado parte de nuestra población por un motivo de ingreso confuso.

En cuanto a los cultivos, como se ha mencionado anteriormente, solo se tenía registrado los resultados positivos para 3 fuentes de cultivo, y solo para cultivo de secreciones se contaba con el registro de todos los cultivos procesados (tanto negativos como positivos). Esto, no nos ha permitido conocer el número real de los cultivos tomados ni cómo ha variado en el tiempo de pandemia. Se conoce que, al inicio de esta, la toma de muestras de cultivo fue infrecuente por el desconocimiento a la fisiopatología del virus.

En nuestro estudio, el seguimiento del paciente fue por un tiempo limitado. Se planteó seguir al paciente tanto epidemiológicamente como microbiológicamente, por 4 y 3 semanas, respectivamente. Esto conlleva a que hay un porcentaje desconocido de pacientes con cultivo positivo, quienes fallecieron pasadas estas 4 semanas y han sido considerado como “vivo” a los 30 días de la hospitalización. Si bien, en muchos casos, estas semanas no abarcan todo el tiempo de hospitalización del paciente, estas semanas incluyen el tiempo considerable para desarrollar alguna infección intrahospitalaria.

Otras limitaciones que podrían comprometer la reproducibilidad de nuestro estudio son que la recolección de datos desde los cuadernos microbiológicos llenados a mano por el personal del hospital, eso conllevaba a un margen de error al digitalizar la información o a pérdida de datos importantes. Y el hecho de que el estudio fue realizado en 1 solo hospital de Lima, limitando el número de nuestra población.

Para finalizar, nuestro estudio no evaluó todo el transcurso de la pandemia, sino que se seleccionó 2 trimestres correspondientes a cada año de la pandemia. Por tal motivo, se escogió precisamente los meses en los que el número de casos de COVID-19 se elevaron. Si bien, no se ha permitido tener una visión completa y poder llegar a asociaciones estadísticamente significativas, permite dar inicio e invita a poder extender esta línea de investigación.

Por otro lado, una fortaleza de esta investigación es que se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, lo cual nos permitió comparar los grupos de pacientes con y sin aislamientos MDR y poder seguirlos durante su hospitalización hasta encontrar su desenlace clínico a los 30 días de hospitalización. Así mismo, nos permitió calcular la incidencia de aislamientos bacterianos y de los de probable origen intrahospitalario.

Además, nuestro estudio brinda información descriptiva microbiológica valiosa, debido a que se pudo reportar los patógenos más frecuentes junto a su patrón de resistencia en el ambiente hospitalario en época de pandemia por el COVID-19, según su lugar de hospitalización y fuente de cultivo. Siendo los datos más relevantes, el aislamiento de *Acinetobacter* spp. y su alta resistencia, además de un predominio de aislamientos MDR en UCI. Además, si bien no se pudo establecer

una asociación entre mortalidad y aislamientos MDR, probablemente debido a un pequeño tamaño muestral, se notó una tendencia a tener cifras de mortalidad mayores en los pacientes que presentaron por lo menos 1 aislamiento MDR.

VI. CONCLUSIONES

1. Se observó una marcada tendencia a una mayor mortalidad en pacientes con aislamientos MDR en comparación con aquellos sin aislamiento MDR, sobre todo en el servicio de UCI, sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral no se pudo detectar una asociación estadísticamente significativa entre tener un aislamiento de MDR y mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por COVID-19.
2. El mayor porcentaje de aislamientos MDR se reportó después de la primera semana de hospitalización y en el servicio de UCI.
3. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron bacterias Gram-negativas. La más prevalente fue *Acinetobacter* spp., la cual presentó una frecuencia de resistencia a carbapenems mayor al 90%

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda ampliar la investigación con un mayor periodo de estudio, incluyendo un periodo post pandemia y un mayor número de pacientes con el fin de poder tener un mejor poder estadístico para evaluar la asociación entre MDR y mortalidad. Así mismo, esta ampliación de la investigación deberá incluir el acceso a historias clínicas para poder incluir en el análisis datos clínicos como comorbilidades, scores de gravedad, uso de ventilación mecánica, shock en pacientes de UCI, tiempo de hospitalización en UCI, entre otros.
2. Se recomienda mayor vigilancia sobre patógenos Gram-negativos, especialmente *Acinetobacter* spp. en el HCH y en el periodo post pandemia.
3. Nuestros resultados demuestran la necesidad de reforzar el control de IAAS mediante las medidas de prevención de acuerdo a la guía del HCH, especialmente en emergencias sanitarias.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rowe SL, Dyson K, Sundaresan L, Wollersheim D, Lynch B, Abdullahi I, et al. Associations between COVID-19 and hospitalisation with respiratory and non-respiratory conditions: a record linkage study. *Medical Journal of Australia*. 2022 Nov 14;218(1):33–9. doi:10.5694/mja2.51778
2. McAlister FA, Hau JP, Atzema C, McRae AD, Morrison LJ, Grant L, et al. The burden of incidental SARS-COV-2 infections in hospitalized patients across pandemic waves in Canada. *Scientific Reports*. 2023 Apr 24;13(1). doi:10.1038/s41598-023-33569-2
3. Puzniak L, Finelli L, Yu KC, Bauer KA, Moise P, De Anda C, et al. A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Feb 27;21(1). doi:10.1186/s12879-021-05877-3
4. Sarmiento IS, Moreira H, Marx R, Mottin PR, Teixeira C. Bacterial coinfections in COVID-19-hospitalized patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024 Mar 4;70(2). doi:10.1590/1806-9282.2023469
5. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Jul 22;26(12):1622–9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
6. 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. *Antimicrobial*

