



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI

*INCIDENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN SANITARIA
DE PACIENTES CON COVID-19 ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE
CARDIOLOGÍA.*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A

DRA. BETANIA MELINA BORJA ROSAS

ASESORES DE TESIS

DRA. ROXANA BLANCA RIVERA LEAÑOS

DR. EDGAR CRUZ GARCÍA

DRA. GUADALUPE ARGELIA GALICIA PAREDES

Ciudad de México 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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TITULO DE TESIS:

Incidencia de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria de pacientes con COVID-19 atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología.

Tesista:

Nombre: Betania Melina Borja Rosas

Cargo: Residente tercer grado patología clínica

Lugar de Trabajo: UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 4431054389

Correo electrónico: beta.9211@hotmail.es

Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX.

Investigador Responsable.

Nombre: Dra. Roxana Blanca Rivera Leaños

Cargo: jefe de Laboratorio Clínico

Lugar de Trabajo: UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5534145854

Correo electrónico: rlroxana24@gmail.com

Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX.

Teléfono de oficina (55)56276900

Investigador metodológico

Nombre: Dra. Argelia Galicia Paredes Mat. 99374980

Cargo: Médico Patólogo en el Servicio de Transfusión

Lugar de Trabajo: Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5552749759

Correo electrónico: argeliagaliciaparedes@gmail.com

Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX.

Teléfono de oficina: (55)56276900

Investigador asociado

Nombre: Dr. Edgar Cruz García

Cargo: Infectólogo de UMAE Cardiología, UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Lugar de Trabajo: UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5524972105

Correo electrónico: ragdecruz09@hotmail.com

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX. Teléfono de oficina: (55)56276900; extensión:

Lugar donde se realizará el estudio: UMAE Cardiología, Centro Médico
Nacional Siglo XXI.

NÚMERO DE REGISTRO

R-2021-3604-016

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi madre por ser mi ejemplo, a mi padre por su apoyo, a mis hermanos por ser mi respaldo, y siempre estar presentes en mis logros y mis fracasos. Agradezco a mi hermano, por ser un impulso en mis propósitos. Gracias a Miriam por tolerarme y ser mi pilar durante estos años.

Agradezco en a mis profesores, por ayudarme a crecer como individuo, y a mis amigos y compañeros de especialidad, por emprender este viaje juntos.

INDICE.		
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		
	CAPÍTULOS	Pág.
IA	ABREVIATURAS	7
IB	RESUMEN	11
II	INTRODUCCIÓN	12
III	MARCO TEÓRICO	27
IV	JUSTIFICACIÓN	27
V	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
VI	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	29
VII	HIPÓTESIS	30
VIII	MATERIAL Y MÉTODOS	31
IX	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	37
X	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
XI	ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD	37
XII	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	38
XIII	CRONOGRAMA	39
XIV	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
XV	RESULTADOS	43
XVI	DISCUSIÓN	58
XVII	CONCLUSIONES	59
XVIII	BIBLIOGRAFÍA	61
XIX	ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FLUJOGRAMA	66

IA. ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ANPEP	Aminopeptidasa N
bCoV	betacoronavirus
CCL2	Ligando de quimiocina motivo C-C (<i>C-C motif chemokine Ligand 2</i>)
CoV	Coronavirus
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019
CXCL	Ligando de quimiocina motivo C-X-C (<i>C-X-X motif chemokine ligand</i>)
dsRNA	Ácido ribonucleico bicatenario
EMMPRIN	Inductor de metaloproteinasa de matriz extracelular
ER	Retículo endoplásmico
IAAS	Infección asociada a la atención sanitaria
IFN	Interferón
ISG	Genes estimulados por interferones (<i>Interferon-Stimulated Genes</i>)
ISRE	Elementos de respuesta estimulado por interferón (<i>Interferon-Stimulated Response Element</i>)
JAK	Cinasa Janus (<i>Janus kinase</i>)
MDA5	Gen 5 asociado a diferenciación de melanoma (<i>melanoma differentiation-associated gene 5</i>)
MERS	Síndrome Respiratorio del Medio Este
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero

NF-kB	Factor nuclear kappa B
Nsp	Proteína no estructural (non-structural protein)
ORF	Marcos de lectura abierta
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones (<i>Pattern recognition receptor</i>)
RBD	Sitio de unión al receptor
RdRp	Polimerasa de RNA dependiente de ácido ribonucleico (RNA dependent)
RIG-I	Gen 1 inducible por ácido retinoico (<i>retinoic acid-inducible gene 1</i>)
RNA	Ácido ribonucleico
SARS-CoV	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SARS-CoV-2	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2
ssRNA	Ácido ribonucleico monocatenario
STAT	Transductor de señal y activador de transcripción (<i>Signal transducer and activator of transcription</i>)
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
TM2	Dominio transmembrana 2
TMPRSS2	Proteasa de serina transmembrana tipo II
TNF	Factor de necrosis tumoral
tRNA	Ácido ribonucleic de transferencia
TYK2	Tirosina cinasa 2 (<i>Tyrosine kinase 2</i>)
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
WHO	Organización Mundial de la Salud (World Health Organization)
MERS-CoV-2	Coronavirus de Síndrome Respiratorio del Medio Este
Ig	Inmunoglobulina
DC-SIGN	Molécula de adhesión intracelular 3 no asociada a integrina-DC específica (<i>DC-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non integrin</i>)
LTR	Repetición terminal larga (<i>Long terminal repeat</i>)
LINE-1 (L1)	Elementos intercalados largos clase 1 (<i>Long Interspersed Nuclear Elements 1</i>)

SINE	Elementos intercalados cortos (<i>Short Interspersed Nuclear Elements</i>)
IL	Interleucina
APC	Células presentadoras de antígenos
TLR	Receptor tipo Toll (<i>Toll-like receptor</i>)
IFNAR	Receptor para interferón α/β
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
IRF	Factor Regulador del Interferón (<i>Interferon regulatory factor</i>)
CTL	Linfocito T citolítico (<i>Cytolytic T Lymphocyte</i>)
Th	Linfocito T <i>helper</i>
Tfh	Linfocito T <i>helper</i> folicular
ARDS	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
MAS	Síndrome de activación de macrófagos
HLH	linfocitosis hemofagocítica
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
BNP	Péptido natriurético auricular
CRP	Proteína C reactiva
LDH	Lactato deshidrogenasa
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa
NAAT	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos
CDC	Centros Para el Control y Prevención de Enfermedades (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
rRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real
RT-LAMP	Amplificación isotérmica mediada por bucle transcriptasa reversa
MLPA	Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples
CI	Intervalo de confianza
CR	Cociente de riesgo

CLIA	Quimioluminiscencia
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima
RBD	Dominio de unión a receptor
Ag-RDT	Pruebas rápidas de diagnóstico para la detección de antígenos
Ab-RDT	Pruebas rápidas para detección de anticuerpos
DE	Desvío estándar
NHSN	Red de Seguridad Sanitaria Nacional (<i>National Healthcare Safety Network</i>)

IB. RESUMEN.

Título: Incidencia de Infecciones de Asociadas a la Atención Sanitaria en pacientes atendidos con COVID-19 en la UMAE Hospital de Cardiología.

Marco teórico: A finales de 2019, varios centros de salud en Wuhan, provincia de China, reportaron un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, con datos de neumonía, fiebre, tos, dolor torácico y cambios radiográficos en los casos severos, posteriormente se identificó que se trataba de un nuevo coronavirus y se nombró SARS-CoV-2. Se ha observado que algunos pacientes con infección por este virus se complican con sobreinfección por otros microorganismos, hecho que puede incidir en el pronóstico y desenlace final de dichos pacientes.

Objetivos: Estimar la tasa de Incidencia de Infecciones Asociada a la Atención Sanitaria en pacientes con COVID-19

Materiales y métodos: Estudio observacional, de cohorte retrospectivo; Población objeto de estudio: Adultos, > 18 años, con diagnóstico de certeza por RT-PCR y prueba rápida de antígeno para SARS-COV-2 que requirieron internamiento en la UMAE Hospital de Cardiología, con estancia mínima de 48 hrs, durante los meses de diciembre 2020 a abril 2021. Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Recursos e infraestructura: El estudio se llevará a cabo en instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social, con recursos propios de los investigadores, en la UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Experiencia del grupo: Los investigadores son expertos en las áreas de Patología Clínica y Microbiología.

Tiempo a desarrollarse: 1 año.

Análisis estadístico: Se realizará análisis descriptivo de las variables de interés, las cualitativas se representarán en tablas de distribución de frecuencias simples y porcentajes, las variables cuantitativas, con base en su distribución se expresarán por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal o mediana y rango intercuartil. Para la comparación de las variables cualitativas por medio de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según el caso. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleará t de Student o U Mann-Whitney según la distribución. Se calculará la densidad de incidencia global de las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria y por sitio de infección.

Palabras clave: COVID-19, infecciones asociadas a la atención sanitaria, microorganismo, resistencia.

II. INTRODUCCIÓN

A finales de 2019, varios centros de salud en Wuhan, provincia de China, reportaron un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, con datos de neumonía, fiebre, tos, dolor torácico y cambios radiográficos en los casos severos. Este nuevo virus fue nombrado SARS-CoV-2 por el *International Committee on Taxonomy of Viruses*, y a la enfermedad causada por este virus fue nombrada como enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (WHO) (1).

El genoma de los CoV consiste en una sola hebra de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo más largo que el de cualquier otro virus (2) (3). Y la enfermedad posee una presentación clínica variable, y va desde una presentación asintomática, hasta ARDS con necesidad de tratamiento hospitalario (4).

El estándar de oro actualmente para el diagnóstico de COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) transcriptasa reversa (RT-PCR), de muestras de hisopado nasofaríngeo. En parte, el sitio de la muestra dependerá del tiempo de evolución, de modo que en casos asintomáticos y leves se prefieren muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, mientras en fases tardías se prefieren muestras del tracto respiratorio inferior (5) (6). El uso de pruebas rápidas de diagnóstico para la detección de antígenos (Ag-RDT) puede incorporarse en las estrategias de diagnóstico cuando no se posee acceso a las NAAT, o el tiempo respuesta es demasiado largo para informar mediciones de decisión médica y salud pública (7).

Las co-infecciones bacterianas se identifican comúnmente en pacientes con infecciones respiratorias virales, tal es el caso de la influenza, SARS-CoV, MERS, y el SARS-CoV-2 no es la excepción, significando una causa importante de morbilidad y mortalidad, requiriendo tiempo para su diagnóstico y tratamiento antibacteriano (8). Se ha reportado que el 26.2% de pacientes con diagnóstico de COVID-19 tuvieron al menos una infección asociada a la atención sanitaria, y el 4.8% presentaron al menos una infección asociada a dispositivo (9). Por tanto, es importante describir este fenómeno en nuestro medio, para definir el impacto que ha tenido en el pronóstico y desenlace final en los pacientes.

III. MARCO TEÓRICO

Características de SARS-CoV-2

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que infectan a varios animales, y pueden causar infección respiratoria en seres humanos. Pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae* de la familia *Coronaviridae*. Esta subfamilia consiste en cuatro géneros, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, los alfa y betacoronavirus infectan únicamente a mamíferos.

En 2002 y en 2012 dos virus, Coronavirus de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV) respectivamente, fueron causa de enfermedad respiratoria en el humano, convirtiendo a este grupo de virus en una causa de preocupación de salud (10) (1). A finales de 2019, varios centros de salud en Wuhan, provincia de China, reportaron un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, con datos de neumonía, fiebre, tos, dolor torácico y cambios radiográficos en los casos severos. Tras investigaciones de metagenómica con secuenciación del RNA y aislamiento del virus de lavados bronqueoalveolares, se logró identificar al agente causal de estos casos, un beta-coronavirus nuevo. Este nuevo virus fue nombrado SARS-CoV-2 por el *International Committee on Taxonomy of Viruses*, y a la enfermedad causada por este virus fue nombrada como enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (WHO) (1).

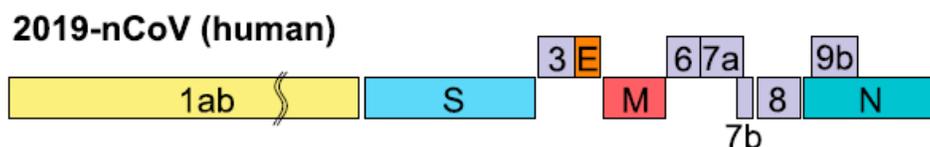
A día de hoy se han descrito 7 coronavirus capaces de producir patología en el ser humano, incluyendo los virus altamente patógenos SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2, y 4 coronavirus (CoV) asociados a enfermedad respiratoria superior leve (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-IC43 y HCoV-HKU1) (10).

Genoma, filogenia y taxonomía:

Genoma del SARS-CoV-2

El genoma de los CoV consiste en una sola hebra de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo más largo que el de cualquier otro virus.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus (β CoV), con una homología de 82% con el genoma de SARS-CoV humano. Al ser un CoV posee un genoma de RNA con tamaño aproximado de 29.9 kb. Posee 6 marcos de lectura abierta funcionales en arreglos (ORFs) de 5' a 3', estos son: replicasa (ORF1a/ORF1b) que fungen como genes no estructurales (para replicación), y genes estructurales que codifican a las proteínas de espícula (S), de la envoltura (E), de membrana (M) y de la nucleocápside (N). Posee además y ORFs intecalados entre los genes estructurales que codifican proteínas accesorias (2) (3).



Estructura viral de SARS-CoV-2

Posee cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N) y dieciséis proteínas no estructurales (Nsp1-16).

○ *Proteínas no estructurales*

Estas proteínas no estructurales tienen diversos grados de homología con otros coronavirus patógenos. Su función se describe a continuación (3) (11):

- Nsp1: Media el procesamiento y replicación del RNA. Inhibe fosforilación de STAT1 suprimiendo la señalización de Interferón (IFN)- α .
- Nsp2: Modula la vía de señalización de supervivencia de la célula huésped. Acelera significativamente la activación de IFN- β .
- Nsp3: Retrasa la activación del IFN- β , brindándole más tiempo al virus para su replicación. Se piensa podría interactuar con las vías de señalización STING y TLR7 para disregular la respuesta inmune de huésped.
- Nsp4: Posee el dominio transmembrana 2 (TM2) y modifica la membrana del retículo endoplásmico (ER).
- Nsp5: Es la proteasa principal de SARS-CoV-2, siendo 3CL-pro su dominio funcional. Interactúa con la histona deacetilasa 2, probablemente inhibiendo la inmunidad antiviral innata. Estudios demuestran que Nsp5 interactúa con el RNA de transferencia (tRNA) metiltransferasa.
- Nsp6: Es presumiblemente un dominio transmembrana. Es un potente inhibidor de la respuesta IFN tipo 1 del huésped.
- Nsp7 y 8: Se piensa su función es similar en SARS-CoV-2 que en SARS-CoV, donde funcionan como un complejo con función RNA primasa. Además, el complejo facilita la replicación del genoma viral. El complejo requiere la unión de Nsp12 y posteriormente de Nsp14 para iniciar la replicación viral.
- Nsp9: Proteína de unión del RNA monocatenario (ssRNA). Actúa como una fosfatasa de unión. Se ha sugerido que estabiliza el RNA viral durante la replicación.
- Nsp10 y 16: Nsp10 se une a Nsp16, una 2-O-metiltransferasa. Este complejo metila la cap 5' de guanosina del RNA viral, lo cual puede evitar la detección de moléculas que reconocen el RNA citosólico, como RIG-I. También se ha sugerido que este complejo es esencial en el ciclo de vida de SARS-CoV.
- Nsp11: Es un producto pequeño resultado del corte durante el procesamiento de pp1a por 3CL-pro.
- Nsp12: Contiene la polimerasa de RNA dependiente de RNA (RdRp), crucial en la replicación/transcripción del coronavirus. Forma un complejo polimerasa con Nsp7 y Nsp8 previo a su activación.
- Nsp13: Participa en el proceso de replicación y transcripción. Se trata de una helicasa, idéntica a su contraparte de SARS-CoV.
- Nsp14: Su principal actividad es como exoribonucleasa 3'-5' con actividad *proofreading*. Interactúa con otras Nsps, como 7, 8, 19 y 12. También se ha especulado que posee actividad guanina-N7-metiltransferasa, por lo que podría proteger el RNA viral de la degradación. Se ha demostrado que la Nsp14 de SARS-CoV inhibe la síntesis de IFN- β .

