



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**TÍTULO DEL TRABAJO
COINFECCIÓN POR PATÓGENOS BACTERIANOS Y TRATAMIENTO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 Y SU MORTALIDAD EN LA UTI**

TIPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DR. HUGO ALEJANDRO ORTIZ JUÁREZ
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

**HOSPITAL GENERAL LA VILLA
MARZO 2021 - FEBRERO 2022**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

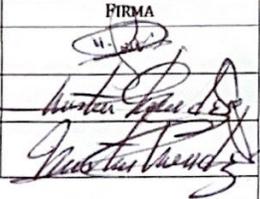
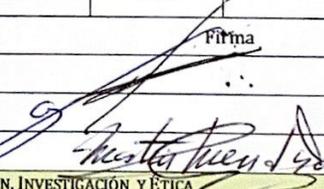
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

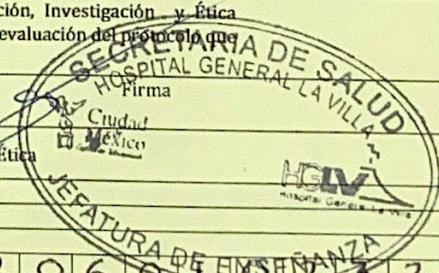
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD SIN RIESGO Y RIESGO MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación															
Título del proyecto de investigación Coinfección por patógenos bacterianos y tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su mortalidad en la UTI															
INVESTIGADORES PARTICIPANTES						INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD			FIRMA						
Nombre del Investigador principal (médico residente) Hugo Alejandro Ortiz Juárez						Residente de la especialidad en Medicina Crítica de la SS CDMX									
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dr. Martin Mendoza Rodríguez						Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Crítica de la SS CDMX									
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Martin Mendoza Rodríguez						Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Crítica de la SS CDMX									
Domicilio y teléfono del investigador principal Avenida San Juan de Aragon # 285, Col. Granjas Modernas, Alcaldía Gustavo A. Madero, CP 07460, Ciudad de México, Tel 55 5577 8867															
Correo electrónico del investigador principal hortiz180@gmail.com															
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital General La Villa															
II. Servicio dónde se realizará el estudio															
a)	Medicina	X	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración							
e)	Enfermería		f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra(especifique)							
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio															
1.	Anestesiología	2.	Medicina Interna	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología								
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	Cirugía Pediátrica	8.	Medicina Crítica	X							
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica y Reconstructiva	12.	Medicina Legal								
13.	Pediatría	14.	Dermatología	15.	Otra(especifique)										
IV. Periodo de estudio															
DEL		0	1	0	5	2	0	AL	3	1	1	2	2	0	
		Día		Mes		Año			Día		Mes		Año		
V. Datos de validación															
Jefe de Enseñanza e Investigación						Nombre Dr. Alberto Espinoza Mendoza			Firma						
Director de la Unidad Operativa						Dr. Victor José Cuevas Osorio									
Director de Tesis						Dr. Martin Mendoza Rodríguez									
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA															
Aprobación y registro		2 8 0 7 2 1				Fecha de recepción				2 8 0 7 2 1		Fecha de aprobación			
		Día		Mes		Año				Día		Mes		Año	
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.															
Nombre del presidente															
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética															
Dictamen						Aprobado									
						Hacer correcciones y presentar nuevamente									
						No aprobado									
Fecha de registro		2 9 0 7 2 1				Código de registro		2 0 6 0 1 2 3 2 1							
		Día		Mes		Año		Unidad		Clave		Número		Año	





GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**TÍTULO DEL TRABAJO
COINFECCIÓN POR PATÓGENOS BACTERIANOS Y TRATAMIENTO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 Y SU MORTALIDAD EN LA UTI**

TIPO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DR. HUGO ALEJANDRO ORTIZ JUÁREZ
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

**HOSPITAL GENERAL LA VILLA
MARZO 2021 - FEBRERO 2022**



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**COINFECCIÓN POR PATÓGENOS BACTERIANOS Y TRATAMIENTO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 Y SU MORTALIDAD EN LA UTI**

AUTOR: DR. HUGO ALEJANDRO ORTIZ JUÁREZ

VO. BO.

**DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA DE LA SSCDMX**

VO. BO.

**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO
DIRECTORA DE FORMACIÓN ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**COINFECCIÓN POR PATÓGENOS BACTERIANOS Y TRATAMIENTO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 Y SU MORTALIDAD EN LA UTI**

AUTOR: DR. HUGO ALEJANDRO ORTIZ JUÁREZ

**DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA DE LA SSCDMX**

INDICE	PÁGINA
Resumen	1
Abstract	2
I. Introducción	3
II. Marco teórico y antecedentes	4
III. Planteamiento del problema que incluya la pregunta de investigación	20
IV. Justificación	21
V. Hipótesis	23
VI. Objetivo General	24
VII. Objetivos específicos	24
VIII. Metodología	24
8.1 Tipo de estudio	24
8.2 Población de estudio	24
8.3 Muestra	24
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	24
8.5 Variables	25
8.6 Mediciones e Instrumentos de medición	26
8.7 Análisis estadístico de los datos	26
IX. Implicaciones éticas	26
X. Resultados	27
XI. Discusión	37
XII. Conclusiones	39
XIII. Propuestas	40
XIV. Bibliografía	41

ABREVIATURAS

MERS-CoV: Síndrome respiratorio de Oriente Medio

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo

PCR: Proteína C reactiva

TNF: Factor de necrosis tumoral

ARN: Ácido ribonucleico

TLRs: Receptores tipo Toll

Ig: Inmunoglobulina

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanino aminotransferasa

LDH: Lactato deshidrogenasa

LRA: Lesión renal aguda

VMI: Ventilación mecánica invasiva

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos

OMS: Organización Mundial de la Salud

SS: Secretaría de Salud

HGV: Hospital General Villa

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

RESUMEN

Introducción: El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es el nuevo coronavirus originario de Wuhan, China, responsable de la enfermedad denominada Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) que se ha extendido rápidamente por todo el mundo. Los informes sobre pacientes críticamente enfermos con COVID-19 describen un resultado desfavorable con una alta tasa de mortalidad, especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica invasiva. Debido a la gravedad inicial de estos pacientes críticamente enfermos junto con la complejidad de descartar una coinfección bacteriana asociada con hallazgos clínicos, biológicos o radiológicos, más del 50% de los pacientes críticamente enfermos con SARS grave fallece.

Objetivo General: Demostrar cuales son las coinfecciones por microorganismos bacterianos y su tratamiento en pacientes manejados en la UCI por neumonía grave por SARS-CoV-2, y su impacto en la morbimortalidad.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo. Se incluyeron todos los pacientes ingresados entre el 01 de mayo y el 31 de diciembre de 2020 y que actualmente se encontraban dados de alta con vida o habían fallecido durante la hospitalización. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante pruebas de PCR con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) realizadas en muestras de frotis nasofaríngeo de garganta y / o mediante el cumplimiento de los criterios de diagnóstico clínico proporcionados durante el pico pandémico del SARSCoV-2.

Resultados: De 95 pacientes con COVID-19, 66 (69.5%) pacientes fueron hombres y 29 (30.5%) fueron mujeres, con una edad media de 46 años. La duración promedio de la estancia en la UCI, fue de 10 días, y al final del estudio, 61 casos (64.2%) fallecieron y solo 34 pacientes (35.8%) egresaron por mejoría. En total, todos los pacientes resultaron positivos para infecciones bacterianas, incluidas 26 cepas de *Acinetobacter baumannii* (27.4%) y 10 de *Escherichia coli* (10.5%). No hubo diferencia en las especies de bacterias detectadas en ninguno de los puntos de muestreo. De las cepas de *Acinetobacter baumannii* 26 fueron multidrogoresistentes.

Conclusiones: 1.- Los hallazgos enfatizan que *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* fueron los germenés más comunes asociados a la neumonía por SARSCoV-2 y que impactó en la mortalidad (64.2%).

2.- Se utilizaron los siguientes antimicrobianos: Cefalosporinas (ceftriaxona), quinolonas (levofloxacino), carbapenémicos (meropenem), glicopeptido (vancomicina).

ABSTRACT

Introduction: The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the new coronavirus originating from Wuhan, China, responsible for the disease called Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) that has spread rapidly throughout the world . Reports on critically ill patients with COVID-19 describe an unfavorable outcome with a high mortality rate, especially in those requiring invasive mechanical ventilation. Due to the initial severity of these critically ill patients coupled with the complexity of ruling out a bacterial coinfection associated with clinical, biological, or radiological findings, more than 90% of critically ill patients with severe SARS die.

General Objective: To demonstrate which are the coinfections by bacterial microorganisms and their treatment in patients managed in the ICU for severe pneumonia due to SARS-CoV-2, and their impact on morbidity and mortality.

Methodology: A descriptive, longitudinal, ambispective study was carried out. All patients admitted between May 1 and December 31, 2020 and who were currently discharged alive or had died during hospitalization were included. All patients had a COVID-19 diagnosis confirmed by real-time reverse transcription PCR (RT-PCR) tests performed on nasopharyngeal throat swab samples and / or by meeting clinical diagnostic criteria provided during the peak. SARSCoV-2 pandemic.

Results: Of 95 COVID-19 patients, 66 (69.5%) patients were men and 29 (30.5%) were women, with a mean age of ~ 46 years. The average length of stay in the ICU was 10 days, and at the end of the study, 61 cases (64.2%) died and only 34 patients (35.8%) were discharged due to improvement. In total, all patients tested positive for bacterial infections, including 26 strains of *Acinetobacter baumannii* (27.4%) and 10 of *Escherichia coli* (10.5%). There was no difference in the species of bacteria detected at any of the sampling points. Of the *Acinetobacter baumannii* strains, 26 were multidrug resistant.

Conclusions: 1.- The findings emphasize that *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus* were the most common germs associated with SARSCoV-2 pneumonia and that they had an impact on mortality (64.2%).

2.- The following antimicrobials were used: Cephalosporins (ceftriaxone), quinolones (levofloxacin), carbapenems (meropenem), glycopeptide (vancomycin).

I. INTRODUCCIÓN

El mundo se encuentra en medio de una pandemia precipitada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2), el agente causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Está claro que las sobreinfecciones bacterianas, en particular las neumonías, pueden complicar el COVID-19. Sin embargo, los datos sobre la frecuencia de las coinfecciones y su microbiología, tratamiento y resultados son incompletos.

Los copatógenos bacterianos se identifican comúnmente en infecciones virales del tracto respiratorio como la influenza y son una causa importante de morbilidad y mortalidad, que requieren un diagnóstico oportuno y terapia antibacteriana. Aunque es muy variable, se ha informado que la coinfección bacteriana en pacientes con influenza grave es tan alta como 20-30% y se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, un mayor uso de los recursos sanitarios y un mayor riesgo de muerte. La prevalencia, incidencia y características de la infección bacteriana en pacientes infectados por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) no se comprenden bien y se ha planteado como una importante laguna de conocimiento.

Si bien los antibióticos son ineficaces para el tratamiento de COVID-19, se recetan a pacientes con COVID-19 sospechoso o documentado por una variedad de razones. Esto incluye la dificultad para descartar la coinfección bacteriana en la presentación, pero también la posibilidad de una infección secundaria bacteriana durante el curso de la enfermedad. Extrapolando las preocupaciones sobre un aumento de la mortalidad en pacientes con sobreinfección bacteriana durante las pandemias de influenza, varias directrices abogan por el uso de antibióticos empíricos para pacientes con COVID-19 grave.

Sin embargo, esta suposición genera preocupaciones sobre el uso excesivo de antibióticos y el daño subsiguiente asociado con la resistencia bacteriana. Comprender la proporción de pacientes con COVID-19 con coinfección bacteriana respiratoria aguda y los patógenos culpables es crucial para tratar a los pacientes con COVID-19 y ayudar a garantizar el uso responsable de antibióticos y minimizar las consecuencias negativas del uso excesivo.

Además, este conocimiento podría tener un impacto significativo en el perfeccionamiento de las pautas de manejo empírico de antibióticos para pacientes con COVID-19.

Se realizó una revisión para determinar la prevalencia de infección bacteriana en pacientes con COVID-19 e identificar los organismos respiratorios coinfectantes más comunes en estos individuos, ingresados en la UCI del Hospital General la Villa.

II. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que le confieren sus glicoproteínas de superficie, similar a una corona solar, en la microscopia electrónica. Éstos pertenecen a la familia *Coronaviridae*, que se clasifica en cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. Los primeros dos tienen su origen genético en murciélagos, mientras que los últimos dos en aves. Estos virus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y hepáticas en varias especies, incluyendo murciélagos, roedores, gatos, camellos, ganado y humanos, y son capaces de mutar con rapidez, recombinarse y transmitirse de una especie a otra. Se han identificado siete coronavirus capaces de infectar humanos (HCoV): HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E y HCoV-NL63 que causan resfriados comunes; y el SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV que se asocian a epidemias con una afectación respiratoria de intensidad variable.¹

Es muy probable que SARS-CoV-2 se haya originado en los murciélagos, pues comparte 96% de su secuencia genética con el SARS-CoV RaTG13 encontrado en esta especie. Aún no se ha podido identificar un mamífero intermediario que haya servido como amplificador del virus. Se han sugerido los pangolines y víboras, pero es posible que con las mutaciones adquiridas, el virus no lo haya requerido. El SARS-CoV-2, nombrado así debido a que su secuencia genética es similar a la del SARS-CoV en 79.6%, es un betacoronavirus de 60 a 140 nm de diámetro, que posee una envoltura y una nucleocápside helicoidal formada por ácido ribonucleico monocatenario positivo con 29,903 pares de bases, siendo el RNA más largo descrito en un virus.²⁻³

Dos tercios de su material genético (ORF1a y ORF1b) codifica para 16 proteínas no estructurales, la mayoría de ellas necesarias para el proceso de replicación y otras con funciones aún desconocidas; y del tercio restante se sintetiza RNA subgenómico que codifica proteínas estructurales de envoltura [E], membrana [M], nucleocápside [N] y espícula [S] y proteínas accesorias entre cuyas funciones destaca la evasión de la respuesta inmune innata del huésped.³

Proteína S

La proteína S es de fusión tipo I, altamente glucosilada, con tres heterodímeros. Estas subunidades funcionales son generadas por la escisión que realiza una proteasa de tipo furina, ya sea la cathepsina B o L (CatB/L) o la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). En S₁ se encuentra el dominio de unión al receptor y es la parte más variable del genoma viral; mientras que S₂ es una subunidad altamente conservada, que media la fusión con la membrana celular y hace posible su ingreso a la célula. Debido a que realiza una función indispensable, la proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes.⁴

Al comparar las características de SARS-CoV-2 y SARS-CoV se vio que comparten únicamente el 40% de los aminoácidos del RBD y que la proteína S de SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad por su receptor. La principal diferencia entre ambas proteínas es una inserción de 12 nucleótidos entre S₁ y S₂, que forman un motivo polibásico reconocido por furina. Se han encontrado mutaciones similares en virus altamente patogénicos como el de la influenza, por lo que esto, junto con la alta afinidad a su receptor, podrían ser la causa de la transmisión tan eficiente del SARS-CoV-2.⁵⁻⁶

Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y su proteína homóloga, participan en la regulación de la presión arterial al controlar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. ECA convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II) y a su vez, ECA2 convierte Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que es un péptido antiinflamatorio. La Ang II al unirse a su receptor, el receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1R), produce vasoconstricción y retención de sodio, pero también puede causar edema, inflamación y fibrosis pulmonar.⁶

La ECA2 es una proteína de membrana que se encuentra presente de manera abundante en las células alveolares del sistema respiratorio, especialmente en los neumocitos tipo II, y en humanos también se encuentra en el intestino delgado, endotelio, corazón, riñones, entre otros tejidos. El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 utilizan esta enzima como receptor para poder infectar a las células que la expresan en la superficie.⁷ Una vez que la proteína S del virus se une a ECA2, ambas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2. A pesar de esto, se ha reportado que el SARS-CoV puede ingresar a las células que no expresan o expresan con baja frecuencia esta enzima, como los macrófagos alveolares y, por el contrario, no hay evidencia de infección de células endoteliales que sí expresan ECA2, por lo que probablemente posea otros mecanismos de infección no descritos, como el uso de correceptores.⁸

Uno de estos mecanismos parece estar relacionado con el tipo de proteasa que escinde a la proteína S y permite que el virus se internalice. En un estudio in vitro se demostró que la coexpresión de ECA2 y de TMPRSS2, no así de CatB/L, es necesaria para la entrada del SARS-CoV-2 a las células pulmonares, y esto es bloqueado parcialmente mediante el uso de inhibidores de proteasa (como el mesilato de Camostat) con los que ya se están haciendo ensayos clínicos. La TMPRSS2 es una proteína de membrana que se expresa en las células epiteliales de los tractos respiratorio y digestivo, así como en el riñón, especialmente en los podocitos y el túbulo proximal.⁸ Varios estudios han investigado la expresión de ECA2 en diferentes etnias, ya que esto podría estar implicado en la susceptibilidad o respuesta al SARS-CoV-2. En uno de ellos se vio que la población de Asia del Este presentaba una mayor frecuencia alélica en el gen de ECA2 comparado con otras poblaciones, lo que se asocia con una mayor expresión de esta enzima en los tejidos.⁹

Replicación viral

Durante la infección, el coronavirus entra a los neumocitos tipo II y otras células mediante la unión de la proteína S con el receptor ECA2. La proteína S es escindida por una proteasa (TMPRSS2 o CatB/L) en S₁/S₂ y S₂' , que separa las dos subunidades y produce un cambio de conformación para activar su estado de fusión.⁹ Una vez dentro de la célula, el genoma viral se libera al citoplasma y los ribosomas del huésped inician la traducción del gen de la replicasa, que consiste en dos ORF (*open reading frame*) que codifican para dos poliproteínas. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) son escindidas por dos proteasas virales (PLpro y 3CLpro) en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16) que conforman el complejo viral de replicación-transcripción (RTC). Los nsps forman vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplásmico rugoso (RER), en donde tiene lugar la replicación viral. Dentro de estas vesículas, una RNA polimerasa dependiente de RNA genera moldes de RNA de cadena negativa que utiliza para replicar nuevos genomas y transcribe siete a nueve RNA subgenómicos, a partir de los cuales se sintetizan las proteínas estructurales. Una vez sintetizadas, las proteínas E, M y S se asocian al retículo endoplásmico y N forma la nucleocápside al unirse al RNA viral. Los viriones se ensamblan en el compartimiento intermedio retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC) de donde salen en vesículas que migran hacia la membrana y son liberados de la célula infectada mediante exocitosis.^{9,10}

INCUBACIÓN, TRANSMISIÓN Y SUPERFICIES

Incubación

El periodo de incubación en la mayoría de los casos es de tres a siete días, pudiendo llegar hasta los 14 días. Un estudio realizado en China con 88 casos confirmados reportó un periodo de incubación promedio de 6.4 días (IC 95%, 5.6-7.7 días) con un rango de 2.1 a 11.1 días; mientras que en otro estudio con 181 casos confirmados se estimó en 5.1 días (IC 95%, 4.5 a 5.8 días). Estos datos son muy similares a los descritos en otros coronavirus como los causantes del SARS y del MERS, cuyo periodo de incubación es de aproximadamente cinco días y el 95% de los pacientes desarrolla síntomas dentro de los 13 días posteriores a la exposición. Los síntomas se presentan de tres a seis días después de la exposición. Se estima que menos del 2.5% de las personas infectadas manifestarán síntomas en los siguientes 2.2 días de la infección, pero a los 11.5 días ya el 97.5% presentarán síntomas y después de 14 días es muy poco probable que desarrollen síntomas. Por esta razón, muchos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, han estipulado que el periodo de cuarentena debe durar dos semanas.¹¹

Transmisión

El virus se transmite de humano a humano principalmente a través de gotas respiratorias, aunque también se ha identificado en heces. La transmisión por aerosoles puede ocurrir si se está expuesto a altas concentraciones de éstos por tiempo prolongado en espacios cerrados; y aunque la transmisión por contacto con superficies contaminadas es posible, no parece ser la vía principal de transmisión. En todo caso, se requiere que las superficies contaminadas (manos, guantes u otros objetos) alcancen la mucosa oral, nasal, e incluso las conjuntivas, donde existe ECA2. Actualmente, no hay evidencia de transmisión vertical. Se ha visto que su propagación se limita principalmente a miembros de la familia y personal de salud, lo que sugiere que es necesario que haya contacto cercano entre individuos.¹²

A pesar de que la presentación de síntomas se relaciona con la transmisibilidad de la infección, se ha reportado que personas asintomáticas también pueden transmitir el virus hasta 12 horas antes de presentar las manifestaciones clínicas, por lo que el periodo de latencia (tiempo comprendido de la infección al momento en el que se puede transmitir el patógeno) podría ser menor que el periodo de incubación (tiempo desde la infección a la aparición de síntomas), y esto también podría explicar su alta transmisibilidad.¹³

Viabilidad del virus en superficies

El SARS-CoV-2 permanece viable en aerosoles (< 5 µm) al menos durante tres horas. El plástico y el acero inoxidable son las superficies en donde el virus es más estable, pudiendo permanecer hasta 72 horas, aunque los títulos virales se reducen de manera importante. En cobre, la viabilidad del virus fue de cuatro horas, mientras que sobre cartón fue de 24 horas. Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es sensible a la radiación ultravioleta y al calor, y se puede inactivar con solventes lipídicos como el etanol, el éter y el cloro, aunque la clorhexidina parece no ser efectiva.¹⁴

FISIOPATOLOGÍA Y RESPUESTA INMUNE

Hasta el momento, la información que se tiene sobre la patogenia de este nuevo virus es escasa. Se sabe que la secuencia del SARS-CoV-2 es similar en el 79.6% al SARS-CoV, por lo que se cree que los mecanismos fisiopatogénicos podrían ser muy parecidos. Generalmente, los coronavirus causan infecciones leves de vías respiratorias altas, pero cuando infecta las vías respiratorias inferiores causan enfermedades más graves, como en los brotes de SARS y MERS. Durante la infección, se inicia una respuesta inmune exacerbada contra el virus, que es responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, especialmente macrófagos y neutrófilos, la liberación de mediadores de inflamación, así como la disminución del número y la respuesta de los linfocitos T.¹⁵

Ingreso a la célula: proteína S y ECA2

Al ingresar a las vías respiratorias, el virus causa disminución del movimiento ciliar y daño celular como consecuencia de su replicación. Aunado a este daño, la disminución en la expresión de ECA2 causa una pérdida de la regulación del RAAS, lo que provoca un incremento en la concentración y actividad de Ang II a través de AT1R, que produce vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular, infiltración por neutrófilos y daño pulmonar, como se ha demostrado en modelos animales. Sin embargo, se ha observado que a pesar de que otro coronavirus (CoV- NL63) también usa ECA2 como receptor, la infección por esta cepa no se asocia con daño pulmonar grave.¹⁶

Una de las características de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) grave, es la presencia de comorbilidades, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas. Estas tres patologías tienen en común el uso de fármacos antagonistas del RAAS, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA), los cuales han demostrado, aunque no de manera contundente, que aumentan la expresión de ECA2. Por ello, se llegó a plantear la hipótesis (ya refutada) de que el aumento de ECA2 facilitaría la infección por SARS-CoV-2 y aumentaría el riesgo de enfermedad grave y muerte, e incluso se ha llegado a sugerir la suspensión de estos fármacos en pacientes con COVID-19 y el cambio a antagonistas de canales de calcio.^{16,17}

Por otra parte, se propone que los fármacos antagonistas de AT1R, en lugar de aumentar el riesgo de infección, podrían tener un efecto protector mediante la inducción de la expresión de ECA2 y el bloqueo de la actividad de AT1R y, por consiguiente, del daño pulmonar mediado por Ang II. Esto coincide con datos de pacientes con COVID-19, quienes presentaban niveles elevados de Ang II que correlacionaban con la carga viral y gravedad de la enfermedad. En un estudio con modelos murinos de neumonía por SARS e influenza A se comprobó que el uso de losartán y ECA2 recombinante era protector para daño pulmonar agudo; sin embargo, cuando se administró ECA2 recombinante a pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en un estudio de fase 2, no hubo mejoría en los parámetros fisiológicos ni clínicos de los pacientes comparado con placebo.¹⁷

Ambas hipótesis se basan en el aumento de la expresión de ECA2 mediada por antagonistas del RAAS. No obstante, los estudios que se han hecho muestran resultados contradictorios. En algunos se ha demostrado un aumento en la expresión de ECA2 en corazón y riñón de ratones tratados con losartán y olmesartán, mientras que en otros no se ha visto que alteren su expresión. En humanos se ha observado que únicamente el olmesartán y el captopril como monoterapia aumentan los niveles urinarios de ECA2 y de Ang 1-7 en el plasma, respectivamente.¹⁸

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y otras sociedades han rechazado la sustitución de los iECA o ARA con calcioantagonistas y tampoco apoyan la administración de estos medicamentos como tratamiento específico de COVID-19, debido a que actualmente no hay evidencia experimental ni clínica de los efectos de los iECA ni de los ARA sobre la expresión de ECA2 específicamente en el pulmón y tampoco de su efecto en la entrada del virus, además de que la suspensión o modificación del tratamiento podría causar descompensación en los pacientes y los pondría en riesgo innecesario.