- Resistance & Infection Control. 2020 Sept 22;9(1).
doi:10.1186/s13756-020-00819-1
7. World Health Organization. Manual for early implementation [manual]. Geneva: World Health Organization; 2015. p. 6.
 8. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Pellegrino M, Giuzio F, Marra M, et al. Antibiotic-resistant ESKAPE pathogens and COVID-19: The pandemic beyond the pandemic. *Viruses*. 2023 Aug 30;15(9):1843. doi:10.3390/v15091843
 9. O'Toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Dec;27(12):1772–6. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.001
 10. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Seaton RA, Kurdi A. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2022 Aug 1;17(8). doi:10.1371/journal.pone.0272375
 11. Magiorakos AP et al., 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18: 268–281.
 12. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List [Report]. Geneva: World Health Organization; 2024. p. 12-13.
 13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with covid-19: A retrospective cohort study. *Clinical*

Microbiology and Infection. 2021 Jan;27(1):83–8.
doi:10.1016/j.cmi.2020.07.041

14. 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 Infectious Diseases. 2020 Sept 1;20(1). doi:10.1186/s12879-020-05374-z
15. Bazaid AS, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, Aldarhami A, Gattan H, et al. Bacterial coinfection and antibiotic resistance profiles among hospitalised COVID-19 patients. Microorganisms. 2022 Feb 23;10(3):495. doi:10.3390/microorganisms10030495
16. John Hopkins University & Medicine. Coronavirus Report Center. Baltimore: John Hopkins University & Medicine: 2023.
17. Ministerio de Salud de Perú. Situación Epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, en el Perú. [Informe]. Lima: Ministerio de Salud; 2021. p. 18-21.
18. 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. 2020 Jun 29; doi:10.1590/scielopreprints.858
19. Rodríguez-Zúñiga MJ, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de Riesgo Asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARSCoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. Acta Médica Peruana. 2020 Dec 29;37(4). doi:10.35663/amp.2020.374.1676

20. Vences MA, Pareja Ramos JJ, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte Prospectiva en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Lima, Perú. 2020 Sept 24; doi:10.1590/scielopreprints.1241
21. Scott H, Zahra A, Fernandes R, Fries BC, Thode HC, Singer AJ. Bacterial infections and death among patients with covid-19 versus non COVID-19 patients with pneumonia. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022 Jan;51:1–5. doi:10.1016/j.ajem.2021.09.040
22. Ceccarelli M. Bacterial and fungal co-infections and superinfections in a cohort of COVID-19 patients: Real-life data from an Italian third level hospital. *Infectious Disease Reports*. 2022;14(3):372–82. doi:10.3390/idr14030041
23. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with covid-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Oct;26(10):1395–9. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.025
24. Gago J, Filardo TD, Conderino S, Magaziner SJ, Dubrovskaya Y, Inghima K, et al. Pathogen species is associated with mortality in nosocomial bloodstream infection in patients with COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022 Apr 5;9(6). doi:10.1093/ofid/ofac083

25. Che Yusof R, Norhayati MN, Mohd Azman Y. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2023 Apr 26;11. doi:10.7717/peerj.15265
26. Rangel K, Chagas TP, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* infections in times of COVID-19 pandemic. *Pathogens*. 2021 Aug 10;10(8):1006. doi:10.3390/pathogens10081006
27. Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical Reviews in Microbiology*. 2014 Aug 27;1–17. doi:10.3109/1040841x.2014.940494
28. 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. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021 Jan 3;40(3):495–502. doi:10.1007/s10096-020-04142-w
29. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in Intensive Care Unit. *Infection*. 2021 Jun 27;50(1):83–92. doi:10.1007/s15010-021-01643-4
30. Attal R, Deotale V. Bacterial co-infections and secondary infections and their antimicrobial resistance in Covid-19 patients during the second pandemic wave. *GMS Hyg Infect Control*. 2024 Mar 5;19:Doc10. doi: 10.3205/dgkh000465. PMID: 38655119; PMCID: PMC11035911.

31. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with covid-19: An observational cohort study from England. *Journal of Medical Microbiology*. 2021 Apr 16;70(4). doi:10.1099/jmm.0.001350
32. Pourajam S, Kalantari E, Talebzadeh H, Mellali H, Sami R, Soltaninejad F, et al. Secondary bacterial infection and clinical characteristics in patients with COVID-19 admitted to two intensive care units of an academic hospital in Iran during the first wave of the pandemic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 Feb 23;12. doi:10.3389/fcimb.2022.784130
33. Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, Goodman KE, Pineles L, Magder LS, et al. Antibiotic use and bacterial infection among inpatients in the first wave of covid-19: A retrospective cohort study of 64,691 patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021 Oct 18;65(11). doi:10.1128/aac.01341-21
34. Debaco IS, Kluck HM, Marx R, Rosa PR, Teixeira C. Bacterial coinfections in COVID-19-hospitalized patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024;70(2). doi:10.1590/1806-9282.2023469

IX. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en HCH durante los periodos: “Primera Ola” (Junio a Agosto 2020) y “Segunda Ola” (Enero a Marzo 2021)

	TOTAL (N=2273)	Primera Ola (N=1650)	Segunda Ola (N=623)
EDAD			
Mediana [IQR]	57 [45; 67]	57 [44; 67]	56 [45; 67]
SEXO			
F	887 (39,0%)	643 (39,0%)	244 (39,2%)
M	1384 (60,9%)	1005 (60,9%)	379 (60,8%)
Missing	2 (0,1%)	2 (0,1%)	-
TIPO DE PRUEBA			
Prueba rápida *	1910 (84,0%)	1614 (97,8%)	296 (47,5%)
Prueba molecular	363 (16,0%)	36 (2,2%)	327 (52,5%)
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO COVID-19 **			
> 1 semana antes	114 (5%)	38 (2,3%)	76 (12,2%)
Dentro de última semana	602 (26,5%)	322 (19,5%)	280 (44,9%)
Al ingreso o <2 días de hospitalización	1557 (68,%)	1290 (78,2%)	267 (42,9%)
DESENLACE CLÍNICO A LOS 30 DÍAS			
Vivo	1422 (62,6%)	1049 (63,6%)	373 (59,9%)
Fallecido	851 (37,4%)	601 (36,4%)	250 (40,1%)
CON CULTIVO REGISTRADO	136 (6,0%)	65 (3,9%)	71 (11,4%)
CON CULTIVO POSITIVO	113 (5,0%)	58 (3,5%)	55 (8,8%)

* Serológica o antigénica

** Se considera el tiempo de prueba respecto al día del ingreso del paciente

Tabla 2. Distribución de especie de aislamiento según fuente de cultivo de pacientes con cultivo positivo de posible origen intrahospitalario.

	Hemocultivo (N=27)	Secreciones (N=68)	Urocultivo (N=9)	TOTAL (N=104)
<i>Acinetobacter spp.</i>	8 (29,6%)	48 (70,6%)	1 (11,1%)	57 (54,8%)
SENSIBLE	1 (12,5%)	-	-	1 (1,8%)
MDR	7 (87,5%)	48 (100%)	1 (100%)	56 (98,2%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	1 (3,7%)	10 (14,7%)	-	11 (10,6%)
SENSIBLE	1 (100%)	4 (40%)	-	5 (45,5%)
MDR	-	6 (60%)	-	6 (54,5%)
<i>Escherichia coli</i>	-	1 (1,5%)	3 (33,3%)	4 (3,8%)
SENSIBLE	-	1 (100%)	-	1 (25%)
BLEE	-	-	2 (66,7%)	2 (50%)
MDR	-	-	1 (33,3%)	1 (25%)
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (14,8%)	5 (7,4%)	1 (0,1%)	10 (9,6%)
SENSIBLE	-	3 (60%)	-	3 (30%)
BLEE	2 (50%)	-	1 (100%)	3 (30%)
MDR	2 (50%)	2 (40%)	-	4 (40%)
Otras Gram-negativas	3 (11,1%)	-	-	3 (2,9%)
SENSIBLE	1 (33,3%)	-	-	1 (33,3%)
MDR	2 (66,7%)	-	-	2 (66,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (7,4%)	2 (2,9%)	-	4 (3,8%)
SENSIBLE	-	2 (100%)	-	2 (50%)
MDR	2 (100%)	-	-	2 (50%)
Otras Gram-positivas	9 (33,3%)	2 (2,9%)	-	11 (10,6%)
<i>Candida albicans</i>	-	-	4 (44,4%)	4 (3,8%)

Tabla 3. Distribución de especie de aislamientos de posible origen intrahospitalario según servicio de hospitalización.