- Nsp15: Posee actividad endonucleasa dependiente de Mn^{2+} que corta los nucleótidos de RNA en dirección 3' de uridilatos.
 - ORF3a: Junto con ORF8a y la proteína E, es una proteína de canal. Influencia la respuesta a las citocinas.
 - ORF6: Inhibe la respuesta antiviral IFN.
 - ORF7a/b: Suprimen la fosforilación de STAT1 y STAT2, e inhiben la respuesta IFN tipo 1.
 - ORF8: Inhibe la respuesta antiviral IFN. Es un factor de virulencia de evasión inmune.
- *Proteínas estructurales*
- **Glicoproteína Spike (S)**. Glucoproteína distintiva de SARS-CoV-2 de un tamaño entre 9 nm y 12 nm, que confieren una apariencia de corona solar a esta familiar viral. La proteína S se agrupa en homotrímeros y protruyen de la superficie viral. Dicha proteína es crucial para la entrada del virus a las células huésped. Estas se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S posee dos subunidades: S1 que consiste en un dominio N-terminal y un sitio de unión al receptor (RBD), y es esta subunidad la que se une al receptor de ACE2 en la célula huésped; la subunidad S2 tiene la función de fusionar la membrana del virus con la de las células de huésped.
 - La proteína de **membrana (M)** juega un papel determinante en la forma de la envoltura viral. Esta proteína puede unirse a todas las demás proteínas estructurales.
 - La proteína de **envoltura (E)** es el último componente estructural. Es la proteína más pequeña en la estructura de SARS-CoV y tiene un rol en la producción y maduración de este virus.
 - La proteína de la **nucleocápside (N)** es un componente estructural que forma la cápside que envuelve el genoma viral. Esta proteína se localiza en el RE-región de Golgi que estructuralmente está unida al ácido nucleico viral. Debido a su unión con el RNA viral, la proteína se involucra en el proceso de replicación y respuesta celular del huésped a infecciones virales. Esta proteína también está densamente fosforilada y se ha sugerido que estos cambios estructurales incrementan la afinidad por el RNA viral (1) (3) (12).

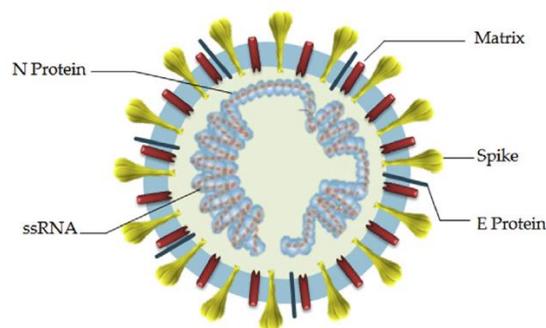


Imagen 1. Estructura del SARS-CoV-2, proteína N, proteína M, proteína spike o S, proteína E, y RNA monocatenario.

Ciclo de SARS-CoV-2

Entrada y ciclo de los coronavirus.

Se introduce a las células del huésped a través del receptor ACE2, que se encuentra en corazón, pulmones, riñones y el tracto gastrointestinal, e incluso se ha descrito la presencia de este receptor en las plaquetas, lo cual explica la reactividad plaquetaria. Este receptor reconoce la proteína S, mediante su dominio de unión. La proteasa de serina transmembrana tipo II (TMPRSS2), que se encuentra en la superficie celular, corta la proteína S en sus subunidades S1 y S2, permitiendo la fusión de la membrana viral con la membrana celular (12) (13).

Una vez unido el SARS-CoV-2 a ACE2, e internalizarse el virus junto con el receptor, el ACE2 induce, mediante la regulación de la bradicinina, la reducción de la expresión en el ambiente pulmonar, induciendo fuga vascular y angioedema que afecta el tejido. El virus también es capaz de utilizar a CD147, un receptor tipo inmunoglobulina (Ig), o al inductor de metaloproteinasa de matriz extracelular (EMMPRIN) como receptor para introducirse a las células epiteliales. Los coronavirus son capaces de unirse a ciclofilinas, uno de los ligandos de CD147 durante su ciclo de replicación, permitiendo que dicho receptor lo reconozca. El SARS-CoV-2 es capaz de unirse a otros receptores como CD26, la aminopeptidasa N (ANPEP), glutamil aminopeptidasa, así como a DC-SIGN.

Una vez introducido el virus en la célula huésped, se libera su RNA en el citoplasma y utiliza la maquinaria celular para traducir las poliproteínas pp1a y pp1b, conocidas también como replicasas y proteasas esenciales 3CLpro y PLpro. Estas proteínas se unen a las Nsp y la RdRp forman un complejo de replicación donde se crea el mRNA de cadena negativa para las proteínas estructurales.

Posteriormente, tras su traducción, se moviliza el virión por el ER y el aparato de Golgi donde se ensamblan los viriones maduros para finalmente se transportados en vesículas para ser exocitados desde la célula.

Interacción con el genoma del huésped

Los elementos transponibles o transposones corresponden al 40% del genoma de los mamíferos, y han jugado un papel importante en la evolución del genoma. Los transposones de DNA se consideran en general no activos en mamíferos. Los *retrotransposones* se clasifican en 4 grupos: Intrones grupo II, que son principalmente transposones bacterianos que se movilizan a nuevas localizaciones genómicas mediante *splicing reverso* a partir de un precursor de RNA; Las *Long terminal repeat* (LTR), comparten características con retrovirus, y debido a la pérdida de la movilidad extracelular, son conocidos también como retrovirus endógenos; los retrotransposones *non-LTR*, entre los que se encuentran los elementos intercalados largos clase 1 (LINE-1 o L1), siendo esta la única forma activa de elementos transponibles en nuestro genoma, comprenden más del 17% del genoma humano. Adicionalmente, dos retrotransposones no autónomos, los elementos intercalados cortos (SINE), incluyendo a *Alu* y SVA, pueden moverse mediante la maquinaria de L1. El mecanismo de estos transposones es tipo “copia y pega” utilizando un RNA intermediario (14) (15).

Se ha observado en diferentes modelos celulares de origen embrionario (MRC5, cepa de pulmón fetal humano), de cáncer pulmonar (Calu-3, células de cáncer de pulmón humano; A549, células epiteliales basales alveolares de adenocarcinoma humano; NHBE, célula epitelial bronquial humana) y organoide intestinal humano, mediante secuenciación de retrotransposones, que existe un incremento en la expresión de estos genes en prácticamente todas las líneas celulares ante infección por MERS, SARS-CoV y SARS-CoV-2 desde las 24 horas de la infección. Se ha descrito el incremento de expresión de LINE, SINE, LTR e incluso de transposones de DNA. Adicionalmente se ha identificado una regulación incrementada de múltiples genes asociado a la infección de estos tres coronavirus, y una regulación a la baja de 3 genes (16). Finalmente se ha encontrado la formación de RNA quimérico entre el genoma del SARS-CoV-2 y los retrotransposones, hecho que representa potencial para la invasión del genoma humano de los fragmentos virales.

Inmunopatología en COVID-19

Mecanismos de la respuesta inmune ante SARS-CoV-2

a) Inmunidad innata.

Se ha inferido del conocimiento sobre inmunopatología en SARS-CoV y MERS-CoV, además de investigaciones actuales sobre SARS-CoV-2 que los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) encontrados en las células presentadoras de antígenos (APC), como macrófagos y células dendríticas, reconocen el ssRNA, RNA bicatenario (dsRNA), proteínas y otros componentes de la estructura viral, una vez que este ha ingresado a la célula huésped. Los principales PRR son RIG-I/MDA5 y los receptores tipo toll (TLR), principalmente TLR7/8. Esto lleva al reclutamiento de MAVS, MyD88 y/o TRIF, hecho que inicia una cascada de señalización que lleva a la activación de los factores de transcripción encargados de conducir la síntesis de interferones tipo I (IFN- α e IFN- β), mientras la activación del factor de transcripción, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y el AP-1 inducen la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-8 y CXCL10, CCL2. Las células epiteliales también producen IFN tipo III.

Los interferones en conjunto con otras citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la respuesta inicial contra infecciones virales en el sitio de entrada. Los IFN forman un complejo con los receptores de IFN α/β (IFNAR) activan subsecuentemente la vía JAK-STAT, donde JAK-1 y la cinasa TYK2 fosforila STAT1 y STAT2, seguido de la formación de un complejo con IRF-9, moviéndose juntos hacia el núcleo, actuando sobre genes estimulados por IFN (ISG) e iniciando su transcripción, todo esto bajo el control de los elementos de respuesta estimulados por IFN (ISRE). La evidencia actual, de hecho, demuestra que la forma truncada de la ACE2, designada deltaACE2, funciona como un ISG (12) (13) (17) (18).

En una respuesta adecuada hacia el SARS-CoV-2, se debería suprimir la replicación viral y la diseminación durante estadios tempranos del ciclo del SARS-CoV-2.

b) Inmunidad adaptativa

La respuesta adaptativa consiste en la presentación de péptidos antigénicos expresados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T citotóxicos. La presentación de antígenos induce la inmunidad celular y humoral, aumentada por los linfocitos T y B.

Inmunidad humoral

El perfil de anticuerpos producidos dirigidos contra SARS-CoV-2 tiene un patrón común de IgG e IgM. Los anticuerpos IgM pueden detectarse hasta las 12 semanas, mientras los anticuerpos IgG tienen un marco de tiempo largo, indicando que es este isotipo el que confiere función protectora. Los anticuerpos IgG son específicos principalmente para las proteínas S y N (18) (19).

Estudios sobre anticuerpos específicos y de neutralización han mostrado la capacidad de neutralizar al SARS-CoV-2, sin embargo, también se ha asociado el título de anticuerpos con la severidad de la enfermedad, de modo que se han descrito títulos de anticuerpos 3000 veces superiores en pacientes hospitalizados comparados con pacientes ambulatorios o donantes de plasma convaleciente (20).

Inmunidad celular

Las células T CD8⁺ naïve son activadas, diferenciándose en células T citotóxicas (CTL). Estas células utilizan mediadores como FasL, perforina o granzimas para promover el proceso de apoptosis en las células diana infectadas. Para la activación de los linfocitos T se requiere de la presentación de antígeno en forma del complejo péptido/MHC (19).

Los linfocitos T CD4⁺ inducen la actividad de CTL en linfocitos T CD8⁺ y actúan como células T de memoria. Los linfocitos T *helper* (Th) tienen un papel en la regulación de la proliferación, diferenciación y cambio de isotipo de inmunoglobulinas en linfocitos B. Particularmente las células T *helper* foliculares (Tfh) que contribuyen a la mutación somática de los centros germinales de los linfocitos B, una reacción crítica para asegurar anticuerpos de alta afinidad (21). También las células T CD4⁺ citotóxicas tienen una actividad en la inmunidad viral (19).

Mecanismos de evasión de la respuesta inmune:

Se ha reconocido en SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente conservados en el SARS-CoV-2, que sus proteínas M y N, además de las Nsp (Nsp1, 3b, 4a, 4b, 5 y 6), y PLpro, interfieren en las vías de señalización involucradas con la síntesis de interferones y de citocinas proinflamatorias (3) (11) (22). Dado que en su estructura poseen una doble membrana, en donde realizan su replicación citoplásmica, los coronavirus también tienen la capacidad de evadir el reconocimiento por los PRR. La proteína N también dirige la maquinaria de ubiquitinación enfocándola hacia RIG-I, ocasionando su degradación. Provoca la regulación a la baja de los TLR, otros PRRs encargados del reconocimiento de componentes virales.

Otros mecanismos de virulencia

Se ha sugerido que el SARS-CoV-2 entra en los neumocitos tipo II mediante ACE2 en el sistema respiratorio permitiendo la replicación viral rápida, así como un estado pro-inflamatorio concomitante con niveles elevados de IL-1, IL-6, CXCL8 y TNF. *In vitro* se ha encontrado evidencia de la implicación de los macrófagos derivados de monocitos como la principal fuente de citocinas pro-inflamatorias. Existe una regulación elevada de mediadores pro-inflamatorios dependiente de NF- κ B en las células inmunes innatas. Esto provoca la acumulación de neutrófilos y macrófagos inflamatorios patogénicos en el pulmón perpetuando este estado de inflamación. Se ha encontrado en estos pacientes elevación de CCL2, CCL3, CCL4 y CXCL10 en lavado bronqueoalveolar, y de IL-1, IFN γ , IL-17, TNF, IP-10, MCP-1, G-CSF, GM-CSF, IL-1RA, CCL2, CCL3, CCL5, CCL8, CXCL9 y CXCL16 en la circulación sanguínea. Los cambios descritos son más prominentes en la primera semana tras el inicio de los síntomas, siendo más marcado en pacientes graves, causando un estado de hiperinflamación y el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (18).

La presencia de anticuerpos no neutralizantes se relaciona con el fenómeno denominado realce de monocitos dependiente de anticuerpos, que llevan a la activación y reclutamiento de monocitos y macrófagos, ocasionado un síndrome de liberación de citocinas (CRS). Este síndrome está estrechamente ligado con el síndrome de activación de macrófagos (MAS), un trastorno observado principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes, relacionado con la linfocitosis hemofagocítica (HLH). El MAS se caracteriza por pancitopenia, insuficiencia hepática, hiperferritinemia, coagulopatía y síntomas neurológicos debido a la proliferación descontrolada de macrófagos bien diferenciados, hecho que conduce a la hemofagocitosis y a sobreproducción de citocinas (23). Toda esta cadena está ligada a la producción de IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF).

Los neutrófilos también tienen un rol en la patogenia de COVID-19, ya que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), una estructura compuesta por fibras de DNA, histonas y proteínas microbicidas liberadas por estas células, cuando no se regula adecuadamente conduce a la iniciación y propagación de la inflamación, daño vascular y a trombosis, puesto que las NET suponen un estímulo y un andamio para la formación de trombos promoviendo la adhesión plaquetaria y de eritrocitos, y mediante la concentración proteínas y factores de coagulación (22) (24).

Presentación clínica.

La presentación clínica de los pacientes con COVID-19 es variable, y va desde una presentación asintomática, hasta ARDS con necesidad de tratamiento hospitalario.

Los signos y síntomas incluyen: fiebre (90.4%), tos (83.1%), disnea (69.6%), mialgias (41.9%), producción de esputo (27.3%), dolor torácico (4.2%), diarrea (3.5%), polipnea (27.8%), requerimiento de oxigenoterapia (27.8%), en los estudios

de imagen puede presentarse neumonía unilateral (16.5%) o bilateral (83.5%), algunos con patrón moteado y de vidrio esmerilado (11.9%) (4). Entre los cambios de laboratorio observados se encuentra linfopenia, hipertransaminemia, elevación de troponinas y de péptido natriurético cerebral (BNP), elevación de dímero D, ferritina, proteína C reactiva (CRP) y lactato deshidrogenasa (LDH) (25). Las tasas de mortalidad son mayores entre hombres que entre mujeres.

Diagnóstico de COVID-19

En enero del 2020, el agente fue identificado el agente etiológico responsable de los casos de neumonía severa en Wuhan, China. En febrero del mismo año, el *International Committee on Taxonomy of Viruses* nombró a este virus como Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), y la WHO, denominó a la enfermedad ocasionada como enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19). Desde entonces, se ha secuenciado el genoma completo de dicho virus, y se han creado protocolos de detección molecular diferentes (7).

Tipo de muestra, método de recolección y transporte

El estándar de oro actualmente para el diagnóstico de COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) transcriptasa reversa (RT-PCR), de muestras de hisopado nasofaríngeo. El tipo de muestra dependen en parte de la fase de la enfermedad y tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, de modo que en estadios tempranos de la COVID-19, especialmente en casos asintomáticos y leves, es preferible la muestra única nasofaríngea, o combinada con muestra orofaríngea. Por otro lado, en las fases tardías, especialmente ante una prueba del tracto respiratorio superior negativa con alta sospecha de COVID-19, se prefiere tomar muestras de esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad respiratoria severa (5) (6). Por tanto, según las recomendaciones de la WHO se debe realizar, siempre que esté disponible, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) como la RT-PCR en tiempo real (rRT-PCR), ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2 (7).