El riñón también coexpresa ECA2 y TMPRSS2, especialmente en el túbulo proximal y en los podocitos, en una proporción similar a otros órganos, como los pulmones y el intestino delgado. Esto sugiere que el riñón puede ser un órgano blanco importante de la infección por SARS-CoV-2. Se ha observado que del 0.9 al 29% de los pacientes con COVID-19 presentan lesión renal aguda y el 43% proteinuria; sin embargo, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales el SARS-CoV-2 afecta al riñón. Uno de los posibles mecanismos que ha sido sugerido es la citotoxicidad directa del virus, ya que se han encontrado partículas virales en las células del túbulo proximal y los podocitos, además de necrosis tubular aguda, glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, daño endotelial, trombos de fibrina y congestión de los capilares peritubulares y glomerulares como resultado de un estado procoagulable sistémico y cambios compatibles con nefropatía diabética o hipertensiva preexistente.¹⁹

Después de la entrada del virus a las células, el sistema inmune innato monta una respuesta inmediata e inespecífica en contra del virión al reconocer el RNA viral. El material genético del SARS-CoV-2, al igual que el de otros virus, es un patrón molecular asociado con patógeno, el cual es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones como TLR-3, TLR-7, TLR-8, RIG-I y MDA-5 que se encuentran en las células presentadoras de antígenos, especialmente en las células dendríticas. Esto desencadena cascadas de señalización que llevan a la producción de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B. Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT inician la transcripción de proteínas antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NF κ B induce la transcripción de citocinas proinflamatorias. Éstas, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en una hiperproducción de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, similar a la «tormenta de citocinas» descrita en SARS y MERS, que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y el edema alveolar, además de la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos y la aparición de membranas hialinas, que en conjunto causan hipoxia. La interleucina IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al ser pirógenos endógenos, actúan sobre el hipotálamo para producir fiebre.

No existe evidencia directa del papel fisiopatológico de los mediadores de inflamación en COVID-19, pero sí se ha visto que el grado de respuesta inflamatoria se asocia con la gravedad de la enfermedad. En un estudio se reportó que pacientes infectados con SARS-CoV-2 presentaban un incremento en los niveles de IL-1 β , IFN γ , CXCL10 o proteína inducida por interferón 10 (IP-10) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que probablemente llevan a la activación de la respuesta Th1, y que aquellos pacientes que requerían ser ingresados a una Unidad de Terapia Intensiva tenían concentraciones más altas de factor estimulante de colonias de granulocitos, IP-10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y TNF α . En SARS se observó algo similar: los pacientes con niveles elevados de las citocinas proinflamatorias (IFN tipo I) y genes estimulados por IFN presentaban mayor mortalidad. Esta respuesta inmune excesiva o mal regulada podría ser el punto central de la fisiopatología en COVID-19, y la causa que los pacientes presenten síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico, falla orgánica múltiple y eventualmente la muerte.²⁰

Papel de la inmunidad adaptativa

La respuesta celular en pacientes con COVID-19 está mediada principalmente por linfocitos T CD8+, que son los responsables de la destrucción directa de las células infectadas. Sin embargo, la gran cantidad de IL-6 producida durante la tormenta de citocinas podría bloquear esta respuesta, al inhibir la secreción de IFN γ y aumentar la expresión de proteína de muerte celular programada 1 conocida como PD-1, como se ha descrito en otras infecciones virales. Por otro lado, la otra subpoblación de linfocitos T, los CD4+, desempeñan también un papel importante en el control del virus al incidir en la generación de la respuesta humoral, ya que la respuesta celular intensa se relaciona directamente con una mayor producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus. En pacientes con SARS se asoció la gravedad de la enfermedad con la falta de transición de una respuesta inmune innata a una adaptativa. Se ha reportado que hasta el 82% de los pacientes con COVID-19 cursan con linfopenia, siendo la población celular más afectada la de los linfocitos T, específicamente los CD4+, mientras que la cantidad de CD8+, células *natural killer*, B y T reguladoras disminuyen en menor medida. Además de su reducción, también se observó una hiperactivación celular y con ello, un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y gránulos citotóxicos.

Esta alteración en la regulación de la respuesta inmune es más pronunciada en pacientes que desarrollan las formas graves de la enfermedad. También se ha observado que, a diferencia del SARS, los pacientes con COVID-19 presentan un aumento en la producción de IL-4 e IL-10 (respuesta Th2) que se asocia con una disminución de la inflamación.²¹

Además de la presencia de comorbilidades, la inmunosenescencia parece ser un factor clave que aumenta la mortalidad en estos pacientes. En adultos mayores la población de linfocitos T naïve está disminuida y la de linfocitos de memoria aumenta, por lo que su sistema inmune se encuentra más apto para responder ante la presencia de patógenos con los que ha estado en contacto previamente que con microorganismos con quienes interactúa por primera vez, como el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2; contrario a lo que ocurre en los niños, que suelen tener una mayor cantidad de linfocitos T naïve. Esto explicaría la presentación clínica más grave y con tasas de mortalidad más altas en los adultos mayores comparado con la población infantil. La respuesta humoral, mediante la producción de anticuerpos neutralizantes, tiene un papel importante en el control de la infección y también en la prevención de una reinfección. Éstos reducen la infectividad del virus al unirse a algunas proteínas virales de superficie y prevenir así la unión del virus con su receptor y por consiguiente su internalización. También promueven la lisis del virus mediante opsonización o activación del complemento.²¹

Se han realizado algunos estudios en los que se analiza la seroconversión en pacientes con COVID-19. En uno de ellos se incluyeron cinco pacientes y se observó que 20 días después del inicio de la enfermedad, en todos se detectaron niveles de IgG específica contra el virus, y también tres de ellos eran positivos para IgM, lo que indicaba que los pacientes aún presentaban infección aguda. En otro estudio con 173 pacientes, menos del 40% presentaba anticuerpos siete días después del inicio de los síntomas y a partir del día 15, el 94.3% presentaban IgM y 79.8% IgG. Esto permitió calcular el tiempo promedio para la seroconversión en 12 días para IgM y 14 días para IgG. Estos datos concuerdan con los reportados en pacientes con SARS, en los que la formación de anticuerpos se observaba a partir del día cuatro y la mayoría había seroconvertido a los 14 días. Sin embargo, a pesar de montar una respuesta con anticuerpos neutralizantes, ésta no es sostenida: alcanza un pico a los cuatro meses y a los dos años empiezan a disminuir.²²

A pesar de que los anticuerpos neutralizantes son importantes para el control de la infección por SARS-CoV, en particular la presencia de IgG anti-S, se han relacionado con daño pulmonar agudo durante las etapas iniciales de la infección por SARS-CoV al promover la acumulación de macrófagos M1 y la producción de IL-8, MCP-1 en este órgano, además de bloquear la producción de TGF β y la actividad de macrófagos M2. De igual forma, se ha visto que la aparición de anticuerpos neutralizantes coincide con el desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con SARS, y que una seroconversión más temprana con títulos más altos se asociaba a mayor mortalidad. Esta respuesta podría ser causada por la amplificación dependiente de anticuerpos, donde la unión de complejos inmunes virus-IgG-anti-S con receptores Fc γ R u otros receptores aumenta la entrada del virus a las células y la persistencia de la replicación viral. Tras la recuperación de la infección, se asume que las personas son inmunes a una reinfección a corto plazo, como sucede con cepas estacionales de

coronavirus, en donde es muy poco probable que se vuelvan a infectar con la misma cepa en esa temporada o la siguiente.²²

Evasión de la respuesta inmune

Una de las características de los coronavirus es su capacidad de evadir la respuesta inmune, principalmente mediante la inhibición o retraso en la síntesis de IFN tipo I a través de nsp1 y nsp3, lo que permite una mayor replicación viral y daño pulmonar, así como la inducción de apoptosis de células T, generando linfopenia y, por lo tanto, una respuesta inmune mal controlada. Además de esto, evitan que su RNA sea reconocido al replicarse dentro de vesículas de doble membrana que no tienen receptores de reconocimiento de patrones.^{8,19,29} El hecho de que pacientes asintomáticos con COVID-19 transmitan el virus puede ser un indicador de una respuesta retardada del sistema inmune innato para el control viral.²²

Manifestaciones clínicas

El curso del COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal (figura 3). La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras. Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos.²³

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes.²³ Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto

(SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico.

Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina.²⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 muestra limitaciones. Al inicio del brote epidémico se utilizó la secuenciación del genoma viral como método diagnóstico, pero esta técnica es costosa y poco práctica para el procesamiento de grandes cantidades de muestras. Inicialmente también se desarrolló una prueba de ELISA para detectar IgM e IgG contra la proteína de la nucleocápside viral del SARS- CoV-2, pero tiene el inconveniente de que puede arrojar resultados falsos positivos al detectar anticuerpos contra otros coronavirus que causan resfriado común. También se han desarrollado pruebas serológicas rápidas con sensibilidades y especificidades variables. Las pruebas de ELISA basadas en la nucleoproteína (N) y en la proteína S de unión al receptor, parecen ser más prometedoras. En general, los estudios realizados hasta ahora, con los estuches comerciales disponibles y las pruebas de ELISA caseras, muestran que la seroconversión (IgM e IgG) ocurre en los primeros 7 días de iniciados los síntomas en el 40% a 50% de los pacientes, y para el día 15 en casi el 100% de ellos, aunque los resultados arrojan gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los anticuerpos, sensibilidad y especificidad.^{22,23}

Hasta el momento, la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*), ante la emergencia, ha aprobado 6 pruebas serológicas, 2 de ellas rápidas, que detectan anticuerpos contra el SARS- CoV-2. Sin embargo, de acuerdo con la OMS, no hay aún una prueba serológica que como prueba única pueda ser utilizada para el diagnóstico, y ha limitado su uso solo para algunos laboratorios que realizan pruebas de complejidad moderada a alta. Para el diagnóstico de rutina hoy en día, se utiliza la búsqueda del RNA viral en las muestras de secreciones respiratorias, saliva y de hisopado nasal o faríngeo, mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR).²³

Se ha demostrado que la carga viral por rRT-PCR es alta en la mayoría de los pacientes desde el inicio o incluso desde antes de la aparición de los síntomas, haciendo pico después de 3 a 5 días, para luego comenzar a disminuir de forma significativa alrededor del día 10, para bajar a niveles no detectables alrededor del día 21, aunque se observa

variabilidad no solo a nivel individual, sino entre las diferentes muestras en un mismo paciente. Además, se ha reportado que pacientes dados de alta por tener la rRT-PCR negativa, han regresado por recaídas varios días después y han vuelto a ser positivos por esta prueba. En efecto, varios trabajos muestran que la excreción viral puede ser intermitente, ya sea por la persistencia del virus en órganos, una posible reinfección o por resultados falsos negativos en la rRT-PCR, lo que ha llevado a darse la recomendación de no dar de alta al paciente, a menos que sea negativo en dos muestras tomadas en diferentes días. También se ha encontrado que la carga viral de pacientes asintomáticos y sintomáticos tiene valores similares.