	UCI (N=77)	NO UCI (N=27)	TOTAL (N=104)
<i>Acinetobacter spp.</i>	50 (64,9%)	7 (25,9%)	57 (54,8%)
SENSIBLE	1 (2%)	-	1 (1,8%)
MDR	49 (98%)	7 (100%)	56 (98,2%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	8 (10,4%)	3 (11,1%)	11 (10,6%)
SENSIBLE	5 (62,5%)	-	5 (45,5%)
MDR	3 (37,5%)	3 (100%)	6 (54,5%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,3%)	3 (11,1%)	4 (3,8%)
SENSIBLE	-	1 (33,3%)	1 (25%)
BLEE	-	2 (66,7%)	2 (50%)
MDR	1 (100%)	-	1 (25%)
<i>Klebsiella spp.</i>	8 (10,4%)	2 (7,4%)	10 (9,6%)
SENSIBLE	3 (37,5%)	-	3 (30%)
BLEE	1 (12,5%)	2 (100%)	3 (30%)
MDR	4 (50%)	-	4 (40%)
Otras Gram-negativas	1 (1,3%)	2 (7,4%)	3 (2,9%)
SENSIBLE	-	1 (50%)	1 (33,3%)
MDR	3 (37,5%)	3 (100%)	6 (54,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2,6%)	2 (7,4%)	4 (3,8%)
SENSIBLE	2 (100%)	-	2 (50%)
MDR	-	2 (100%)	2 (50%)
Otras Gram-positivas	4 (5,2%)	7 (25,9%)	11 (10,6%)
<i>Candida albicans</i>	3 (3,9%)	1 (3,7%)	4 (3,8%)

Tabla 4. Asociación entre aislamiento de bacterias intrahospitalarias MDR y mortalidad intrahospitalaria por toda causa.

	Alta	Fallecido	Total	Riesgo Relativo	IC 95%	p
Con aislamiento						
(N = 89)	61 (68,5%)	28 (31,5%)	89 (100%)			
MDR	41 (65,1%)	22 (34,9%)	63 (70,8%)			
No MDR	20 (76,9%)	6 (23,1%)	26 (29,2%)	1,51	0,69 - 3,30	0,274
Población total						
(N = 1953)	1264 (64,7%)	689 (35,3%)	1953 (100%)			
MDR	41 (65,1%)	22 (34,9%)	63 (3,2%)			
No MDR	1223 (64,7%)	667 (35,3%)	1890 (96,8%)	0,99	0,70 - 1,39	0,952

Tabla 5. Asociación entre aislamiento de bacterias intrahospitalarias MDR y la mortalidad intrahospitalaria por toda causa, según lugar de hospitalización (UCI/no UCI) y aislamiento en hemocultivo y no hemocultivo.

	Alta (N= 61)	Fallecido (N = 28)	Total (N = 89)	Riesgo Relativo	IC 95%	p
UCI	46 (71,9%)	18 (28,1%)	64 (71,9%)			
MDR	35 (68,6%)	16 (31,4%)	51 (79,7%)	2,04	0,54 - 7,77	0,424
No MDR	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (20,3%)			
No UCI	15 (60,0%)	10 (40,0%)	25 (28,1%)			
MDR	6 (50,0%)	6 (50,0%)	12 (48,0%)	1,62	0,60 - 4,38	0,567
No MDR	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13 (52,0%)			
Hemocultivo	16 (64,0%)	9 (36,0%)	25 (28,1%)			
MDR	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (48,0%)	1,35	0,47 - 3,89	0,881
No MDR	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13 (52,0%)			
No Hemocultivo	45 (70,3%)	19 (29,7%)	64 (71,9%)			
MDR	31 (64,4%)	17 (35,4%)	48 (75,0%)	2,83	0,73 - 10,95	0,155
No MDR	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (25,0%)			

Figura 1. Esquema de población de estudio con grupos expuestos y no expuestos.

