



# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

### AUTORA

Pantoja Bustillos, Sandra Marina

(ORCID:0009-0006-0673-4971)

### ASESORA

Fabián Ortiz de Mateo, Sheila Gisela

(ORCID: 0009-0004-6769-4518)

Lima, Perú

2024

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de la autora**

Pantoja Bustillos, Sandra Marina

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 72630022

### **Datos de la asesora**

Fabián Ortiz de Mateo, Sheila Gisela

Tipo de documento de identidad de la ASESORA: DNI

Número de documento de identidad de la ASESORA: 40747830

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Chunga Chunga, Ausberto

DNI: 08491003

Orcid: 0000-0003-1259-3299

SECRETARIO: Cruzado Villanueva, Magda Yuliana

DNI: 00514914

Orcid: 0000-0003-1964-460X

VOCAL: Barbieri Grieve, Rosanna Mirella

DNI: 07210839

Orcid: 0000-0002-8358-6654

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912829

## ANEXO N°1

### DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, SANDRA MARINA PANTOJA BUSTILLOS, con código de estudiante N° 202113157, con DNI N° 72630022, con domicilio en CALLE HONOLULU 174, distrito LA MOLINA, provincia y departamento de LIMA, en mi condición de Médico(a) Cirujano(a) de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: "Factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente FABIÁN ORTIZ DE MATEO, SHEILA GISELA, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 12% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 12 de agosto de 2024



Firma

SANDRA MARINA PANTOJA BUSTILLOS

DNI 72630022

# Factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="https://repositorio.continental.edu.pe">repositorio.continental.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="https://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="https://livrosdeamor.com.br">livrosdeamor.com.br</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="https://repositorio.unp.edu.pe">repositorio.unp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="https://doku.pub">doku.pub</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="https://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="https://repositorio.unsaac.edu.pe">repositorio.unsaac.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%

9	<a href="http://www.healthgap.omhrc.gov">www.healthgap.omhrc.gov</a> Fuente de Internet	<1 %
10	Submitted to Universidad Gerardo Barrios de El Salvador Trabajo del estudiante	<1 %
11	<a href="http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080">dgsa.uaeh.edu.mx:8080</a> Fuente de Internet	<1 %
12	"O cuidado em saúde baseado em evidências - Volume 3", Editora Científica Digital, 2023 Publicación	<1 %
13	Submitted to Pontificia Universidad Católica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	<1 %
14	<a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	<1 %
15	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	<1 %
16	<a href="http://elmedicointeractivo.com">elmedicointeractivo.com</a> Fuente de Internet	<1 %
17	<a href="http://repositorio.upeu.edu.pe">repositorio.upeu.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

## Índice

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	1
1.2 Formulación del problema .....	3
1.3 Objetivos.....	3
1.4 Justificación .....	4
1.5 Limitaciones.....	6
1.6 Viabilidad .....	7
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....	8
2.1 Antecedentes de investigación.....	8
2.2 Bases teóricas .....	13
2.3 Definición de términos .....	28
2.4 Formulación de la Hipotesis .....	30
CAPITULO III: METODOLOGÍA .....	32
3.1 Tipo y diseño del estudio.....	32
3.2 Diseño muestral.....	32
3.3 Identificación y operacionalización de variables.....	33
3.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos .....	34
3.5 Procesamiento y análisis de los datos .....	34
3.7 Aspectos Éticos .....	35
CAPITULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	37
4.1 Presupuesto.....	37
4.2 Cronograma.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
ANEXOS: .....	51
Anexo 01 Matriz de consistencia .....	51
Anexo 02 Operacionalización de variables .....	53
Anexo 03 Instrumento de recolección de datos .....	54

## **CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

El COVID-19, un virus de la familia de los coronavirus, desató una pandemia global desde su origen en Wuhan, China. La declaración de pandemia por la OMS en marzo de 2020 resaltó su rápida propagación y gravedad, haciendo evidente la necesidad urgente de medidas preventivas y cooperación internacional. Esta crisis puso al descubierto la fragilidad de los sistemas de salud, incapaces de hacer frente a la demanda inusual, lo que impactó profundamente en otros servicios médicos (1-3).

Durante la segunda ola de la pandemia en Perú en 2021, se registró un notable aumento en casos y muertes, destacando la rapidez con que el virus se propagó y la presión que ejerció sobre los hospitales y las unidades de cuidados intensivos (UCI). La aparición de nuevas variantes, más contagiosas y letales, resaltó la vulnerabilidad del sistema de salud y la necesidad de recursos adicionales. A pesar de los desafíos en la distribución de vacunas, la continuidad de la campaña de vacunación fue crucial para contener la enfermedad. Se implementaron medidas como cuarentenas y restricciones de movilidad, cuya eficacia y efectos socioeconómicos requerían una evaluación constante (4-10).

Según diversos estudios recientes (10-13), varios factores de riesgo aumentaron la probabilidad de complicaciones en pacientes con COVID-19. Entre ellos se encuentran la edad avanzada y enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes y obesidad, así como la inmunosupresión debido a enfermedades subyacentes o tratamientos

inmunosupresores. Además, la obesidad y el tabaquismo contribuyeron de manera independiente al mayor riesgo. Las desigualdades socioeconómicas, manifestadas en el acceso limitado a la atención médica y condiciones de vida deficientes, exacerbaban estas vulnerabilidades. La interacción entre estos factores podía aumentar la susceptibilidad a complicaciones graves (14). La hospitalización prolongada y el uso de ventilación mecánica también incrementaban el riesgo de infecciones nosocomiales, al igual que el uso inapropiado de antibióticos y procedimientos invasivos (15). Estos elementos, junto con la disminución de la función inmunológica y las infecciones nosocomiales, destacaron la complejidad del problema (16). Además, el uso indebido de antibióticos agravaba la resistencia bacteriana, lo que complicaba aún más el manejo clínico de los pacientes con COVID-19 (17).

El análisis de la relación entre la resistencia a antibióticos y los factores de riesgo en pacientes con COVID-19 revela una complicación en constante cambio. La diabetes mellitus destaca como un riesgo importante, asociado con una mayor vulnerabilidad a infecciones bacterianas secundarias, exacerbadas por disfunción inmunitaria y resistencia a antibióticos (10). Aunque la hipertensión no está directamente relacionada con la resistencia a antibióticos, puede influir en la respuesta inmunitaria (18). La obesidad se asocia con una mayor prevalencia de infecciones bacterianas y una respuesta inmunitaria alterada, aunque se requiere más investigación para comprender su relación con la resistencia a antibióticos (19). La enfermedad renal crónica también se identifica como un riesgo importante al afectar la eliminación de antibióticos y la eficacia del tratamiento (20). La exploración de los efectos de medicamentos, como antihipertensivos, amplía la comprensión de la susceptibilidad a infecciones



bacterianas en pacientes con COVID-19 (21-22). El aumento de la resistencia a antibióticos en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de pacientes con COVID-19 también es motivo de preocupación (23-25). Se observa un incremento en su prevalencia en entornos clínicos, posiblemente vinculado con la exposición previa a antibióticos y factores de riesgo como la estancia en unidades de cuidados intensivos (26-27). La presencia de BLEE complica el manejo clínico al restringir las opciones de tratamiento y aumentar el riesgo de infecciones secundarias (28-29).

En el marco de la pandemia global por COVID-19, la situación específica vivida en Perú durante la segunda ola de contagios presenta desafíos únicos y críticos en la atención de pacientes en hospitales de emergencias. La identificación y comprensión de los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos se convierte en un componente esencial para abordar la complejidad de la situación. El presente estudio se enfoca en la conexión entre estos factores de riesgo y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos, un fenómeno que requiere una atención particular en el entorno hospitalario.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021?

## **1.3 Objetivos**

**Objetivo General:**

- Determinar los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021

### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en pacientes COVID-19 positivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.
2. Analizar las características sociodemográficas de los pacientes COVID-19 positivos y su asociación con la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.
3. Determinar la relación entre las comorbilidades presentes en los pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.

### **1.4 Justificación**

La justificación de este proyecto de investigación se fundamenta en la necesidad de comprender y abordar los desafíos específicos que enfrentaron los pacientes con COVID-19 en el contexto de la segunda ola de contagios en Perú durante el año 2021. La pandemia de COVID-19 ha representado una crisis sin precedentes a nivel global, impactando de manera significativa en la salud pública, los sistemas de atención médica y la calidad de vida de las personas.