Estos hallazgos podrían explicar en gran parte la facilidad con la cual esta infección se transmite, dificultando unas medidas de control eficientes, diferentes al distanciamiento social. Aunque la rRT-PCR es una prueba muy sensible, también tiene limitaciones. Entre ellas, su resultado depende de que las muestras tengan suficiente cantidad de RNA viral, la pequeña ventana de detección a partir de las muestras de hisopados nasofaríngeos, la diferencia en los límites de detección de acuerdo con los *primers* utilizados, los falsos positivos por la contaminación de las muestras durante su procesamiento, y la variabilidad en la excreción viral en cada paciente, demostrada en resultados negativos de la prueba, intercalados con resultados positivos en un mismo paciente. Esto hace que una prueba serológica bien fundamentada sea una necesidad como prueba complementaria a la molecular. Además, serviría para evaluar a aquellos contactos con casos sospechosos o probables, e incluso confirmados, que estén cumpliendo cuarentena en sus hogares, al igual que para los estudios epidemiológicos, y eventualmente para evaluar la eficacia de las vacunas. En la figura 5 se observa un algoritmo para el diagnóstico de COVID-19, ante la sospecha de un paciente infectado por SARS-CoV-2, de acuerdo con el Consenso para la Atención, Diagnóstico y Manejo de la Infección por SARS-COV-2/COVID-19 en Establecimientos de Atención de la Salud.²⁴

En cuanto a las pruebas inespecíficas de laboratorio clínico, se ha encontrado que la linfopenia es uno de los hallazgos más típicos, en particular de los linfocitos T. La mitad de los pacientes muestran también aumento de las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato amino- transferasa (AST), y un gran porcentaje de los afectados presentan niveles altos de proteína C reactiva, dímero D, y de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CPK), además de aumento del tiempo de protrombina (TP). Citoquinas como la interleuquina (IL)-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), también se encuentran usualmente elevadas, de acuerdo con el estado inmune del paciente; vale la pena mencionar que esta respuesta inmune del paciente es de vital importancia para la resolución de la enfermedad, a la vez que contribuye con la inmunopatogénesis asociada, si no es regulada en forma precisa. Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y menos

frecuentemente, infiltrado intersticial. En la tomografía es aún más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones²⁶.

Infeccion por SARSCOV-2 y sobreinfeccion bacteriana en pacientes con ventilacion mecanica manejados en la UCI

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es el nuevo coronavirus originario de Wuhan, China, responsable de la enfermedad denominada Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) que se ha extendido rápidamente por todo el mundo. Los informes sobre pacientes críticamente enfermos con COVID-19 describen un resultado desfavorable con una alta tasa de mortalidad, especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica invasiva. Debido a la gravedad inicial de estos pacientes críticamente enfermos junto con la complejidad de descartar una coinfección bacteriana asociada con hallazgos clínicos, biológicos o radiológicos, más del 90% de los pacientes críticamente enfermos con SARS grave. La neumonía por CoV-2 recibió una terapia antibiótica empírica al ingreso en la UCI. Sin embargo, los datos sobre la prevalencia de coinfecciones bacterianas son limitados y los microorganismos responsables de estas coinfecciones bacterianas entre pacientes críticamente enfermos con neumonía grave por SARS-CoV-2, siguen sin conocerse. De manera similar, existen pocos datos sobre coinfecciones virales, especialmente coinfecciones por influenza, en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 que requieren ingreso en la UC²⁷.

Las infecciones bacterianas secundarias, asociadas con las pandemias de influenza están bien descritas en la literatura, tal es el caso del *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* las causas más comunes, y las tasas oscilan entre el 11 y el 35%. La mayoría de las muertes asociadas con la pandemia de influenza de 1918 no fueron causadas únicamente por el virus de la influenza, sino por una neumonía bacteriana posterior, particularmente causada por *S. pneumoniae*. Más recientemente, también se notificaron infecciones bacterianas secundarias en la pandemia de influenza porcina de 2009 y durante el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio de 2012 (MERS), ambos causados por el coronavirus de origen zootico SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente. Las infecciones bacterianas secundarias pueden ser complicaciones de enfermedades respiratorias virales y conducir a un aumento de la gravedad de la neumonía²⁷.

INFECCIONES SECUNDARIAS ASOCIADAS CON LA PANDEMIA COVID-19

Los datos sobre las infecciones respiratorias secundarias en la enfermedad grave causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) son limitados, debido a la propagación aún en curso de la enfermedad en todo el mundo. Sin embargo; algunos informes mostraron que las infecciones secundarias disminuyeron significativamente la supervivencia de los pacientes con COVID-19, particularmente cuando fueron

ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En los estudios de Huang y Zhou et al. que incluyó a 41 y 191 pacientes con COVID-19, respectivamente, realizado en Wuhan, China, se observaron infecciones secundarias en el 10% y el 15%, respectivamente, de los pacientes, y el 31% de ellos requirió ventilación mecánica en la atención de la UCI y 0% en atención no UCI. Se notificó una infección secundaria en el 50% de los no supervivientes y sólo en el 1% de los supervivientes. Se analizaron muestras respiratorias (hisopos nasales y faríngeos, esputo, lavados broncoalveolares, aspirados bronquiales) y sangre para exámenes rutinarios de bacterias y hongos y virus respiratorios comunes y virus COVID-19, utilizando PCR en tiempo real o secuenciación de próxima generación de métodos. Las infecciones secundarias se diagnosticaron cuando los pacientes mostraban síntomas clínicos o signos de neumonía o bacteriemia y tenían un cultivo positivo de un nuevo patógeno^{27,28}.

En otro estudio, Zhang et al. informó que en 221 pacientes con COVID-19 en Wuhan, aquellos con enfermedades graves tenían 14,2, 18,2 y 2,9 veces más probabilidades de tener coinfecciones con bacterias, hongos y otros virus, respectivamente, que aquellos que no estaban gravemente enfermos. Además, las muertes asociadas a coinfecciones por bacterias, hongos y otros virus ocurrieron en el 55,6, 44,4 y 44,4%, respectivamente, de los pacientes en la UCI, y en el 26,1, 13,0 y 8,7%, respectivamente, de los pacientes trasladados de la UCI a la unidad de cuidados intermedios y salas generales. En pacientes con COVID-19 coinfectados con bacterias en el grupo de muerte en UCI, se aisló *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. Se sabe que este patógeno nosocomial resistente a los antibióticos plantea desafíos en la terapia con antibióticos y aumenta el riesgo de muerte²⁸.

ESPECIES COMUNES INVOLUCRADAS EN COINFECCIONES COVID-19

Las especies de los microorganismos identificados en las muestras positivas para COVID-19 se muestran en la Tabla 1. En general, los 13 estudios realizados en un total de 733 pacientes mostraron que las coinfecciones virales, incluidos principalmente el virus de la influenza y el rinovirus / enterovirus, ocurrieron en el 17.2% de los pacientes (126/733), mientras que las coinfecciones bacterianas debidas tanto a grampositivos como a gramnegativas se produjeron en especies como *Mycoplasma pneumoniae* en el 11,7% (86/733) de los pacientes y coinfecciones por hongos en el 1,8% (13/733) de los pacientes. Las especies bacterianas más frecuentemente aisladas fueron, en orden de clasificación: *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia* spp., *S. Pneumoniae* y *A. baumannii*. Los pacientes en la UCI fueron 522/733, y el 1,3% de ellos (7/522) desarrollaron superinfecciones nosocomiales con *S. aureus* resistente a los antibióticos, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* o *A. baumannii*. Al parecer, no se aislaron cepas resistentes a los antibióticos fuera de la UCI²⁸.

Otro estudio informó bacteriemia por patógenos clínicos en 21/643 hemocultivos (3,3%) de pacientes con COVID-19, y las fuentes respiratorias se confirmaron en dos casos (una *K. pneumoniae* adquirida en la comunidad y un ventilador asociado a *Enterobacter cloacae*). Todas las demás bacteriemias se atribuyeron a fuentes no respiratorias. No se detectaron infecciones por neumococo, legionela o influenza^{28,29}.

En general, las infecciones bacterianas notificadas en pacientes con COVID-19 fueron menos frecuentes y diferentes de las que causaron infecciones del tracto respiratorio inferior en las pandemias de influenza y el *S. pneumoniae* rara vez se aisló. Cabe señalar que las bacterias se cultivaron principalmente a partir de muestras nasofaríngeas, mientras que las muestras de las vías respiratorias inferiores estaban menos disponibles también debido a problemas de seguridad para realizar el lavado broncoalveolar. El diagnóstico bacteriano se realizó mediante métodos de rutina (no detallados en los artículos) y con kits de PCR multiplex para la detección rápida de una amplia gama de patógenos respiratorios, principalmente virus. Por lo tanto; las coinfecciones por especies bacterianas no incluidas en los kits de PCR multiplex, o no buscadas durante una emergencia, podrían haber sido subestimadas, de modo que se subestime su contribución en la gravedad y mortalidad de COVID-19. El diagnóstico temprano y rápido y las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de infecciones bacterianas mixtas mediante enfoques independientes del cultivo, como, por ejemplo, los métodos NGS y la metagenómica Nanopore, podrían orientar o ajustar mejor la terapia con antibióticos para prevenir resultados fatales, particularmente en caso de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR)²⁹.

La detección rápida de infecciones bacterianas también puede limitar el desarrollo de superpropagadores de virus, definidos como pacientes que infectan a ≥ 10 personas cada uno. Por ejemplo, en Singapur, durante el brote de SARS-CoV, dos pacientes hospitalizados con infecciones bacterianas se infectaron conjuntamente con el SARS-CoV y causaron el 76% de las infecciones por SARS-CoV en un centro de salud. Por lo tanto, para contener la pandemia actual de COVID-19 es importante clasificar y aislar a los pacientes con infecciones bacterianas conocidas en las salas designadas, y aplicar medidas eficaces de control de infecciones, a fin de limitar la superpropagación del virus²⁹.

Detección de patógenos respiratorios

En primer lugar, el SARS-CoV-2 se volvió a confirmar mediante RT-PCR en tiempo real utilizando el mismo protocolo descrito anteriormente (Chu, et al. 2020; Huang, et al. 2020). Otros 39 patógenos respiratorios, incluidos influenza A (FluA), influenza B (FluB), virus sincitial respiratorio humano (RSV), parainfluenza tipos 1, 2, 3 y 4 (PIV1, 2, 3, 4), metapneumovirus humano (HMPV), coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 (HCoV-229E, HCoV – OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1), adenovirus de boca virus humano (HBoV), adenovirus humano (HAdV), rinovirus humano (HRV), virus del herpes simple

(VHS), citomegalovirus (CMV), virus EB (VEB), neumonía por micoplasma (MP), Chlamydia pneumoniae (CP), Legionella pneumoniae (LP), Haemophilus influenzae (Hi), Moraxella catarrhalis (MC), Klebsiella pneumoniae (KP), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae), Mycobacterium tuberculosis (TB), Escherichia coli (E. coli), Staphylococcus aureus (S. aureus), Acinetobacter baumannii (A. baumannii), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), pneumocystis carinii (PC), Bordetella pertussis y hongos (Aspergillus, Cryptococcus, Cryptococcus neoformans A, B, Mucor, Candida, Histoplasma capsulatum) también fueron detectados al utilizar RT-PCR en tiempo real específico de patógenos como se describió anteriormente (Zhu, et al. 2019)³⁰.

Coinfección de SARS-CoV-2 con patógenos respiratorios

Un total de 243 (94,2%) pacientes presentaron coinfecciones víricas, bacterianas y micóticas, se detectaron 9 virus, 11 bacterias y 4 hongos. 81 pacientes (31,5%) presentaron coinfección viral, 236 (91,8%) coinfección bacteriana y 60 (23,3%) coinfección fúngica. Los patógenos de coinfección fueron los siguientes: S. pneumoniae (153, 59,5%), KP (143, 55,6%), Hi (103, 40,1%), Aspergillus (60, 23,3%), EBV (52, 20,2%) , E. coli (24, 9,3%), S. aureus (21, 8,2%), VFC (12, 4,7%), P. aeruginosa (12, 4,7%), MC (11, 4,3%), HAdV (10 , 3,9%), HSV (8, 3,1%), A. baumannii (7, 2,8%), CP (6, 2,5%), Mucor (6, 2,5%), influenza B (5, 1,9%), MP (4, 1.6%), Bordetella pertussis (3, 1.2%), Candida (2, 0.8%), CMV (3, 1.2%), influenza A (2, 0.8%), HBoV (1, 0.4%), HMPV (1, 0,4%) y Cryptococcus (1, 0,4%). La proporción de coinfección bacteriana (75, 96,2%) fue la más alta, seguida de bacteriano-viral (26, 33,3%), viral-fúngica (11, 14,1%) y viral-bacteriana-fúngica (11, 14,1%) coinfecciones en categoría leve. Las tasas de coinfección viral (6, 35,3%), coinfección fúngica (5, 29,5%) y coinfección bacteriana-fúngica (5, 29,5%) fueron las más altas en la categoría grave / crítica³⁰.

