



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

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE
COINFECCIÓN PULMONAR POR PSEUDOMONAS
AERUGINOSA EN PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO ABRIL-
DICIEMBRE 2020.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. ALAN GONZÁLEZ SORIANO**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA**

CIUDAD DE MÉXICO, 29 DE OCTUBRE DE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN
JEFE DE POSGRADO

DRA. MARIA DEL ROSARIO MARTINEZ ESTEVES
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
EN MEDICINA INTERNA

DRA. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA
TUTOR-DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lízbeth Teresa Becerril Mendoza, mi jefa de servicio, profesora adjunta de curso y asesora de tesis, por su tiempo y correcciones hechas a este importante trabajo.

A la Dra. Chayíto, mi profesora titular, por el trabajo hecho en este año, el cual ha contribuido a dar orden y rumbo a nuestro curso de posgrado.

A cada uno de las profesoras y profesores adjuntos e invitados, en especial a la Dra. Vázquez, Dr. Mellado, Dra. Mayte y Dr. Berea, por contribuir a mi formación como médico residente.

A mis compañeros y compañeras de residencia, por hacer ameno este trayecto y sobre todo por ser ejemplo e inspiración para ser mejor residente cada día y futuro médico internista.

Al Hospital Juárez de México, por sus enseñanzas, y por la oportunidad de lograr mi formación; mi gratitud eterna, y mi compromiso fiel de poner en alto su nombre.

DEDICATORIAS

A Leticia, Leandro, Leslie, Juan, Eloisa y Jorge, por el constante apoyo incondicional siempre a mi formación. A mis padres en especial por su amor y admiración a mi trabajo.

Al amor de mi vida, por estar conmigo en mis proyectos y metas, por su comprensión, por escucharme y darme siempre su apoyo.

Índice:

	Número de página
Portada	
Hoja de autorización de tesis	
Agradecimientos y dedicatorias	
Índice	
Antecedentes o marco teórico	
Antecedentes de la pandemia.....	1
Características del virus.....	1
Mecanismos patogénicos.....	1
Mecanismos de transmisión.....	2
Manifestaciones clínicas.....	3
Evaluación de la infección.....	4
Complicaciones.....	5
Coinfección bacteriana en covid.....	5
Panorama de coinfección bacteriana pulmonar.....	5
Justificación	8
Pregunta de investigación	8
Hipótesis	8
Objetivos generales	8
Objetivos específicos	8
Diseño de investigación	9
Criterios de selección de la muestra	9
Definición de variables	9
técnicas, instrumentos y procedimientos para recolección de la muestra	11
Análisis estadístico	11
Recursos	11
Bioseguridad del protocolo	11
Aspectos éticos	11
Cronograma	12
Resultados	13
Discusión	19
Conclusiones	22
Bibliografía	23

PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE COINFECCION PULMONAR POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO DURANTE EL PERIODO ABRIL-DICIEMBRE 2020

AUTORES:

Dra. Lizbeth Teresa Becerril Mendoza, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

Dr. Alan González Soriano, Residente de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

ANTECEDENTES O MARCO TEORICO

Antecedentes de la pandemia.

A mediados del mes de diciembre de 2019 en la provincia de Hubei en Wuhan, China, se dieron los primeros informes una nueva enfermedad causante de neumonía atípica secundario a un nuevo síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV 2), perteneciente a la familia de los beta coronavirus (1), caracterizado por una facilidad de transmisión, encendiendo las alarmas a nivel mundial por el problema de salud pública que se presentaba al desarrollarse una pandemia, enfermedad denominada como COVID-19 (2) (28).

Hoy siendo responsable de millones de personas infectadas en todo el mundo y causante de más de un millón de fallecimientos.

Características del virus.

El SARS-CoV-2, comparte con el MERS CoV y el SARS-Cov 1 características propias de la familia Coronaviridae (2) (3), los coronavirus tienen cuatro subfamilias que incluyen alfa, beta, gamma y delta (1). SARS-CoV 2 es un beta coronavirus, presenta mayor letalidad que otros virus endémicos, además es más letal para los humanos siendo comparado con otros brotes emergentes de SARSCoV-1 y MERS-CoV, los cuales fueron registrados en 2003 y 2012 respectivamente. Tienen genomas de ARN en sentido positivo, monocatenarios grandes (~ 30 kb); con genoma un 80% idéntico a otros coronavirus, se estructura de aproximadamente 11 marcos de lectura abiertos (ORF), con longitud total de 29, 903 pares de base (2) Se identifican cuatro genes codificantes de proteínas estructurales principales: proteína espiga (S), de envoltura (E), de membrana (M) y proteína de nucleocápside (3). SARS-CoV-2 ingresa a las células del tracto respiratorio del huésped haciendo uso de la proteína de la envoltura viral (proteína espiga, "S") que ataca los receptores de superficie celular (11).

Mecanismos patogénicos.

SARS-CoV y algunos otros coronavirus interactúan con el receptor del huésped directamente a través del dominio (SB). El coronavirus tiene la propiedad de reconocer varias moléculas de la superficie celular, entre las cuales se encuentran proteínas, azúcares y el heparán sulfato. Su dominio N-terminal de S1 suele unirse a estructuras de carbohidratos y el dominio C-terminal de S1 suele reconocer receptores proteínicos como dipeptidil peptidasa 4; o CD26, en el cromosoma 2q24.2 (el cual resulta ser un antígeno de activación celular de linfocitos T), y enzima reguladora

de hormonas peptídicas; el principal receptor para SARS CoV-2 es el ACE2 del huésped, codificado en el cromosoma Xp22.2). Otro receptor identificado para SARS-CoV-2 es unas metaloproteinasas de matriz extracelular de la superfamilia de inmunoglobulinas (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células endoteliales) (4).

La unión del SARS-CoV RBD y a su receptor condiciona la susceptibilidad a la infección viral. La forma en que SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped es través de la proteína S mediante la cual se une a ACE2 lo que favorece su internalización ayudándose de la proteasa TMPRSS2(3), una vez que se lleva a cabo la unión al receptor, los coronavirus pueden ingresar al huésped mediante 2 mecanismos principalmente: fusión directa o endocitosis mediada por receptores (2)(6). Las mutaciones en el dominio de unión al receptor, así como adquisición de un sitio de escisión de furano en la proteína S spike, son condicionantes de la infectividad del virus. Dicha interacción del virus con el receptor produce una regulación negativa con efectos inflamatorios y aumento de los efectos de la angiotensina II. Dichos efectos inflamatorios general edema, degeneración y cambios necróticos en las células afectadas. Dichos efectos se relacionan con citocinas proinflamatorias entre las cuales destacan: interleucina 6, interleucina 10, TNF α , factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α , mayor expresión de muerte celular programada 1, Tim-3. Todo lo cual condiciona una patogenia de lesión pulmonar, lesión de miocitos relacionada con la hipoxia, respuesta inmunitaria del cuerpo alterada, aumento de daño del miocardio y así como alteraciones a nivel intestinales y otras alteraciones cardiopulmonares, las cuales no se describirán a detalles al salir del objetivo de esta revisión (3).

Mecanismos de trasmisión.