Para realizar la toma de la muestra, se introduce el hisopo en la cavidad nasal de modo profundo. El paciente puede retroceder ante este procedimiento, significando que se ha llegado al sitio objetivo. El hisopo, que debe ser de fibras sintéticas no tóxicas, debe permanecer 10 segundos en su posición mientras se gira 3 veces. El medio de transporte donde se introduce será un medio de transporte viral universal, y su transporte idealmente se realizará de forma inmediata al laboratorio, y de ser posible bajo refrigeración (6). Según los Centros Para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se puede utilizar una muestra orofaríngea, del cornete nasal medio, hisopado nasal, lavado/aspirado nasofaríngeo o muestra de aspirado nasal como alternativa cuando no es posible utilizar una muestra de hisopado nasofaríngeo (26).

El personal de salud debe portar equipo de protección como bata, guantes, protección ocular y mascarilla N95 cuando se recolecta la muestra. En caso de requerir de transporte al laboratorio de referencia, la muestra debe ser transportada en un sistema de triple empaquetamiento.

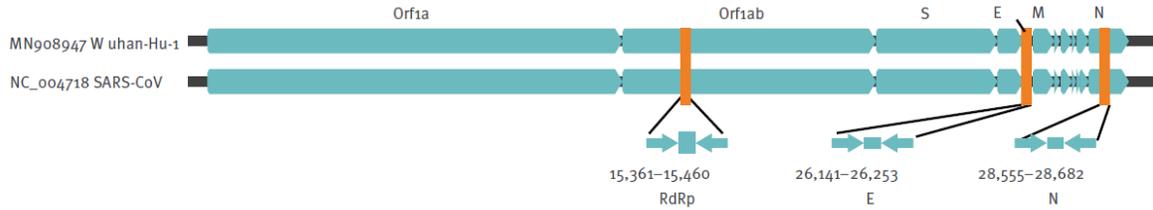


Imagen 2. Posición relativa de los amplicones en el genoma del SARS-CoV-2. Se describen todos las dianas a amplificar mediante RT-PCR, e incluyen la RdRp, proteínas E y N, como las dianas de mayor relevancia, y otros adicionales como las proteínas S, E, M y N.

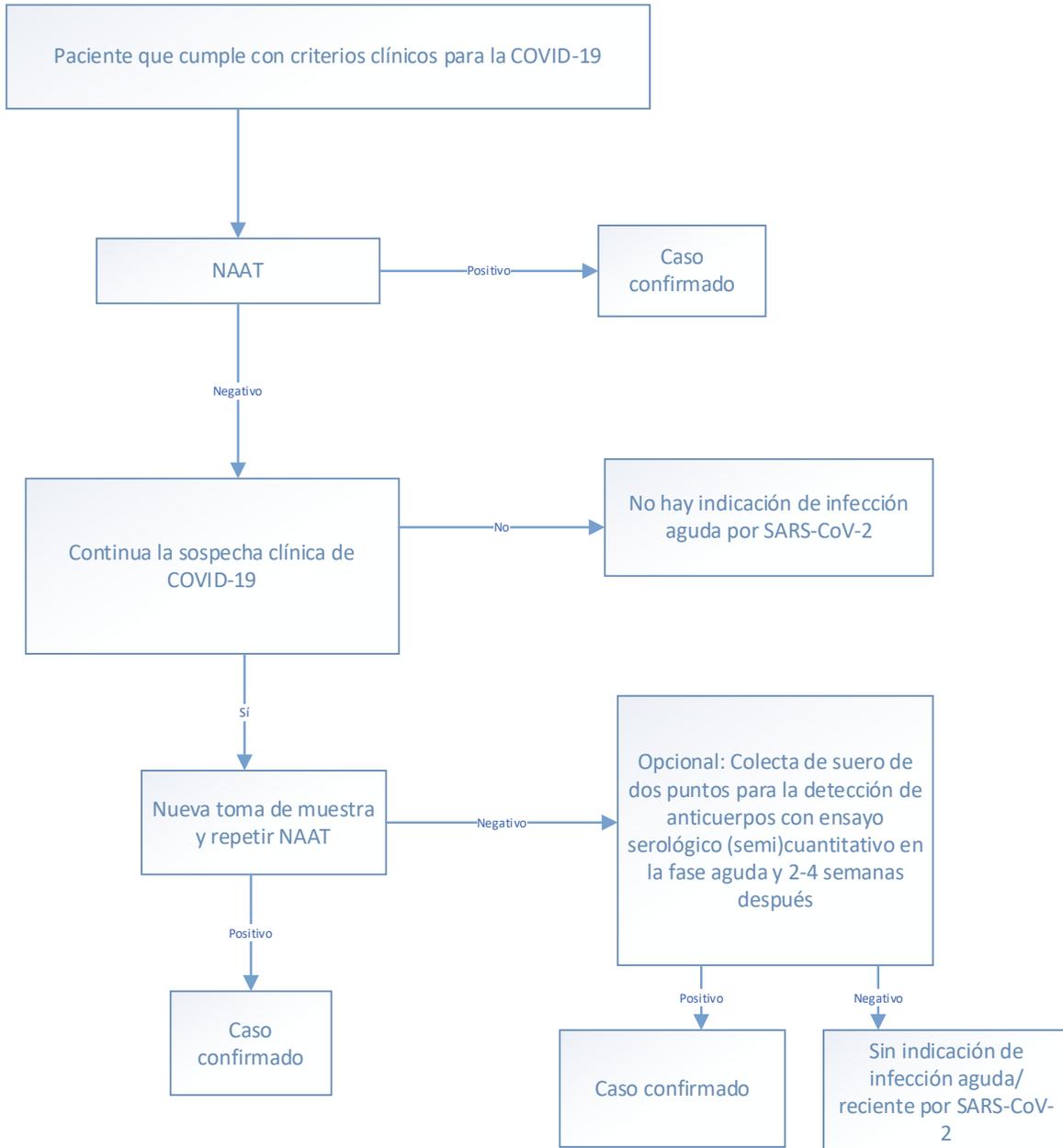


Imagen 3. Algoritmo diagnóstico para COVID-19

Procesamiento de la muestra

Para la realización de una rRT-PCR estándar se requiere de un nivel de bioseguridad 2 o instalaciones equivalentes con el uso de un gabinete de bioseguridad o un dispositivo contenedor primario que es recomendado para la manipulación previa a la inactivación (5) (6).

Cuando se sospecha de la infección activa por SARS-CoV-2, debe realizarse una NAAT, como rRT-PCR, que tenga como blanco el genoma de SARS-CoV-2. Un diagnóstico óptimo consiste en un ensayo tipo NAAT con al menos dos blancos independientes sobre el genoma de SARS-CoV-2, sin embargo, en áreas con transmisión extendida de SARS-CoV-2, un algoritmo simple puede ser adoptado con un solo blanco discriminatorio. Los blancos a amplificar del genoma del SARS-CoV-2, son los genes que codifican las proteínas estructurales S, E, M, la helicasa (Hel) y E, y adicionalmente los genes accesorios requeridos para la replicación viral, es decir la RdRp, la hemaglutinina esterasa (HE) y los ORF1a y ORF1b, siendo las dianas de mejor desempeño RdRp y E, con una sensibilidad de 5.2 y 3.8 copias por reacción a 95% de probabilidad de detección respectivamente, basado en el virión del SARS-CoV-2, según algunos estudios (6) (27) (28).

Una alternativa al uso de NAAT individual es el uso de muestras de múltiples individuos en pool, puesto que puede incrementar la capacidad para detectar al SARS-CoV-2 cuando la cantidad de pruebas no cumple con la demanda. Aún así, con esta estrategia, hay que tener en cuenta que un pool positivo debe proseguir a la evaluación de cada muestra incluida para detectar cual o cuales fueron positivas (5).

Desempeño diagnóstico de la rRT-PCR para el diagnóstico de COVID-19

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) (incluyendo la RT-PCR convencional, RT-PCR multiplex, rRT-PCR, amplificación isotérmica mediada por bucle transcriptasa reversa [RT-LAMP], amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples [MLPA], etc.), poseen una sensibilidad general de 89.1% (Regiones de confianza [CR] 95% 84.0-92.7%) y una especificidad de 98.9% (CR 95% 98.0-99.4%) (28).

La sensibilidad de la RT-PCR en muestras nasofaríngeas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se calcula utilizando el estándar de referencia compuesto, es decir, síntomas específicos y resultados de pruebas como la RT-PCR, prueba de antígenos, imagen de tórax y seguimiento clínico (29). Múltiples estudios han descrito una sensibilidad de >90% para la RT-PCR. En un metaanálisis que incluyó 7 cohortes, la sensibilidad general fue de 94.2% (intervalo de confianza [CI] de 95% 90.0-96.7%) con un valor de $p = 0.816$, por lo que no mostraron diferencias significativas entre dichos estudios (30). Para otras muestras es variable esta sensibilidad, se ha descrito en muestra de saliva una sensibilidad de 88.7% (CI 95% 83.9-92.2%) comparado con el estándar de referencia compuesto.

Consideraciones y limitaciones de la RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19

Hay varias situaciones a tomar en consideración al interpretar o solicitar un estudio para el diagnóstico de la RT-PCR. En primer lugar, cuando se solicita RT-PCR, en aquellos con infección temprana, es preferible solicitar muestras nasofaríngeas u orofaríngeas para tamizaje o diagnóstico, mientras en la enfermedad tardía, son preferibles las muestras de tracto respiratorio inferior o hisopo rectal (6).

Uno o más cultivos negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2. Algunos factores pueden ocasionar un resultado negativo, incluyendo mala calidad de la muestra (poco material), recolección tardía en el curso de la enfermedad, o tomada de un compartimiento que no contenga dicho virus al momento, una toma o transporte inadecuados, o bien, razones técnicas inherentes a la prueba como inhibidores, mutaciones del virus, etc. (5).

Otras metodologías

Cultivo celular. El cultivo para aislamiento viral puede realizarse en células Vero, aunque también se han descrito Vero E5, Huh-7, Vero CCL-81, entre otras líneas celulares. Para esto se busca el efecto citopático sobre las células cultivadas tras la inoculación de muestras nasofaríngeas u orofaríngeas. El método estándar, es con células Vero, cultivadas en medio Eagle modificado por Dulbecco, suplementado por 2% de suero bovino fetal a 37°C con 5% CO₂; utilizado para la inoculación de muestras nasofaríngeas y orofaríngeas. Tras 3 días de inoculación, se observa el efecto citopático, confirmado además con RT-PCR. Para este método se requiere un nivel de bioseguridad 3. Este método sin embargo no es el recomendado para diagnóstico (5) (26).

Pruebas serológicas: Identifica la presencia de respuesta humoral al SARS-CoV-2. Los anticuerpos IgA, IgM e IgG específicos a diferentes proteínas virales son detectados mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) o quimioluminiscencia (CLIA), siendo esta última metodología más sensible que la primera (31). Se debe tomar en cuenta que este tipo de pruebas no son útiles para la identificación de casos de infección activa por SARS-CoV-2 (26).

Los anticuerpos contra la proteína S, donde se encuentra localizado el dominio de unión a receptor (RBD), son muy específicos para SARS-CoV-2, y presentan una buena correlación con la capacidad de neutralización del virus. En la evaluación de los anticuerpos específicos contra la proteína N, se ha observado mayor sensibilidad y menor especificidad (31).

La duración de los síntomas y la severidad interfieren con los resultados. La IgG es identificada desde el día cinco, y más significativamente a partir del día ocho. La IgG parece ser más sensible y los valores parecen incrementar de forma más temprana que la IgM. Por otra parte, los niveles de IgG son detectables alrededor del día 10 a partir del inicio de los síntomas, y más significativamente a partir del día 14 (31).

El desempeño diagnóstico de los estudios serológicos, utilizando como blanco proteínas N de la nucleocápside varía según el isotipo de inmunoglobulina. Según un estudio realizado por Xiang y colaboradores, la sensibilidad y especificidad en pacientes con COVID-19 confirmado para IgM detectadas mediante ELISA fueron de 77.3% y 100% respectivamente, para IgG detectadas mediante la misma metodología, presentó una sensibilidad y especificidad 83.3% y 95.0% respectivamente. En pacientes con sospecha de COVID-19, la sensibilidad y especificidad fueron de 87.5%, 100% respectivamente, mientras para IgM detectadas mediante ELISA, y de 70.8% y 96.6% para IgG (32).

Pruebas de diagnóstico rápido

Prueba de detección de antígenos: El uso de pruebas rápidas de diagnóstico para la detección de antígenos (Ag-RDT) puede incorporarse en las estrategias de diagnóstico cuando no se posee acceso a las NAAT, o el tiempo respuesta es demasiado largo para informar mediciones de decisión médica y salud pública (7). Las recomendaciones generales para la aplicación de las Ag-RDT son: un desempeño diagnóstico con una sensibilidad de $\geq 80\%$ y especificidad $\geq 97\%$, y que el uso sea apegado a las indicaciones del proveedor, además de realizar la prueba entre los días 5-7 de inicio de los síntomas (7).

Este tipo de pruebas detectan directamente antígenos de SARS-CoV-2, más a menudo el antígeno de la nucleocápside, producida por virus replicado en secreciones respiratorias. Esta prueba es por tanto útil para la detección de infección activa. Generalmente estas pruebas requieren de muestras nasofaríngeas, aunque pueden utilizarse otro tipo de muestras.

Prueba de detección de anticuerpos: Las pruebas rápidas para detección de anticuerpos (Ab-RDT) detectan la respuesta inmune humoral del organismo ante el virus (7). Este tipo de metodologías consisten generalmente en ensayos inmunocromatográficas para la detección cualitativa de anticuerpos IgG/IgM específicos contra SARS-CoV-2. Estas pruebas pueden detectar anticuerpos en muestras de sangre total venosa, por punción capilar, suero y plasma. La especificidad de estas pruebas oscila entre 86.5%-99% para IgM y 86.5%-99.5% para IgG. La sensibilidad es $>85\%$ en pacientes sintomáticos, tras 11 días del inicio de los síntomas, e inferior al 50% en pacientes asintomáticos (33). Es de notar que la presencia de anticuerpos que se unen a SARS-CoV-2 no garantiza que estos sean anticuerpos neutralizantes o que estos ofrezcan inmunidad protectora contra el virus (7).

Epidemiología de la COVID-19

Las manifestaciones clínicas presentadas por pacientes con infección por SARS-CoV-2 varían desde un cuadro asintomático hasta neumonía severa con requerimiento de tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Se ha descrito mayor mortalidad en hombres que en mujeres (34).

En un estudio realizado en nuestro país, que incluyó 10 hospitales se describió una edad media de 57.3 años (desvío estándar [DE] ± 13.7), donde el 69.5% fueron

hombres (n= 114) y 6% trabajadores del área de la salud. Comparado con los supervivientes, los no supervivientes fueron mayores, y más propensos a tener diabetes e hipertensión, u otras comorbilidades como antecedentes entre pacientes con COVID-19 severo (35).

Las comorbilidades más comunes en pacientes con COVID-19 son hipertensión (56.6%), obesidad (41.7%) y diabetes mellitus (33.8%).

Infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes con COVID-19

Antecedentes históricos

Se ha vislumbrado desde hace tiempo que la práctica de la medicina puede hacer daño. Hace 2500 años, Hipócrates reconocía este riesgo asociado al cuidado y tratamiento del enfermo. Fue el obstetra húngaro, Ignaz Phillip Semmelweis quien reconoció que los proveedores de servicios de salud podían transmitir enfermedad a los pacientes. Él identificó el modo de comunicación y propagación de sepsis puerperal mientras trabajaba en el Hospital de Maternidad, en Viena. Observó las tasas de mortalidad materna elevadas entre pacientes tratadas por médicos obstetras y estudiantes de medicina, en comparación con aquellas cuidadas por parteras (36).