En el caso particular de Perú, la segunda ola de la pandemia en 2021 fue caracterizada por un aumento exponencial de casos y muertes, ejerciendo una gran presión sobre los hospitales y las unidades de cuidados intensivos. Este incremento en la demanda de atención médica ha resaltado la necesidad de comprender y abordar los factores de riesgo asociados a complicaciones en pacientes con COVID-19, con el fin de mejorar la calidad de la atención y reducir la morbimortalidad.

La presencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos de pacientes con COVID-19 es una situación alarmante que puede complicar el manejo clínico de la enfermedad. Estas bacterias son conocidas por su resistencia a múltiples antibióticos, lo que limita las opciones de tratamiento y aumenta el riesgo de infecciones secundarias y mortalidad.

El estudio propuesto se enfoca en identificar los factores de riesgo específicos que pudieron haber contribuido a la prevalencia de estas bacterias en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante la segunda ola de contagios en Perú. Al comprender mejor estos factores de riesgo, se podrán implementar medidas preventivas y terapéuticas dirigidas a mitigar su impacto en la salud de los pacientes y mejorar los resultados clínicos.

Además, este estudio contribuirá al conocimiento científico sobre la interacción entre el COVID-19 y las infecciones bacterianas asociadas, así como a la posible identificación de estrategias para optimizar el manejo clínico de los pacientes con COVID-19 en entornos hospitalarios.

Finalmente, gracias a este estudio también se podrá comparar el porcentaje de Enterobacterias BLEE entre pacientes COVID-19 positivos y pacientes no

COVID-19 que se obtendrá del Mapa Microbiológico del Hospital de Emergencias Ate Vitarte de los primeros meses del año 2024.

### **1.5 Limitaciones**

Las limitaciones del estudio se derivan de varios factores que afectan su alcance y generalización. En primer lugar, el estudio está sujeto a las regulaciones y disposiciones establecidas por el comité de investigación y ética del Hospital de Emergencias Ate Vitarte, lo que puede influir en los procedimientos de recolección y análisis de datos. Además, la disponibilidad de Historias Clínicas puede ser limitada, lo que podría afectar la cantidad y calidad de la información disponible para el estudio.

Otra limitación importante es el tamaño de la muestra a ser recolectada, que puede estar restringido por factores logísticos y operativos. Esta limitación podría afectar la capacidad del estudio para detectar relaciones significativas entre los factores de riesgo y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes con COVID-19.

Además, es importante tener en cuenta que el estudio no abordará ciertos aspectos específicos, como la anamnesis incompleta en las historias clínicas de ingreso, el olvido de antecedentes patológicos por parte de los pacientes y las deficiencias en la pre analítica de los hemocultivos. Estos factores podrían tener un impacto en los resultados del estudio, pero no serán considerados debido a las limitaciones de tiempo, recursos y alcance del proyecto.

## **1.6 Viabilidad**

La viabilidad de este estudio se sustenta en ciertos aspectos de importancia. En primer lugar, se aprovechará el historial de pacientes disponible en el sistema de Laboratorio Clínico, específicamente en el área de Microbiología, así como en el sistema de Historia Clínica de los pacientes ingresados durante el período de estudio establecido. Para asegurar la integridad y el cumplimiento ético de la investigación, se enviará al comité de ética y docencia un documento detallando los objetivos, metodología y procedimientos del estudio. Este comité será responsable de otorgar la autorización necesaria para la recolección de datos, asegurando así el respeto a los derechos y la privacidad de los pacientes involucrados.

Además, se cuenta con el respaldo y apoyo del personal asistencial y administrativo del hospital. La colaboración activa de estos profesionales es esencial para facilitar la recolección de datos y garantizar el acceso a los recursos indispensables para el estudio. Asimismo, se han asignado los recursos económicos requeridos para cubrir los gastos relacionados con el proyecto, asegurando su viabilidad financiera y operativa.

## **CAPITULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes de investigación**

#### **2.1.1. Antecedentes nacionales:**

Quintana (2023) llevó a cabo un estudio en el IREN Centro, ubicado en la región de Junín, durante el período de enero a julio de 2021. El estudio se enfocó en la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un hospital de emergencias público. Los resultados revelaron que el 31% de las enterobacterias analizadas mostraron ser BLEE, siendo *Escherichia coli* la más predominante (85.5%). Este hallazgo subraya la importancia de una atención médica meticulosa, especialmente en pacientes con neoplasias, quienes pueden presentar sistemas inmunológicos debilitados (30).

Además de *Escherichia coli*, se identificaron otras bacterias productoras de BLEE, como *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp* y *Proteus spp*. La prevalencia más alta de *Escherichia coli* BLEE se observó en todos los grupos de edad, especialmente en pacientes de 56 a 75 años y en el servicio de consulta externa. Tanto hombres como mujeres presentaron esta bacteria, si bien la incidencia fue mayor en mujeres, posiblemente debido a su susceptibilidad a las infecciones urinarias y a la prevalencia de neoplasias ginecológicas en la región.

Los resultados de los urocultivos resaltaron la alta prevalencia de *Escherichia coli* BLEE, subrayando la necesidad de medidas preventivas como la promoción de la higiene y el uso adecuado de antibióticos para enfrentar eficazmente la propagación de cepas resistentes en entornos hospitalarios de emergencia.

Conde (2023) realizó un estudio en el Hospital Regional de Pucallpa en el año 2021, con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados a las infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) afectados por COVID-19. Los resultados indicaron que el sexo masculino, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial aumentaron significativamente el riesgo de estas infecciones (31). No se encontró una relación directa entre el sexo masculino y el uso previo de antibióticos, pero se observó una asociación significativa entre la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, una estancia hospitalaria prolongada y el uso de dispositivos biomédicos con un mayor riesgo de infecciones multirresistentes. La investigación destaca que la presencia de comorbilidades como la hipertensión y la diabetes, así como el uso prolongado de dispositivos biomédicos, son factores críticos que incrementan el riesgo de estas infecciones. Por lo tanto, se requiere la implementación de estrategias de prevención concretas.

El estudio realizado por Castillo (2023) resaltó una alta prevalencia del 26% de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) en pacientes hospitalizados durante la pandemia de COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un Hospital de Tercer Nivel en Lima, lo que enfatiza la gravedad del problema. La población afectada, principalmente hombres con una edad promedio de 56 años, mostró una mayor tendencia a desarrollar IAAS, especialmente aquellos menores de 65 años y con estancias hospitalarias prolongadas (32).

También se identificaron comorbilidades como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y asma como factores de riesgo significativos para el desarrollo de IAAS, mostrando la complejidad clínica de estos pacientes. Todas las IAAS fueron causadas por bacterias Gram negativas, principalmente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, con una alta resistencia a varios antibióticos, incluidos los carbapenémicos. La neumonía asociada a ventilador fue la IAAS más prevalente, seguida por infecciones del tracto urinario y bacteriemias asociadas a catéteres.

Si bien no existen estudios sobre prevalencia de Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes sin diagnóstico de COVID-19 en el Hospital de Emergencias de Ate Vitarte, se realizaron estudios de prevalencia de Enterobacterias BLEE en pacientes no COVID-19 en un Hospital de Huancayo en los años 2021 y 2022, donde la prevalencia fue de un 31% y 36.45% respectivamente del total de muestras, siendo el patógeno más frecuente *Escherichia coli* en ambos estudios (30).

Según el Mapa Microbiológico del Hospital de Emergencias Ate Vitarte, en el año 2024, entre los meses de enero a mayo, se encontró una prevalencia de 38% de Enterobacterias BLEE, esto se podría deber al uso indiscriminado de antibióticos durante la pandemia.

### **2.1.2. Antecedentes Internacionales**

Geng (2023), en un estudio realizado en un Hospital de Tercer Nivel en Ningxia, China, investigó el aumento de infecciones por ESBL-E durante la pandemia de COVID-19 y sus factores de riesgo, estableciendo una asociación con hospitalizaciones prolongadas, enfermedad renal crónica y el uso de antibióticos



y hormonas. Aunque se esperaba que la infección por COVID-19 fuera un factor de riesgo independiente, el estudio no lo confirmó (33). El estudio incluyó a 321 pacientes hospitalizados durante la pandemia, observándose un aumento en la incidencia de ESBL-E. Los factores de riesgo potenciales incluyen la duración de la hospitalización y recuentos elevados de glóbulos blancos.