La infección se trasmite principalmente de persona a persona a través de gotitas respiratoria en donde se encuentran albergados viriones intactos (2). Se han identificado la presencia de SARS-Cov 2 en esputo, frotis faríngeos y heces, además SARS-CoV-2 es estable en aerosoles presentando vida media alrededor de 1 hora (9, 10), presentando viabilidad en múltiples superficies inorgánicas. Existen reportes que indican la probabilidad de transmisión del virus de personas asintomáticas a personas sanas (7) (8). También se ha reportado la transmisión vertical, queda claro que las principales vías de trasmisión de la infección son mediante gotas respiratoria y por contacto. La incubación del virus es de 5.2 días; el desarrollo de los síntomas suele presentarse entre 11.5 a 15.5 días a partir de la infección. De ahí parte el hecho de recomendar aislamiento de las personas expuestas a la infección por al menos 14 días (3). Aunque derivado de las más recientes investigaciones la CDC recomienda que para la mayoría de las personas con la enfermedad el aislamiento y las precauciones generalmente se pueden suspender 10 días después del inicio de los síntomas, y la resolución de la fiebre durante al menos 24 horas, sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre y con una mejoría otros síntomas. Siendo muy limitado el número de personas con enfermedad grave que pueden producir virus con capacidad de replicación más allá de los 10 días, en los cuales se justifica la extensión del aislamiento y las precauciones hasta 20 días después del inicio de los síntomas; mientras que para aquellos asintomáticos, con PCR-RT- positiva para SARS-Cov 2, el aislamiento y otras precauciones se pueden suspender 10 días después de la fecha de su primera prueba positiva (5).

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas iniciales de COVID-19 es inespecífica, dentro del cuadro clínico descrito esta la fiebre la cual está presente en más del 50% de los pacientes, además se describen: malestar generalizado, faringodinia, tos y mialgias, sin embargo, en la mayoría de las personas infectadas no suele haber un único síntoma (12). En algunos casos suele presentarse síntomas respiratorios atípicos, especialmente la anosmia como único síntoma (13). Se estima que entre 7% y 16% de los pacientes progresa a un cuadro clínico severo que requiere manejo en unidad de terapia intensiva para manejo sobre todo de un síndrome de distrés respiratorio agudo (15) (16). La edad de los pacientes afectados suele tener entre 25 y 89 años, mayoritariamente los afectados tienen entre 35 y 55 años y suelen reportarse menos casos entre niños y lactantes (23). El sexo mayormente afectado son los hombres [24], con un porcentaje descrito hasta en 59% mujeres [25], 68% hombres [26], la mediana de edad de la defunción suele ser a los 75 años [27].

Algunas características asociadas al paciente que relacionaba con la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos están: edad mayor a 60 años, sexo masculino, tabaquismo activo o histórico, y presencia de comorbilidades entre las que se encuentran: enfermedad cardíaca, diabetes, y EPOC (17). Al inicio de la pandemia se sugería que la mortalidad por la infección en pacientes graves era alrededor del 80%, sin embargo, en estudios recientes se han descrito tasas más bajas de mortalidad.

Sistema pulmonar: Es a nivel pulmonar donde el virus SARSCoV-2 puede presentar una de las mayores afecciones y manifestándose con múltiples infiltrados pulmonares. La confirmación diagnóstica requiere de la identificación del ácido nucleico del virus mediante RT-qPCR obtenido mediante hisopos nasofaríngeos o esputo. Aunque se pueden presentar falsos negativos al inicio de la presentación del cuadro clínico. Dentro de las manifestaciones clínicas pulmonares se describen disnea, taquipnea, desaturación de oxígeno; mediante estudios generales de laboratorios se puede identificar incremento en los niveles de reactantes de fase aguda entre los que destacan la proteína C reactiva, suelen ser de utilidad también determinación de anticuerpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2, CD4 + y CD8 +. Se ha descrito que CD4 + y CD8 + presentan una reducción significativa en el paciente con infección presente, siendo la linfopenia una característica común en los pacientes. Las características histológicas a nivel del tejido pulmonar incluyen: daño alveolar difusos bilateral, infiltrados fibromixoides celulares e infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales de predominio linfocitario (3).

Sistema cardiovascular: El daño a nivel del sistema cardiovascular se ha evidenciado por la positividad de biomarcadores como la troponina T de alta sensibilidad, péptidos natriuréticos y IL-6 los cuales tienen valores pronósticos, así mismo su elevación de forma progresiva se relaciona con peor pronóstico (18). Otras alteraciones producto de la infección son la formación trombosis microangiopática difusa, miocarditis y arritmias cardíacas, síndrome de insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo (3).

Aparato gastrointestinal y neurológico: Los efectos anteriormente mencionados producen afectación de inmunidad innata y adquirida, alterando la eliminación del virus, generando sobreestimulación de neutrófilos y macrófagos. A nivel gastrointestinal se han reportado: diarrea, náuseas y vómitos, en muchos casos las manifestaciones gastrointestinales se presentan con síntomas únicos o inclusive dominantes (14). El daño hepático provocado por el virus se manifiesta con elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa séricas, así como una

leve elevación de bilirrubina sérica y GGT en algunos casos. Dicho daño hepático suele ser incipiente y con pronta resolución. Solo en un número mínimo de casos se han reportado lesión hepática grave en pacientes con un cuadro clínico severo de la infección. A nivel histológico suele haber esteatosis microvesicular hepática y leve lesión lobulillar. Dicha lesión puede tratarse de un efecto viral directo sobre el hepatocito o bien ser producto del efecto de hepatotoxicidad por fármacos. Otras manifestaciones de la infección suelen ser procesos inflamatorios sistémicos coexistentes, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, así como insuficiencia orgánica múltiple, también se ha evidenciado que SARS-COV2 presenta un efecto neuropático potencial, entre las manifestaciones neurológicas descritas están: cefalea, mareos, crisis convulsivas, alteraciones de la conciencia, e inclusive encefalopatía necrosante hemorrágica aguda (3).

Evaluación de la infección.

Ante la evidencia clínica de infección por COVID-19, las alteraciones de laboratorio pueden evidenciar alteraciones de laboratorio con resultados muchas veces asociados a mal pronóstico y enfermedad grave dentro de lo que podemos encontrar están: linfopenia, troponina elevada, creatina fosfocinasa elevada, creatinina elevada, lactato deshidrogenasa elevada, dímero D elevado, alteraciones en tiempos de coagulación y aumento de la proteína C reactiva; procalcitonina y leucocitos totales podrían estar normales (18), e inclusive se han reportado que en no supervivientes versus supervivientes niveles de IL-6, ferritina y PCR dos veces más elevados (17), siendo la IL-6 latamente predictiva de resultados desfavorables (20). Dentro de las pruebas diagnósticas descritas están: RT-qPCR, la cual detenta cualitativamente ácido nucleico de SARS-CoV-2. La toma de muestra es mediante hisopos de lavados o aspirados nasales, nasofaríngeos, orofaríngeos, de esputo o del tracto respiratorio inferior. La positividad de la prueba indica la presencia de ARN del SARS-CoV-2 apoyando el diagnóstico en el contexto clínico pertinente. Sin embargo, puede haber falsos negativos por lo que el resultado se debe interpretar apoyado del cuadro clínico, el contexto epidemiológico y otras pruebas de apoyo. Las pruebas serológicas de SARS-COV2 son útiles para evidenciar la exposición al virus de forma previa y siendo útil en caso donde la prueba viral no está disponible. Se puede detectar anticuerpos IgM y/o IgG contra el virus en plasma y sangre. Se dispone también de prueba rápida de antígenos la cual determina la existencia de anticuerpos monoclonales contra la proteína nucleocápside (N) la cual se expresa anormalmente en células infectadas, dicha prueba tiene una sensibilidad del 84,1% y especificidad del 98,5%. Dentro de los estudios coadyuvantes de imagen, muestra bastante utilidad la ultrasonografía y la tomografía de tórax: por su disponibilidad en casi todos los centros hospitalarios, así como su fácil uso y economía, además de ser de utilidad en la identificación de algunas complicaciones comunes en el paciente con covid-19, como los procesos trombóticos o neumonías sobreagregadas. Las imágenes que ofrece la tomografía de tórax no diferencian de forma confiable COVID-19 de otras causas de infección, pero SARS-CoV-2 suele presentar opacidades con distribución predominante periférica, el derrame pleural suele estar ausente y así como la linfadenopatía (19).