Impacto de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

Los trabajadores del cuidado de la salud utilizan muchos tipos de dispositivos y procedimientos invasivos para tratar a los pacientes y apoyar la recuperación de los mismos. Esto puede dar como resultado una infección asociada a los cuidados de la salud, definida según los CDC y la *National Healthcare Safety Network* (NHSN), como una condición sistémica resultante de la reacción adversa ante la presencia de un agente infeccioso o toxinas. Para considerar esta definición no debe existir evidencia de que la infección estuviese presente o en incubación al momento de la admisión. La infección puede asociarse con dispositivos utilizados en procedimientos médicos como catéteres o ventiladores. Este grupo de infecciones incluyen las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la línea central, infecciones de vías urinarias asociadas a catéter y la neumonía asociada a la atención sanitaria, incluyendo neumonía asociada a ventilador (37). Un escritor de ciencias naturales americano denotó que las infecciones asociadas a la atención sanitaria están cobrando alrededor de 100,000 personas, más incluso que el HIV/SIDA, cáncer, o accidentes de tráfico (36). La NHSN de los CDC ha estimado de revisiones sistemáticas previas, un costo hospitalario por infecciones asociadas a la atención sanitaria, entre US\$28 y 45 mil millones de dólares por año (38). Además del costo elevado de este tipo de infecciones, existe un incremento adicional debido a las infecciones causadas por organismos multi-fármaco resistentes. Según este mismo informe de la NHSN, más del 70% de las bacterias que ocasionan infecciones asociadas a la atención sanitaria, son resistentes a al menos un fármaco utilizado comunente en su tratamiento.

Las co-infecciones bacterianas se identifican comúnmente en pacientes con infecciones respiratorias virales, tal es el caso de la influenza, SARS-CoV, MERS, y el SARS-CoV-2 no es la excepción, significando una causa importante de

morbilidad y mortalidad, requiriendo tiempo para su diagnóstico y tratamiento antibacteriano (8). A pesar de que el antibiótico no tiene utilidad como tratamiento de la COVID-19, se prescribe en estos pacientes por diferentes motivos.

En un metanálisis realizado por Zhou y cols. que incluyó 44 estudios, 4 de los cuales fueron sobre COVID-19, se reportó que la proporción de infecciones nosocomiales en brotes de COVID-19 fue de 44% (95% CI, 0.23-0.49, $I^2=97.8\%$) (39). En una cohorte que estudió muestras histopatológicas de pulmón de pacientes con COVID-19, el 32% (200/621) de las muestras de tejido estudiadas presentaban cambios consistentes con sobreinfección bacteriana pulmonar, y el 8% (51/621) tuvieron una sobreinfección bacteriana probada mediante visualización directa del microorganismo, cultivos microbiológicos y/o PCR postmortem. De los individuos, incluidos en dicha cohorte, el 3% (16/621) tuvieron como causa de muerte asignada la sobreinfección bacteriana (40). Otros estudios han reportado una diferencia significativa de la mortalidad entre los pacientes no infectados (9.4%), aquellos con co-infección (16.1%) y los pacientes con sobreinfección bacteriana (18.6%), con una $p = 0.047$ (41).

Finalmente, cabe destacar que la incidencia varía entre los diferentes estudios. Baccolini y colaboradores han reportado que el 26.2% de pacientes con diagnóstico de COVID-19 tuvieron al menos una infección asociada a la atención sanitaria, y el 4.8% presentaron al menos una infección asociada a dispositivo (9). En otro estudio, García-Vidal y colaboradores reportaron que el 7.2% de 989 pacientes con COVID-19, tuvieron otra infección microbiológicamente confirmada, además reportaron que la co-infección al momento del diagnóstico de COVID-19 fue poco común (3.1%), y la sobreinfección se presentó en el 4.7% de los pacientes (41). Finalmente, algunos autores han descrito una incidencia de coinfección bacteriana en COVID-19 entre 3 y 30%, además, hasta el 50% de los pacientes que han fallecido por la COVID-19, presentaron una infección bacteriana secundaria (42).

Microorganismos implicados en las infecciones asociadas a la atención sanitaria.

Los principales microorganismos aislados en muestras microbiológicas de pacientes con COVID-19 variaron de acuerdo al tipo de infección. En general, se ha reportado predominio de coinfección bacteriana (91.8%) sobre la infección viral (31.5%) y fúngica (23.3%) (43). Entre pacientes con infección del tracto circulatorio, el microorganismo más frecuentemente aislado fue el género *Staphylococcus*, especialmente los estafilococos coagulasa negativa, seguido de *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*, siendo incluso *Acinetobacter spp.* el microorganismo más frecuente en algunos estudios. Entre los microorganismos aislados del tracto respiratorio inferior, está como microorganismo principal *Pseudomonas aeruginosa* (44). También se ha documentado como microorganismos frecuentes el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* y virus de Epstein-Barr (EBV) en todos los grupos clínicamente distinguibles (asintomáticos, leve, moderado y severo/críticamente enfermo), , mientras existe microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, adenovirus humano, rinovirus humano y virus de herpes

simple solo ha sido detectado en pacientes sintomáticos, independientemente de la severidad, e incluso hay reportes de *Stenotrophomonas maltophilia* (42) (43).

Agrupando el origen de la infección como coinfección adquirida en la comunidad y sobreinfección bacteriana adquirida en el hospital, también existen diferencias en los microorganismos detectados. En el primer caso los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, mientras en el segundo caso los microorganismos principales son *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (41). Cabe destacar que en otros estudios se ha descrito a *S. aureus* como el principal agente etiológico en muestras respiratorias de pacientes con COVID-19 admitidos en la UCI.

Factores de riesgo para desarrollo de infección secundaria en pacientes con COVID-19

En un estudio de casos y controles realizado por Nasir y cols. se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de infección bacteriana en pacientes con COVID-19. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre la proteína C reactiva (CRP) ($p = 0.009$) y el índice medio de neutrófilos a linfocitos ($p = 0.001$), con valores mayor en el grupo control (COVID-19 e infección bacteriana), comparado con los controles (42). Ripa y colaboradores describieron diferencias significativas entre aquellos pacientes con COVID-19 con infección secundaria y sin infección secundaria, siendo mayores los valores de leucocitos ($p=0.027$), neutrófilos ($p=0.005$), ALT ($p = 0.039$), AST ($p=0.005$), LDH ($p<0.0001$), ferritina ($p=0.001$), lactato ($p = 0.005$), dímero D ($p = 0.027$) y proteína C reactiva ($p<0.0001$), mientras los linfocitos fueron significativamente inferiores en aquellos con infección secundaria comparado con quienes no tenían sobreinfección ($p = 0.009$) (44). Otros estudios han reportado el uso de fármacos inmunosupresores en el 17.6% de los pacientes, entre los cuales el 14% desarrollaron al menos una infección secundaria, del 22.4% de pacientes que recibieron tratamiento con esteroides, 10.2% desarrollaron al menos una infección secundaria, comparado con 7.5% en aquellos que no recibieron tratamiento con corticoides, sin diferencias significativas ($p = 0.422$) (44).

IV. JUSTIFICACIÓN.

El brote de SARS-CoV-2 que causa COVID-19, es la pandemia más grande de nuestra generación, con más de 147 millones de casos, y más de 3 millones de muertes reportadas a nivel mundial a la WHO para abril de 2021. Actualmente se han reportado en México más de 2 millones de casos de COVID-19 y más de 200 mil muertes asociadas a esta patología (43) (45).

Es evidente que las infecciones secundarias ocurren en muchos pacientes con COVID-19 y esto se asocia con peores desenlaces de la enfermedad. Muchos autores han reconocido la importancia de las sobreinfecciones, y los reportes de incidencias varía entre 3.6% y 43%. Esta información se ha descrito escasamente en nuestro país.

Está claro que las sobreinfecciones bacterianas, en particular las neumonías, pueden complicar los casos de COVID-19, sin embargo, la información en este rubro sobre frecuencia, tratamiento y desenlace de los casos está incompleta. Existen algunos estudios que describen las características de infecciones nosocomiales entre pacientes con COVID-19, y dado que aún no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, es crucial el estudiar las infecciones nosocomiales para crear estrategias para prevenirlas. El uso de antibióticos se ha incrementado en la lucha contra la coinfección bacteriana en pacientes con infección por SARS-CoV-2, por lo que es importante considerar como esta práctica puede afectar la prevalencia de resistencia antimicrobiana (43) (40) (46) (47).

Es imperante determinar la incidencia de infecciones secundarias en pacientes con COVID-19, conocer los microorganismos implicados, así como los sitios anatómicos con mayor afectación. También es importante describir el perfil de susceptibilidad antimicrobiana en estos pacientes, y el comportamiento ante esta situación sanitaria.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, es un área crítica poco explorada que puede definir la evolución y desenlace de un paciente durante su estancia hospitalaria. Debido a los requerimientos de actividades invasivas en áreas de hospitalización, y especialmente en las UCI, el riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria es elevado.

Un estudio conducido en 183 hospitales de estados unidos que incluyó 11,282, pacientes reportó que el 4% de los pacientes tuvieron al menos una infección asociada a la atención sanitaria (36). Otro estudio dirigido 2 años antes dirigido por el mismo grupo encontró que el 6% de los pacientes padecieron infecciones asociadas a la atención sanitaria. Un estudio reciente ha encontrado que hubo 2,609,911 nuevos pacientes identificados con este tipo de infección anualmente en la Unión Europea y Área Económica Europea.

Durante esta pandemia, se ha realizado algunos estudios enfocados en describir el desarrollo de infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes con COVID-19. En un metaanálisis realizado en Ontario, Canadá, que incluyó 24 estudios, reportó que el 3.5% de los pacientes presentaron coinfección bacteriana, y 14.3% presentaron infección secundaria. De forma global, el 6.9% de los pacientes con COVID-19 presentaron infección bacteriana de cualquier tipo (48). En otro estudio de cohorte de casos apareados, se encontró que el 14.9% de los paciente COVID-19 recibidos en la UCI, presentaron infección del torrente sanguíneo contra el 3.4% de pacientes no COVID-19 en UCI ($p < 0.0001$) (49). En este último estudio el cociente de riesgo (HR) fue de 8.74 a los 7 días para aquellos pacientes con COVID-19 en UCI. Chong y colaboradores, en una revisión narrativa, reportaron una incidencia de neumonía bacteriana secundaria en pacientes con COVID-19 de 16% (580/3,633), con un rango entre 4.8-42.8% en 14 estudios observacionales, mientras las infecciones fúngicas se presentaron en 6.3% de los pacientes (171/2,703) con un rango entre 0.9-33.3%, de acuerdo a 18 estudios observacionales (50).

Adicional a lo ya descrito, en otro estudio, la mortalidad general de los pacientes hospitalizados con COVID-19 por >48 horas fue de 9.8%, observándose una diferencia significativa entre los pacientes no infectados (9.4%), aquellos con coinfección (16.1%) y los pacientes con sobreinfección bacteriana (18.6%), con una $p = 0.047$ (41).

Se ha descrito un incremento en la frecuencia de admisión a UCI entre pacientes con COVID-19 e infección bacteriana, comparado con pacientes sin infección bacteriana ($p < 0.001$), también existe una diferencia en el uso de dispositivos invasivos, como tubo endotraqueal o catéter venoso central, siendo más frecuente su uso en los pacientes con infección bacteriana ($p < 0.001$). De igual modo se ha reportado mayor frecuencia de ventilación no invasiva comparada con los controles ($p = 0.003$) (42).

Con este panorama sobre la mesa, es relevante conocer la situación actual en nuestra población, puesto que las infecciones asociadas a la atención sanitaria pueden tener un impacto en nuestro sistema de salud, además, se ha observado que la sobreinfección bacteriana o fúngica puede incidir directamente en el pronóstico y desenlace en los pacientes con la COVID-19.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la tasa de incidencia de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria en pacientes con COVID-19?

VI. OBJETIVOS GENERAL

Estimar la tasa de Incidencia de Infecciones Asociada a la Atención Sanitaria en pacientes con COVID-19

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estimar la tasa de incidencia de Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica de origen bacteriano o micótico, en pacientes con COVID-19.
2. Estimar la tasa de incidencia de Bacteriemia Asociada a Angioacceso en pacientes con COVID-19.
3. Estimar la tasa de incidencia de Infecciones de Vías Urinaria Asociada a sonda uretral en pacientes con COVID-19.
4. Estimar la tasa de Incidencia de Choque Séptico en pacientes con COVID-19.
5. Estimar la tasa de incidencia de enfermedad infecciosa asociada a *Clostridioides difficile* en pacientes con COVID-19.
6. Describir los géneros y especies bacterianas y fúngicas de los agentes causales de las Infecciones Asociada a la Atención Sanitaria.
7. Describir el perfil de sensibilidad antimicrobiana de las bacterias causales de las Infecciones Asociada a la Atención Sanitaria.
8. Estimar la tasa de Letalidad por Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria.
9. Comparar los factores de riesgo entre los pacientes que desarrollaron infección asociada a la atención sanitaria y aquellos que no la desarrollaron.
10. Describir el uso de antimicrobianos utilizados como tratamiento en pacientes con COVID-19.

VII. HIPÓTESIS

El presente estudio, tiene como objetivo, estimar la tasa de incidencia de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria, en todos los pacientes que ingresaron a la Unidad por el diagnóstico de COVID-19. Debido al tipo de estudio no requiere hipótesis de trabajo.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.

- a) Tipo de estudio: Observacional, de cohorte retrospectivo.
- b) Población objeto de estudio: Adultos, > 18 años, con diagnóstico de certeza por RT-PCR para SARS-COV-2 que requirieron internamiento en la UMAE Hospital de Cardiología, con estancia mínima de 48 hrs, durante los meses de diciembre 2020 a abril 2021.
- c) Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Cálculo del tamaño mínimo de muestra:

Dada la naturaleza descriptiva del estudio, se analizaron todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Criterio de inclusión:

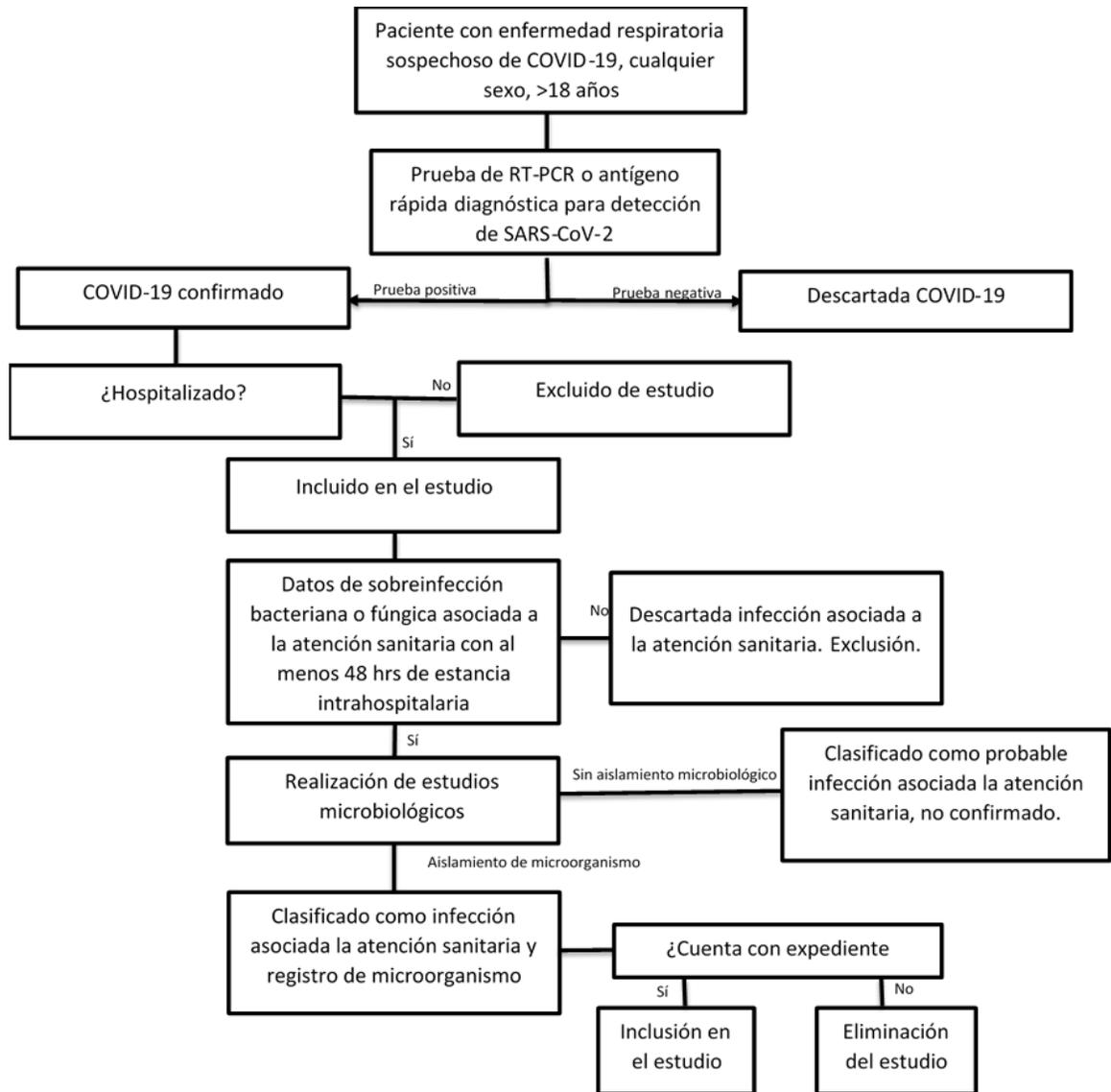
- Pacientes de ambos sexos, > 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico confirmado por RT-PCR para SARS-CoV-2, de origen comunitario o nosocomial, ingresados a la Unidad durante los meses de diciembre 2020-abril 2021.
- Pacientes con al menos 48 horas de evolución sin evidencia de infección de vías urinarias, bacteriemia o neumonía por otro agente diferente a SARS-CoV-2 a su ingreso.