Dawaher (2023) llevó a cabo un estudio en un hospital de referencia de segundo nivel en Quito, Ecuador, sobre superinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19. El estudio resalta que el 55% de los pacientes desarrollaron estas complicaciones debido a la alta prescripción de antimicrobianos durante la pandemia, lo que exacerbó la resistencia bacteriana (34). Las enterobacterias productoras de BLEE y las resistentes a carbapenémicos, especialmente *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, fueron las más comunes, presentando desafíos terapéuticos. Factores de riesgo como la edad avanzada, infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres intravenosos y el uso de colistina se asociaron con una mayor mortalidad. Este estudio destaca la necesidad de una vigilancia continua y estrategias para optimizar el uso de antimicrobianos en entornos con recursos limitados.

En el estudio de Munyiva (2023), realizado en el Hospital Nacional de Kenia, se investigó la prevalencia y los factores de riesgo asociados con las infecciones por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 en hospitales públicos. Entre los principales hallazgos se observó que una proporción significativa de pacientes presentaba infecciones por estas bacterias, siendo la mayoría causada por productores de BLEE, especialmente *Klebsiella pneumoniae* (35). Además, se identificaron varios genes de resistencia,

principalmente del tipo CTX-M, asociados con las cepas de bacterias gramnegativas productoras de BLEE. También se encontró que los pacientes con comorbilidades, como cáncer, enfermedad renal, diabetes e hipertensión, tenían un mayor riesgo de infección por estas bacterias, y se identificó el género masculino como un factor de riesgo. El estudio tuvo limitaciones, como el muestreo selectivo y la falta de elucidación de las variantes moleculares de los genes de BLEE.

Ochoa (2022) realizó un estudio entre 2019 y 2020 en el Hospital General de Loja, Ecuador, que caracterizó bacterias a partir de hemocultivos, examinando 114 aislamientos. Como resultados se tuvo una alta prevalencia de BLEE, especialmente en *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*, con predominio en mujeres de alrededor de 45 años (36). Asimismo, se puso en evidencia la resistencia a betalactámicos, pero sensibilidad a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos. *Klebsiella* spp. predominó en hospitalización y *E. coli* en emergencia, ambos mostrando BLEE en todos los aislamientos.

En Mahmoudi (2020), el estudio examina la prevalencia de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19 en hospitales de Hamadan, Irán, identificando factores de riesgo y resistencia antibiótica. El 12.5% de los pacientes tenía infecciones bacterianas secundarias, siendo *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* las más comunes (37). La resistencia antibiótica fue notable, especialmente en enterobacterias y cepas de *S. aureus*. Aunque las coinfecciones son relativamente infrecuentes, podrían contribuir a la mortalidad. Las admisiones hospitalarias aumentan el riesgo de infecciones asociadas y la

transmisión de organismos multirresistentes, lo que conlleva un mayor uso de antibióticos.

## **2.2 Bases teóricas**

### **I. Introducción**

#### **A. Contextualización de la Pandemia de COVID-19**

##### *1. Descripción general de la pandemia y su impacto global:*

El brote de COVID-19, surgido en Wuhan, China, en 2019, ha tenido un enorme impacto a nivel mundial. El virus, presumiblemente originado en murciélagos y transmitido a través de un intermediario animal desconocido, se propagó desde un mercado de mariscos en Wuhan. Factores como la movilidad global, la inicial falta de conciencia sobre su gravedad y la transmisión asintomática, junto con los viajes internacionales, aceleraron su rápida expansión. Esta pandemia ha afectado a millones de personas, con una amplia gama de síntomas, desde fiebre hasta la pérdida del gusto y el olfato. Los grupos vulnerables, como las personas con enfermedades subyacentes o de edad avanzada, enfrentan un mayor riesgo, lo que ha resultado en un alto número de hospitalizaciones y muertes a nivel mundial. Además, la pandemia ha generado escasez de recursos médicos, saturación hospitalaria y una recesión económica (38-40).

##### *2. Relevancia sobre la situación de la segunda ola de contagios en Perú:*

El aumento significativo de casos durante la segunda ola de COVID-19 en Perú se atribuyó a varios factores. La relajación de medidas preventivas, como el distanciamiento social y el uso de mascarillas, facilitó la transmisión, especialmente en espacios cerrados. Además, la presencia de variantes más contagiosas del virus contribuyó al incremento de casos. La fatiga pandémica

redujo la adherencia a las recomendaciones de salud pública, mientras que la reapertura de actividades económicas aumentó la interacción social y la movilidad, exacerbando el problema. Estos factores combinados desencadenaron un notable crecimiento de casos, ejerciendo presión sobre los sistemas de salud y resultando en una alta tasa de mortalidad, afectando tanto a adultos mayores como a personas más jóvenes con condiciones médicas subyacentes (41-42, 5-6).

## **B. Enfoque en Factores de Riesgo y Enterobacterias**

### *1. Importancia de comprender los factores de riesgo en pacientes COVID-19:*

Los factores de riesgo en pacientes con COVID-19, como la edad avanzada, enfermedades crónicas, y factores socioeconómicos, aumentan la probabilidad de contraer la enfermedad o de sufrir complicaciones graves. Así, es de importancia comprender estos factores para identificar grupos vulnerables y diseñar estrategias de prevención adecuadas. Además, el debilitamiento del sistema inmunológico por tratamientos médicos o enfermedades autoinmunes, así como el tabaquismo, también incrementan los riesgos. Las disparidades étnicas y raciales pueden afectar la prevalencia y gravedad debido a desigualdades en el acceso a la atención médica (11).

En el contexto de la COVID-19, los factores de riesgo están estrechamente relacionados, y su interacción con los determinantes de la salud es relevante. La edad y las condiciones médicas preexistentes se entrelazan, aumentando el riesgo de complicaciones graves. Las diferencias en la prevalencia de condiciones según el sexo también influyen en este riesgo. La combinación de múltiples factores de riesgo puede intensificar la gravedad de la enfermedad.

Asimismo, los factores socioeconómicos y de estilo de vida afectan tanto la adquisición como la gravedad de la enfermedad (12-13, 43).

## *2. Relevancia de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en entornos hospitalarios:*

Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son bacterias gramnegativas resistentes a múltiples antibióticos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación, lo que representa un desafío significativo en entornos hospitalarios al limitar las opciones de tratamiento y aumentar la morbimortalidad asociada. Los mecanismos de resistencia, como la producción de BLEE, son vitales para el tratamiento antimicrobiano, implicando la adquisición de genes de resistencia, expresión de enzimas BLEE, modificaciones en porinas y sistemas de eflujo. La comprensión de estos procesos es básica para abordar la resistencia bacteriana, siendo necesario desarrollar estrategias antimicrobianas alternativas eficaces (44-45).

Los riesgos de las bacterias BLEE en hospitales varían por factores locales y prácticas de control de infecciones. Estos incluyen estancia prolongada, uso previo de antibióticos, procedimientos invasivos, contacto con pacientes infectados y hacinamiento, afectando la salud y el tratamiento. Para mitigar su propagación, se necesitan medidas como detección precoz, aislamiento, higiene de manos y optimización de antibióticos, adaptadas a cada hospital. La prevalencia de BLEE varía según la ubicación y las medidas tomadas. De este modo, los riesgos deben abordarse de manera específica y efectiva en cada entorno hospitalario (46-48).

## **II. Resistencia Antimicrobiana y COVID-19**

## **A. Resistencia Antimicrobiana (RAM)**

### *1. Definición y tipos de resistencia antimicrobiana:*

La resistencia antimicrobiana se denomina a la capacidad de los microorganismos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, para resistir los efectos de los medicamentos antimicrobianos, incluyendo antibióticos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios. Esta capacidad puede manifestarse de diversas formas, desde la resistencia a antibióticos específicos hasta la resistencia a múltiples clases de antimicrobianos. Los mecanismos subyacentes son complejos e involucran procesos como mutaciones genéticas, transferencia de genes de resistencia entre microorganismos, acción de enzimas inactivadoras, alteración del sitio de acción de los fármacos y sistemas de expulsión de fármacos que reducen la concentración intracelular del antimicrobiano, complicando su tratamiento. La selección natural impulsa la proliferación de cepas resistentes, situación agravada por el uso inadecuado de antimicrobianos. Además, la presión ambiental y el uso agrícola de antimicrobianos contribuyen significativamente al problema, aumentando los riesgos de resistencia (49-51).

Esta resistencia puede surgir por diferentes razones, como el uso excesivo o inapropiado de antibióticos, así como la capacidad de los microorganismos para desarrollar mecanismos de resistencia con el tiempo. Los antivirales también enfrentan desafíos similares, con virus que pueden volverse resistentes a los medicamentos disponibles. Asimismo, los hongos y parásitos pueden adquirir resistencia a los antifúngicos y antiparasitarios, respectivamente, complicando aún más el tratamiento de las enfermedades causadas por estos agentes (52.53).