El tratamiento y manejo en general de la enfermedad no son tema de esta revisión y tampoco contribuye al a los objetivos del protocolo de investigación en cuestión, sin embargo, existen algunos aspectos relacionados con las complicaciones de coinfecciones pulmonares que se presentan el paciente con covid 19. Los informes sugieren que la incidencia de sobreinfección

bacteriana en pacientes con COVID-19, sobre todo en los casos que requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos es infrecuente (21), cuando existen manifestaciones clínicas o de laboratorio que fundamenten la existencia de una coinfección bacteriana tal como son la neutrofilia, elevación de procalcitonina sérica, nueva consolidación lobular pulmonar, o cambio o nueva producción de esputo purulento, se fundamenta el inicio temprano de antibióticos empíricos tal como se sugieren en las Directrices de las guías ATS/IDSA (2) (22).

Complicaciones.

En pacientes infectados con COVID-19 la gravedad de las complicaciones se ven afectadas por el sexo y edad y las hospitalizaciones y mortalidad suelen ser menores al 0,1% en población pediátrica, mientras que en adultos suele aumentar a más del 10%. Siendo el sexo masculino quienes tienen más complicaciones graves. Los estados de inmunocompromiso como cáncer o los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen más probabilidad de tener complicaciones graves. Dentro de las complicaciones presentes en pacientes con COVID-19 se describen: coagulación intravascular diseminada, tromboembolismo venoso y pulmonar, dímero D elevado y tiempo de protrombina prolongado, edema laríngeo y laringitis en pacientes graves, Neumonía necrotizante por sobreinfección causada por infección por *Staphylococcus aureus* llegando a ser potencialmente mortal, pericarditis aguda, disfunción ventricular izquierda, lesión miocárdica aguda, arritmias de nueva aparición e insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria aguda (el 5% de los pacientes con COVID-19 requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos) según las estimaciones descritas en la literatura extranjera, otras complicaciones son la sepsis, shock séptico y fallo multiorgánico, descontrol hiperglucémico y así como otras complicaciones inherentes al uso de corticosteroides. Una de las complicaciones más importantes son la neumonía asociada a la ventilación la cual tiene una incidencia de hasta el 30% (3).

Coinfección bacteriana en covid-19.

Una de las complicaciones de mayor relevancia a tratar son las coinfecciones que se dan en los pacientes con covid-19, tanto las coinfecciones y sobreinfecciones se presentan con una considerable frecuencia en pacientes con infecciones virales a nivel pulmonar; aquellas coinfecciones que son de etiología bacterianas las cuales se encuentran en coexistencia con procesos infeccioso-virales tiene mayor riesgo de aumentar la mortalidad en los pacientes que la padecen (29). Se han evidenciado que las infecciones bacterianas en relación con infección por influenza predisponen a mayor gravedad de la enfermedad y se evidenció que favorecerían un aumento en la mortalidad durante la epidemia y los brotes de influenza estacional (30).

Dentro de los gérmenes más comunes aislado en la coinfección por influenza están: *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* (31). En el caso de los pacientes con COVID-19 en donde se ha logrado diagnosticar coinfecciones bacterianas van en aumento con la característica de que una buena parte de los gérmenes aislados con bacterias multirresistentes (32, 33). Los pacientes con SARS-cov2 tiene mayor riesgo de coinfección con superbacterias. Producto de la alteración del sistema inmunológico del paciente infectado por covid-19, se condiciona sobreinfección bacteriana, la cual se evidencia por presencia de biomarcadores de infección y elevación de citocinas inflamatorias.

Durante la emergencia sanitaria secundaria a Sars-cov2 se hospitalizaron muchas personas con inmunocompromiso muchos de los cuales presentaron infecciones secundarias (31).

La evidencia actual indica que bacterias multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* suelen estar dentro de las causas principales de infecciones secundarias. En los estudios de Zhang et al, de pacientes con neumonía por SARSCoV-2 se reportó que el 25,8% de los pacientes padecían coinfecciones de los cuales un 29,8% presentaban coinfección bacteriana.

En algunos casos los pacientes con SARS-CoV-2 muestran aumento de biomarcadores y citocinas inflamatorias que se relacionan con coinfección por bacterias, producto de una desregulación en el sistema inmunológico (34). El uso de antibióticos se ha vuelto frecuencia en los pacientes que ingresan con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (35), Sin embargo, hasta el 30 al 40% de los tipos comunes de agentes bacterianos ya son resistentes a la azitromicina (antibiótico comúnmente usado al inicio de la pandemia, generando el problema creciente de que su uso excesivo podría hacer que este u otros antibióticos sean aún menos efectivos debido a la resistencia bacteriana.

En diversos protocolos de estudio y tratamiento de los pacientes con covid19 se empleó la procalcitonina y la leucocitosis neutrofílica como marcadores para determinar la sospecha de coinfección bacteriana, algunos médicos eligieron el uso rutinario de antibióticos empíricos en pacientes con leucocitos o procalcitonina elevadas (36), En las investigaciones de Meisner et:al, un valor de procalcitonina $>0,25$ $\mu\text{g/litro}$ definió infección bacteriana y un valor de procalcitonina $\leq 0,25$ $\mu\text{g/litro}$ se definieron como no bacterianos. Sin embargo, los leucocitos y la procalcitonina pueden no ser los mejores biomarcadores para distinguir las bacterias del SARS-CoV-2, la procalcitonina elevada y la proteína C reactiva elevada pueden aparecer en pacientes con COVID-19 sin que ocurra una coinfección bacteriana (41). Los pacientes con sospecha de infección bacteriana tienen más probabilidades de tener resultados clínicos desfavorables que aquellos sin evidencia de infección bacteriana. La terapia con antibióticos se asocia con una mayor mortalidad y la mayoría de los pacientes no se beneficiarían de los antibióticos empíricos (36). La presencia de bacterias resistentes a los antibióticos podría explicar potencialmente las altas tasas de coinfecciones bacterianas en pacientes críticamente enfermos a pesar de los extensos tratamientos con antibióticos (37). En un estudio se aislaron 159 cepas de bacterias gramnegativas. Las tres bacterias principales de las infecciones pulmonares secundarias eran: *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *S. maltophilia*. La proporción de *A. baumannii* y *K. pneumoniae* aumentó significativamente, y la proporción de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) disminuyó, lo que sugirió que los programas antimicrobianos empíricos iniciales para neumonía nosocomial no debería ser completamente copiado si la coinfección ocurre a nivel pulmonar (38). Las tasas de mortalidad aumentan en pacientes con COVID-19 y las cuales podrían atribuirse a coinfecciones bacterianas. De igual forma la mortalidad en COVID-19 sin enfermedades subyacentes puede deberse a infecciones bacterianas (39). Los informes demuestran que la incidencia de coinfecciones bacterianas en los casos de COVID-19 es menor que en las pandemias de influenza anteriores. Las tasas de coinfección aumentan en los pacientes ingresados en UCI. Las superinfecciones por bacterias resistentes a los antibióticos ocurren en el 1,3% de los pacientes en UCI (40). Para los pacientes

hospitalizados con COVID-19, la proporción global combinada de pacientes que tenían coinfecciones bacterianas confirmadas por laboratorio fue del 7% (41).

Panorama de coinfección bacteriana pulmonar en el mundo y en México.

La mayoría de información disponible sobre coinfección bacteriana pulmonar en covid-19 se ha determinado en distintas unidades de cuidados intensivos, no se encontró información disponible de la prevalencia de coinfección bacteriana en áreas de hospitalización diferentes a Unidades de Cuidados Intensivos, en un estudio publicado en 2020 se encontró que la mediana de tiempo desde la admisión en la UCI hasta el inicio de la primera infección nosocomial era de 9 días, en dicho estudio se encontró 30 episodios de infección del tracto respiratorio inferior, de los cuales 21 fueron neumonía asociada al ventilador, las bacteria más frecuente entre los pacientes con ITS primaria fue *Enterococcus faecium* (43%), seguido de *Enterococcus faecalis* (21%) y estafilococos coagulasa negativos 11%. Las bacterias grampositivas también fueron la causa más común. Y dentro de los microorganismos gramnegativos fueron la causa más frecuente de IRAB, siendo *Pseudomonas aeruginosa* la bacteria aislada más común entre los pacientes con NAV (38%) y traqueobronquitis (33%) (42). Sin embargo, hasta la fecha de esta redacción no se dispone de información en nuestro país sobre la prevalencia de coinfección bacteriana pulmonar y en especial no se encontró información al respecto de la prevalencia de *pseudomonas aeruginosa*.