Las coinfecciones variaron con la edad y el momento de aparición

De los 138 pacientes varones, 128 (92,8%) estaban coinfectados, mientras que 113 (95,0%) mujeres tenían coinfección. Por debajo de los 15 años se encontraron 11 patógenos y HMPV solo apareció en este grupo. Las tasas de coinfección por K. Pneumoniae, Aspergillus, E. coli y HRV fueron las más bajas. Entre los 15 y los 44 años se descubrieron 22 patógenos a excepción de HMPV y Cryptococcus. Entre estos, la influenza A y el HBoV solo se encontraron en este grupo. Las tasas de coinfección por S. pneumoniae, K. Pneumoniae, Hi, Aspergillus, EBV, E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, HAdV, A. baumannii, Mucor, influenza B y MP fueron las más altas. Entre los 45 y los 64 años se descubrieron 19 patógenos y Cryptococcus solo apareció en este grupo. Las tasas de coinfección por VFC, PC y CM fueron las más altas. Por encima de los 65 años había 14 patógenos. Las tasas de coinfección por VEB, S. aureus, P. aeruginosa y MC fueron las más bajas. Sin embargo, las tasas de coinfección no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad ($P > 0,05$). También se analizó la distribución de patógenos junto con el curso de la enfermedad. Los resultados mostraron que había 19 patógenos en -4-0 días después del inicio, y la

coinfección por CMV y HMPV solo apareció en este grupo. Las tasas de coinfección por E. coli y HRV fueron las más altas. Se descubrieron 21 patógenos en 1 a 4 días después del inicio. HBoV y Candida solo aparecieron en este grupo. Las tasas de coinfección por S. pneumoniae, K. Pneumoniae, Hi, Aspergillus, EBV, S. aureus, P.aeruginosa, MC, HAdV, HSV, A. baumannii y CP fueron las más altas. Hubo 18 patógenos en 5-8 días después del inicio, y Cryptococcus solo apareció en este grupo. Las tasas de coinfección por influenza B fueron las más altas, se encontraron 9 patógenos de 9 a 15 días después del inicio de la enfermedad. No se encontraron diferencias significativas por días después del inicio ($P > 0.05$)³⁰.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pandémica por coronavirus 2019, causada por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha afectado a millones de personas en todo el mundo. Hasta la fecha, no existen terapias eficaces comprobadas para este virus. Se están realizando esfuerzos para desarrollar estrategias antivirales para el tratamiento de COVID-19. Las infecciones virales respiratorias, como el SARS COV-2, predisponen a los pacientes a las coinfecciones y estas conducen a una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad. Se han empleado numerosos tipos de antibióticos como la azitromicina para la prevención y el tratamiento de la coinfección bacteriana y las infecciones bacterianas secundarias en pacientes con una infección respiratoria viral. Aunque los antibióticos no afectan directamente al SARS-CoV-2, las infecciones respiratorias virales a menudo predisponen a desarrollar neumonía bacteriana. Es posible que algunos pacientes mueran por coinfección bacteriana en lugar del virus en sí. Hasta la fecha, un número considerable de cepas bacterianas han sido resistentes a varios antibióticos como azitromicina, y el uso excesivo podría hacer que esos u otros antibióticos sean aún menos efectivos. Por lo tanto, la coinfección bacteriana y la infección bacteriana secundaria se consideran factores de riesgo críticos para las tasas de gravedad y mortalidad de COVID-19. Además, se debe considerar la resistencia a los antibióticos como resultado del uso excesivo.

En la literatura revisada hasta el momento, se observa que existe una gran variedad de gérmenes bacterianos, virales y fúngicos que agregados a una infección por SARS COV-2, incrementan considerablemente la mortalidad en estos pacientes. Sin embargo; con todo lo mencionado hasta el momento no se cuenta con un tratamiento eficaz para esta enfermedad y la presencia de una serie de gérmenes que no se habían considerado importantes para el mal pronóstico en la evolución de pacientes con COVID-19.

Por lo anterior, no se recomienda iniciar tratamiento antiviral específico en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Cualquier tratamiento o intervención contra COVID-19 no aprobados, deberá de administrarse estrictamente bajo un protocolo de investigación evaluado y aceptado por un Comité de Ética en Investigación y con número de registro en Con Bioética. El propósito de este trabajo, es conocer cuales son los gérmenes patógenos encontrados en pacientes que ingresaron a la UCI por SARS COV-2, su tratamiento antimicrobiano empleado y su relación con la morbilidad con el fin de iniciar nuevas estrategias antimicrobianas que impacten en la mejoría del paciente.

De acuerdo con lo anterior nos surge la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los patógenos bacterianos que se asocian a una infección por SARS COV-2 y su tratamiento antimicrobiano de pacientes hospitalizados en la UCI y su relación con la mortalidad ?

IV. JUSTIFICACION

Los Coronavirus humanos (hCoV) también son globalmente endémicos y causan de 10 a 30% de las infecciones respiratorias agudas en adultos. Las infecciones por hCoV se consideraron generalmente leves, hasta las epidemias del SARS (Síndrome Respiratorio Agudo y Grave) en 2002 y de MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) en 2012, que causaron alta mortalidad en los países afectados.

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los colocó en su lista de Patógenos Prioritarios. La predicción de la OMS fue evidente en diciembre de 2019, con los reportes de los casos de neumonía en Wuhan, China, causada, como se demostró el 10 de enero de 2020, por un nuevo Coronavirus denominado ahora como COVID-19, y que ha evolucionado rápidamente para convertirse en una potencial pandemia, que ha requerido de una acción inmediata en el desarrollo de las clásicas estrategias de salud pública para enfermedades emergentes virales, sobre todo respiratorias, y de la implementación de un plan de atención médica en los diferentes niveles del Sistema Nacional de Salud.

En diciembre del 2019 se describió en Wuhan China el primer caso del paciente.....

La información disponible que describe la presentación clínica de pacientes con COVID-19 confirmada, es aún limitada. La mayoría se limita a pacientes hospitalizados con neumonía. El periodo de incubación es de unos 5 días (intervalo de confianza del 95%: 4 a 7 días). Debido a la variedad de síntomas respiratorios en las infecciones del tracto respiratorio, así como al alto porcentaje de pacientes graves con diagnóstico de COVID-19 que presentan fiebre (83-98%), el diagnóstico operacional clínico de gravedad, tanto para influenza AH1N1-pdm 2009 como para SARS CoV2, requiere documentar fiebre, en conjunto con los criterios de la definición operacional descritos en el "Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19" aprobado por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE).

Este trabajo de investigación es viable por ser eficiente y de bajo costo.

El estudio es factible por que tiene los elementos necesarios para realizar la investigación (base de datos, expedientes clínicos).

El presente estudio de investigación es original y no tiene duplicación de la información, se basó en la revisión de bibliografía internacional y nacional.

El trabajo de investigación que se lleva a cabo en este Hospital tiene asentimiento político por que con los resultados obtenidos del mismo se mejorará el diagnóstico, el pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

La escases de recursos a la cual nos enfrentamos dentro de nuestro sistema de salud nos obliga a utilizar predictores de mortalidad con bajo costo y eficientes, por lo que el valorar el realizar policultivos encaminados a detectar agentes patógenos sobreagregados nos dará un panorama acerca de la mortalidad estimada en los pacientes con una sensibilidad elevada.

La información de pacientes críticamente enfermos con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es limitada y en muchos casos proviene de enfoques de sistemas de salud diferentes de los sistemas públicos nacionales. Además, el seguimiento de los pacientes sigue siendo incompleto en muchas publicaciones y en nuestro país no hay un reporte acerca de estudios como cultivos como marcador de mortalidad.

El presente estudio de investigación no tiene implicaciones bioéticas por que no se manipulan variables, simplemente se revisaran expedientes y base de datos electrónica. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” y sus enmiendas.

Los investigadores garantizan que:

- Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. La información obtenida se mantendrá confidencial, sin registrar nombres o números de seguridad social en el cuerpo de trabajo, que permita identificar de forma posterior a los pacientes. Todos los autores firmarán una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
 - En la publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
- Por lo ya mencionado se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes.

V. HIPOTESIS DE TRABAJO

No aplica.

VI. OBJETIVO GENERAL

1. Demostrar cuales son las coinfecciones por microorganismos bacterianos y su tratamiento en pacientes manejados en la UCI por neumonía grave por SARS-CoV-2, y su impacto en la morbimortalidad.

VII. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar los microorganismos involucrados mas comunes y su mortalidad en pacientes con SARS COV-2
2. Identificar que antibióticos se utilizaron para el tipo de bacterias detectadas
3. Conocer los criterios de severidad al aplicar escalas pronosticas y de severidad existentes (CORADS)
4. Identificar las comorbilidades asociadas de los pacientes con COVID 19 con criterios de severidad
5. Conocer los días de ventilación mecánica y su relación con la mortalidad
6. Conocer los días de estancia
7. Conocer el grupo de edad mas afectado
8. Determinar cual es el genero mas afectado

VIII. METODOLOGIA

8.1 Tipo de estudio :

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo en el Hospital General la Villa.

8.2 Poblacion de estudio:

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCI con neumonía grave por SARSCoV-2. Periodo de estudio: del 01 de mayo al 31 de diciembre de 2020 y que egresaron por mejoría clínica o por defunción. Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante pruebas de PCR con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) realizadas en muestras de frotis nasofaríngeo de garganta y / o mediante el cumplimiento de los criterios de diagnóstico clínico proporcionados durante el pico pandémico del SARS-CoV-2

8.3 Muestra:

Censo

8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Censo

8.5 Variables

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice- indicador/criterio- constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
COVID-19	Variable independiente	Infección sistémica causada por coronavirus acompañada de al menos uno de los siguientes signos y síntomas: Disnea, artralgias, mialgias, dolor torácico, rinorrea; con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud pública reconocidos por el INDRE	Cuantitativa continua	Positivo o negativo
Neumonía grave por SARS-CoV2	Independiente	El paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad es aquel que necesita de la vigilancia y monitorización de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde, si es necesario, puede recibir apoyo especializado con conexión a un ventilador mecánico y/o soporte hemodinámico.	Cuantitativa continua	Positivo o negativo
Coinfección	Independiente	Es la infección simultánea de un huésped por parte de múltiples agentes patógenos	Cuantitativa continua	Positivo o negativo
Patógenos bacterianos Asociados	Dependiente	Organismos capaces de causar una enfermedad en un receptor sano o como agente concomitante con otros patógenos en una persona sana o enferma	Cualitativo	Gram + y Gram -
Tratamiento antimicrobiano específico	Dependiente	Medicamento usado para tratar las infecciones causadas por bacterias y otros microorganismos.	Cualitativo	Carbapenémicos Glicopeptidos Cefalosporinas Macrólidos Quinolonas
PCR	Variable dependiente	Método de laboratorio que se usa para hacer muchas copias de una secuencia genética específica con el fin de analizarla.	Cuantitativa Continua	Positivo o negativo
Cultivo	Variable independiente	Método cuya finalidad es favorecer la multiplicación de microorganismos como bacterias, hongos y parásitos que puedan estar presentes en material orgánico obtenido de una persona enferma	Cuantitativa continua	Positivo o negativo
Comorbilidades	Variable independiente	Cualquier enfermedad adicional que ha existido o que ocurre durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad	Cualitativa	Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Obesidad
Edad	Variable control	Edad: Años de vida cumplidos en el momento del registro en las hojas sabanas y del ingreso a UCI	Cuantitativa Continua	Años cumplidos
Genero	Variable control	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes	Cualitativa continua	Femenino Masculino
COVID GRAM	Variable control	Escala predictora en pacientes críticos hospitalizados por COVID19 (Riesgo predictivo)	Cuantitativa Continua	Riesgo: Bajo, medio o alto
CORADS	Variable control	Escala predictora en pacientes críticos hospitalizados por COVID19 (Riesgo predictivo)	Cuantitativa Continua	Normal: 1 Baja probabilidad: 2 Probabilidad intermedia: 3 Probabilidad alta: 4 Probabilidad muy alta: 5

8.6 Mediciones e instrumentos de medicion

Una vez seleccionados a 95 pacientes, se les realizó policultivos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos; así como al egreso de la misma, se calculó escala CORADS al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, se relacionarán datos como inicio de ventilación mecánica, comorbilidades asociadas y mortalidad.

8.7 Analisis estadistico de datos

Para procesar la información de los expedientes, se elaboró una base de datos en el programa Excel y se realizó un análisis estadístico con el programa IBM SPSS Statistic versión 22. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central, y de dispersión para variables cuantitativas, mientras que para variables cualitativas se describieron con distribución de frecuencia y/o porcentajes. Las correlaciones de las variables en estudio se realizaron por correlación bivariada de Spearman con una p ó nivel de significancia 0.05. Se hizo un análisis estadístico descriptivo, se estableció la frecuencia de acuerdo con el número de pacientes, la información resultante se graficó con el programa Slider Write versión 6.