La resistencia a los antibióticos se divide en tres tipos:

- a) resistencia adquirida que surge de mutaciones o transferencia de genes, permitiendo el desarrollo de cepas resistentes;
- b) resistencia transmitida que se propaga de persona a persona, requiriendo medidas urgentes para evitar su impacto en la salud pública; y
- c) resistencia intrínseca que implica patógenos naturalmente no afectados por ciertos antibióticos, limitando las opciones de tratamiento.

En consideración de lo anterior, se requieren estrategias específicas como limitar el uso de antibióticos y utilizar dosis para inhibir el crecimiento de mutantes, controlar la propagación de la resistencia transmitida y explorar alternativas como el desarrollo de vacunas para abordar estos desafíos (54-56).

## *2. Impacto global de la RAM en la salud pública y la atención médica:*

La resistencia antimicrobiana representa una grave amenaza para la salud pública a nivel mundial, al limitar la eficacia de los tratamientos médicos y aumentar la morbimortalidad asociada con las infecciones. Este problema conlleva costos económicos significativos, como tratamientos más prolongados, hospitalizaciones más frecuentes y el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas. Además, dificulta el tratamiento de las infecciones, prolongando las enfermedades y empeorando los pronósticos, lo que resulta en infecciones más severas y persistentes que requieren tratamientos prolongados y hospitalizaciones extensas, lo que a su vez aumenta los costos sanitarios y provoca pérdidas de productividad laboral (49-50, 52, 57).

La resistencia antimicrobiana tiene un impacto significativo en todos los aspectos de la atención médica, desde las complicaciones postoperatorias hasta los

riesgos adicionales para pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia y trasplantes de órganos. Por ejemplo, en cirugía, aumenta el riesgo de infecciones posoperatorias resistentes, lo que dificulta la recuperación y aumenta la morbilidad del paciente. Durante la quimioterapia, dificulta el control de las infecciones, disminuyendo la efectividad del tratamiento y afectando la calidad de vida del paciente. Además, en los trasplantes de órganos, incrementa el riesgo de infecciones oportunistas en receptores inmunosuprimidos, lo que complica la recuperación y aumenta la posibilidad de rechazo del órgano trasplantado (58-59).

## **B. Relación entre COVID-19 y RAM**

### *1. Vínculos entre la infección por COVID-19 y la RAM:*

Durante la pandemia de COVID-19, se ha incrementado notablemente el uso de antibióticos, especialmente en pacientes con complicaciones respiratorias graves, lo que aumenta la presión sobre los microorganismos y promueve el desarrollo de resistencia antimicrobiana (RAM). La supresión inmunológica provocada por la infección por COVID-19 también eleva el riesgo de infecciones bacterianas secundarias, fomentando el uso indiscriminado de antibióticos. Esta sobreutilización de antibióticos durante la pandemia impacta considerablemente en la RAM, manifestándose a través de múltiples mecanismos, tales como: la selección de microorganismos resistentes debido a su uso excesivo o inapropiado, la presión sobre la microbiota que favorece a microorganismos resistentes y el aumento del riesgo de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19, lo que impulsa la resistencia. Además, desvía recursos y atención médica hacia la pandemia, fomentando una prescripción innecesaria de antibióticos. Los hospitales, epicentros de la atención a pacientes graves, se



convierten en focos de resistencia debido al uso frecuente de dispositivos invasivos y a la exposición a múltiples agentes antimicrobianos, facilitando la propagación de la RAM (17, 28, 60, 49).

## *2. Posibles implicaciones para la gestión de infecciones bacterianas concurrentes:*

La coexistencia de COVID-19 y RAM presenta desafíos adicionales en el tratamiento de infecciones bacterianas concurrentes en pacientes infectados. La selección de antibióticos adecuados, el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la aplicación de medidas de control de infecciones son aspectos fundamentales en estos casos. Las implicaciones clínicas y terapéuticas de esta coexistencia son significativas. La presentación simultánea de síntomas por COVID-19 dificulta el diagnóstico, lo que puede retrasar el tratamiento y empeorar el pronóstico, requiriendo terapias más prolongadas y agresivas en comparación con pacientes sin COVID-19. Además, esta situación puede agravar la enfermedad, comprometer la respuesta inmune y aumentar el riesgo de complicaciones, lo que añade complejidad al manejo de las infecciones bacterianas concurrentes. Por lo mismo, se hace necesario detectar y tratar las infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 para abordar diversos aspectos de la enfermedad. La detección tardía o subestimación de estas infecciones puede complicar el pronóstico, resaltándose la importancia de una atención temprana y adecuada. Las complicaciones como neumonía bacteriana secundaria o sepsis aumentan el riesgo, mientras que estas infecciones también pueden debilitar la respuesta inmune, incrementando la posibilidad de una evolución desfavorable de la enfermedad COVID-19. Por lo tanto, se destaca la

necesidad de contar con estrategias terapéuticas personalizadas y bien informadas (29, 61-62).

### **III. Factores de Riesgo en Pacientes COVID-19 Positivos**

#### **A. Factores Demográficos**

##### *1. Influencia de la edad y el sexo en la gravedad de COVID-19*

La edad y el sexo desempeñan roles significativos en la gravedad y el pronóstico de la enfermedad COVID-19, según la evidencia científica disponible. Los estudios han demostrado que los adultos mayores y los hombres tienden a experimentar formas más severas de la enfermedad y una mayor mortalidad. Esta vulnerabilidad en los adultos mayores se atribuye a diversos factores, como la edad avanzada, una función inmune debilitada, la presencia de comorbilidades y una mayor exposición a entornos de riesgo. Como resultado, enfrentan un mayor riesgo de complicaciones graves, como neumonía y fallo multiorgánico (11, 14).

La vulnerabilidad de los adultos mayores al COVID-19 se debe a una compleja interacción de mecanismos biológicos. La inmunosenescencia y una respuesta inmune menos efectiva los dejan menos preparados para combatir la infección. Además, la alta prevalencia de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y diabetes, debilita aún más su capacidad de defensa. La sobreexpresión del receptor ACE2 en tejidos, junto con una respuesta inflamatoria desregulada, contribuye a su mayor susceptibilidad y gravedad ante la enfermedad, lo que los hace más propensos a casos graves y mayor mortalidad frente al COVID-19 (63-64).

Al analizar las disparidades de género en la incidencia y evolución del COVID-19, se observan patrones significativos. Los hombres presentan una mayor incidencia, posiblemente influenciada por diferencias biológicas y comportamentales, como el sistema inmunológico y las tasas de tabaquismo. Por otro lado, las mujeres tienen una menor incidencia, experimentan una menor gravedad y tasas de mortalidad más bajas, aunque las razones detrás de estas diferencias no están completamente claras. Estudios sugieren que las disparidades en la respuesta inmune, los factores hormonales y la prevalencia de comorbilidades pueden desempeñar un papel en estas diferencias (65-66).

En este estudio se tomará como muestra a los pacientes entre 20 a 85 años ya que fue la población que según el área de Epidemiología del Hospital de Emergencias Ate Vitarte acudió más a atenderse a este nosocomio, ya sea por ingreso directo o referencia de otro hospital.

Se ha escogido esta muestra ya que se evaluará si influye la edad y los factores de riesgo en el aumento de la morbimortalidad, el mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y el desarrollar la infección intranosocomial.

## *2. Consideraciones demográficas específicas para la población peruana:*

La epidemiología y los factores de riesgo asociados con la COVID-19 varían según las características demográficas y socioculturales de la población. En el contexto peruano, el análisis del impacto demográfico destaca la influencia de la distribución urbana-rural y la migración interna en la velocidad de contagio. Las disparidades en el acceso a la atención médica, especialmente en zonas rurales e indígenas, dificultan la detección y el tratamiento oportunos, aumentando el riesgo de complicaciones graves y mortalidad debido a la alta prevalencia de

enfermedades crónicas. Además, las diferencias culturales y de estilo de vida pueden influir en la susceptibilidad y la respuesta al virus (42, 65).

Las barreras en el acceso a la atención médica, influenciadas por factores como la ubicación geográfica, el nivel socioeconómico y las diferencias culturales, limitan la atención adecuada. La alta prevalencia de enfermedades crónicas en estos grupos se atribuye a factores socioeconómicos, genéticos y ambientales. La falta de infraestructura, personal médico y altos costos, junto con barreras lingüísticas y culturales, agrava la situación, aumentando los riesgos de complicaciones y mortalidad (67-68).