Criterios de exclusión:

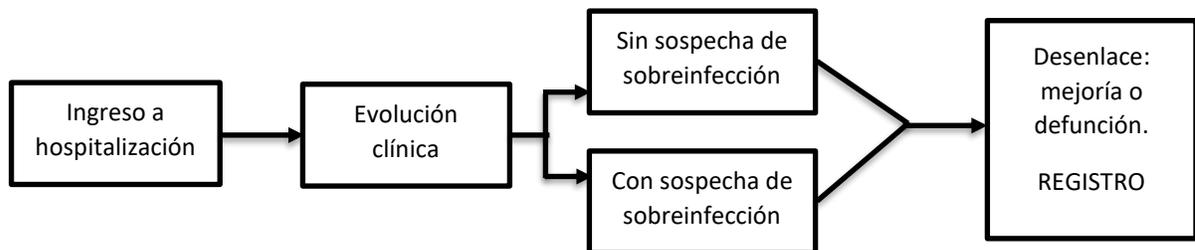
- Pacientes no contaban con diagnóstico de SARS-CoV-2 a su ingreso.
- Pacientes con Infección Asociada a la Atención Sanitaria, importada de otro hospital.

Criterios de eliminación:

- Que no se cuente con expediente clínico o notas de evaluación de esta hospitalización.



Flujograma 1. Proceso de selección de muestra.



Flujograma 2. Proceso de ingreso y seguimiento del paciente, hasta desenlace final.

d) Operacionalización de variables.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición (valor de referencia)	Metodología de medición
Edad	Independiente Cuantitativa discontinua	Tiempo que ha vivido un individuo contando desde su fecha de nacimiento.	Edad del individuo en años cumplidos contando desde su fecha de nacimiento	Años (N/A)	Mediana Rango de edad
Sexo	Independiente Cualitativa dicotómica	Características biológicas que distinguen a un individuo de una especie en macho y hembra.	Sexo según características biológicas.	Hombre Mujer (N/A)	Porcentaje (%)
Comorbilidades	Independiente Cualitativa dicotómica	Enfermedad que coexiste con un trastorno primario. Diabetes mellitus: Complejo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia diagnosticado mediante glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL, o ≥ 200 mg/dL durante sobrecarga oral de glucosa, HbA1c $> 6.5\%$ o glucemia al azar > 200 mg/dL (51). Hipertensión arterial sistémica: Enfermedad cardiovascular crónica caracterizada y diagnosticada por presencia de tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg o TA diastólica > 90 mmHg registrado en clínica u oficina (52). Enfermedad cardiovascular: Conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan al sistema cardiovascular, de etiología múltiple, agudas o crónicas, congénitas o adquiridas, p. ejemplo: cardiopatía isquémica crónica, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía congénita cianógena o acianógena, etc. Obesidad: Enfermedad metabólica crónica caracterizada por un incremento en la cantidad de grasa corporal. Se define por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ² (53). Enfermedad renal crónica (ERC): La ERC es definida como anormalidad en la estructura o función del riñón, presente por más de 3 meses, con implicaciones para la salud (KDIGO) (54). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por la persistencia de síntomas respiratorios y limitaciones del flujo de aire debido a	Enfermedades agudas o crónicas coexistentes con COVID-19. Antecedente de diagnóstico corroborado en expediente de alguna de las comorbilidades mencionadas.	Presente Ausente (N/A)	Porcentaje (%) La determinación de la presencia de comorbilidades se realizará mediante la revisión del expediente clínico y los antecedentes ahí marcados.

		<p>anormalidades en la vía aérea y/o alveolares, usualmente causada por exposición significativa a partículas o gases nocivos (GOLD).</p> <p>Asma: Enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea y remodelación variable, resultando en un rango de presentación clínica, respuesta al tratamiento e historia natural de la enfermedad a lo largo de la vida del paciente (GINA).</p> <p>Inmunosupresión: Condición médica o medicación que interfiere con la función inmune normal. Se agrupan como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neoplasias hematológicas, otras enfermedades inmunes (neutropenia, trastornos de leucocitos, etc.), neoplasia sólida, trasplante de órganos y enfermedades reumatológicas/inflamatoria (p. ejemplo sarcoidosis, amiloidosis, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, etc.). Los fármacos incluidos como inmunosupresores son: corticosteroides, inhibidores de la calcineurina, ácido micofenólico, análogos de tiopurina, inhibidores de mTOR, agentes anti-TNF-α, anacrina, inhibidores de interleucina (IL)-6.</p>			
Caso de infección asociada a atención sanitaria	<p>Dependiente</p> <p>Cualitativa categórica</p>	<p>Condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en período de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso (NOM-045-SSA2-2005).</p> <p>Infección en torrente sanguíneo asociada a línea central: Es una infección que ocurre cuando un microorganismo (usualmente bacterias o virus) entra a la circulación sanguínea a través de una línea central (CDC) (37).</p> <p>Los criterios a cumplir para este diagnóstico son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Microorganismo aislado de hemocultivo con un organismo no relacionado con otro sitio. 2. Al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C), escalofríos o hipotensión y cultivo positivo, en caso de comensales comunes, al menos 2 cultivos positivos en diferentes tiempos. <p>Se puede considerar este diagnóstico en <48 horas si el paciente se sometió a un procedimiento invasivo.</p> <p>Infección de vías urinarias asociada a catéter urinario: Infección que involucra</p>	<p>Identificación de infección que cumpla con la definición de la NOM-045-SSA2-2005 para Infección respiratoria, infección de vías urinarias y bacteriemia.</p>	<p>Presente</p> <p>Ausente</p> <p>(N/A)</p>	<p>Porcentaje (%)</p> <p>El diagnóstico de infección asociada con la atención sanitaria es dado por el cumplimiento de criterios diagnósticos según lo estipulado en la NOM-045-SSA2-2005, como se ha descrito previamente.</p>

		<p>cualquier parte del sistema urinario, incluyendo la uretra, vejiga, uréteres y riñones asociado a uso de catéter, siendo el principal factor de riesgo el uso de catéter urinario prolongado (CDC). Sintomatología típica característica de infección urinaria, >50,000 UFC/mL de muestra de chorro medio, catéter o cualquier crecimiento por punción suprapúbica. Al menos dos aislamientos positivos >50,000 UFC/mL ante <i>Candida albicans</i>.</p> <p>Paciente con infección de las vías urinarias sintomática con los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos 1 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocible: fiebre (>38 °C) o distermia, urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico, polaquiuria, percusión dolorosa en ángulo costovertebral, o escalofríos. Pacientes con urocultivo positivo $\geq 10^5$ microorganismos/mL de orina, con no más de 2 especies de microorganismos (sonda), o en punción suprapúbica cualquier crecimiento. 2. Pacientes con al menos 2 de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38 °C), urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico. Con al menos 1 de los siguientes: dipstick positivo para esterasa leucocitaria y/o nitritos, piuria (>10²). 3. En pacientes asintomáticos: urocultivo con >50,000 UFC/mL de orina. 4. En caso de que exista crecimiento de <i>Candida spp</i>, >50,000 UFC/mL en dos muestras consecutivas. <p>Neumonía asociada a ventilador mecánico: Infección pulmonar que se desarrolla en individuos que se encuentran bajo ventilación mecánica (CDC). Se divide en dos: neumonía asociada a atención sanitaria temprana (primeros 4 días) y tardía (>4 días).</p> <p>Los criterios diagnósticos son: presencia de fiebre, hipotermia o distermia, tos, esputo purulento o drenaje purulento endotraqueal con examen microscópico con <10 células epiteliales y >20 leucocitos por campo. Signos clínicos de infección de vías aéreas inferiores, radiografía de tórax compatible con neumonía. Identificación de microorganismo patógeno en hemocultivo, en secreción endotraqueal o en esputo. Esto con una hospitalización mínima entre 48 y 72 hrs para infección bacteriana o 5 días para infección micótica.</p>			
--	--	---	--	--	--

Tasa de incidencia global	Independiente	Calculada como infecciones asociadas con la atención sanitaria por 1000 días de dispositivo.	Calculada como: Número de infecciones asociadas a la atención sanitaria/ 1000 días pacientes	Número/1000 días dispositivo	Número/1000 días dispositivo Se calculará mediante la fórmula ya descrita
Tasa de incidencia de infección de vías urinarias asociada catéter urinario.	Independiente	Calculada como infección de vías urinarias por cada 1000 días de dispositivo (catéter urinario).	Calculada con la fórmula: Número de infecciones de vías urinarias asociadas a catéter/ 1000 días paciente	Número/1000 días dispositivo	Número/1000 días dispositivo Se calculará mediante la fórmula ya descrita
Tasa de incidencia de bacteriemia asociado a línea central.	Independiente	Calculada como infección de bacteriemia por cada 1000 días de dispositivo (línea central).	Bacteriemia asociada a línea central/ 1000 días paciente	Número/1000 días dispositivo	Número/1000 días dispositivo Se calculará mediante la fórmula ya descrita
Tasa de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica	Independiente	Calculada como neumonía asociada a la ventilación mecánica por cada 1000 días de dispositivo (ventilador mecánico).	Neumonía asociada a ventilación mecánica/ 1000 días paciente	Número infecciones por /1000 días dispositivo	Número infecciones por /1000 días dispositivo Se calculará mediante la fórmula ya descrita
Tasa de letalidad	Dependiente	Proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados. Indicador de virulencia	Número de muertes por infecciones asociadas a la atención sanitaria/ Número de casos diagnosticados con infección asociada a la atención sanitaria	No. de muertes asociadas con la enfermedad/ No. de casos diagnosticados	No. de muertes asociadas con la enfermedad/ No. de casos diagnosticados reportado como proporción o porcentaje.
Microorganismos identificados en muestras microbiológicas	Dependiente Cualitativa categórica	Microorganismo aislado de muestras microbiológicas, cuya presencia se ha asociado con la sintomatología del paciente. Genero <i>Staphylococcus</i> y <i>Macrococcus</i>. Género perteneciente la familia de <i>Micrococcaceae</i> . Se caracterizan por ser cocos Gram positivos, dispuestos en racimos, pares o cadenas cortas, catalasa negativa, anaerobios facultativos (<i>Staphylococcus spp</i>) o aerobios estrictos (<i>Micrococcus</i>). El género <i>Macrococcus</i> con diferencias principalmente genéticas, oxidasa positiva. <i>Streptococcus spp.</i> Bacterias esféricas, ovoides, gram-positivas, típicamente agrupadas en cadenas o pares. Son anaerobios facultativos, no esporulados, catalasa negativa, homofermentadores, con requerimientos nutricionales complejos. Familia <i>Enterobacteriaceae</i>. Familia de bacilos gramnegativos, anaerobios	Microorganismo aislado de muestras microbiológicas, aislada en medios de cultivos y/o identificado mediante bioquímica, o mediante detección de características fenotípicas con sistema óptico VITEK® 2 (bioMérieux)	Microorganismo aislado: ej. <i>Staphylococcus spp</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>Candida spp</i> , <i>Escherichia coli</i> , etc.	IDENTIFICACIÓN: Con colonias puras del agar sangre, ajustadas a 0.5 McFarland estándar El uso de tarjetas de identificación se basó en la las características microscópicas. Tarjetas ID para gram-negativos con 64 pocillos, y 41 pruebas bioquímicas fluorescentes, incluyendo 18 pruebas enzimáticas y 18 pruebas de fermentación (56). Tarjetas ID para gram-positivos , con 46 pruebas fluorométricas que incluyen cambios de

		<p>facultativos, no esporulados. Las características de esta familia incluyen movilidad, pruebas catalasa y oxidasa positivas, reducción de nitratos, producción de ácido de la fermentación de la glucosa, siendo variables estas características entre los miembros de esta familia (55).</p> <p>Bacilos gramnegativos no fermentadores. Constituyen un grupo de bacilos gramnegativos no esporulados aerobios que no utilizan hidratos de carbono como fuente de energía o los degradan a través de vías metabólicas distintas de la fermentación. Dentro de este grupo existen varios géneros y especies de bacterias con requerimientos especiales de crecimiento, que no se explican en este capítulo. Las familias incluidas bajo esta denominación incluyen familia Pseudomonadaceae, familia Burkholderiaceae, familia Xanthomonadaceae (con el género Stenotrophomonas), entre otras familias.</p>			<p>pH y derivados para detectar aminopeptidasas y -osidasas (57).</p> <p>Las tarjetas fueron llenadas de forma automática mediante vacío.</p>
Susceptibilidad antimicrobiana	<p>Dependiente</p> <p>Cualitativa categórica</p>	<p>Técnicas de laboratorio utilizadas para determinar que antimicrobianos son capaces de inhibir el crecimiento de una bacteria u hongo <i>in vitro</i>. El resultado se puede agrupar en las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Susceptible (S): implica que el microorganismo es inhibido por las concentraciones alcanzadas regularmente del agente antimicrobiano cuando se utiliza la dosis recomendada para tratar el sitio de infección. - Intermedio (I): Incluye aislamientos con concentración mínima inhibitoria (MIC) del agente antimicrobiano que se acerca a los niveles sanguíneos y tisulares generalmente alcanzables, y para los cuales la tasa de respuesta puede ser más bajas que para los aislamientos susceptibles. - Resistente (R): Implica que los aislamientos no son inhibidos por las concentraciones usualmente alcanzadas del agente con esquemas de dosis normales y/o han demostrado que la MIC o diámetro de zona que cae en el rango donde es probable un mecanismo de resistencia microbiana específica. 	<p>Susceptible</p> <p>Susceptible dosis dependiente</p> <p>Intermedio</p> <p>Resistente</p> <p>No susceptible</p>	<p>MIC (µg/mL) interpretados como susceptible, intermedio o resistente, según la MIC individual para cada microorganismo y para cada antimicrobiano.</p>	<p>PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD: La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante la concentración mínima inhibitoria (MIC), según los estándares actuales dados por el CLSI.</p> <p>Su agruparán en tres categorías según la MIC específica para cada microorganismo Susceptibles (S), Intermedio (I), Resistente (R). La clasificación se realizó en base a recomendaciones internacionales de comités de expertos y a los estándares internacionales (58) (59).</p>
Tratamiento antibiótico	<p>Independiente</p> <p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Fármacos antimicrobianos o antifúngicos recibidos como tratamiento empírico o dirigido según pruebas de susceptibilidad en un paciente con sospecha de enfermedad infecciosa o con diagnóstico demostrado de enfermedad infecciosa.</p> <p>Los grupos de antimicrobianos se clasificarán en las siguientes categorías:</p>	<p>Descrito como presencia o ausencia de tratamiento antimicrobiano.</p>	<p>Si</p> <p>No</p> <p>(N/A)</p>	<p>Se determinará si se encontraba bajo esquema antibiótico al momento del diagnóstico de infección asociada a la atención sanitaria. Esto según lo</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Carbapenémicos - Cefalosporinas de tercera generación - Cefalosporinas de cuarta generación - Ureidopenicilinas - Glicopeptidos - Aminoglucósidos - Quinolonas - Polimixinas - Azoles - Equinocandidas 			<p>descrito en expediente clínico</p> <p>N/A</p>
--	--	---	--	--	--

IX. DESCRIPCIÓN GENERAL DE ESTUDIO

Se realizó la búsqueda de casos confirmados de Infección Asociada a la Atención Sanitaria en pacientes con el diagnóstico de certeza de COVID-19, ingresados a la Unidad, durante el periodo de diciembre 2020 al mes de abril 2021, por medio de la búsqueda en la plataforma INOSO y se corroboró en los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la Unidad.