IX. IMPLICACIONES ETICAS

Este trabajo no tiene implicaciones éticas de acuerdo a la declaración de Helsinki, ya que es una investigación de tipo observacional, descriptiva, donde no se manipulan variables ni se afecta a terceros y no requiere consentimiento informado.

X. RESULTADOS

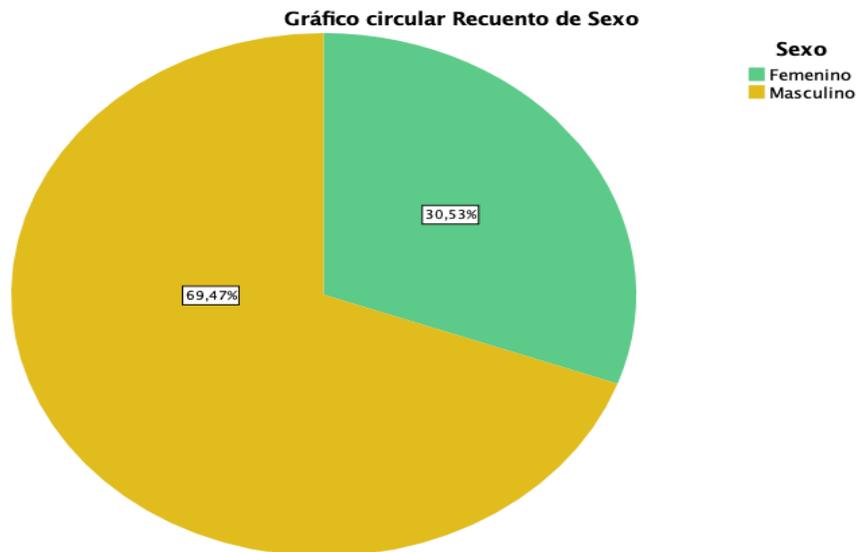
En el presente estudio con un total de 95 pacientes se encontraron las características que cumplieron con los criterios completos de inclusividad como edad mayor de 18 años, prueba positiva para Sars Cov 2, comorbilidades o sin ellas, y principalmente con expedientes completos. De estos pacientes un total fueron 66 hombres y 29 mujeres.

Tabla 1

NUMERO DE PACIENTES POR RANGO DE GENERO

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	29	30,5	30,5	30,5
	Masculino	66	69,5	69,5	100,0
Total		95	100,0	100,0	

Grafica 1

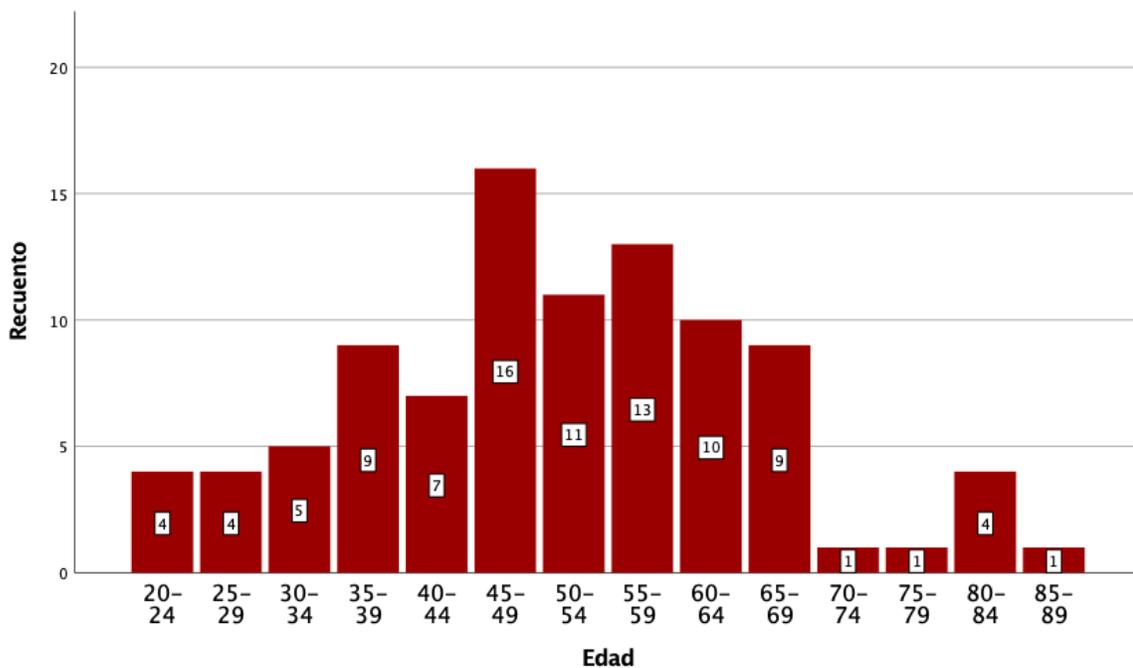


En el presente estudio se encontraron las características generales como rango de edad que osciló entre los 45 a 49 años.

Tabla 2

		Sexo	
		Femenino Recuento	Masculino Recuento
Edad	20-24	1	3
	25-29	0	4
	30-34	1	4
	35-39	4	5
	40-44	2	5
	45-49	4	12
	50-54	5	6
	55-59	5	8
	60-64	4	6
	65-69	1	8
	70-74	0	1
	75-79	0	1
	80-84	1	3
	85-89	1	0

Grafica 2 Número de pacientes en relación a grupos de edad

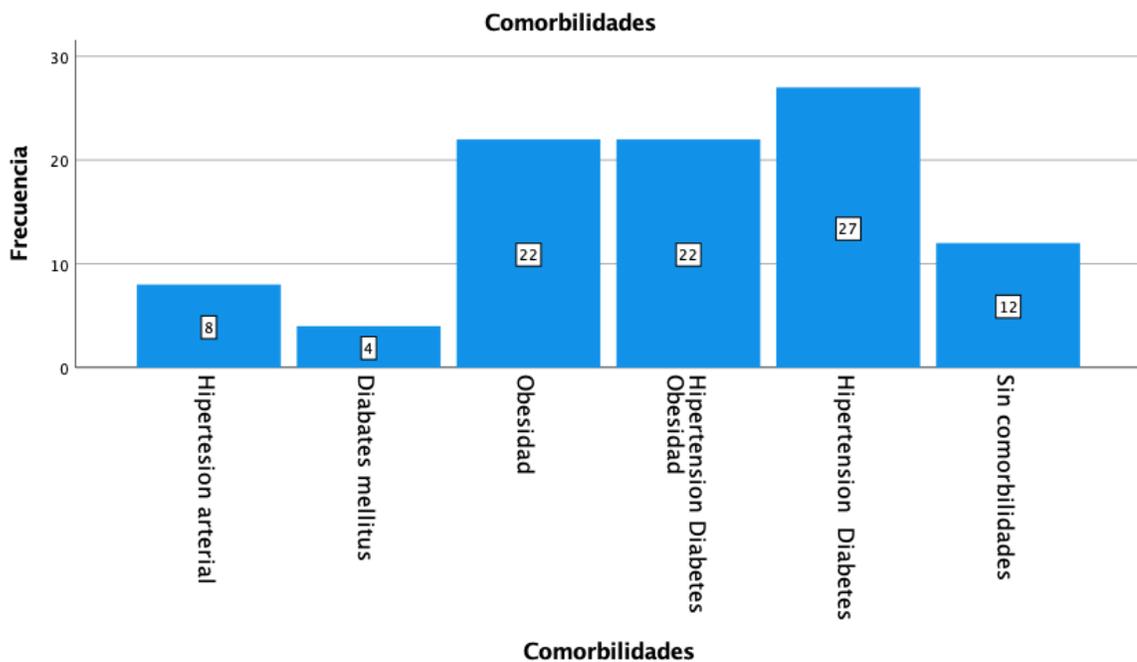


Por otra parte del grupo de pacientes se tomaron en cuenta las comorbilidades con las que ingresaron los pacientes dentro de las que destacan: Obesidad con 22 casos, Diabetes mellitus 4 casos, Hipertension arterial sistemica 8 casos, Hipertesion arterial, Diabetes mellitus y Obesidad (síndrome metabólico) 22 casos, Hipertension arterial y Diabetes mellitus 27 casos, y 12 pacientes sin comorbilidades aparentes.

Tabla 3

		Comorbilidades			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hipertesion arterial	8	8,4	8,4	8,4
	Diabates mellitus	4	4,2	4,2	12,6
	Obesidad	22	23,2	23,2	35,8
	Hipertension Diabetes Obesidad	22	23,2	23,2	58,9
	Hipertension Diabetes	27	28,4	28,4	87,4
	Sin comorbilidades	12	12,6	12,6	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 3



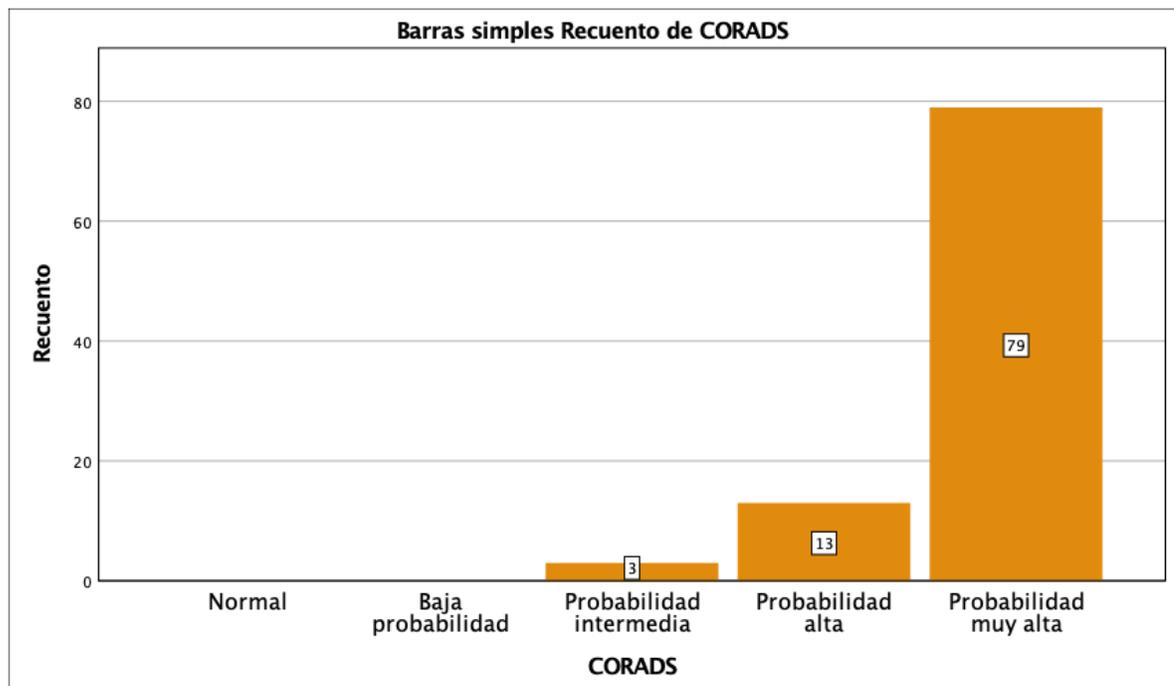
Con respecto a la clasificación CORADS, evalúa la sospecha de afectación pulmonar de COVID-19 en una escala de 1 (muy baja) a 5 (muy alta) probabilidad. El sistema está diseñado para ser usado en pacientes que presentan síntomas moderados a severos de COVID-19.