## **B. Enfermedades Subyacentes**

En la Enfermedad Renal Crónica existe una atrofia tímica, disminución del nivel de timosina y se reduce el valor absoluto de Linfocitos T/mm<sup>3</sup>, la cual explicaría el déficit de respuesta inmunocelular.

En la Obesidad, los macrófagos M2, Linfocitos T reguladores, eosinófilos, Th2 y células B productoras de interleucina 10 no regulan ni controlan la respuesta inflamatoria, ya que se activan y reclutan mastocitos, células T Th1, células B, macrófagos M1, neutrófilos, Th17 y células T CD8+, produciendo una inflamación exagerada, lo cual incrementa las citocinas proinflamatorias, teniendo acción en múltiples células, bloqueando la vía de la insulina y por ello, el ingreso de la glucosa a través de la membrana celular, produciendo prediabetes y finalmente DM2.

En la Hipertensión Arterial se producen DAMPs y nuevos antígenos en órganos diana (corazón, riñón, bazo), estos son tomados por las células presentadoras de antígenos, interaccionan con los Linfocitos T naive y estos se diferencian a

un Linfocito T efector, aquí el Linfocito T CD8, Linfocito T gamma-delta, Linfocito Th1 y Linfocito Th17 perennizan el estado de HTA, regulando la resistencia periférica total, inflamación tisular y natriuresis.

Varias enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad renal crónica, se han identificado como factores de riesgo significativos para el desarrollo de formas graves de COVID-19. Estas condiciones pueden comprometer el sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas (69-71). El impacto de estas enfermedades en los pacientes con COVID-19 es multifacético. La diabetes mellitus, por ejemplo, afecta tanto el sistema inmunológico como el vascular, aumentando el riesgo de complicaciones graves. La hipertensión arterial contribuye a la inflamación crónica y al daño vascular, aumentando la susceptibilidad a complicaciones (18, 21-22). Asimismo, la obesidad está asociada con inflamación crónica, disfunción inmunológica y dificultades respiratorias, incrementando el riesgo de complicaciones severas (10, 19-20). En pacientes con enfermedad renal crónica, la debilitación del sistema inmunológico puede complicar la gestión de COVID-19. Esta relación resalta la importancia de consideraciones específicas en el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Las enfermedades subyacentes como la diabetes, la hipertensión y la obesidad pueden debilitar el sistema inmunológico y dañar las barreras mucosas, aumentando así el riesgo de infecciones bacterianas secundarias, incluyendo aquellas provocadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas condiciones crónicas tienen un impacto significativo en la predisposición a infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, debido a la supresión del sistema inmunológico, el daño tisular y la

disfunción de órganos, así como al uso de medicamentos inmunosupresores y las complicaciones respiratorias. Durante la pandemia de COVID-19, las enfermedades crónicas ejercen un importante impacto en la respuesta inmunitaria y el tratamiento de infecciones bacterianas. La disfunción inmunológica relacionada con estas condiciones aumenta la susceptibilidad a las infecciones, mientras que la inflamación crónica facilita el crecimiento bacteriano. Además, las complicaciones vasculares y tisulares dificultan la llegada de células inmunológicas, exacerbando las infecciones. La alteración de la respuesta inflamatoria puede comprometer aún más la respuesta inmunitaria (10, 14-16, 72-75).

#### **IV. Enterobacterias Productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido**

##### **A. Descripción de las Enterobacterias Productoras de Betalactamasas**

###### *1. Definición y características de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido:*

Las enterobacterias, como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, son bacterias gramnegativas que abarcan una amplia variedad de especies. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que otorgan resistencia a una amplia gama de antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas de tercera generación y las penicilinas (44-45, 76).

La resistencia a los antibióticos, especialmente por parte de las enterobacterias productoras de BLEE, representa un desafío crítico en el tratamiento de diversas infecciones. Estas bacterias son responsables de una amplia gama de infecciones, desde infecciones del tracto urinario hasta bacteriemias, pero su

capacidad para inactivar antibióticos beta-lactámicos limita las opciones terapéuticas disponibles.

El uso inadecuado de antibióticos promueve la resistencia bacteriana, incluida la producción de BLEE. La detección temprana y el manejo adecuado de estas infecciones son clave para mejorar los resultados clínicos, destacando la importancia de las herramientas de diagnóstico molecular para una identificación precisa y rápida.

El mecanismo de acción de las enzimas BLEE implica la hidrólisis del anillo beta-lactámico de los antibióticos, desactivando su capacidad para inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana. Estas enzimas tienen una especificidad extendida, lo que les permite hidrolizar una amplia gama de antibióticos beta-lactámicos.

La diseminación de enterobacterias productoras de BLEE se ve influenciada por varios factores. El contacto directo con pacientes infectados o superficies contaminadas facilita su transmisión, mientras que las estancias prolongadas en hospitales aumentan el riesgo de infecciones por BLEE. Además, los viajes internacionales y la migración amplían su dispersión a nivel global.

## *2. Historial de resistencia antimicrobiana en estas bacterias:*

Las enterobacterias productoras de BLEE han desarrollado resistencia a múltiples clases de antibióticos, lo que restringe las opciones de tratamiento y aumenta la morbilidad y la mortalidad asociadas con las infecciones que causan (51). El uso indebido de antibióticos en entornos clínicos y agrícolas ha contribuido a la propagación y selección de cepas resistentes (47). La creciente resistencia antimicrobiana en estas bacterias presenta desafíos significativos a

nivel mundial y en Perú, con una preocupante prevalencia en entornos hospitalarios y comunitarios (30). Factores adicionales como la falta de políticas de control de infecciones y el acceso limitado a pruebas de laboratorio complican la gestión de la resistencia antimicrobiana. La transmisión de genes de resistencia, facilitada por plásmidos y otros elementos genéticos móviles, es un factor clave en la propagación, exacerbada por la movilidad global y las prácticas agrícolas (45). Esta situación empuja a contar con estrategias multifacéticas para controlar la propagación, incluyendo políticas basadas en evidencia, educación para profesionales de la salud, medidas de control de infecciones y campañas educativas sobre el uso responsable de antibióticos, así como inversiones en investigación para nuevas terapias antimicrobianas (53).

## **B. Papel de Enterobacterias en Infecciones Bacterianas Concurrentes**

### *1. Vinculación de infecciones bacterianas con COVID-19:*

Los pacientes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas secundarias, especialmente relacionadas con dispositivos médicos invasivos o procedimientos hospitalarios, lo que puede complicar su curso clínico y aumentar la morbimortalidad. Este riesgo deriva de varios factores, incluido el daño pulmonar por el virus, la respuesta inmunológica alterada y el uso de medicamentos inmunosupresores. Además, la colocación de dispositivos invasivos y la ventilación mecánica en entornos hospitalarios aumentan la probabilidad de infecciones nosocomiales. La evaluación y manejo efectivo de pacientes con COVID-19 necesita el reconocimiento de estos elementos. Las infecciones bacterianas presentan una amplia gama de manifestaciones y riesgos, desde neumonías secundarias hasta infecciones del tracto respiratorio inferior, urinario y de la piel. Los resultados clínicos de los pacientes se mejoran



con la aplicación de estrategias integrales que comprenden la prevención, detección y tratamiento, a la vez que se reducen las complicaciones graves (16, 77).

## *2. Importancia de las enterobacterias en infecciones hospitalarias durante la pandemia:*

Las enterobacterias productoras de BLEE son agentes patógenos relevantes en infecciones nosocomiales, como las del tracto urinario, neumonías asociadas con ventilación mecánica y bacteriemias. Durante la pandemia de COVID-19, la alta demanda de servicios de salud y la saturación de los sistemas sanitarios pueden promover la aparición y propagación de estas bacterias en entornos hospitalarios (78). El incremento masivo en la carga hospitalaria y en las UCI ha elevado el riesgo de infecciones, mientras que la exposición prolongada a antibióticos y dispositivos invasivos en pacientes críticos ha aumentado su vulnerabilidad ante estos patógenos (23, 28, 79). La presión selectiva de antibióticos durante la pandemia ha fomentado la resistencia bacteriana, desafiando los esfuerzos de control de infecciones (27). Además, los cambios en la atención médica han creado dificultades adicionales en la gestión efectiva de infecciones nosocomiales (35, 80, 24).