Posteriormente se revisó cada uno de los casos, en búsqueda de los criterios de inclusión y se seleccionaran aquellos cumplan dichos criterios.

Posteriormente se revisó cada expediente clínico de los casos que cumplan los criterios de inclusión y se eliminarán aquellos que tengan criterios de exclusión.

Se registró en la hoja de recolección de datos, diseñada exprofeso para el protocolo, con las variables de interés del estudio. Posteriormente la información recolectada previamente se asentó en una base de datos en el paquete Excel (Microsoft®Excel®). Se realizó el análisis estadístico descrito en el protocolo, utilizando el paquete estadístico SPSS V.24®.

Se elaboró el documento de Tesis, para sustentar el grado académico correspondiente y posteriormente se prepara para su envío a publicación.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Se realizó el análisis descriptivo de las variables de interés, las cualitativas se representarán en tablas de distribución de frecuencias simples y porcentajes, las variables cuantitativas, en base a su distribución se expresaron por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal o mediana y percentiles en caso de no presentar dicha distribución. La comparación de las variables cualitativas se realizó por medio de Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher, según el caso. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleó t de Student o U Mann-Whitney según la distribución. Se calculó la densidad de incidencia global de las Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria y por sitio de infección (casos por días-paciente, días-ventilador, días-catéter y días-sonda vesical).

XI. ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD.

Se trató de un estudio observacional.

- 1. Riesgo de la investigación:** De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio se clasifica como **SIN RIESGO**.

Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en el presente proyecto de investigación se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

- 2. Contribuciones y beneficios:** En el estudio actual los participantes no recibieron beneficio. Los resultados contribuirán a ampliar el conocimiento actual

de una de las principales complicaciones en los pacientes hospitalizados por COVID-19, que podría contribuir la calidad de atención de estos pacientes.

3. **Confidencialidad:** Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios microbiológicos son plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, realizamos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información de acuerdo a ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tienen acceso. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
4. **Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado:** Para este estudio, no requirió carta de consentimiento informado.
5. **Forma de selección de los pacientes:** a todos los pacientes que ingresen y cumplan los criterios de inclusión.
Este estudio estuvo apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo se evaluó por un grupo de expertos (Se solicitó la autorización del protocolo por la Comisión Nacional de Investigación de la Coordinación de Investigación en Salud).
6. **Bioseguridad y Biocustodia:** No tiene implicaciones de Bioseguridad.

XII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

1. **RECURSOS MATERIALES:** El estudio se llevó a cabo en instalaciones de la UMAE Hospital de Cardiología, CMN SXXI. IMSS, con los recursos propios.
2. **RECURSOS HUMANOS:** Residente de 3er año de patología Clínica, 3 patólogos clínicos, 1 infectólogo.
3. **RECURSOS FINANCIEROS:** Los recursos corrieron por parte de los Investigadores, papel, computadora.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO:

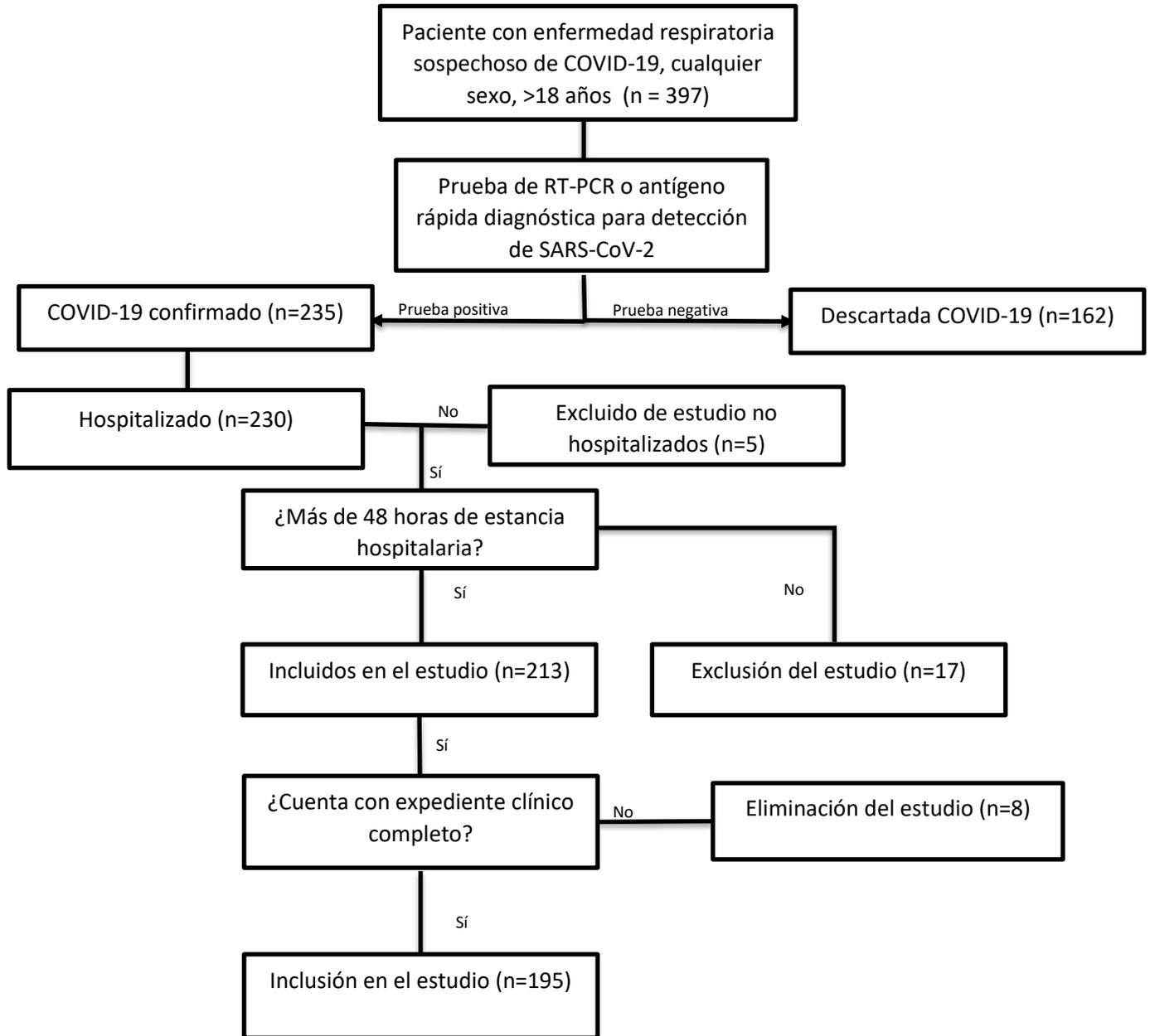
El estudio actual fue factible dado que se ingresaron aproximadamente 200 pacientes con COVID-19, que requirieron manejo hospitalario.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (modificar)

Fases	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción del Protocolo	■	■					
Revisión del Protocolo			■				
Evaluación por el Comité de Investigación			■				
Selección de muestra			■	■			
Recolección de datos			■	■			
Análisis de datos				■	■		
Elaboración del Informe					■		
Presentación del Informe Final						■	
Envió a Publicación							■

XIII. RESULTADOS

Se registraron 397 pacientes con sospecha clínica de COVID-19, de los cuales 162 presentaron RT-PCR o Ag-RDT negativa, 5 pacientes no requirieron hospitalización, 17 más no contaban con al menos 48 horas de hospitalización en la unidad, por lo que fueron excluidos del estudio, adicionalmente, 8 pacientes no contaban con expediente clínico en sistema y/o físico, siendo por tanto eliminados del estudio, incluyéndose 195 pacientes.



Características generales de la población de estudio

De los 195 pacientes incluidos en el estudio la media de la edad fue de 59 años ± 15.2 , 119(60.7%) fueron varones, 35 (17.8%) presentaron al menos 1 evento de infección, 29 (14.8%) requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), fallecieron 49 (25.0%). Se describieron además las comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma e inmunosupresión. La frecuencia global de estas comorbilidades se describe en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas de la población en estudio	
Edad, años, media (DE)	59.0(± 15.2)
Sexo, n (%)	
Hombres	119 (60.7)
Mujeres	77 (39.3)
Sobreinfección bacteriana, n (%)	
Sin sobreinfección	162(82.7)
Al menos 1 sobreinfección	35(17.8)
Pacientes en la UCI	29 (14.8)
Defunciones, n(%)	49(25.0)
Pacientes con intubación endotraqueal, n(%)	48(24.5)
Días de estancia intrahospitalaria, ME (IQR)	7(4-13)
Comorbilidades, n(%)	
Diabetes mellitus	67(34.2)
Hipertensión arterial	94(48.0)
Enfermedad cardiovascular	79(40.3)
Obesidad	38(19.4)
Enfermedad renal crónica	31(15.9)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	12(6.1)
Asma	2(1.0)
Inmunosupresión	19(9.7)

DE, desvío estándar; ME, mediana; IQR, rango intercuartil

Tipo de infección asociada a la atención sanitaria

Se reportaron 34 paciente con sobreinfección bacteriana y/o micótica, con un total de 50 eventos de sobreinfección durante el periodo de seguimiento. De todos los casos 26(52%) fueron neumonía, 17 (34%) bacteriemia, 4 (8%) infección del tracto urinario, 2(8%) fueron infecciones de herida, y hubo un caso catalogado como infección por *Clostridioides difficile* debido a las características clínicas de dicho paciente. En la **Tabla 2** se describen el número de casos, así como los subtipos de infección, es decir, aquellas infecciones asociadas a dispositivo o no asociadas a dispositivo. El 100% de los casos de neumonía estuvieron asociados al uso de ventilación mecánica invasiva.

Tabla 2. Infecciones asociadas a la atención sanitaria por tipo de infección, global (n=50)

Neumonía asociada a la atención sanitaria, n	26(52.0)
Neumonía asociada a ventilación mecánica, n(%)	26(100)
Bacteriemia asociada a la atención sanitaria, n	17 (34.0)
Bacteriemia asociada catéter central, n(%)	13(76.5)
Bacteriemia secundaria, n(%)	4(23.5)
Infección del tracto urinario, n	4 (8.0)
Infección asociada a catéter, n(%)	3(75.0)
Infección no asociada a catéter, n(%)	1(20.0)
Infección de herida (úlcer)	2(4.0)
Infección de herida quirúrgica	1(50.0)
Infección de úlcera	1(50.0)
Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	1(2.0)

Tasa de incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria

Se calcularon la tasa de incidencia global de infecciones asociadas a la atención sanitaria mediante el cociente entre los casos de sobreinfección y los días de seguimiento totales de los pacientes incluidos en el estudio. A su vez se estimó la tasa de infecciones asociadas a ventilación mecánica, catéter venoso central y sonda vesical, obteniéndose una tasa de incidencia global de 22.0 casos/1000 días-persona, una tasa de incidencia neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia asociada a angioacceso y a sonda vesical de 28.0/1000 días catéter, 19.0/1000 días catéter y 5.0 casos/1000 días catéter, respectivamente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Tabla de incidencia de infecciones global y asociada a dispositivo, global

Tasa de incidencia global de infecciones asociadas a la atención sanitaria	22.0 casos/1000 días-persona
Tasa de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica	28.0 casos/1000 días-ventilador
Tasa de incidencia de bacteriemia asociada a angioacceso	19.0 casos/1000 días-catéter
Tasa de incidencia de infección del tracto urinario asociado a sonda vesical	5.0 casos/1000 días-sonda
Tasa de incidencia de infección por <i>Clostridioides difficile</i>	4.4 casos/10000 días-persona
Tasa de mortalidad	250 casos/1000 habitantes

La tasa de incidencia de infección por *Clostridioides difficile* fue de 4.4 casos/10000 días-persona. La tasa de mortalidad se estimó como el cociente entre fallecidos y el total de pacientes en seguimiento durante el periodo de estudio, con siendo de 250 casos/1000 habitantes.

Tabla 3.1. Tabla de incidencia de infecciones por servicio (UCI o piso de hospitalización)		
	Pacientes en UCI	Pacientes de Hospitalización
Tasa de incidencia global de infecciones asociadas a la atención sanitaria	45.0 casos/1000 días-persona	12.6 casos/1000 días-persona
Tasa de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica	27.2 casos/1000 días-ventilador	30.0 casos/1000 días-ventilador
Tasa de incidencia de bacteriemia asociada a angioacceso	3.8 casos/1000 días-catéter	3.1 casos/1000 días-catéter
Tasa de incidencia de infección del tracto urinario asociado a sonda vesical	17.9 casos/1000 días-sonda	14.2 casos/1000 días-sonda
Tasa de incidencia de infección por <i>Clostridioides difficile</i>	15.6 casos/10000 días-persona	0.0 casos/10000 días-persona

Se estimó de igual modo, la tasa de incidencia por servicio, abarcando pacientes en UCI y aquellos que no estuvieron en dicho servicio. Se observa una tasa global de 45.0 casos/1000 días persona en pacientes atendidos en la UCI, siendo esta mayor a la reportada en pacientes que no estuvieron en esta unidad, adicionalmente la tasa de infección por *Cl difficile* fue de 0.0 en pacientes de piso de hospitalización, contra 15.6 casos/10000 días sonda en aquellos en UCI, ya que fue en esta área donde se registró el único caso identificado de infección por *C. difficile*.

Microorganismos aislados en muestras microbiológicas de pacientes con sobreinfección bacteriana con la COVID-19

Se aislaron un total de 54 microorganismos de diferentes tipos de muestras microbiológicas de obtenidas de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. De manera global, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Stenotrophomonas spp* (16.7%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (14.8%) (**Tabla 4**). Entre las muestras de tracto respiratorio de pacientes con neumonía el microorganismo más frecuente fue *Stenotrophomonas spp* (25.7%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (19.4%), y *Staphylococcus aureus* (12.9%) (**Gráfico 1**). Por otra parte, el microorganismo más frecuente en muestras de hemocultivo de pacientes con bacteriemia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa negativa* (**Gráfico 2**).

Tabla 4. Microorganismos aislados en muestras microbiológicas de pacientes con COVID-19, global

Stenotrophomonas	9(16.7)
Pseudomonas aeruginosa	8(14.8)
Escherichia coli	6(11.1)
Klebsiella pneumoniae	5(9.3)
Klebsiella oxytoca	4(7.4)
Enterobacter cloacae	4(7.4)
Staphylococcus aureus	4(7.4)
Staphylococcus coagulasa negativa	3(5.6)
Enterococcus spp	3(5.6)
Candida spp	2(3.7)
Citrobacter freundii	1(1.9)
Morganella morgani	1(1.9)
Serratia odorifera	1(1.9)
Aeromonas	1(1.9)
Trichosporon ahasii	1(1.9)
Streptococcus grupo viridans	1(1.9)

Microorganismos identificados en muestras microbiológicas de pacientes con COVID-19, incluyendo muestras respiratorias, hemocultivos, urocultivos y cultivo de herida.