Tabla 4

CORADS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Probabilidad intermedia	3	3,2	3,2	3,2
	Probabilidad alta	13	13,7	13,7	16,8
	Probabilidad muy alta	79	83,2	83,2	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 4



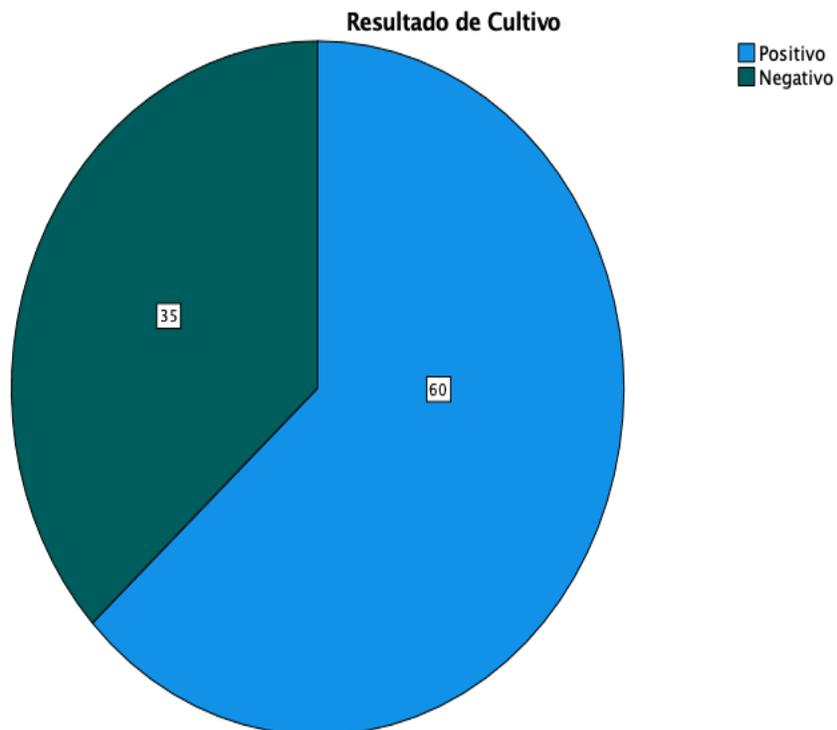
Con respecto a la detección de coinfección por agentes patógenos bacterianos mediante toma de cultivos se registraron que del total de 95 pacientes, 60 pacientes fueron positivos a desarrollo bacteriano y correspondió al 63.2%. 35 pacientes no tuvieron desarrollo bacteriano lo cual correspondió a 36.8%.

Tabla 5

Resultado de Cultivo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Positivo	60	63,2	63,2	63,2
	Negativo	35	36,8	36,8	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 5

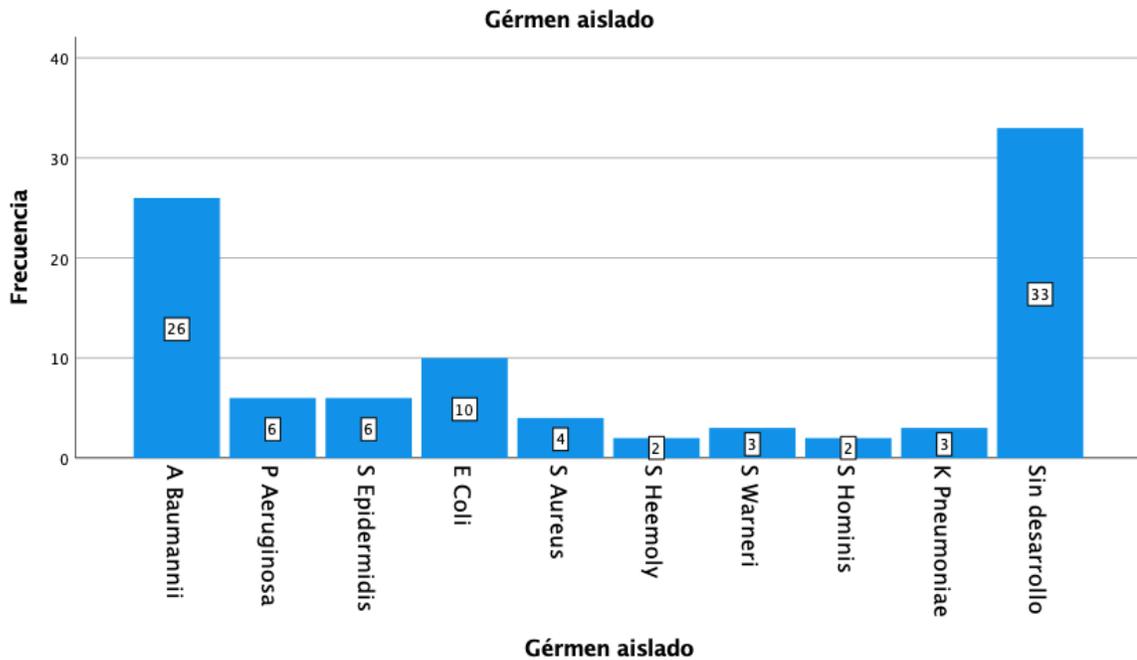


De los gérmenes aislados, el que con mayor porcentaje de frecuencia fue aislado correspondió a *Acinetobacter baumannii* con un reporte de 26 casos positivos que correspondió al 27.4% y en segundo lugar a *Escherichia coli* con un reporte de 10 casos positivos que correspondió al 10.5%. Estos resultados impactaron en el pronóstico y mortalidad de los pacientes.

Tabla 6

		Gérmén aislado			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	A Baumannii	26	27,4	27,4	27,4
	P Aeruginosa	6	6,3	6,3	33,7
	S Epidermidis	6	6,3	6,3	40,0
	E Coli	10	10,5	10,5	50,5
	S Aureus	4	4,2	4,2	54,7
	S Heemoly	2	2,1	2,1	56,8
	S Warneri	3	3,2	3,2	60,0
	S Hominis	2	2,1	2,1	62,1
	K Pneumoniae	3	3,2	3,2	65,3
	Sin desarrollo	33	34,7	34,7	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 6



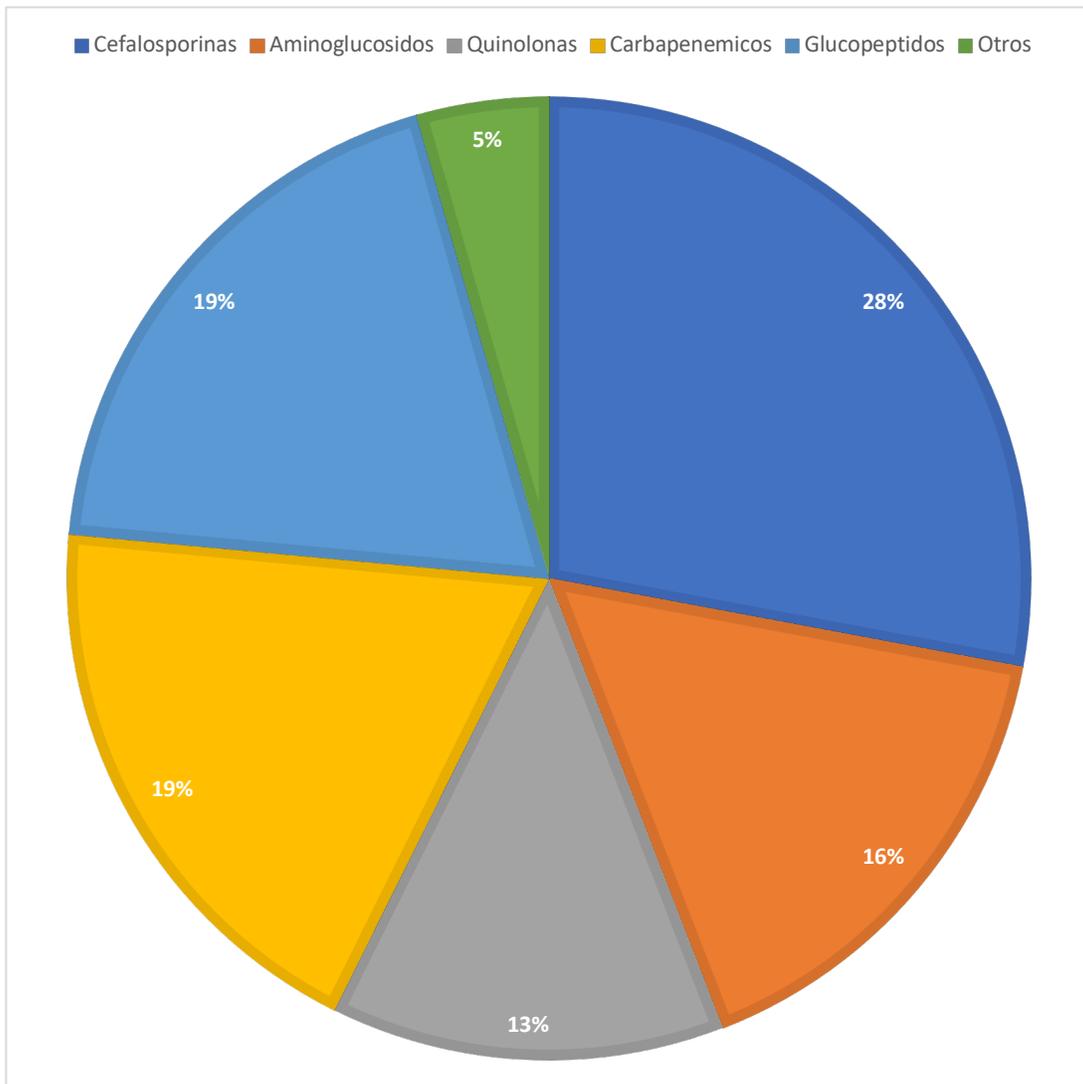


Grafico 6.1

De los antibioticos que con mayor incidencia se utilizaron para tratar a los pacientes con SARSCOV-2 y coinfeccion agregada por agentes patogenos bacterianos fueron los siguientes, con un mayor indice que correspondio a cefalosporinas de tercera generacion, seguido de carbapenemicos y glucopeptidos. Cabe señalar que los agentes multidrogoresistentes no se trataron con el antibiotico especifico ya que no se contaba con la existencia del fármaco.

La mortalidad asociada a infección por SARSCoV-2 en pacientes con una escala CORADS moderada a severa y que requirieron ventilación mecánica invasiva y con ello mayor días de estancia hospitalaria que durante su estancia se realizaron cultivos para detección de sobreinfecciones por agentes patógenos bacterianos se vio incrementada correspondiendo a un total de 61 defunciones que correspondió al 64.2% del total de pacientes que se incluyeron en el estudio.

Tabla 7

		Defunción			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	61	64,2	64,2	64,2
	No	34	35,8	35,8	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 7

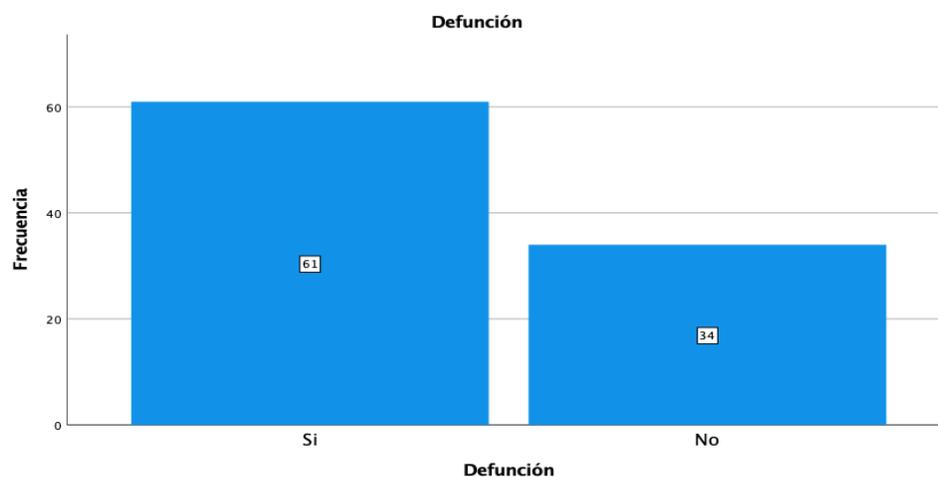


Tabla 7.1

		Defunción	
		Si Recuento	No Recuento
Sexo	Femenino	18	11
	Masculino	43	23

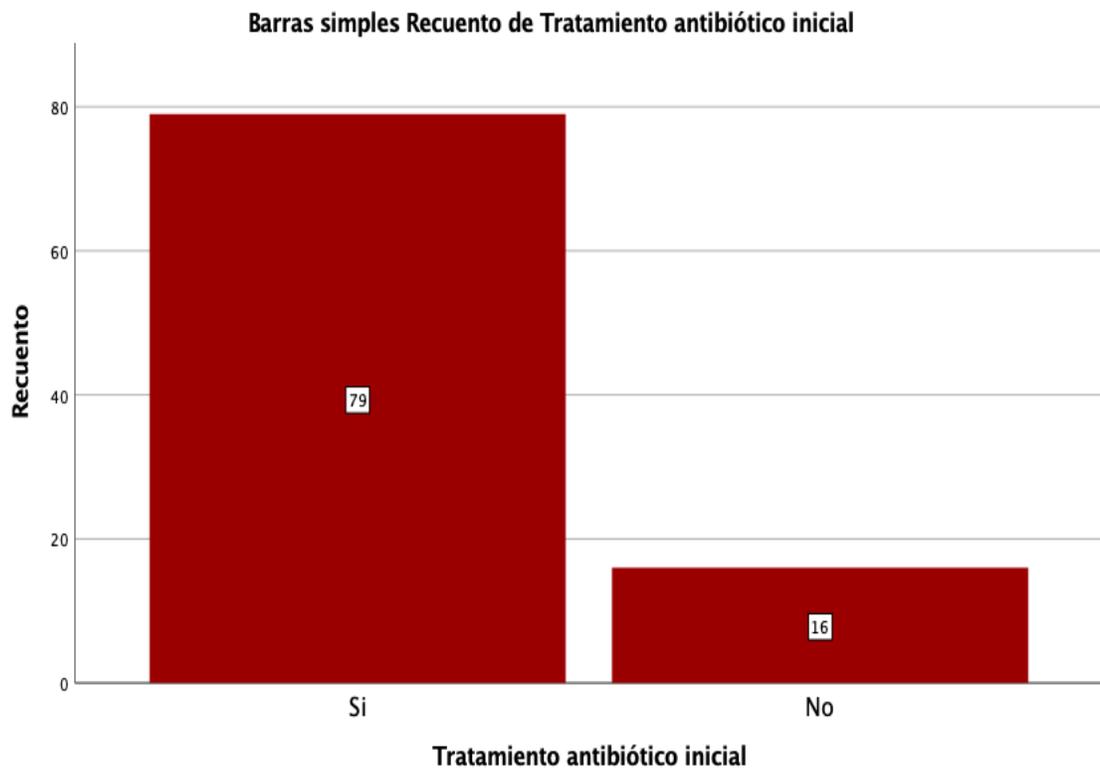
Con respecto al tratamiento antibiotico iniciado de manera empirica en pacientes con enfermedad por COVID-19 con severidad moderada a severa se concluyo que en 79 pacientes que correspondió al 83.2%, se inicio tratatmiento empirico al ingreso hospitalario.

Tabla 8

Tratamiento antibiótico inicial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	79	83,2	83,2	83,2
	No	16	16,8	16,8	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 8

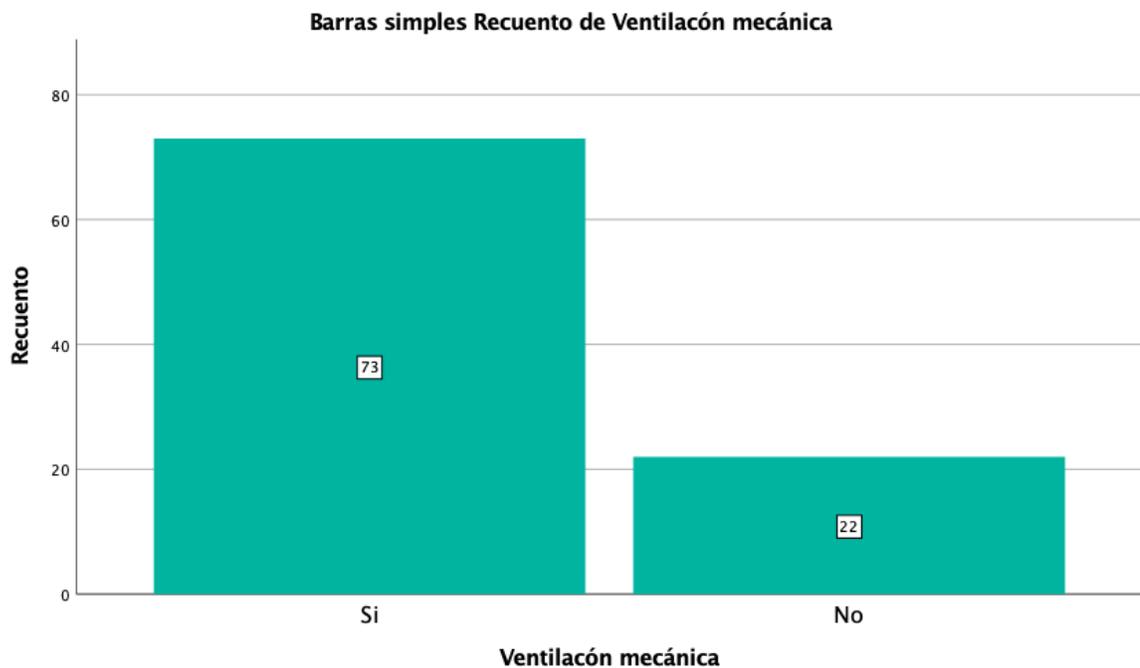


De los 95 pacientes que se registraron en el estudio 73 pacientes cursaron con una severidad moderada a severa y requirieron soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva, que correspondió al 76.8% del total de los casos.

Tabla 9

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	73	76,8	76,8	76,8
	No	22	23,2	23,2	100,0
	Total	95	100,0	100,0	

Grafica 9



XI. DISCUSION

En el presente estudio, se observó que el género más afectado fue el masculino, que comparado con la literatura internacional es casi similar, ya que el porcentaje en general a nivel mundial es mayor del 50%.

El rango de edad que con mayor frecuencia se vió afectado fue entre los 45 a 49 años. Según datos oficiales, México superó los dos millones de casos de COVID-19 a inicio de 2021. Cerca de la mitad de las personas infectadas por el virus entre febrero de 2020 y febrero de 2021, fueron mujeres, mientras que poco más de la mitad fueron hombres. Los grupos con menor cantidad de casos fueron los adultos mayores de 90 años, y los niños y adolescentes de menos de 15 años.

Los altos índices de hipertensión, obesidad y diabetes en México son preocupantes. Se ha demostrado que la existencia de comorbilidades asociadas con la infección por SARS-CoV-2 incrementan el riesgo de mortalidad; sin embargo, la mayoría de la evidencia proviene de estudios realizados en Asia, por lo que son necesarias otras investigaciones que analicen estos datos en otras regiones. En un estudio en Brasil, con 2.070 pacientes con esta patología, aunque la proporción de diabetes (7,3%), obesidad (0,2%) y enfermedad renal (1%) fue menor en este trabajo, la mortalidad reportada fue del 6%, y el 75% de los pacientes con desenlace fatal eran del grupo de más de 60 años, muchos de ellos con comorbilidades asociadas.

La TC de tórax se considera una de las herramientas principales para evaluar la gravedad de la infección. Permite estratificar a los pacientes en categorías de riesgo y estimar su pronóstico ayudando a la toma de decisiones clínicas. El hallazgo de imagen más comúnmente asociado a la gravedad clínica es la extensión de la afectación pulmonar. Se han propuesto varias escalas semicuantitativas para TC que de forma visual calculan el alcance de las alteraciones. Su inconveniente es la falta de precisión. Es ahí donde los sistemas de inteligencia artificial pueden realizar un análisis cuantitativo y riguroso del volumen pulmonar lesionado.

En este estudio, con un enfoque en la infección secundaria del tracto respiratorio inferior de los pacientes, *A. baumannii* fue el organismo más común seguido de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros. Comparado con estudios internacionales las infecciones más frecuentes fueron por *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue el principal agente de la IR y la bacteriemia. Un brote por *A. baumannii* contribuyó a este resultado. La mortalidad fue superior en los pacientes de UCI (50 vs. 29%; $p = 0,028$). Factores predictores de mortalidad: hombre con varias comorbilidades, neumonía por SARS-CoV-2, bacteriemia y sobreinfectado por *A. baumannii*.

Wang y col. demostraron que la tasa de resistencia de los aislados de *A. baumannii* era aproximadamente > 98% a piperacilina, imipenem, ceftriaxona, ciprofloxacina y ceftazidima. Castilho y col. también informó que los aislados de *A. baumannii* de las UCI en Goiânia, Brasil, se clasificaron como multirresistentes (MDR) con una alta incidencia de resistencia a los carbapenémicos. En este trabajo fue necesario utilizar varios antimicrobianos como: Cefalosporinas, quinolonas, aminoglicosidos, carbapenemicos, glucopetidos. Esto debido a la multirresistencia y se fundamenta en lo que dice Wang y col, que reporta una tasa de resistencia elevada a antibioticos.

Según estudios previos, se revisan las interacciones sinérgicas virales-bacterianas y la tasa de mortalidad puede incrementarse aún más cuando hay simultáneamente una infección viral respiratoria aguda y una infección bacteriana. Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico realizado por Arabi et al. en 330 pacientes con MERS SARI (Infección respiratoria aguda grave del síndrome respiratorio de Oriente Medio) que ingresaron en las UCI participantes mostraron que el 18% (60 casos) y el 5% (17 casos) de ellos tenían coinfecciones bacterianas y virales, respectivamente.

La tasa de mortalidad en el estudio fue mayor al 60%, con mayor prevalencia en hombres. Comparado con un metaanálisis realizado a partir de la información disponible en los informes nacionales de China, Italia, España e Inglaterra, y una publicación del estado de New York. Las fuentes de información describieron las tasas de infección y mortalidad en cada década de edad lo cual permitió analizar las diferencias entre ellas y establecieron el riesgo de muerte por COVID-19 asociado a la edad de forma bastante descriptiva.

XII. CONCLUSIONES

- 1.- De los germen es aislados, el que con mayor porcentaje de frecuencia fue aislado correspondió a *Acinetobacter baumannii* con un reporte de 26 casos positivos que correspondió al 27.4%, con una mortalidad asociada del 64.2%.
- 2.- Los germen es patogenos asociados mas comunes fueron: *A. Baumannii*, *E. Coli* y *P. Aeuriginosa*.
- 3.- Los antibioticos que se utilizaron para el tratamiento de las coinfecciones bacterianas fueron los siguientes: Cefalosporinas, aminoglicosidos, carbapenemicos, glucopeptidos.
- 4.- De acuerdo a la clasificacion tomografica CORADS, los pacientes tuvieron una clasificacion de 5 que correspondio a 83.2%, COVID GRAM con puntaje alto, mayor a 100. SOFA score mayor a 2 puntos que significa una severidad moderada.
- 5.- Los pacientes con comorbilidades como la Hipertension arterial sistemica y Diabetes Mellitus fueron los mas afectados con un porcentaje del 28.4%.
- 6.- 73 pacientes cursaron con una severidad moderada a severa y requirieron soporte respiratorio con ventilacion mecanica invasiva, que correspondió al 76.8% del total de los casos.
- 7.- El promedio de dias de estancia hospitalaria fue de 10 dias.
- 8.- El genero mas afectado fue el masculino con un porcentaje de 69.5%.
- 9.- El rango de edad mas afectado por esta patologia fue entre la edad de 45 a 49 años.

XIII. PROPUESTAS

- Contar con los antibioticos suficientes y necesarios que sirvan para tratar las infecciones reportadas por los antibiogramas.
- Se debe continuar el mismo estudio en las unidades de la red hospitalaria para tener mayor población.
- Evitar el uso prolongado de la ventilacion mecanica en lo posible.
- Evitar los dias de estancia prolongados en lo posible.
- Control de las comorbilidades asociadas desde el ingreso del paciente.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470–473.
2. Organization T.W.H. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020.
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:355.
4. McArdle AJ, Turkova A, Cunningham AJ. When do coinfections matter *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:209.
5. Paget C, Trottein F. Mechanisms of bacterial superinfection post-influenza: A role for unconventional T cells. *Front Immunol*. 2019;10:336–336.
6. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17: 185–191.
7. Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol (Baltimore, MD: 1950)*. 2019;191:2047–2052.
8. Jia L, Xie J, Zhao J, et al. Mechanisms of severe mortality-associated bacterial co-infections following influenza virus infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;7:33
9. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: A prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis*. 2019;17:755.
10. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2019;18:451.
11. Smith AM, McCullers JA. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;385:327–356.
12. Mulcahy ME, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* and influenza A virus: Partners in coinfection. *mBio*. 2016.
13. Su I-C, Lee K-L, Liu H-Y, Chuang H-C, Chen L-Y, Lee YJ. Severe community-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* coinfection in an influenza a (H1N1) pdm09 patient. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:365–366.
14. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial coinfections, and AMR: The deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12560.
15. Hendaus MA, Jomha FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1–10.

16. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10223): 514-523. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154).
17. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 418-423.
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020; 579 (7798): 270-273. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
19. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134116>
20. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y M, Wang W, Song Z G et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265-269.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506. glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020; 1-12. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155444>
22. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260-1263.
23. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* [Internet]. 2020; 176: 104742. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
24. Hendrickson CM, Matthay MA. Viral pathogens and acute lung injury: Investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34 (4): 475-486.
25. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25 (1): 443-472.
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005; 11 (8): 875-879.
27. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J allergy Immunol* [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105090>

28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271-280.e8.
29. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 1-3. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
30. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* [Internet]. 2020; 6 (1): 4-7. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>