JUSTIFICACIÓN.

Cada día existe un creciente número de bacterias multirresistente a fármacos antimicrobianos y cada vez son menores los recursos disponibles para tratarlas; lo anterior queda de manifiesto sobre todo en el grave problema de sobreinfección nosocomial en pacientes hospitalizados en el contexto de pandemias virales como sucedió en el 2009 con Influenza y como sucede en la actualidad con SARS-Cov2. Se necesita investigar urgentemente los efectos de las coinfecciones bacterianas durante las infecciones virales y encontrar nuevos compuestos antimicrobianos para erradicar los patógenos resistentes a múltiples fármacos. Los pacientes con infección bacteriana coexistente tienen más probabilidades de resultados clínicos adversos que los que no presentan evidencia de infección bacteriana, entre ellos la mortalidad.

La importancia de esta tesis radica en que existe poca información sobre la prevalencia de esta condición clínica en la población que acude al servicio de medicina interna con infección de SARS-COV2 del Hospital Juárez de México con lo cual con base al estudio retrospectivo de la población atendida se podrá aportar más información de la epidemiología de este tipo de coinfecciones bacterianas (neumonía nosocomial por *pseudomonas aeruginosa*) en nuestra institución, conociendo las características clínicas (comorbilidades, grupo de edad, sexo) para de esta forma general estrategias que permitan disminuir su propagación e impactar sobre la disminución en la mortalidad por las mismas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la prevalencia de coinfección pulmonar por *pseudomonas aeruginosa* y características clínicas en pacientes con covid-19 atendidos en el servicio de medicina interna del hospital Juárez de México durante el periodo abril-diciembre 2020?

HIPOTESIS.

No aplica.

OBJETIVOS GENERALES.

Identificar la prevalencia de neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*, y describir las características clínicas de la enfermedad en pacientes con covid-19 atendidos en el servicio de medicina interna del Hospital Juárez de México durante el periodo Abril-diciembre 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1.- Identificar y describir las características clínicas de los pacientes con covid-19 y con coinfección bacteriana pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con ventilación mecánica invasiva.
- 2.- Identificar y describir las características clínicas de los pacientes con covid-19 y coinfección bacteriana pulmonar por *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes sin ventilación mecánica invasiva.
- 3.- Identificar la mortalidad presentada en la población estudiada con covid-19 y coinfección bacteriana pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*.
- 4.- Comparar resultados obtenidos con los descritos en la literatura.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Se propone un estudio de tipo transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo.

La población estará conformada por pacientes hospitalizados con confirmación de covid 19 por PCR con tomografía de tórax sugerente de covid 19 y evidencia por cultivos microbiológico de coinfección bacteriana pulmonar hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Juárez de México

Se utilizó información recabada en expedientes durante el periodo abril del 2020 a diciembre del 2020 previa autorización correspondiente al acceso a dicha información.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

- **Inclusión:**

Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de covid-19, que cuenten con estudio de PCR para SARS-CoV-2 positiva y tomografía de tórax con expediente completo atendidos en el servicio de medicina interna del HJM que hayan cumplido con criterio neumonía nosocomial y con aislamiento mediante cultivo de expectoración de *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Exclusión:**

Pacientes con PCR negativa SARS-CoV-2 y que no tengan los datos requeridos.

- **Eliminación:**

Diagnóstico no concluyente de neumonía nosocomial.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

-Variables dependientes:

*Neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*.

*Infección por covid-19.

-Variables independientes:

- Sexo
- Edad
- Días de estancia hospitalaria
- Uso de antimicrobianos previo a diagnóstico de neumonía nosocomial.
- Cultivo de expectoración positivo a *Pseudomonas aeruginosa*.
- Uso de ventilación mecánica antes del diagnóstico de coinfección
- Uso de esteroides previo a diagnóstico de neumonía nosocomial.
- Comorbilidades preexistentes.
- Consumo previo de alcohol o tabaco.
- Mortalidad o alta por mejoría.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICÓN DE LA VARIABLE
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer, y a los animales como macho y hembra.	Nominal	1.- Masculino 2.- Femenino
Edad	Tiempo de vida del sujeto estudiado.	Nominal	Años
Días de estancia hospitalaria	Días desde el internamiento hasta el alta del paciente	Intervalo	Número
Características clínicas	Manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas a la exploración médica	Nominal	-Uso de antimicrobianos -Germen aislado -Uso de VM antes del diagnóstico de coinfección -Uso de esteroide previo
Condición al egreso	Es la salida del paciente de la sala de Hospitalización a	Nominal	-Alta por mejoría -Defunción o muerte

	cualquiera de los siguientes destinos: casa, traslado a otro hospital, fallecimiento, fuga.		
--	---	--	--

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS, PROCEDIMIENTOS Y RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Se analizarán expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el área Covid del servicio de medicina interna del Hospital Juárez de México, utilizando los registros de datos en notas médicas y reportes de microbiología. Se recolectarán datos clínicos obtenidos en notas del expediente clínico, y se registrarán en tablas de frecuencia, se obtendrá frecuencia absoluta y relativa de cada variable. Se realizará muestreo probabilístico no aleatorizado

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo una revisión de los expedientes clínicos para la recolección de datos en una base de datos en el programa Microsoft Excel. Se utilizarán medidas de estadística descriptiva, como moda, mediana, media y desviación estándar para demostrar la distribución y resultados, posteriormente se hará análisis inferencial de los datos obtenidos, con las pruebas T-student o Anova según sea adecuado mediante el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 26.0. Los resultados serán presentados en tablas y gráficos. Y posteriormente se procederá a presentación de resultados y discusión de estos.

RECURSOS

Expedientes de pacientes con covid-19
PC (propio)
Software de análisis de datos estadísticos (propio)
Hoja de recolección de datos
Base de datos electrónica.

BIOSEGURIDAD DEL PROTOCOLO

Los datos para la realización del estudio en cuestión se obtuvieron de los expedientes médicos; el protocolo no conlleva riesgos de bioseguridad para el personal de salud, para los pacientes o para los involucrados en dicho estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Protección de datos personales: el tratamiento de los datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realizó con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública

Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

Consentimiento informado: Se dio consentimiento informado para autorización de uso de datos del estudio en cuestión para fines estadísticos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021
Revisión de bibliografía y aprobación de proyecto	X										
Selección y delimitación del problema	X										
Recolección de la información					X	X	x				
Análisis de los datos								X	X		
Redacción de resultados y conclusiones entrega de informe final										x	

RESULTADOS

Se revisaron 40 expedientes de pacientes que contaban con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. El 75% de los casos pertenecían al sexo masculino (30 expedientes) y el 25% al sexo femenino (10 casos). La edad promedio de los participantes fue de 58.6 años (± 12.5) con intervalo de 31– 86 años. La ocupación más frecuente fue el hogar en el 22% (9 sujetos) seguida por taxista y comerciantes 15% (6 sujetos) en cada caso, datos detallados en la tabla 1.

Tabla 1. Datos sociodemográficos de pacientes hospitalizados por COVID-19 e infección concomitante por pseudomonas aeruginosa en el Hospital Juárez de México.