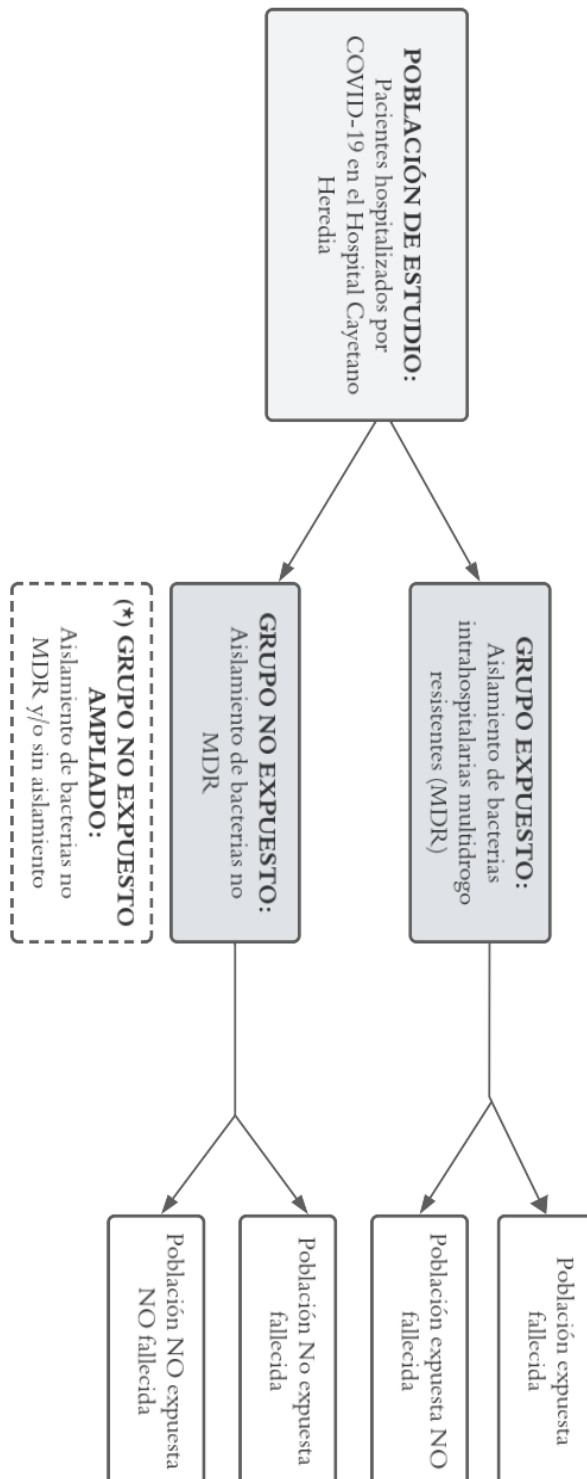


Figura 2. Flujograma de inclusión de pacientes a partir de base epidemiológica y microbiológica del HCH.