Los microorganismos aislados de urocultivos y herida se describen en la **Tabla 5**. Se aislaron 4 microorganismos diferentes en muestra de orina, incluyendo *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp* y *Trichosporon ahasii* (**Gráfico 3**). Entre las muestras de herida quirúrgica, una fue infección de sitio quirúrgico, donde se aisló *Escherichia coli* (**Gráfico 4**).

Tabla 5. Microorganismos aislados en muestras microbiológicas de pacientes con COVID-19 por tipo de infección

Microorganismos aislados en pacientes con neumonía asociada a la atención sanitaria (n=31)

<i>Stenotrophomonas spp</i>	8 (25.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (19.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (12.9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (9.7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (9.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (6.5)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3.2)
<i>Candida spp</i>	1 (3.2)
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	1 (3.2)

Microorganismos aislados en pacientes con bacteriemia (n=17)

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (17.6)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	3 (17.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (11.8)
<i>Enterococcus spp</i>	2 (11.8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5.9)
<i>Escherichia coli</i>	1 (5.9)
<i>Morganella morganii</i>	1 (5.9)
<i>Serratia odorífera</i>	1 (5.9)
<i>Stenotrophomonas</i>	1 (5.9)
<i>Aeromonas</i>	1 (5.9)
<i>Candida spp</i>	1 (5.9)

Microorganismos aislados en pacientes con infección el tracto urinario (n=4)

<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (25)
<i>Escherichia coli</i>	1 (25)
<i>Enterococcus spp</i>	1 (25)
<i>Trichosporon ahasii</i>	1 (25)

Microorganismos aislados en pacientes con infección de herida (n=2)

<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (50)
<i>Escherichia coli</i>	1 (50)

Gráfico 1. Frecuencia de microorganismo aislados de muestras respiratorias en pacientes con neumonía con diagnóstico de COVID-19

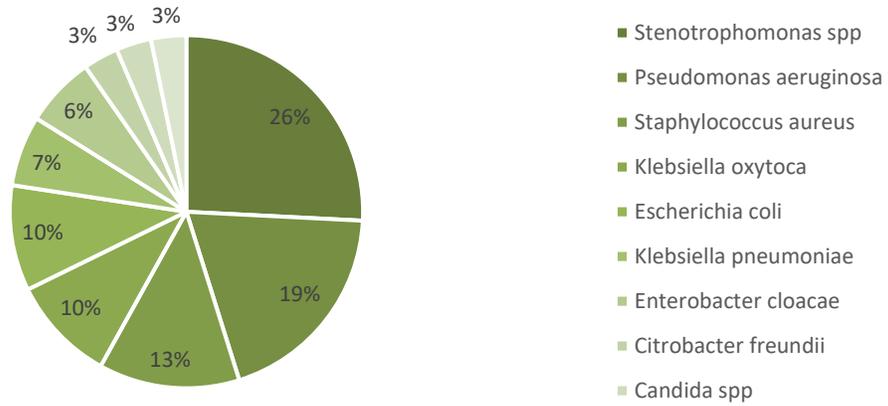


Gráfico 1. Frecuencia de microorganismo aislados en hemocultivos de pacientes con bacteriemia con diagnóstico de COVID-19



Gráfico 3. Frecuencia de microorganismo aislados en urocultivos de pacientes con ITU con diagnóstico de COVID-19



Gráfico 4. Frecuencia de microorganismo aislados en cultivos de herida de pacientes con infección de herida con diagnóstico de COVID-19



Comparación entre subpoblaciones de estudio.

Adicionalmente se compararon los pacientes con infección asociada a la atención sanitaria con aquellos que no presentaron dicha complicación, los resultados de la comparación se resumen en la **Tabla 6**.

Existió una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de obesidad entre ambos grupos ($p=0.0159$; OR 2.853, IC 95%, 1.200-6.640), la proporción de pacientes ingresados a UCI, intubados y fallecidos ($p<0.0001$; OR 12.5, IC 95%, 5.065-30.37), de pacientes con requerimiento de intubación ($p<0.0001$; OR 43.65, IC 95%, 15.01-110.1), en la proporción de defunciones ($p<0.0001$; OR 6.552, IC 95%, 2.951-14.30) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Comparación de características demográficas, comorbilidades, evolución y desenlace de pacientes con la COVID-19

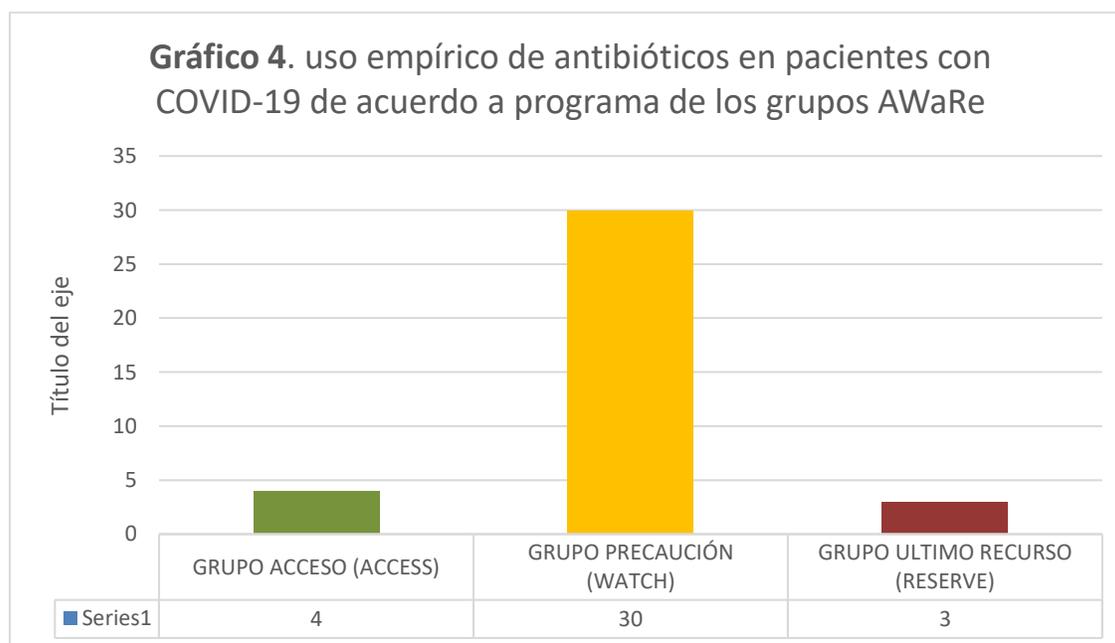
Variables	Pacientes sin sobreinfección (n=162)	Pacientes con sobreinfección (n=34)	Valor de p	OR (IC 95%)
Edad, años, media (DE)	61.5(14.6)	58.5(15.4)	0.5044	
Sexo, n (%)				
Hombres	96(59.6)	23(65.7)	0.4414	0.6957 (0.3199-1.468)
Mujeres	65(40.4)	12(34.3)		
Comorbilidades, n(%)				
Diabetes mellitus	57(35.4)	10(28.6)	0.5579	0.7675 (0.3521-1.664)
Hipertensión arterial	75(46.6)	19(54.3)	0.5739	1.273 (0.6188-2.684)
Enfermedad cardiovascular	63(39.1)	16(45.7)	0.4429	1.397 (0.6584-2.889)
Obesidad	26(16.1)	12(34.3)	0.0159	2.853 (1.200-6.640)
Enfermedad renal crónica	27(16.8)	4(11.4)	0.6097	0.6667 (0.2369-2.038)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica	11(6.8)	1(2.9)	0.6954	0.416 (0.03749-2.524)
Asma	2(1.2)	0(0)	>0.9999	0(0-10.37)
Inmunosupresión	16(9.9)	3(8.6)	>0.9999	0.8831 (0.2599-3.185)
Pacientes críticos, n(%)	20(12.4)	29(82.9)	<0.0001	34.0750 (12.58-92.25)
Ingreso a UCI, n(%)	12(7.5)	17(48.6)	<0.0001	12.5(5.065-30.37)
Pacientes con intubación, n(%)	19(11.8)	29(82.9)	<0.0001	43.65 (15.01 to 110.1)
Defunciones, n(%)	28(17.4)	21(60.0)	<0.0001	6.552(2.951-14.30)*

Se presentan las variables demográficas, comorbilidades, evolución y desenlace, comparativo entre aquellos individuos que presentaron sobreinfección bacteriana y/o fúngica.
DE: desvío estándar; OR: Odds ratio; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. *Odds ratio recíproco.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo, y resto de comorbilidades.

Uso de empírico de antimicrobianos en pacientes con COVID-19.

Se registró el uso de 37 fármacos antimicrobianos entre ellos incluidos carbapenémicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ureidopenicilinas, glicopéptidos, aminoglucósidos, quinolonas, azoles, oxazolidinonas, gliciliclinas y diaminopirimidinas. Se agruparon de acuerdo a los grupos de medicamentos AWaRe de la OMS.



Los grupos de antimicrobianos fueron de acceso, grupo precaución y grupo de último recurso, para los cuales se contabilizaron 4, 30 y 3 fármacos antimicrobianos, respectivamente utilizados durante la estancia de los pacientes con COVID-19

empíricamente como tratamiento ante la sospecha de sobreinfección bacteriana. El grupo de antibióticos con mayor frecuencia de uso fue el denominado grupo precaución o Watch, (antimicrobianos con potencial más elevado de resistencia) representando el 81.1% de los fármacos utilizados.

Perfil de susceptibilidad de microorganismos aislados de paciente con COVID-19

Se reporta la tabla con susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados de diferentes tipos de muestras. En muestras respiratorias de pacientes con neumonía se aislaron un total de 26 microorganismos, de los cuales 11 pertenecieron a la familia *Enterobacteriaceae*, en la **Tabla 7** se describe el porcentaje de microorganismos con sensibilidad, resistencia intermedia o resistentes a diferentes antibióticos por género y especie.

Tabla 7. Perfil de susceptibilidad de microorganismos de la familia Enterobacteriaceae aislados en muestras respiratorias en pacientes con la COVID-19

	Klebsiella pneumoniae (n=2)		Klebsiella oxytoca (n=3)		Escherichia coli (n=3)		Enterobacter cloacae (n=2)		Citrobacter freundii (n=1)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Antibiótico	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	33.3%	33.3%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%
Amikacina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina	50.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina/Sulbactam	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
BLEBBICINA	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefalosporina	50.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefepime	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ceftriaxona	100.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefotaxima	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefepidim	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	50.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Derivados	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%
Derivados	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ertapenem	50.0%	0.0%	100.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Imipenem	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	50.0%	0.0%	100.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	50.0%	0.0%	100.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	50.0%	0.0%	33.3%	0.0%	33.3%	0.0%	50.0%	0.0%	100.0%	0.0%
Piperacilina/tazobactam	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	66.7%	0.0%	0.0%	100.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

En la **tabla 8** se describen los perfiles de susceptibilidad de microorganismos aislados de muestras respiratorias en casos de neumonía, para un total de 10 microorganismos pertenecientes a los géneros *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas*. Del primer género se observó un caso resistente a trimetoprim/sulfametoxazol. Por otro lado en el caso de *Pseudomonas*, existieron microorganismos resistentes a gentamicina y tigeciclina.

Tabla 8. Perfil de susceptibilidad de microorganismos bacilos gram-negativos no fermentadores aislados en muestras respiratorias en pacientes con la COVID-19						
	<i>Stenotrophomonas spp</i> (n=8)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=6)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicilina/Sulbactam	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Amikacina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Piperacilina/Tazobactam	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Cefepime	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ceftazidima	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Doripenem	0.0%	0.0%	0.0%	83.3%	0.0%	16.7%
Imipenem	0.0%	0.0%	0.0%	83.3%	0.0%	16.7%
Meropenem	0.0%	0.0%	0.0%	83.3%	0.0%	16.7%
Gentamicina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Fosfomicina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Norfloxacina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	87.5%	0.0%	12.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	83.3%	16.7%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	33.3%

Tabla 9. Perfil de susceptibilidad de microorganismos cocos gram positivos aislados en muestras respiratorias de pacientes con la COVID-19						
	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=4)			<i>Streptococcus mitis</i> (n=1)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicilina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Daptomicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Doxiciclina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Estreptomina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Clindamicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Clindamicina inducible	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Eritromicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Levofloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Linezolid	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Moxifloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Oxacilina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Rifampicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tetraciclina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Penicilina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Quinupristina/Dalfopristina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Vancomicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

El perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los cocos gran positivos aislados de pacientes con neumonía incluyeron a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mitis* sin resistencia a antimicrobianos identificada mediante el Vitek Biomerieux® (**Tabla 9**). Referente a hongos, hubo un caso de aislamiento *Candida albicans*, resistente a Anfotericina B, Caspofungina, Fluconazol y Micafungina (**Tabla 10**).

Tabla 10. Perfil de susceptibilidad de hongos aislados en muestras respiratorias de pacientes con la COVID-19			
	<i>Candida albicans</i> (n=1)		
	S	I	R
Anfotericina	0.0%	0.0%	100.0%
Caspofungin	0.0%	0.0%	100.0%
Flucitosina	100.0%	0.0%	0.0%
Fluconazol	0.0%	0.0%	100.0%
Micafungina	0.0%	0.0%	100.0%
Voriconazol	100.0%	0.0%	0.0%

Los microorganismos aislados de hemocultivos en pacientes con diagnóstico de bacteriemia se resumen en las **Tablas 11-14**, con sus respectivos perfiles de susceptibilidad antimicrobiana. Los perfiles de susceptibilidad de microorganismos aislados de urocultivos se resumen en las **Tablas 15-17**. Finalmente se aislaron dos microorganismos de heridas, uno de los aislamientos correspondió a un cultivo de úlcera por presión, y la otra muestra fue procedente sitio quirúrgico. Los microorganismos y sus perfiles de susceptibilidad de desglosan en la **Tabla 18**.