El aumento considerable en la demanda de servicios hospitalarios durante la pandemia de COVID-19 ha generado una mayor cantidad de pacientes y estancias hospitalarias prolongadas, lo que aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales, incluyendo aquellas causadas por enterobacterias productoras de BLEE (23-24, 26). Los pacientes graves de COVID-19, especialmente aquellos que requieren ventilación mecánica, están expuestos a tratamientos prolongados con antibióticos y dispositivos invasivos, lo que incrementa aún más el riesgo de

infecciones nosocomiales (25, 27, 78-79). Además, el uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19 puede propiciar el desarrollo de cepas resistentes (35, 80). La pandemia también ha creado desafíos adicionales en el control de infecciones hospitalarias debido a la escasez de recursos y la necesidad de implementar medidas de distanciamiento social. Estos cambios pueden influir en la epidemiología de las infecciones nosocomiales, incluyendo aquellas causadas por enterobacterias productoras de BLEE (33).

### **2.3 Definición de términos**

**Coronavirus:** Los coronavirus, pertenecientes al orden Nidovirales, son virus envueltos con ARN de cadena sencilla positiva y un genoma extenso. Infeccionan tanto aves como mamíferos, incluidos los humanos, y causan enfermedades variadas, desde enteritis hasta infecciones respiratorias graves como el SARS y el MERS. Estos virus son sensibles al calor y solventes lipídicos, presentan una replicación única. Con posterioridad al brote de SARS en 2003, se identificaron nuevos coronavirus, redefiniendo clasificaciones anteriores en la subfamilia Coronavirinae.

**COVID-19:** Es una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 que se originó en Wuhan, China, en diciembre de 2019, convirtiéndose en una pandemia global. La transmisión es principalmente mediante gotas respiratorias o aerosoles y se une a receptores en las células epiteliales respiratorias. Las variantes, como Omicron, han surgido con implicaciones importantes para la salud pública. Los adultos mayores y aquellos con condiciones médicas previas tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves.

**Diabetes Mellitus:** Es un trastorno metabólico que provoca niveles elevados de glucosa en sangre debido a deficiencias en la acción de la insulina. Los síntomas

comunes incluyen sed, poliuria y visión borrosa, con potenciales complicaciones graves. A menudo, el diagnóstico se retrasa. Las complicaciones pueden afectar órganos como los ojos y los riñones, aumentando el riesgo cardiovascular. Su origen implica la destrucción de células beta pancreáticas y resistencia a la insulina.

**Enfermedad Renal Crónica:** Es una condición progresiva que implica cambios irreversibles en la estructura y función del riñón debido a diversas causas. Entre sus características están la disminución persistente en la función renal, con una tasa de filtración glomerular estimada (eTFG)  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, o los marcadores de daño renal, como albuminuria, hematuria o anormalidades en imágenes, presentes durante al menos 3 meses.

**Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido:** Son bacterias intestinales Gram negativas, algunas patógenas para humanos, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, causantes de infecciones variadas. La resistencia antibiótica ha generado betalactamasas, enzimas que descomponen múltiples antibióticos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

**Hemocultivo:** Es un procedimiento médico en el cual se toma una muestra de sangre de un paciente y se coloca en un medio de cultivo para detectar la presencia de microorganismos patógenos, como bacterias. El tiempo hasta que el cultivo sanguíneo muestra un resultado positivo, conocido como tiempo hasta la positividad (TTP), es una medida importante para el manejo de pacientes y la identificación temprana de infecciones bacterianas, especialmente en casos de infecciones relacionadas con catéteres.

**Hipertensión arterial:** Es una condición crónica en la que la presión sanguínea en las arterias está elevada, siendo considerada hipertensión cuando la lectura es igual o superior a 140/90 mmHg. Puede ser esencial, de causa desconocida, o secundaria, con una causa identificable. La hipertensión aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otros trastornos.

**Obesidad:** Se define por un exceso de tejido adiposo, con un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> en adultos. Este aumento de grasa corporal se asocia con mayor mortalidad general, vascular y por diabetes. La circunferencia de la cintura también se usa para medir la adiposidad central, un predictor de riesgo cardiometabólico.

## **2.4 Formulación de la Hipotesis**

### **Hipótesis General:**

*H0:* No existe asociación entre los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.

*H1:* Existe asociación entre los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.

### **Hipótesis Específicas:**

*H0:* No hay diferencia en la prevalencia de diferentes especies de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos entre los pacientes COVID-19 positivos.

*H1:* Existe diferencia en la prevalencia de diferentes especies de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos entre los pacientes COVID-19 positivos.

2

*H0:* No hay asociación entre las características sociodemográficas de los pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos.

*H1:* Existe asociación entre las características sociodemográficas de los pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos.

3

*H0:* No hay relación entre las comorbilidades presentes en los pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos.

*H1:* Existe relación entre las comorbilidades presentes en los pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos.

## **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño del estudio**

En este estudio, se empleará un enfoque observacional para investigar los factores de riesgo asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes COVID-19 positivos atendidos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021. El diseño del estudio será retrospectivo, analítico y transversal. La retrospectiva permitirá analizar datos previamente recopilados durante el periodo de estudio, mientras que el enfoque analítico nos permitirá examinar las relaciones entre las variables independientes (características sociodemográficas y comorbilidades) y la variable dependiente (prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos). Además, al tratarse de un estudio transversal, se recopilarán datos en un solo punto en el tiempo, proporcionando una instantánea de la situación durante el periodo de estudio. Este diseño nos permitirá identificar posibles asociaciones entre los factores de riesgo y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en esta población de pacientes.

### **3.2 Diseño muestral**

Población

Pacientes hospitalizados en el Hospital de Emergencias Ate Vitarte con diagnóstico de COVID 19, de ambos sexos, cuyas edades comprenden entre 20 a 85 años

Muestra

El presente estudio tomará el universo total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, hospitalizados entre enero y mayo del 2021.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos entre 20 y 85 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 por PCR
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 por Antígenos
- Pacientes con hemocultivos positivos por prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido
- Pacientes hospitalizados en el Hospital de Emergencias Ate Vitarte

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 20 años.
- Pacientes mayores de 85 años.
- Pacientes con prueba negativa en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Pacientes con prueba negativa en la prueba de antígenos.
- Pacientes con historia clínica de ingreso incompletas.
- Pacientes con mala pre analítica de hemocultivo, definida como errores o problemas en la recolección, transporte o procesamiento de las muestras de sangre para los hemocultivos, que puedan afectar la validez de los resultados.

### **3.3 Identificación y operacionalización de variables**

## Variables

- Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos: Escherichia; Klebsiella; Proteus; Enterobacter.
- Factores demográficos: edad y sexo.
- Comorbilidades: Diabetes mellitus; Hipertensión arterial; Obesidad; Enfermedad renal crónica.

### **3.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos**

En la metodología del estudio, las técnicas e instrumentos de recolección de datos se basarán en la obtención de información de dos fuentes principales: el sistema de historias clínicas del Hospital de Emergencias Ate Vitarte y el sistema de laboratorio del mismo hospital. A través del sistema de historias clínicas, se recopilarán datos sociodemográficos de los pacientes, así como información relevante sobre sus comorbilidades, incluyendo diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad renal crónica. Por otro lado, los resultados de los hemocultivos, que determinarán la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, serán obtenidos del sistema de laboratorio del hospital. Esta estrategia permitirá acceder a datos clínicos y microbiológicos precisos y confiables, fundamentales para el análisis de los factores de riesgo asociados a la prevalencia de estas enterobacterias en pacientes COVID-19 positivos durante el periodo enero-mayo del 2021 en el Hospital Emergencias Ate Vitarte.

### **3.5 Procesamiento y análisis de los datos**

En el proceso de análisis de datos, se emplearán diferentes técnicas estadísticas para investigar los factores de riesgo asociados a la prevalencia de



enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los hemocultivos de pacientes COVID-19 positivos atendidos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021. Se utilizarán tablas de frecuencia para examinar la distribución de los factores demográficos y comorbilidades entre los pacientes. Además, se realizarán tablas cruzadas para calcular la razón de probabilidad (OR), lo que permitirá evaluar la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente, por ejemplo, en la variable Obesidad el OR sería el producto del número de Obesos con infección por Enterobacterias BLEE por los no Obesos sin infección por Enterobacterias BLEE, esto dividido entre el producto de los Obesos sin infección por Enterobacterias BLEE y no Obesos con infección por Enterobacterias BLEE [OR=(a\*d)/(b\*c)]. Todo el proceso estadístico se llevará a cabo utilizando programas informáticos como Excel y SPSS, lo que garantizará una adecuada manipulación y análisis de los datos recopilados, así como la generación de resultados válidos y confiables para alcanzar los objetivos del estudio.

### **3.7 Aspectos Éticos**

En cuanto a los aspectos éticos del estudio, se garantizará la protección de la privacidad y confidencialidad de los pacientes involucrados. Se asegurará que no se divulguen ni se utilicen los nombres de los pacientes en ningún informe, análisis o publicación derivada del estudio. Aunque se pueda registrar un espacio para el nombre en el instrumento de recolección de datos, esto se hará únicamente con el propósito de evitar errores estadísticos y no se utilizará para identificar a los pacientes en modo alguno. Este enfoque respeta los principios éticos de la investigación médica y garantiza el cumplimiento de los estándares de confidencialidad establecidos para proteger la privacidad de los participantes.



## CAPITULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 4.1 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (\$/)	
			UNITARIO	TOTAL
<b>PERSONAL</b>				
Asesor estadístico	8 Horas			500
<b>BIENES</b>				
Papel bond A-4		50		8
Lapiceros		5	2	10
Corrector		1	3	3
Resaltador		5	3	15
Perforador		1	8	8
Engrapador		1	10	10
Grapas		3	4	12
CD – USB		1	40	40
Espiralado		3	15	45
<b>COSTO TOTAL</b>				651

Se contará con recursos propios de investigador

## 4.2 Cronograma

ETAPAS	2024						2025			
	JUL IO	AGO STO	SETIEM BRE	OCTU BRE	NOVIEM BRE	DICIEM BRE	ENE RO	FEBR ERO		
Elaboración del proyecto	X	X	X							
Presentación del proyecto				X						
Revisión bibliográfica					X					
Trabajo de campo y captación de información						X	X			
Procesamiento de datos									X	
Análisis e interpretación de datos										X
Elaboración del informe										X
Presentación del informe										X

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Online].; 2023. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomedica*. 2020; 91(1): p. 157-160.
3. Hughes C, Narayanaswamy A, Vellingiri B, Venkatesan D, Warren S, Waters M. What We Know About the Life-threatening Novel Human Coronavirus. In Waters MD, Dhawan A, Marrs T, Anderson D, Warren S, Hughes CL, editors. *The Coronavirus Pandemic and the Future Volume 1 Virology, Epidemiology, Translational Toxicology and Therapeutics.*: The Royal Society of Chemistry; 2022. p. 1-35.
4. MINSA. Documento Técnico: Plan de Respuesta ante la Segunda Ola y posible Tercera Ola Pandémica por Covid-19 en el Perú 2021. Documento Técnico. MINSA; 2021.
5. Gutiérrez-Tudela JW. La pandemia de la COVID-19 en el Perú: análisis epidemiológico de la segunda ola. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2021; 34(4): p. 129-130.
6. Ayala-Pazos V, Oscanoa-Espinoza T, Apolaya-Segura M, Amado-Tineo J. Letalidad por COVID-19 en adultos hospitalizados durante las dos primeras olas pandémicas: Una experiencia del sector privado en Perú. *Acta Médica Peruana*. 2022; 39(4): p. 337-343.

7. Suárez Alejandro MD, Castro Espejo JJ, Meza Veliz DC, Vila Paucar KD, Rivera Pizarro G, Montalvo R, et al. Comparación de las características clínicas de la primera y segunda ola por COVID-19 en un hospital público de Perú. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*. 2022; 62(1): p. 24-31.
8. Castro Baca AM, Villena Pacheco AE. La Pandemia del COVID-19 y su repercusión en la salud pública en Perú. *Acta Médica Peruana*. 2021; 38(3): p. 161-162.
9. Toyama M, Vargas L, Ticlahuanca S, Quispe AM. Regional clustering and waves patterns due to COVID-19 by the index virus and the lambda/gamma, and delta/omicron SARS-CoV-2 variants in Peru. *Gates Open Research*. 2022; 6(74): p. 1-21.
10. Ajebli M, Amssayef A, Akdad M, Algharrass Y, Babakhouya A, Ghanimi D, et al. Chronic Diseases and COVID-19: A Review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2021; 21(10): p. 1781-1803.
11. Zhang Jj, Dong X, Liu Gh, Gao Yd. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022; 64(1): p. 90-107.
12. Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, Tavares Negrete JA, Sharaf M, Ho JQ, et al. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: p. 1-16.
13. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among

- 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. Preventing chronic disease. 2021 July; 18(E66): p. 1-13.
14. Zhang H, Wu Y, He Y, Liu X, Liu M, Tang Y, et al. Age-Related Risk Factors and Complications of Patients With COVID-19: A Population-Based Retrospective Study. *Frontiers in medicine*. 2022; 8: p. 1-12.
  15. Moreno J, Carvelli J, Lesaux A, Boucekine M, Tonon D, Bichon A, et al. Ventilator Acquired Pneumonia in COVID-19 ICU Patients: A Retrospective Cohort Study during Pandemia in France. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(2): p. 1-15.
  16. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*. 2021; 13(1): p. 1-15.
  17. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2021; 14: p. 1-9.
  18. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2022; 29(2): p. 115-123.
  19. Alberca RW, Oliveira LdM, Branco ACCC, Pereira NZ, Sato MN. Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020; 61(13): p. 2262-2276.
  20. Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Journal of clinical medicine research*. 2020; 12(6): p. 352-361.

21. Peng M, He J, Xue Y, Yang X, Liu S, Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2021 November; 78(5): p. 648-655.
22. Yan H, Valdes AM, Vijay A, Wang S, Liang L, Yang S, et al. Role of Drugs Used for Chronic Disease Management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020 December; 108(6): p. 1185-1194.
23. Mai HTT, Espinoza JL. The Impact of COVID-19 Pandemic on ESBL-Producing Enterobacterales Infections: A Scoping Review. *Antibiotics*. 2023; 12(6): p. 1-13.
24. Gavi F, Fiori B, Gandi C, Campetella M, Bientinesi R, Marino F, et al. Prevalence and Antimicrobial Resistance Patterns of Hospital Acquired Infections through the COVID-19 Pandemic: Real-Word Data from a Tertiary Urological Centre. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(23): p. 1-10.
25. 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; 15(9): p. 1-20.
26. Tabah A, Buetti N, Staiquly Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2023; 49(2): p. 178-190.
27. Cona A. Hospital-acquired bacterial infections in SARS-CoV-2 infected patients. Wasn't COVID-19 complicated enough? Prospective study on



- nosocomial bloodstream infections and description of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in COVID-19 units. Doctoral Thesis. Università degli Studi di Milano; 2021.
28. Rehman S. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic. *Journal of Infection and Public Health*. 2023; 16(4): p. 611-617.
  29. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2023 March; 4: p. e179-e191.
  30. Quintana Veliz AD. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Iren Centro - 2021. Tesis. Huancayo: Universidad Continental, Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica; 2023.
  31. Conde Soria BG. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes en la unidad de cuidados intensivos COVID 19 del Hospital Regional de Pucallpa, 2021. Tesis. Ucayali: Universidad Nacional de Ucayali, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2023.
  32. Castillo Flores SA, Sanchez Monge MV. Prevalencia y distribución de microorganismos bacterianos y fúngicos en pacientes con COVID-19 grave en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de III nivel de Lima, Perú. Tesis. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina; 2023.

33. Geng Y, Li F, Chen C, Liu Z, Ma X, Su X, et al. Increased Incidence and Risk Factors of Infections by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales During the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16: p. 4707-4716.
34. Dawaher Dawaher JE, Salazar Montesdeoca R, Aguayo-Moscoso S, Bonilla Poma WC, Vélez-Páez JL. COVID-19 and bacterial superinfections: clinical and microbiological profiles, and determinants of mortality in a reference center in Quito, Ecuador. *Investigación Clínica*. 2023; 64(3): p. 355-367.
35. Mutua JM, Njeru JN, Musyoki AM. Extended spectrum  $\beta$  lactamase producing gram negative bacterial infections in severely ill COVID 19 patients admitted in a national referral hospital, Kenya. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2023; 22(1): p. 1-11.
36. Ochoa Ochoa GE, López Cisneros CL, Martínez León MDR. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, aisladas en hemocultivos de pacientes atendidos en diferentes áreas hospitalarias. *Anatomía Digital*. 2022; 5(3.3): p. 76-92.
37. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*. 2020; 15: p. 1-6.
38. Hao YJ, Wang YL, Wang MY, Zhou L, Shi JY, Cao JM, et al. The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2022; 69(6): p. 3181-3197.
39. Sawicka B, Aslan I, Corte VD, Periasamy A, Krishnamurthy SK, Mohammed A, et al. The coronavirus global pandemic and its impacts on

- society. In Egbuna C, editor. Coronavirus Drug Discovery SARS-CoV-2 (Covid- 19) Prevention, Diagnosis, and Treatment.: Elsevier; 2022. p. 267-311.
40. Shivalkar S, Pingali MS, Verma A, Singh A, Singh V, Paital B, et al. Outbreak of COVID-19: A Detailed Overview and Its Consequences. In Asea AAA, Kaur P, editors. Coronavirus Therapeutics – Volume II Clinical Management and Public Health.: Springer; 2021. p. 23-45.
  41. MINSA. Tiempos de pandemia 2020 - 2021. Lima: Ministerio de Salud; 2021.
  42. Alatriza-Garcia OE, Pillco-Quispe KH, Roque-Masco LS, Jalixto-Miranda CL, Curi-Pinto VA, Chávez-Marochó CF, et al. Revisión bibliográfica del comportamiento epidemiológico del COVID-19 en el Perú, periodo marzo del 2020 a enero del 2022. SITUA. 2022; 25(1).
  43. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID- 19: A systematic review and meta-analysis. PloS ONE. 2021; 16(5): p. 1-13.
  44. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC-Antimicrobial Resistance. 2021; 3(3): p. 1-21.
  45. Husna A, Rahman M, Badruzzaman ATM, Sidker MH, Islam MR, Rahman T, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. Biomedicine. 2023; 11(11): p. 1-22.
  46. Tejada-Llacsá PJ, Huarcaya JM, Melgarejo GC, Gonzales LF, Cahuana J, Pari RM, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras

- de BLEE en un hospital de referencia nacional. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2015; 76(2): p. 161-166.
47. Kasanga M, Kwenda G, Wu J, Kasanga M, Mwikisa MJ, Chanda R, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Risk Factors Associated with ESBL-Producing and MDR *Escherichia coli* in Hospital and Environmental Settings in Lusaka, Zambia: Implications for One Health, Antimicrobial Stewardship and Surveillance Systems. *Microorganisms*. 2023; 11(8): p. 1-21.
  48. Morris S, Cerceo E. Trends, Epidemiology, and Management of Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospitalized Setting. *Antibiotics*. 2020; 9(4): p. 1-20.
  49. Salam A, Al-Amin Y, Salam MT, Pawar SJ, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023; 11(13): p. 1-20.
  50. WHO. Antimicrobial resistance. [Online].; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
  51. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero MdR, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gaceta médica de México*. 2020; 156(2): p. 172-180.
  52. Camacho Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de salud pública*. 2023 Febrero; 95: p. e1-e10.
  53. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*. 2021; 20(5): p. 257-269.

54. Drlica K, Perlin DS. Introduction to the Resistance Problem. In *Antibiotic Resistance: Understanding and Responding to an Emerging Crisis.*: FT Press; 2011.
55. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*. 2018; 4(3): p. 482-501.
56. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. 2016 Abril; 4(2): p. 481-511.
57. Majumder AA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, et al. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infection and Drug Resistance*. 2020; 13: p. 4713-4738.
58. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016; 22(5): p. 416-422.
59. Foschi D, Yakushkina A, Cammarata F, Lamperti G, Colombo F, Rimoldi S, et al. Surgical site infections caused by multi drug resistant organisms: a case–control study in general surgery. *Updates in Surgery*. 2022; 74: p. 1763-1771.
60. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. *Journal of Infection and Public Health*. 2023; 16(3): p. 320-333.
61. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a

- systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2022 1-18; 11(1).
62. Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Seaton A, 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; 17(8): p. 1-22.
  63. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton V. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Frontiers in physiology*. 2021 January; 11: p. 1-23.
  64. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nature aging*. 2021; 1(9): p. 769-782.
  65. Ramírez-Soto MC, Arroyo-Hernández H, Ortega-Cáceres G. Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru. *PLoS ONE*. 2021; 16(6): p. 1-16.
  66. Jin JM, Bai P, He W, Liu XF, Han DM, Shi L, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in public health*. 2020 April; 8: p. 1-6.
  67. Reyes-Vega MF, Soto-Cabezas MG, Cárdenas F, Martel KS, Valle A, Valverde J, et al. SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. *EClinicalMedicine*. 2021; 34: p. 1-9.

68. Benítez MA, Velasco C, Sequeira AR, Henríquez J, Menezes FM, Paolucci F. Responses to COVID-19 in five Latin American countries. *Health policy and technology*. 2020; 9(4): p. 525-559.
69. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and Disease*. 2020 April; 11(3): p. 668-678.
70. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*. 2020; 20: p. 1-17.
71. Geng J, Yu X, Bao H, Feng Z, Yuan X, Zhang J, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021 September; 8: p. 1-16.
72. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021; 184(7): p. 1671-1692.
73. Nasir N, Rehman F, Omair SF. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93(7): p. 4564-4569.
74. 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. 2020; 26(12): p. 1622-1629.

75. Mumcuoğlu İ, Çağlar H, Erdem D, Aypak A, Gün P, Kurşun Ş, et al. Secondary bacterial infections of the respiratory tract in COVID-19 patients. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2022 11-31-1137; 16(7).
76. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015; 22(1): p. 90-101.
77. Zhang H, Zhang Y, Wu Y, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1): p. 1958-1964.
78. Loyola-Cruz MÁ, Gonzalez-Ávila LU, Martínez-Trejo A, Saldaña-Padilla A, Hernández-Cortez C, Bello-López JM, et al. ESKAPE and Beyond: The Burden of Coinfections in the COVID-19 Pandemic. *Pathogens*. 2023; 12(5): p. 1-24.
79. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021; 57(4): p. 1-7.
80. Mai HTT, Nghia TT, Tam TT, Ngan NH, Cam NM, Ngoc NTB, et al. Antibiotic resistance induced by extended-spectrum beta-lactamases and COVID-19. *Can Tho Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023; 9(6): p. 61-72.



## ANEXOS:

### Anexo 01 Matriz de consistencia

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLOGICO	POBLACION Y MUESTRA	TECNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANALISIS DE DATOS
¿Cuáles son los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021?	Determinar los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021	H0: No hay relación significativa entre los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo comprendido entre	DEPENDIENTE: Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido  INDEPENDIENTES: Edad Sexo Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Enfermedad Renal Crónica Obesidad	Tipo de estudio: Observacional  Diseño de estudio: Retrospectivo, analítico y transversal	Pacientes entre 20 y 85 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados al Hospital de Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021.	En este estudio se contará con acceso al Sistema de Laboratorio (área de Microbiología) para los resultados positivos en hemocultivos y con el sistema de PACIENTES del Hospital de Emergencias Ate Vitarte	Se utilizará tablas de frecuencia para factores asociados a prevalencia de enterobacterias BLEE  Se harán tablas cruzadas para calcular la razón de probabilidad (OR).  Se empleará el software SPSS Statistics para realizar los cuadros estadísticos de la investigación.

		<p>enero y mayo del 2021.</p> <p>H1: Existe una relación significativa entre los factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos y la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo comprendido entre enero y mayo del 2021.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

## Anexo 02 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Enterobacterias productoras de Betalactamasa de espectro extendido	Germen aislado de hemocultivo	Germen señalado en hemocultivo positivo	Nominal	Dependiente Cualitativa	Escherichia Klebsiella Proteus Enterobacter
Edad	Número de años del paciente	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Género orgánico	Género señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0= Femenino 1= Masculino
Diabetes Mellitus	Afección crónica que eleva la glucosa en la sangre	Antecedente escrito en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Sí No
Hipertensión Arterial	Presión sanguínea hacia las paredes elevada	Antecedente escrito en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Sí No
Enfermedad Renal Crónica	Afectación renal irreversible	Antecedente escrito en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Sí No
Obesidad	Exceso de grasa corporal	Antecedente escrito en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Sí No

### Anexo 03 Instrumento de recolección de datos

#### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº Ficha	_____	Fecha:	__/__/____
Proyecto de investigación	Factores de riesgo en pacientes COVID-19 positivos asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en el Hospital Emergencias Ate Vitarte durante el periodo enero-mayo del 2021		
Identificación del Paciente	_____		
Historia Clínica	_____	Laboratorio Clínico	_____
Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido	1: Escherichia ( ) 2: Klebsiella ( ) 3: Proteus ( ) 4: Enterobacter ( )		
Factores sociodemográficos			
Edad:	_____	Sexo:	0: Femenino ( ) 1: Masculino ( )
Comorbilidades			
Diabetes Mellitus	Si: __ No: __	Hipertensión Arterial	Si: __ No: __
Enfermedad Renal Crónica	Si: __ No: __	Obesidad	Si: __ No: __