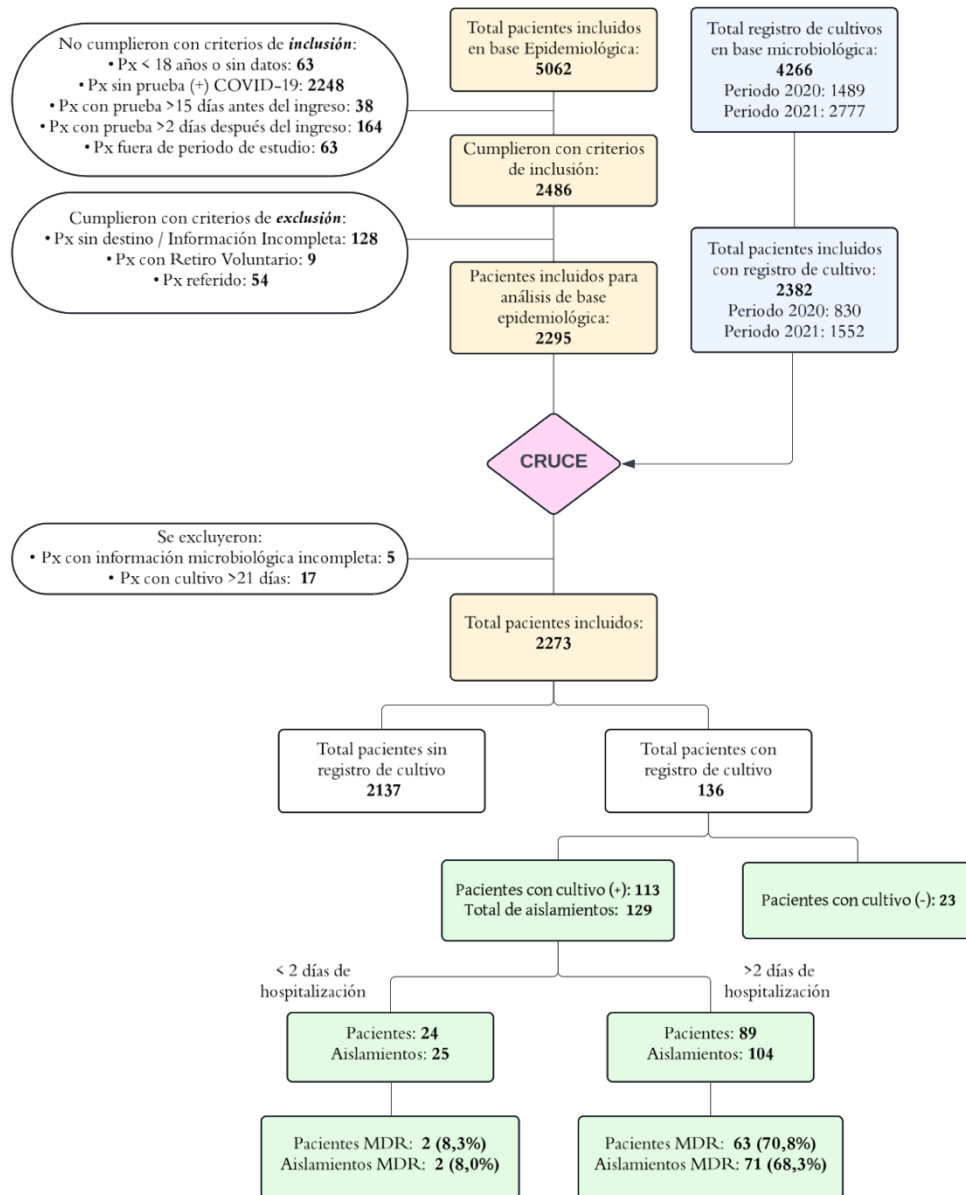


Figura 3. Distribución de especies en aislamientos recuperados de pacientes hospitalizados por COVID-19 con cultivo positivo, según posible origen de aislamientos: 1) De posible origen comunitario, 2) De posible origen intrahospitalario.

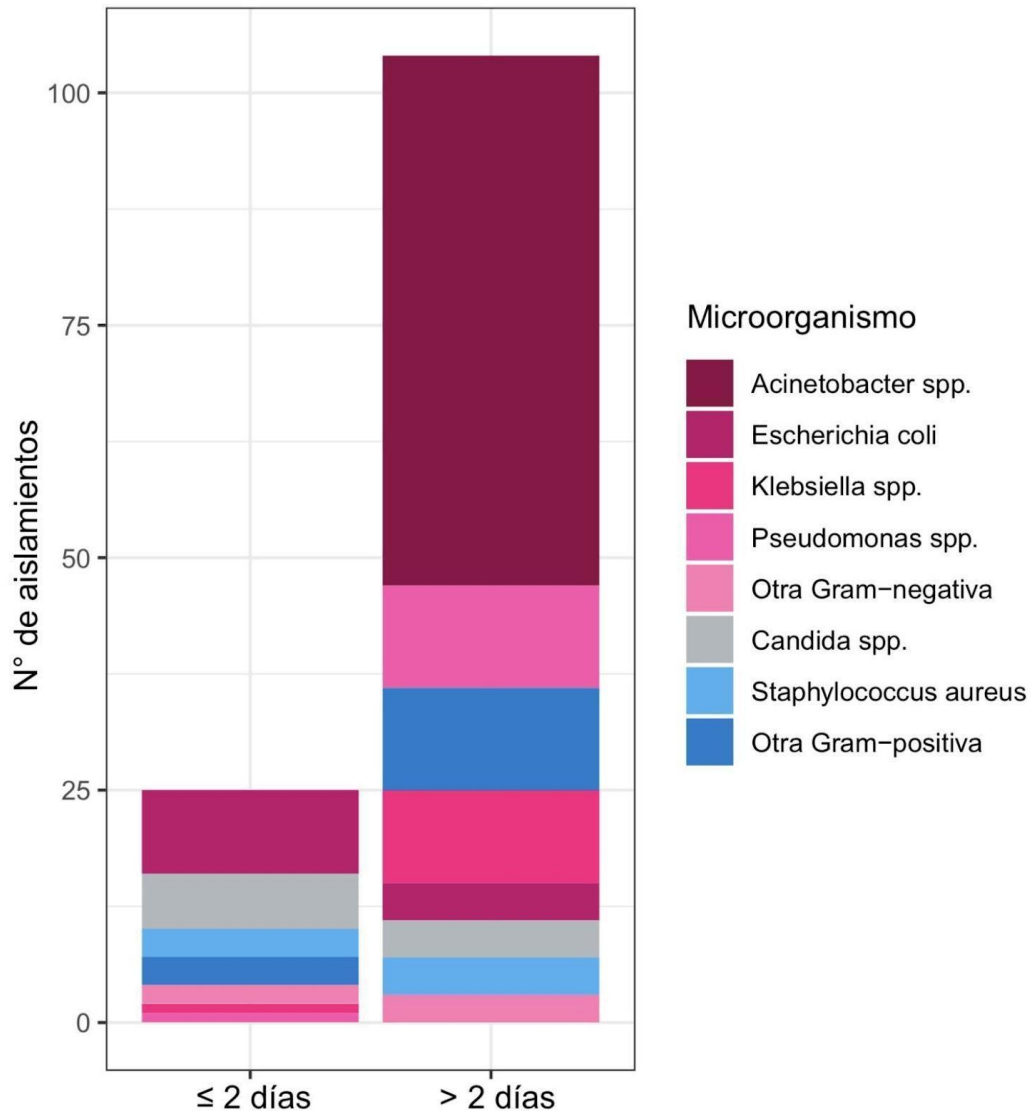
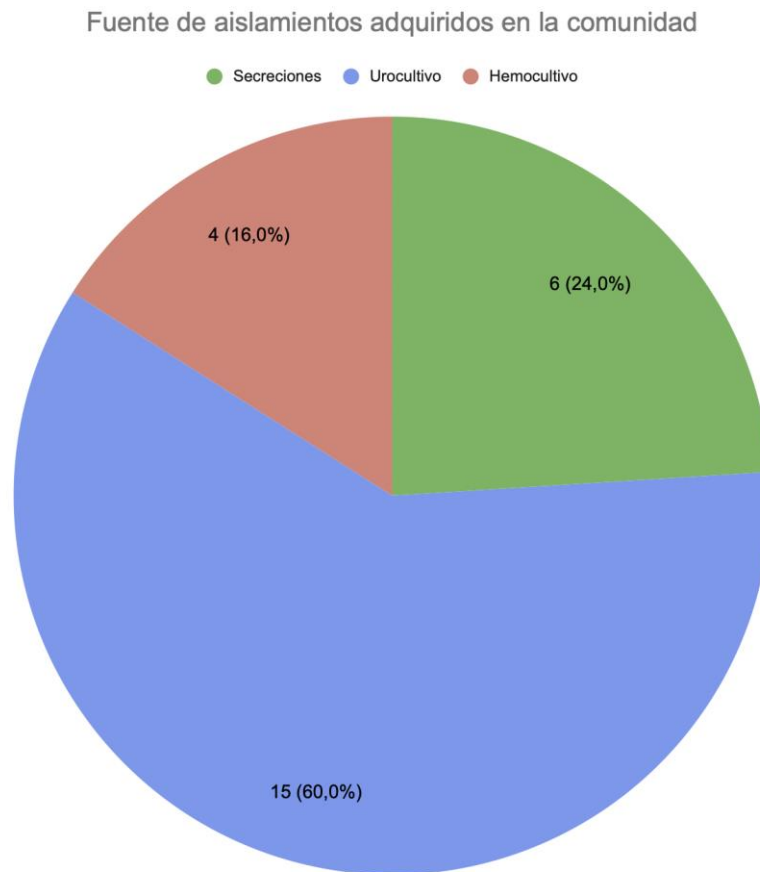