Tabla 11. Microorganismos de la familia <i>Enterobacteriaceae</i> aislados en hemocultivos de pacientes con la COVID-19															
Antibiótico	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=3)			<i>Escherichia coli</i> (n=1)			<i>Enterobacter cloacae</i> (n=1)			<i>Morganella morganii</i> (n=1)			<i>Serratia odorifera</i> (n=1)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amikacina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina	33.3%	0.0%	66.7%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina/Sulbactam	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
BLEE	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefuroxima	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefepime	66.7%	0.0%	33.3%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ceftriaxona	66.7%	0.0%	33.3%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Cefotaxima	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Cefalotina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	66.7%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Doripenem	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ertapenem	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Imipenem	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Fosfomicina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoina	33.3%	66.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Norfloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Piperacilina/tazobactam	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Tigeciclina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%

Tabla 12. Microorganismos bacilos gram-negativos no fermentadores aislados en hemocultivos de pacientes con la COVID-19									
	<i>Stenotrophomonas spp</i> (n=1)			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2)			<i>Aeromonas hydrophila</i> (n=1)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ampicilina/Sulbactam	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Amikacina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Piperacilina/Tazobactam	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefepime	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ceftazidima	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Doripenem	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Imipenem	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Ciprofloxacino	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%
Fosfomicina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoína	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Norfloxacina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/Sulfametoxazol	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%

Tabla 13. Microorganismos cocos gram positivos aislados en urocultivos de pacientes con la COVID-19									
	<i>Staphylococcus hominis</i> (n=1)			<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=2)			<i>Enterococcus faecium</i> (n=2)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ampicilina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Ciprofloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Daptomicina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Doxiciclina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Gentamicina	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Estreptomina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Clindamicina	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Clindamicina inducible	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Eritromicina	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Levofloxacino	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Linezolid	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Moxifloxacino	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoína	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Oxacilina	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Rifampicina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tetraciclina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Penicilina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Quinupristina/Dalfopristina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Vancomicina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%

Tabla 14. Hongos aislados de urocultivos de pacientes con la COVID-19			
	<i>Candida albicans</i> (n=1)		
	S	I	R
Anfotericina	100.0%	0.0%	0.0%
Caspofungin	100.0%	0.0%	0.0%
Flucitosina	100.0%	0.0%	0.0%
Fluconazol	100.0%	0.0%	0.0%
Micafungina	100.0%	0.0%	0.0%
Voriconazol	100.0%	0.0%	0.0%

Tabla 15. Microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* aislados en urocultivos de pacientes con la COVID-19

	<i>Escherichia coli</i> (n=1)			<i>Enterobacter cloacae</i> (n=1)		
	S	I	R	S	I	R
Antibiótico	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Amikacina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina/Sulbactam	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
BLEE	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefuroxima	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefepime	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ceftriaxona	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefotaxima	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefalotina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Doripenem	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ertapenem	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Imipenem	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Fosfomicina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoína	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Norfloxacino	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Piperacilina/tazobactam	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Tabla 16. Microorganismos cocos gram positivos aislados en urocultivos de pacientes con la COVID-19

	<i>Enterococcus faecium</i> (n=1)		
	S	I	R
Ampicilina	0.0%	0.0%	100.0%
Ciprofloxacino	0.0%	0.0%	0.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%
Daptomicina	0.0%	0.0%	0.0%
Doxiciclina	100.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	0.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%
Estreptomina a nivel alto	0.0%	0.0%	0.0%
Clindamicina	0.0%	0.0%	0.0%
Clindamicina inducible	0.0%	0.0%	0.0%
Eritromicina	0.0%	0.0%	0.0%
Levofloxacino	0.0%	0.0%	0.0%
Linezolid	100.0%	0.0%	0.0%
Moxifloxacino	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoína	0.0%	0.0%	100.0%
Oxacilina	0.0%	0.0%	0.0%
Rifampicina	0.0%	0.0%	0.0%
Tetraciclina	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	0.0%	0.0%	0.0%
Penicilina	0.0%	0.0%	0.0%
Quinupristina/Dalfopristina	0.0%	0.0%	0.0%
Vancomicina	0.0%	0.0%	100.0%

Microorganismos aislados de cultivos de herida de pacientes con la COVID-19						
Antibiótico	<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)			<i>Escherichia coli</i> (n=1)		
	S	I	R	S	I	R
Amikacina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ampicilina/Sulbactam	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
BLEE	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefuroxima	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Cefepime	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Ceftriaxona	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Cefotaxima	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Cefoxitin	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Cefalotina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ciprofloxacino	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Doripenem	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Ertapenem	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Imipenem	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meropenem	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Gentamicina	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Fosfomicina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Nitrofurantoína	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%
Norfloxacino	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Piperacilina/tazobactam	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Trimetoprim/sulfametoxazol	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Colistina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Tigeciclina	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Perfil de resistencia global de microorganismos aislados de muestras microbiológicas de pacientes con COVID-19

Los microorganismos fueron clasificados de acuerdo a su perfil de susceptibilidad en multidrogorresistente (MDR), extensivamente resistente (XDR) y pandrogorresistente (PDR) según las recomendaciones de consensos de expertos. De manera global, el 31.5% de todos los microorganismos fueron catalogados como MDR, mientras el 9.3% se catalogaron como microorganismos XDR. Ningún caso se clasificó como PDR.

Tabla 19. Perfil de susceptibilidad de microorganismos aislados en muestras microbiológicas de pacientes con sobreinfección bacteriana/fúngica

MDR, n(%)	18 (31.5)
XDR, n(%)	4(9.3)
PDR, n(%)	0(0)

XIV. DISCUSIONES:

En el actual estudio se evaluaron aquellos sujetos con sobreinfección bacteriana o micótica con diagnóstico de COVID-19 a su ingreso, se encontró una frecuencia global de sobreinfección bacteriana de 17.8% presentaron sobreinfección bacteriana, comparado con otros estudios que han reportado incidencias variables desde 3.6 a 43%, dependiendo de las subpoblaciones seleccionadas, siendo que

en este caso se han incluido pacientes de todos los espectros de gravedad de COVID-19 (60).

En nuestro medio se reportaron bacterias y hongos, que incluían a miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y géneros como *Pseudomonas spp*, *Stenotrophomonas*, *Staphylococcus spp*, entre otros, similar a lo reportado por otros estudios, aunque con discrepancia en el microorganismo más frecuente en neumonía asociada a ventilador, siendo en otros reportes *Staphylococcus aureus* el microorganismo más habitual, aunque con concordancia en microorganismo más frecuentemente aislado en bacteriemia (*Staphylococcus coagulasa negativa*) (41). Se observó que los casos de sobreinfección fueron más frecuentes en pacientes críticos ingresados en la UCI, algo que correlaciona con lo publicado previamente, donde se ha descrito una mayor proporción en pacientes clasificados como críticamente enfermos presentaron una proporción mayor de esta complicación, a menudo se ha asociado con una presentación grave de la enfermedad, alta mortalidad y larga estancia intrahospitalaria (48) (60).

En el estudio de las comorbilidades, múltiples autores han estudiado el impacto de la obesidad y diabetes mellitus en el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Mientras otros autores han descrito el impacto de la edad y sexo en la mortalidad, en este estudio no existió una diferencia significativa en los pacientes con sobreinfección, y el comportamiento fue similar los individuos sin sobreinfección. De igual modo, no se asoció la enfermedad pulmonar (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) con mayor proporción de sobreinfección, y a diferencia de otros autores, tampoco la diabetes mellitus pareció un factor determinante (61). En este trabajo se ha reportado diferencias estadísticamente significativas en la proporción de obesidad, otros autores han descrito el impacto de la obesidad en la el riesgo de hospitalización, admisión a UCI y mortalidad (62).

XV. CONCLUSIONES.

1.

La tasa de incidencia global de neumonía asociada a la atención sanitaria fue de 28.0 casos por cada 1000 días-ventilador. La tasa global de bacteriemia asociada a angioacceso fue de 19.0 casos/1000 días-catéter, la tasa de incidencia de infección del tracto urinario asociado a sonda vesical fue de 14.2 casos/1000 días-sonda. La tasa de incidencia global de infecciones asociada a la atención sanitaria fue de 12.6 casos/1000 días-persona. Esta última fue mayor en el grupo de pacientes admitidos en la UCI.

La tasa de incidencia de enfermedad infecciosa por *Clostridioides difficile* fue de 4.4 casos por cada 10000 días de hospitalización, representando aproximadamente el doble de casos en relación a la población general del hospital admitida en el hospital.

Los microorganismos fueron variables dependiendo del sitio de infección, y se incluyeron microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

coagulasa negativa, bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, como *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc. Entre los hongos aislados se encontraron *Candida albicans* y *Trichosporon spp*, La incidencia de casos de microorganismo MDR fue de 31.5%, y de XDR fue de 9.3%.

Al comparar el grupo de pacientes con sobreinfección asociada a la atención sanitaria con quienes no presentaron sobreinfección se concluyó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes obesos en ambos grupos, y se encontró que la obesidad podría fungir como factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones. También se encontró que la admisión a la UCI, la intubación endotraqueal y la gravedad de los pacientes incrementa el riesgo de desarrollo de infección asociada a la atención sanitaria.

Finalmente se describieron los fármacos antibióticos utilizados en estos pacientes, encontrándose que la mayoría de los fármacos utilizados pertenecen al grupo de antibióticos de precaución según el programa AWaRe, que busca optimizar el uso de antibióticos.

La sobreinfección bacteriana/micótica puede impactar en la evolución clínica del paciente y en el desenlace final de los mismos, de modo que la proporción de defunciones es mayor en aquellos individuos con este tipo de complicación. Las infecciones afectaron con mayor frecuencia pacientes críticos, con intubación endotraqueal, y otros medios invasivos de soporte vital, predominando la neumonía como tipo de infección asociada a la atención sanitaria en estos pacientes, algo esperado por como parte del tratamiento en pacientes críticos con COVID-19. De igual modo, las comorbilidades podrían impactar también en la evolución clínica del paciente, y representar un factor de riesgo para la aparición de sobreinfección.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hu B, Guo H, Zhou P. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews*. 2021; 19(3): p. 141-154.
2. Chan JFW, Hok KH, Zhu Z. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1).
3. Wang MY, Zhao R, Gao LJ. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10(11).
4. Wang J, Zheng X, Chen J. Clinical progression and outcomes of 260 patients with severe COVID-19: an observational study. *Sci Rep*. 2021; 3166 (2021)(2).
5. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. WHO, Emergencies Preparedness, WHO Headquarters (HQ).WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6.
6. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58(6).
7. World Health Organization. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide. Guideline. Geneva: WHO, WHO.978-92-4-001774-0.
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; 26(12).
9. Baccolini V, Mifliara G, Isonne C BLC, Giannini D. The impact of COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021; 10(87).
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *NATURE REVIEWS*. 2019; 17(3).
11. Suryawanshi RK KRAA. Dysregulation of Cell Signaling by SARS-CoV-2. *Trends in Microbiology*. 2021; 29(3).
12. Astuti I, Ysrafil Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(4).
13. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020; 75(10).

14. Muñoz-Lopez M, Vilar-Astasio R, Tristan-Ramos P. Study of Transposable Elements and Their Genomic Impact. En Garcia-Pérez JL, editor. *Transposons and Retrotransposons*. New York: Humana Press; 2016. p. 1-19.
15. Goodier JL, Kazazian HH. Retrotransposons Revisited: The Restraint and Rehabilitation of Parasites. *Cell*. 2008; 135(1).
16. Yin Y, Liu XZ, He X. Exogenous Coronavirus Interacts With Endogenous Retrotransposon in Human Cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021; 11(2).
17. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38(1).
18. Schultze J, AC A. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021; 184(7).
19. Molaei S, Dedkahn M, Asghariazar V, Karami C. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. *International Immunopharmacology*. 2021; 92(3).
20. Dogan M, Kozhaya L, Placek L, Gunter C, Yigit M, Hardy R, et al. SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal the wide range of the humoral immune response to virus. *COMMUNICATIONS BIOLOGY*. 2021; 129(1).
21. Stebegg M, Kumar SD, Alyssa SC, Fonseca VR. Regulation of the Germinal Center Response. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9(10).
22. Taefehshokr N, Sina T, Nima H, Heit B. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11(9).
23. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infection and Drug Resistance*. 2020; 2020:13.
24. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil Extracellular Traps: Double-Edged Swords of Innate Immunity. *J Immunol*. 2012; 189(6).
25. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the NewYork City Area. *JAMA*. 2020; 323(20).
26. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13(7).
27. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25(3).

28. Hellou MM, Górska A, Mazzaferri F, Cremonini E. Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of coronavirus infections: a systematic review and metaanalysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(3).
29. Doust JA, Bell KJL, Leeflang MMG. Guidance for the design and reporting of studies evaluating the clinical performance of tests for present or past SARS-CoV-2 infection. *BMJ*. 2021; 372(568).
30. O'Leary TJ. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Ambulatory Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2021; 23(3).
31. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de Pediatria*. 2021; 97(1).
32. Xiang F, Wang X, He X. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *CID*. 2020; 71(8).
33. Mercado M, Malagón-Rojas J, Delgado G. Evaluation of nine serological rapid tests for the detection of SARS-CoV-2. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44(11).
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(2052-2059).
35. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Dominguez-Cherit G. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart & Lung*. 2021; 50(1).
36. Haque M, Sartelli M, McKimm J. Health care-associated infections - an overview. *Infection and Drug Resistance*. 2018; 2018(11).
37. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008; 36(5).
38. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Automes Res*. 2009; 9(5).
39. Zhou Q, Gao Y, Wang X, Liu R. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020; 8(10).
40. Clancy JC, Schwartz IS, Brittany K. Bacterial Superinfections Among Persons With Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data From Postmortem Studies. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021; 8(3).

41. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N. Incidence of co-infection and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(1).
42. Nasir N, Rehman F, Omair SF. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J Med Virol*. 2021; 93(7).
43. Vaillancourt M, Jorth P. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. *mBio*. 2020; 11(4).
44. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infections*. 2021; 27(3).
45. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Online]; 2021. Acceso 27 de Aprilde 2021. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
46. Zhou Q, Yelei G, Xingmei W. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020; 8(10).
47. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40(4).
48. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; 26(12).
49. Buetti N, Ruckly S, de-Montmollin E, Reigner J. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort studi from multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021; 47(2).
50. Chong WH, Saha BK, Ramani A, Chopra A. State-of-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021.
51. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020. 2020; 43((1)).
52. Under T, Borghi C, Charchar F. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6).
53. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. European Guidelines for Obesity in Adults. *European Journal of Obesity*. 2015; 8(6).
54. Group KDIGO(CW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013; 3(1).

55. Octavia S, Lan R. The Family Enterobacteriaceae. En Rosenber E, De Long EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editores. *The Prokaryotes*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 225-286.
56. Funke G, Monnet D, DeBernardis C. Evaluation of the VITEK 2 System for Rapid Identification of Medically Relevant Gram-Negative Rods. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. 1998; 36(7).
57. Ligozzi M, Bernini C, Bonora MG, De Fatima M, Zuliana J, Fontana R. Evaluation of the VITEK 2 System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Medically Relevant Gram-Positive Cocci. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. 2002; 40(5).
58. Magiorakos A, A S, Carey R. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3).
59. CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100. 30th ed. Tertel ML, editor. USA: CLSI; 2020.
60. Tommaso B, Pintado V, Gomez-Rojo M. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40(3).
61. Posso M, Comasa M, Román M. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2021; 56(11).
62. Popkin B, Du S, Green W. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020; 21(11).
63. Flerlage T BDMV. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nature Reviews*. 2021.

XIV. ANEXOS.

XIV.I A. CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Para este estudio, no requiere carta de consentimiento informado.

XIV.II CARTA DE ANUENCIA DE BIOSEGURIDAD CON IMPLICACIONES

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio se clasifica como **SIN RIESGO**.

XIV. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS.

Hoja de Recolección de datos

Datos generales

Nombre: _____ Edad _____ NSS: _____
 Sexo: H M Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____
 Diagnóstico de ingreso: _____

Antecedentes personales patológicos

Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	Enfermedad renal crónica	<input type="checkbox"/>	Inmunosupresión	<input type="checkbox"/>
Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<input type="checkbox"/>	Otros (especifique)	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cardiovascular	<input type="checkbox"/>	Asma	<input type="checkbox"/>		

Infección asociada a la atención sanitaria

Fecha de instalación de ventilador: _____	Fecha de identificación de neumonía	_____
Fecha de instalación de sonda vesical	Fecha de identificación de IVU	_____
Fecha de instalación de línea central:	Fecha de identificación de bacteriemia	_____
Fecha de cirugía	Fecha de identificación Inf. De sitio Qx.	_____

Características microbiológicas

Fecha de toma de la muestra _____ Fecha de resultados _____
 Microorganismo aislado _____ Tipo de muestra _____

Perfil de susceptibilidad antimicrobiana

Microorganismos gram-positivos

Clindamicina	<input type="checkbox"/>	Susceptible	S
Vancomicina	<input type="checkbox"/>	Dependiente de dosis	SDD
Trimetoprim/sulfametoxazol	<input type="checkbox"/>	Intermedio	I
Rifampicina	<input type="checkbox"/>	Resistente	R
Nitrofurantoina	<input type="checkbox"/>	No susceptible	NS
Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>		

Microorganismos gram-negativos

Amikacina	<input type="checkbox"/>
Cefalotina	<input type="checkbox"/>
Cefepima	<input type="checkbox"/>
Ceftazidima	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>
Cefuroxima axetil	<input type="checkbox"/>
Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>
Ertapenem	<input type="checkbox"/>
Meropenem	<input type="checkbox"/>
Gentamicina	<input type="checkbox"/>
Nitrofurantoina	<input type="checkbox"/>
Norfloxacino	<input type="checkbox"/>
Trimetoprim/sulfametoxazol	<input type="checkbox"/>
Cefalotina	<input type="checkbox"/>
Imipenem	<input type="checkbox"/>

Hongos

Anfotericina	<input type="checkbox"/>
Caspofungina	<input type="checkbox"/>
Flucitosina	<input type="checkbox"/>
Fluconazol	<input type="checkbox"/>
Micafungina	<input type="checkbox"/>
Voriconazol	<input type="checkbox"/>

Uso de antimicrobianos: Sí No Antimicrobiano utilizado: _____

Flujograma

ANEXO

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO