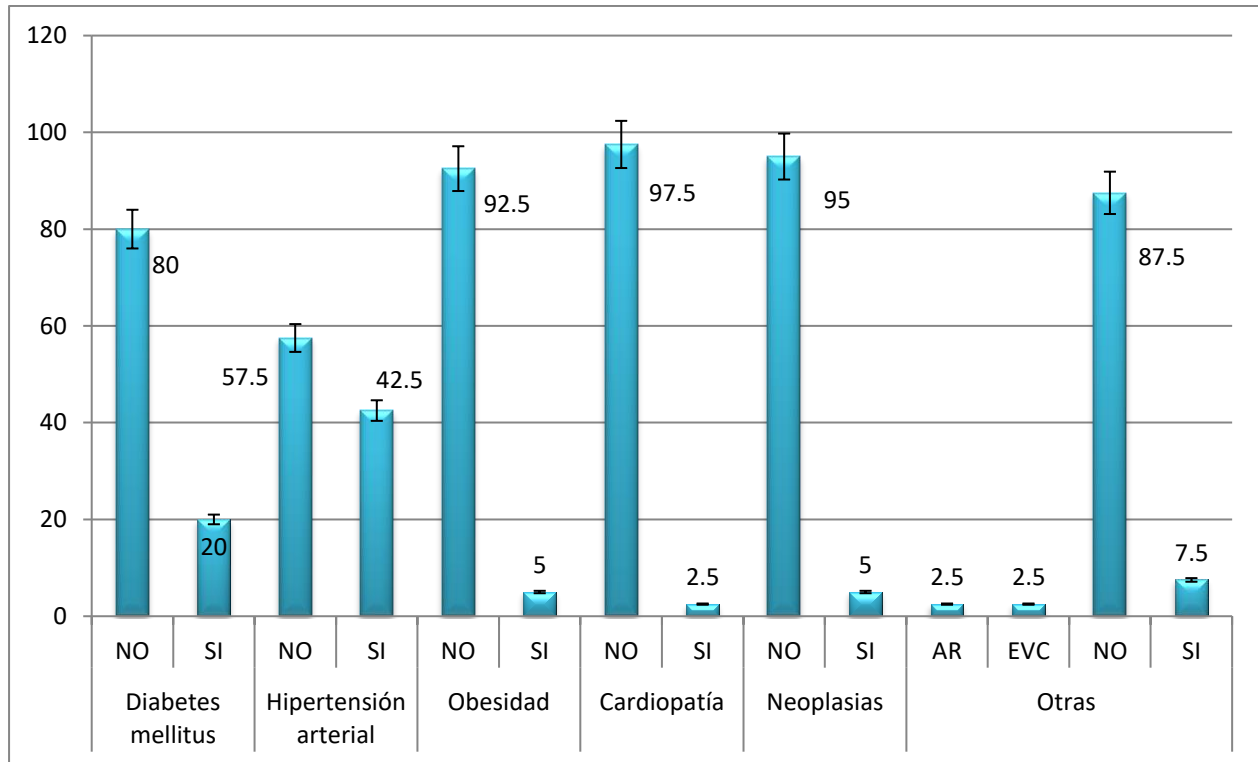
Variable	\bar{x}	σ
Edad (años)	58	12.5
	n	%
Sexo		
Femenino	10	25
Masculino	30	75
Ocupación		
Albañil	1	2.5
Checador	1	2.5
Chofer	1	2.5
Comerciante	6	15.0
Conserje	1	2.5
Desempleado	1	2.5
Diseñador	1	2.5
Enfermera	1	2.5
Enfermero	2	5.0
Herrero	1	2.5
Hogar	9	22.5
Ingeniero	1	2.5
Jubilado	2	5.0
Mecánico	1	2.5
Plomero	1	2.5
Policía	2	5.0
Taxista	6	15.0
Técnico	1	2.5
Valet parquin	1	2.5
Total	40	100.0

\bar{x} : Media. σ : Desviación estándar. **n**: Frecuencia. %: Porcentaje

Antecedentes patológicos.

Entre los padecimientos concomitantes el 20% (casos) de la población padecía diabetes mellitus, hipertensión arterial el 42.5% (17 casos), obesidad el 5% (2 casos), cardiopatías el 2.5% (1 caso), neoplasias 5% (2 casos) y otras 7.5% (3 casos), gráfica 1. El tabaquismo estuvo presente en el 15% de casos (6 pacientes) y no se reportó antecedente de consumo de alcohol.

Gráfica 1. Comorbilidades de pacientes hospitalizados por COVID-19 e infección concomitante por pseudomonas aeruginosa en el Hospital Juárez de México.



Frecuencia de casos en porcentaje. Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%.

Características patológicas

El 100% de los pacientes presentaron Infección por COVID-19 confirmada por prueba de PCR-RT, más infección por pseudomonas aeruginosa confirmada mediante criterios de neumonía hospitalaria más por cultivo de expectoración. La categoría de CO-RADS más frecuentes entre estos pacientes fue el CO-RADS 5 en el 87% de casos (35 sujetos), y el grado de SDRA más frecuente fue el severo en el 70% de casos (28 sujetos), datos detallados en la tabla 2.

El uso de antibióticos se observó en el 97,5% de los casos (39 sujetos). Y el uso de esteroides previos al desarrollo de neumonía nosocomial se observó en el 82.5% de los casos, con uso de dexametasona a dosis de 8 mg durante 10 días, los datos detallados se pueden observar en la tabla 2.

El ingreso a la unidad de cuidados intensivos se documentó en el 37.5% de los casos (15 sujetos). Hasta el 92.5% de los pacientes fueron Multidrogo resistente a los antibióticos y solo 3 casos (7.5% fueron multisensibles, tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de CO-RADS, SDRA y manejo en pacientes hospitalizados por COVID-19 e infección concomitante por pseudomonas aeruginosa en el Hospital Juárez de México.

Variable	n	%
CO-RADS		
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	5	12.5
5	35	87.5
Total	40	100.0
SDRA		
Leve	4	10.0
Moderado	8	20.0
Severo	28	70.0
Total	40	100.0
Uso de antibióticos		
No	1	2.5
Si	39	97.5
Esteroides previo a NN		
No	7	17.5
Si	33	82.5
Resistencia farmacológica		
MDR	37	92.5
MS	3	7.5
Ingreso a UCI		
No	25	62.5
Si	15	37.5

n : Frecuencia. %: Porcentaje

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

CO-RADS: del inglés, Sistema de informes y datos radiológicos COVID-19. **NN:** Neumonía nosocomial **UCI:** Unidad de cuidados intensivos. **MDR:** Multidrogo resistente. **MS:** Multisensible

Características durante la hospitalización

El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 45.3 (\pm 22.3) R.I.Q de 7 a 95 días. Del total de casos; 35 pacientes requirieron de apoyo ventilatorio invasivo (87.5%) y el promedio de días de ventilación mecánica fue de 24.8 (\pm 12.9) R.I.Q. de 5 a 65 días. De los 15 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, el promedio de días de estancia fue de 25 (\pm 8.9) R.I.Q de 14 a 49 días, tabla 3. En el desenlace, se observó que 21 pacientes finalmente fueron egresados como alta a domicilio (52.5%) y 19 pacientes fallecieron (frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por COVID-19 más infección concomitante por pseudomonas aeruginosa del 47.5% en el Hospital Juárez de México), datos detallados en la tabla 3.

Tabla 3. Promedio en días de hospitalización por servicio requirente en pacientes COVID-19 e infección concomitante por pseudomonas aeruginosa y desenlace.

Variable	\bar{x}	σ	R.I.Q.
Estancia intrahospitalaria	45.3	22.3	7 - 95
Apoyo Ventilatorio invasivo	24.8	12.9	5 – 65
Días de estancia en UCI	25	8.9	14 - 49
Desenlace	n	%	--
Alta a domicilio	21	52.5	--
Muerte	19	47.5	--

\bar{x} : Media. σ : Desviación estándar. R.I.Q: Rango intercuartil.