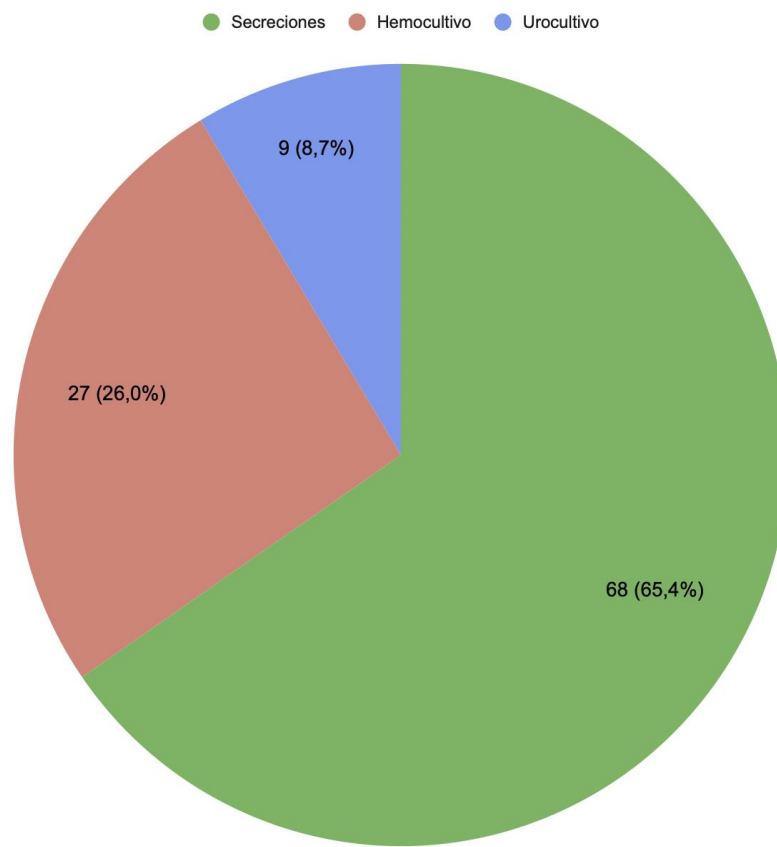
Figura 4. (a) Fuente de aislamientos de posible origen comunitario y **(b)** Fuente de aislamientos de posible origen intrahospitalario

a)



b)

Fuente de aislamientos intrahospitalarios



ANEXOS

Anexo 1. Cálculo de tamaño muestral con calculadora OpenEpi utilizando la fórmula de Fleiss

Nivel de significancia de dos lados (1-alpha)	95
Potencia (1-beta, % de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuestos/No Expuestos	1/3
Porcentaje de No Expuestos positivos	40
Porcentaje de Expuestos positivos	52
Odds Ratio	1.6
Razón de riesgo/prevalencia	1.3
Diferencia riesgo/prevalencia	12
Tamaño de la muestra - Expuestos	177
Tamaño de la muestra - No Expuestos	529
Total	706

Anexo 2. Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Forma de Registro
<i>Sexo</i>	Sexo biológico del individuo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
<i>Edad</i>	Edad en años	Cuantitativa	Discreta	Números enteros a partir de 18
<i>Ola de COVID-19</i>	Periodo en el que el paciente fue ingresado para hospitalización	Cualitativa dicotómica	Nominal	Primera Ola: Del 01 Junio al 31 Agosto 2020 Segunda Ola: Del 01 Enero al 31 Marzo 2021
<i>Prueba Rápida</i>	Resultado de Prueba Rápida realizada al paciente	Cualitativo dicotómico	Nominal	Positivo Negativo
<i>Prueba PCR</i>	Resultado de Prueba PCR realizada al paciente	Cualitativo dicotómico	Nominal	Positivo Negativo
<i>Resultado de Cultivo</i>	Resultado de Cultivo realizado al paciente	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo
<i>Patógenos aislados</i>	Nombre de los patógenos aisladas en cada pacientes	Cualitativa politómica	Nominal	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina Enterobacterias resistentes a carbapenems: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella</i> spp. resistente a carbapenems

				<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> resistente a carbapenems <i>Pseudomonas</i> spp. resistente a carbapenems <i>Acinetobacter</i> spp. resistente a carbapenems
<i>Aislamiento de MDR</i>	Cepas de bacterias MDR (bacterias resistentes a carbapenems o a meticilina) aisladas en pacientes hospitalizados por COVID-19 hasta los 21 días de hospitalización	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí No
<i>Fuente de Cultivo</i>	Fuente de donde fue tomada la muestra para el cultivo	Cualitativa	Nominal	Hemocultivo Urocultivo Secreciones Líquidos
<i>Desenlace Clínico</i>	Desenlace clínico del individuo intrahospitalaria a los 30 días de hospitalización	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Fallecido Alta Transferencia Retiro voluntario
<i>Posible Origen de Aislamientos</i>	Posible origen del aislamiento de acuerdo al tiempo concurrido de toma de muestras respecto al día del ingreso	Cualitativa Politómica	Nominal	Posible origen comunitario: < o = 2 días Posible origen Intrahospitalario: > 2 días

<i>Ingreso a UCI</i>	Admisión a UCI que coincida con toma de Cultivo	Cualitativa dicotómico	Nominal	Sí No
---------------------------------	---	---------------------------	---------	----------

Anexo 3. Cálculo post Hoc de potencia para población de análisis de asociación entre aislamientos MDR y mortalidad intrahospitalaria

Potencia para estudios de cohortes

	Información de entrada
Intervalo de confianza de dos lados(%)	95
Cantidad de expuestos	63
Riesgo de enfermedad entre expuestos (%)	34.9
Cantidad de no expuestos	26
Riesgo de enfermedad entre no expuestos (%)	23.1
Razón de riesgo detectado	1.5

Potencia basada en:

Aproximación normal	19.06%
Aproximación normal con corrección de continuidad	12.12%

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoPowerCohort
Imprimir desde el navegador con ctrl-P
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Potencia para estudios de cohortes

	Información de entrada
Intervalo de confianza de dos lados(%)	95
Cantidad de expuestos	63
Riesgo de enfermedad entre expuestos (%)	35.1
Cantidad de no expuestos	1890
Riesgo de enfermedad entre no expuestos (%)	34.9
Razón de riesgo detectado	1

Potencia basada en:

Aproximación normal	1.414%
Aproximación normal con corrección de continuidad	1.991%

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoPowerCohort
Imprimir desde el navegador con ctrl-P
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

Anexo 4. Listado de estudios reportados sobre Incidencia de infecciones secundarias en pacientes hospitalizados por COVID-19.

	García Vidal et al.	Ceccarelli et al.	Sarmiento et al.	Scott et al.	Li et al.
País	España	Italia	Brazil	USA	China
Año	Febrero 20 - Abril 20	Octubre 20 - Febrero 21	Abril 20 - Agosto 20	Febrero 20 - Mayo 20	Enero 20 - Marzo 20
Estudio	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte
Población	989	589	672	1398	1495
Población incluye pacientes UCI	Sí	No	Sí	No	No específica
Diagnóstico	PCR y/o clínica	PCR	Antigénica, molecular y PCR	PCR	No específica
Incidencia estimada por 1000 admisiones	72.8	125.6	221.7	82.9	68.2