Análisis bivariado

Con fines de análisis estadístico de esta serie, se dividió a la muestra en dos grupos; fallecidos y supervivientes conformado por 19 y 21 sujetos respectivamente. El promedio de edad en el grupo de fallecidos fue de 61 años vs 56 años del grupo de supervivientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, tabla 4.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo y grupos de fallecidos o supervivientes, datos detallados en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado entre edad y sexo por grupos y desenlace estudiado.

Variable	Fallecidos \bar{x} (σ)	Sobrevivientes \bar{x} (σ)	P
Edad (años)	61.2 (10.1)	56.2 (14.2)	0.216**
	n=19 (%)	n=21 (%)	
Sexo			
Femenino	6 (31.6)	4 (19)	0.361*
Masculino	13 (68.4)	17 (81)	

* = Valor de p con Chi cuadrada. **= Valor de p con t de Student.

\bar{x} : Media. σ : Desviación estándar. n: Frecuencia. %: Porcentaje

En el análisis bivariado por patologías previas a la infección por COVID-19 y el desenlace; muerte o sobrevida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad EVC, cardiopatías u otras patologías previas, datos detallados y valor de p con Chi cuadrada se pueden consultar en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis bivariado entre patologías previas por grupos y desenlace estudiado.

Variable	Fallecidos \bar{x} (σ)	Sobrevivientes \bar{x} (σ)	P
Edad (años)	61.2 (10.1)	56.2 (14.2)	0.216**
	n=19 (%)	n=21 (%)	
Diabetes mellitus			
No	15 (78.9)	17 (81)	0.874*
Si	4 (21.1)	4 (19)	
Hipertensión arterial			
No	10 (52.6)	13 (61.9)	0.554*
Si	9 (47.4)	8 (38.1)	
Obesidad			
No	17 (89.5)	20 (95.2)	0.564*
Si	1 (4.8)	1 (4.8)	
Cardiopatía			
No	19 (100)	20 (100)	0.335*
Si	0 (0)	1 (4.8)	
Neoplasias			
No	19 (100)	19 (90.5)	0.488*
Si	0 (0)	2 (9.5)	
Otras			
No	16 (84.2)	19 (90.5)	0.476*
Si	3 (15.8)	2 (9.5)	

* = Valor de p con Chi cuadrada. **= Valor de p con t de Student.
 \bar{x} = Media. σ = Desviación estándar. n=Frecuencia. %= Porcentaje

En cuanto a las características de hospitalización, no se observaron diferencias estadísticas en la clasificación CO-RADS, uso o no de antibióticos, uso de esteroides previo al desarrollo de neumonía nosocomial o ingreso o no a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), así como tampoco fueron significativos los riesgos para presentar desenlace mortal por estas variables, tabla 6. Se observaron diferencias entre los grupos por la intensidad del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda con un valor de $p \leq$ de 0.05, ver tabla 6.

En cuanto a la resistencia farmacológica a los antibióticos no se observaron diferencias sin embargo las cifras muestran tendencia hacia las diferencias de manera que si la muestra fuera mayor las diferencias estadísticas se hubiesen observado en los grupos. El presentar resultados de multisensibilidad del patógeno es un factor de protector para el desenlace fatal con un OR de 0.48 (IC95% de 0.34 – 0.67), datos detallados en la tabla 5.

Se observó un aumento en el riesgo de muerte en los pacientes que requirieron apoyo mecánico ventilatorio, de hasta 2 veces más (IC95% de 1.5 a 3 veces más el riesgo) en comparación de los no intubados ($p=0.023$), tabla 6.

Tabla 6. Análisis bivariado y OR entre características de la hospitalización y desenlace estudiado.

Variable	Fallecidos n=19 (%)	Sobrevivientes N=21 (%)	p*	OR	IC 95%		
					Inferior	superior	
CO-RADS							
4	1 (5.3)	4 (19)	0.188	4.23	0.42	41.7	
5	18 (94.7)	17 (81)					
SDRA							
Leve	0 (0)	4 (19)	0.027	--	--	--	
Moderado	2 (10.5)	6 (28.6)					
Severo	17 (89.5)	11 (52.4)					
Uso de antibióticos							
No	0 (0)	1 (4.8)	0.335	1.95	1.4	2.6	
Si	19 (100)	20 (95.2)					
Esteroides previo a NN							
No	5 (26.3)	2 (9.5)	0.226	0.29	0.05	1.74	
Si	14 (73.7)	19 (90.5)					
Resistencia farmacológica							
MDR	19 (100)	18 (85.7)	0.087	0.48	0.34	0.67	
MS	0 (0)	3 (14.3)					
Ingreso a UCI							
No	13 (68.4)	12 (57.1)	0.462	0.615	0.16	2.25	
Si	6 (31.6)	9 (42.9)					
Ventilación invasiva							
No	0 (0)	5 (23.8)	0.023	2.188	1.525	3.139	
Si	19 (100)	16 (76.2)					

n : Frecuencia. %: Porcentaje. **SDRA**: Síndrome de dificultad respiratoria aguda. **CO-RADS**: del inglés, Sistema de informes y datos radiológicos COVID-19. **NN**: Neumonía nosocomial **UCI**: Unidad de cuidados intensivos. **MDR**: Multidrogos resistente. **MS**: Multisensible. OR= Odds ratio. IC95%= Intervalo de confianza al 95%. *= χ^2 cuadrada

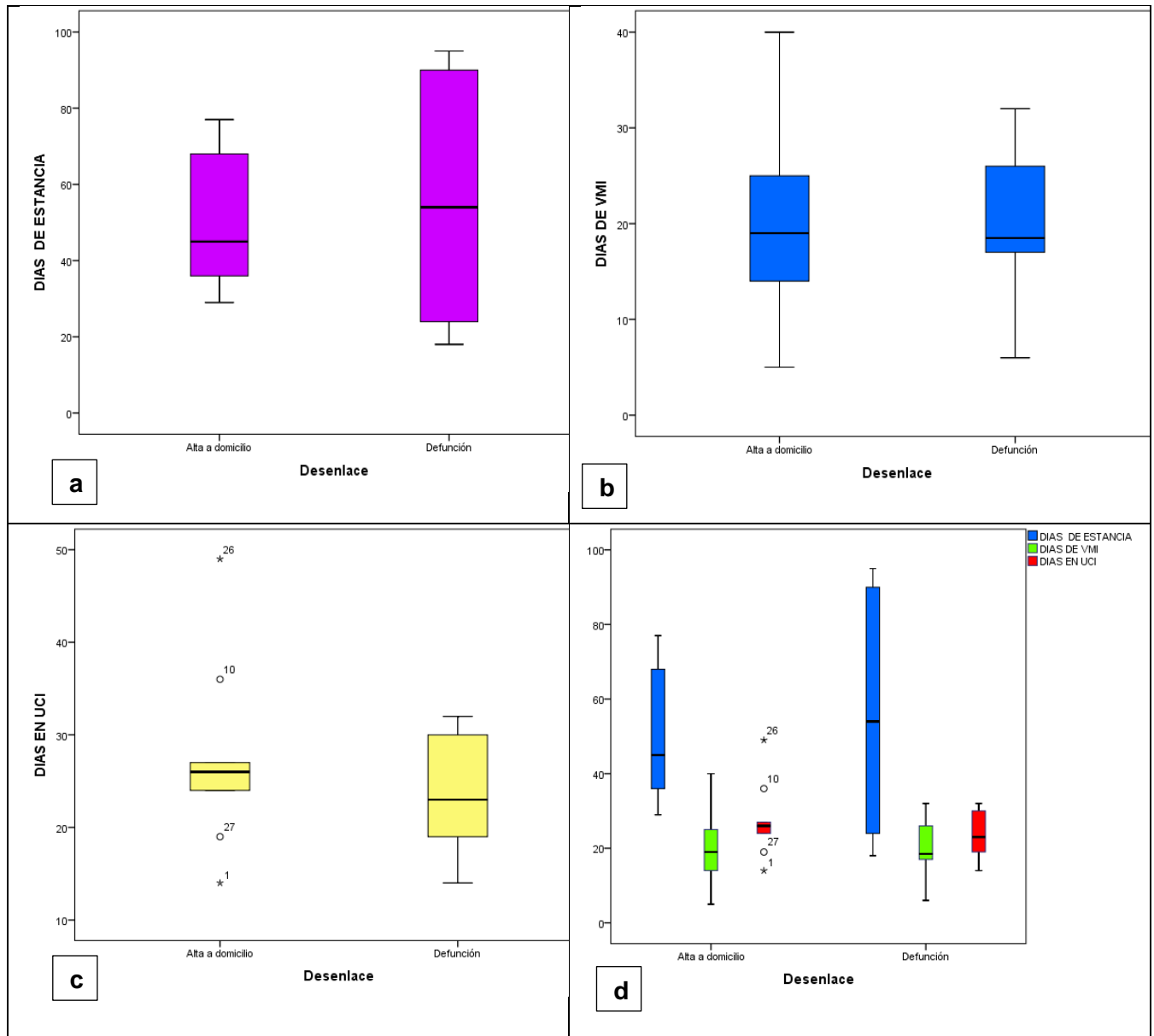
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de días de estancia intrahospitalaria, el número de días de apoyo ventilatorio invasivo y el número de días de estancia en UCI con el desenlace mortal en los pacientes hospitalizados por COVID-19 más infección concomitante por pseudomonas aeruginosa, tabla 7.

Tabla 7. Diferencia de medias entre días de estancia hospitalaria, AVMI y días en UCI.

Variable	Fallecidos n=19		Sobrevivientes n=21		p*
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	
	Días de estancia intrahospitalaria	55.8	32.2	50.3	
Días de Apoyo Ventilatorio Invasivo	19.6	8.8	21.6	10.9	0.842
Días de estancia en UCI	23.5	6.9	27.4	10	0.421

\bar{x} : Media. σ : Desviación estándar. *= Valor de p con t de Student

Imagen 1a,b,c y d. Diferencia de días de atención en servicio y días de AVM por grupos; Fallecidos y supervivientes.



DISCUSIÓN

La frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por COVID-19 más infección concomitante por pseudomonas aeruginosa en esta serie de casos fue del 47.5% (19 muertes de un total de 40 casos revisados de manera aleatorizada). Las características clínicas de los pacientes que fallecieron no fueron diferentes de los sobrevivientes.

La coinfección bacteriana es una complicación común de muchas infecciones virales del tracto respiratorio y conduce a un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad.⁴³ La frecuencia

de la coinfección bacteriana con los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV no está claramente definida debido al número relativamente pequeño de casos, pero un estudio multicéntrico de pacientes ingresados en UCI en Arabia Saudita identificó que el 19% de los pacientes con MERS tenían coinfección bacteriana.⁴⁴ La alta frecuencia y la importancia clínica de las coinfecciones bacterianas en la influenza y otros coronavirus nuevos plantea la preocupación de que la coinfección bacteriana podría ser una complicación importante de la infección por SARS-CoV-2.

La edad avanzada y otras comorbilidades, como la enfermedad renal crónica, la diabetes y la cardiopatía crónica, se han asociado con coinfecciones bacterianas en algunos estudios, pero no en otros ^{45,46,47}. Si bien las coinfecciones bacterianas son en general raras entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, son más comunes entre los pacientes ingresados en una UCI y ocurren en el 6-29% de estos pacientes^{48,49,50, 51,52,53}

Westblade y colaboradores⁵⁴ en su estudio de revisión; definieron a las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital como las infecciones que se produjeron después del segundo día de hospitalización en seis estudios. El agente patológico más frecuente en las infecciones respiratorias concomitantes con COVID-19 fue *Pseudomonas aeruginosa* en el 21% de los casos, seguida por *Klebsiella* spp. 19%, *S. aureus* 19%, *E. coli* 7% y *Enterobacter* spp. En 7%.^{46, 47} En la revisión de siete estudios que caracterizaron las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, se identificaron 556 infecciones confirmadas microbiológicamente. Los cinco patógenos bacterianos más comunes fueron estafilococos coagulasa negativos (n = 115, 21%), *Enterococcus* spp. (n = 86, 15%), *Klebsiella* spp. (n = 84, 15%), *P. aeruginosa* (n = 72, 13%) y *S. aureus* (n = 50, 9%). Los estafilococos coagulasa negativos y los enterococos fueron causas principales de Infecciones sanguíneas; mientras que *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y *S. aureus* fueron las causas predominantes de infecciones del tracto respiratorio.

Tres de cuatro estudios que compararon los resultados de los pacientes con y sin infecciones bacterianas adquiridas en el hospital encontraron una mayor tasa de mortalidad en el primer grupo ^{47,55,56,57}. García-Vidal y col.⁴⁷ encontraron que los pacientes con infecciones bacterianas adquiridas en el hospital tenían una estancia hospitalaria más prolongada (20 días frente a 9 días, P <0,001). Bhatt et al. Encontraron que el 53,1% de los pacientes con una ITS secundaria murieron durante la hospitalización, en comparación con el 32,8% de los controles (p = 0,0001)⁵⁸. Estos hallazgos son similares a los observados en pacientes hospitalizados con influenza, donde en un estudio la mortalidad intrahospitalaria fue del 45,7% en los pacientes que desarrollaron una infección bacteriana o fúngica adquirida en el hospital y del 11,8% en los pacientes que no desarrollaron una infección intrahospitalaria⁵⁹.

Las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital ocurrieron en 3.7 a 21.9% de los pacientes ingresados con COVID-19. Dos estudios que evaluaron solo a pacientes ingresados en una UCI encontraron que el 38,6% y el 47,5% de los pacientes desarrollaron una infección bacteriana adquirida en el hospital, respectivamente. El tiempo medio desde el ingreso hasta la infección bacteriana adquirida en el hospital fue típicamente de 1 a 2 semanas.⁵⁴

La mayoría de los estudios de coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 no tuvieron un número suficiente de pacientes para identificar diferencias en los resultados entre pacientes con y sin coinfección bacteriana. Sin embargo, el estudio más grande de coinfecciones bacterianas al ingreso en el estudio de revisión de Westblade y colaboradores, encontró que los pacientes con coinfección bacteriana tenían una estancia hospitalaria más prolongada (mediana de 7 días frente a 5 días; $p = 0,003$) y una mayor mortalidad hospitalaria (48% frente a 5 días). 18%; $p < 0,001$) en comparación con pacientes sin coinfección bacteriana⁴⁵. Sin embargo, otros estudios más pequeños no han encontrado la misma asociación, posiblemente debido a una potencia insuficiente o fuentes de infección no respiratorias^{46,47}. Estos resultados son compatibles con los nuestros en los que la frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por COVID-19 más infección concomitante por *Pseudomonas aeruginosa* fue del 47.5% (19 muertes de un total de 40 casos revisados de manera aleatorizada). Comparativamente los resultados son muy similares en ambas series. La media de estancia hospitalaria fue de 55.8 días en los fallecidos frente a 50.3 días en los supervivientes, $p=0.745$, y aunque la diferencia fue de 5 días y ambos grupos con estancia prolongada, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

P. aeruginosa se identificó como un patógeno respiratorio bacteriano en el 8% de las 132 coinfecciones descritas en estudios previos. Y recomiendan que la cobertura empírica de rutina de *P. aeruginosa* generalmente es innecesaria, a menos que el paciente haya tenido antecedentes de infección debido a este organismo, una enfermedad pulmonar crónica asociada con la neumonía por *P. aeruginosa*, como la bronquiectasia.

En nuestro estudio, las características clínicas de los fallecidos fueron: La edad mayor, de 61 años en promedio en comparación con los sobrevivientes que fue de 56 años. No hubo diferencias estadísticas lo cual se debió probablemente al tamaño de la muestra (40 pacientes). En cuanto al sexo, el 75% de la muestra estudiada fueron hombres (30 sujetos). Fallecieron más hombres respecto a las mujeres (68.4% vs 31.6%, 13 y 6 respectivamente).

Entre las patologías previas en los pacientes en nuestro estudio, no hubo diferencias en cuanto a la diabetes mellitus y la defunción, fallecieron 4 y sobrevivieron 4 sujetos con esta enfermedad. No hubo diferencias en cuanto a la hipertensión arterial y la defunción, fallecieron 9 y sobrevivieron 8. En cuanto a la obesidad no hubo diferencias falleció uno y sobrevivió 1.

Respecto a las cardiopatías no hubo diferencias estadísticamente significativas; solo uno tuvo cardiopatías previas y este sobrevivió.

En relación con los pacientes con neoplasias no se observaron diferencias; solo 2 presentaron el antecedente de cáncer y ambos sobrevivieron.

No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a otras patologías previas y el riesgo de muerte.

La administración de antimicrobianos ha sido un desafío durante la pandemia de COVID-19, y la mayoría de los hospitalizados con infección por SARS-CoV2 recibieron antibióticos como protección contra la infección bacteriana secundaria. Este mayor uso, junto con una mayor manipulación de desinfectantes y desinfectantes a nivel mundial, puede acelerar aún más el

desarrollo y la propagación de la resistencia cruzada a los antibióticos. Además, *P. aeruginosa* es el principal agente causante de morbilidad y mortalidad en personas con infección por SARS-CoV-2.⁶⁰ En nuestro estudio 19 pacientes que fallecieron presentaron cultivos de cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) contra 18 pacientes que sobrevivieron por lo que no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Tampoco se observaron diferencias respecto al uso o no de antibióticos y la mortalidad. Estas diferencias entre la mortalidad y supervivencia en los grupos quizá pueden ser explicadas por evidencias que han demostrado en neumonía tanto viral como bacteriana que las ILC3 estimuladas secretan las citocinas IL-17 e IL-22 para promover tanto la eliminación microbiana como la reparación tisular.⁶¹

En cuanto a la clasificación de CO-RADS no hubo diferencias estadísticamente significativas; el nivel 5 lo presentaron 18 sujetos que fallecieron, contra 17 que no fallecieron. El uso previo de esteroides no se relacionó con un incremento en el riesgo de muerte por COVID-19 y neumonía nosocomial.

Respecto al SDRA Si hubo diferencias estadísticamente significativas, de los fallecidos, 17 sujetos presentaron SDRA severa versus 11 que también lo presentaron, pero sobrevivieron. No encontramos en esta revisión alguna asociación reportada en relación a la severidad del SDRA con el riesgo en particular de desarrollo de neumonía nosocomial por *P. aeruginosa*.

La ventilación mecánica si se observó como un riesgo de mortalidad en sujetos con infección por COVID-19 más infección concomitante por *Pseudomonas aeruginosa* con un aumento en el riesgo de mortalidad de 2 veces más el riesgo (con intervalo de 1.5 a 3 veces más el riesgo).

No hubo diferencias entre grupos de fallecidos y supervivientes con el número de días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica o días de estancia en la UCI.

Una de las debilidades del estudio fue el tamaño de la muestra estudiada. Al ser limitada por la cantidad de pacientes con los criterios solicitados, es necesario realizar más investigación al respecto a fin de confirmar y fortalecer los resultados previos.

CONCLUSIONES

Las coinfecciones bacterianas aumentan la gravedad de las infecciones virales respiratorias, la infección concomitante por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con infección por COVID-19 por sí misma es un factor que aumenta significativamente el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados y con estancia intrahospitalaria prolongada.

La terapia antibacteriana y las pruebas de diagnóstico para las infecciones bacterianas son innecesarias al momento del ingreso en la mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19, pero los médicos deben estar atentos a las infecciones bacterianas nosocomiales.

Referencias bibliográficas:

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19.
2. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *J Intensive Care Med*. 2020;088506662096913).
- 3.- Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100738.)
4. Davidson AM, Wysocki J, Battle D. Interaction of SARS-CoV-2 and other Coronavirus with ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: Therapeutic implications. *Hypertension*. 2020;76(5):1339–49.
5. CDC. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19 [Internet]. *Cdc.gov*. 2020 [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>).
- 6.- 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.
- 7.- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–1.
- 8.- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406–7.
- 9.- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–7.
- 10.- Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control*. 2016;44(9):S102–8.
- 11.- 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):265–9.
- 12.- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
- 13.- Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory dysfunction: A highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):12–5.
- 14.- Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, et al. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2: Early experience from California. *Gastroenterology*. 2020;159(2):775–7.

- 15.- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81.
- 16.- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA.* 2020;323(16):1545.
- 17.- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8.
- 18.- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
- 19.- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology.* 2020;296(2):E46–54.
- 20.- Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;95:332–9.
- 21.- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012–22.
- 22.- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–111.
- 23.- Wang S-X, Wang Y, Lu Y-B, Li J-Y, Song Y-J, Nyamgerelt M, et al. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia based on the theory of traditional Chinese medicine. *J Integr Med.* 2020;18(4):275–83.
- 25.- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill [Internet].* 2020;25(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
- 26.- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
- 27.- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
- 28.- Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29.
- 29.- Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(3):185–91.

- 30.- Smith AM, McCullers JA. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:327–56.
- 31.- Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/iub.2356>
- 32.- Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12560.
- 33.- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
- 34.- Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Chest*. 2020;158(1):e9–13.
- 35.- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–17.
- 36.- Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020;(107157):107157.
- 37.- Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *MBio* [Internet]. 2020;11(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01806-20>
- 38.- Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153.
- 39.- Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646.
- 40.- Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A, Unit of Antibiobiotic Resistance and Special Pathogens, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):359–64.
- 41.- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266–75.
- 42.- Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y. Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40 (3), 495–502.
- 43 Gupta R.K. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerg. Infect. Dis*. 2008;14:1187–1192.

-
- 44 Arabi Y.M. Critically ill patients with the Middle East Respiratory Syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2017;45:1683–1695.
- 45 Vaughn V.M. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: A multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1239. Published online August 21, 2020.
- 46 Wang L. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76:796–803.
- 47 Garcia-Vidal C. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27:83–88.
- 48 Elabbadi A. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection.* 2021 doi: 10.1007/s15010-020-01553-x.
- 49 Kolenda C. Assessment of respiratory bacterial coinfections among severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-positive patients hospitalized in intensive care units using conventional culture and BioFire, FilmArray Pneumonia Panel Plus Assay. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7
- 50 Soriano M.C. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J. Infect.* 2021;82:e20–e21.
- 51 Stevenson D.R. Improving antimicrobial stewardship in critically-ill patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1559. Published online October 11, 2020
- 52 Contou D. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann. Intensive Care.* 2020;10:119.
- 53 Dudoignon E. Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: a case series. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72:905–906.
- 54 Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol.* 2021 Oct;29(10):930-941. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018
- 55 Kumar G. Predictors and outcomes of HAIs in COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;104:287–292.
- 56 Falcone M. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76:1078–1084.
- 57 Bardi T. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40:495–502.
- 58 Bhatt P.J. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe COVID-19 and secondary bloodstream infections: A multicenter, case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1748. Published online November 20, 2020.
- 59 Zhou F. Risk factors for nosocomial infection among hospitalized patients with severe influenza A(H1N1)pdm09 patients. *Respir. Med.* 2018;134:86–91.
- 60 Langendonk RF, Neill DR, Fothergill JL. The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 16;11:665759. doi: 10.3389/fcimb.2021.665759
- 61 Hoffmann JP, Kolls JK, McCombs JE. Regulation and Function of ILC3s in Pulmonary Infections. *Front Immunol.* 2021 Apr 23;12:672523. doi: 10.3389/fimmu.2021.672523.