



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

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS
MEXICANOS

**PREVALENCIA DE COINFECCIÓN BACTERIANA POR
MICROORGANISMOS RESISTENTES Y SU CORRELACIÓN CON
FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES DE GRAVEDAD EN
PACIENTES CON USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA
POR INFECCIÓN CONFIRMADA POR SARS COV 2 SEVERA CON
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
ANDREA DELGADO GARCIA**

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS:
DR. LUIS FERNANDO PEREZ JACOBO**

CIUDAD DE MEXICO JULIO 2022.



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.

INDICE

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | DATOS GENERALES | 3 |
| 2. | RESUMEN | 5 |
| 3. | PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| 4. | OBJETIVOS | 6 |
| 4.3 | OBJETIVOS ESPECIFICOS | 6 |
| 5. | MARCO TEORICO | 7 |
| 6. | HIPÓTESIS | 10 |
| 7. | METODOLOGÍA | 10 |
| 7.1 | DISEÑO DEL ESTUDIO | 10 |
| 7.2 | UNIVERSO DE ESTUDIO | 11 |
| 7.3 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN | 11 |
| 7.4 | VARIABLES DE ESTUDIO | 12 |
| 7.5 | RECOLECCIÓN DE DATOS | 13 |
| 8. | CONSIDERACIONES ETICAS | 13 |
| 9. | PLAN DE ANÁLISIS ESTADISTICO | 13 |
| 10. | BIBLIOGRAFÍA | 14 |
| 11. | CRONOGRAMA | 16 |
| 12. | RESULTADOS | 17 |
| 13. | ANALISIS ESTADISTICO | 28 |
| 14. | CONCLUSIONES | 30 |

PROCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD DE PEMEX

FECHA DE ELABORACIÓN DEL PROYECTO: **01 de Enero de 2022**

FECHA DE RECEPCIÓN: Haga clic aquí para escribir una fecha.

1. DATOS GENERALES.

1.1. TÍTULO DEL PROYECTO: PREVALENCIA DE COINFECCIÓN BACTERIANA POR MICROORGANISMOS RESISTENTES Y SU CORRELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA POR INFECCIÓN CONFIRMADA POR SARS COV 2 SEVERA CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

1.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Clínica

1.3. ÁREA DE INVESTIGACIÓN: Medicina Interna

OTRA: Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

1.4. FINALIDAD DEL ESTUDIO: DESCRIPTIVO

1.5. ASIGNACIÓN DE LOS FACTORES DE ESTUDIO: OBSERVACIONAL

1.6 SECUENCIA TEMPORAL: TRANSVERSAL

1.7 CLASIFICACIÓN DE RIESGO: SIN RIESGO

1.8 TIPO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: DESCRIPTIVO E INFERENCIAL

1.9 CAMPO DE APLICACIÓN: TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

1.10 PROGRAMACIÓN

FECHA PROGRAMADA DE INICIO DEL PROYECTO: 02/01/2022

FECHA PROGRAMADA DE TERMINACIÓN: 30 de junio de 2022

1.11. INVESTIGADOR RESPONSABLE. (Médico Adscrito a Servicios de Salud de Pemex)

| | | | |
|---------|-----------------|------------------|----------------------|
| NOMBRE: | <u>PEREZ</u> | <u>JACOBO</u> | <u>LUIS FERNANDO</u> |
| | PRIMER APELLIDO | SEGUNDO APELLIDO | NOMBRE(S) |

FICHA: 600698

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: MEDICO SUBESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____

1.12. EQUIPO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

COINVESTIGADORES

(Médico Adscrito a Servicios de Salud de Pemex)

No existe límite de médicos participantes, puede agregar tantos campos como sean necesarios.

Borre los campos que queden en blanco.

| | | | |
|---------|-----------------|------------------|----------------------|
| NOMBRE: | <u>PEREZ</u> | <u>JACOBO</u> | <u>LUIS FERNANDO</u> |
| | PRIMER APELLIDO | SEGUNDO APELLIDO | NOMBRE(S) |

FICHA: 600698-00

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: SUBESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____

RESIDENTES

(Residentes de especialidad médica que participan en la investigación, puede agregar tantos campos como sean necesarios.)

| | | | |
|------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1. NOMBRE: | <u>DELGADO</u> | <u>GARCIA</u> | <u>ANDREA</u> |
| | PRIMER APELLIDO | SEGUNDO APELLIDO | NOMBRE(S) |

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

AÑO DE INGRESO: 2019

FIRMA _____

1.13 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.

(puede agregar tantos campos como sean necesarios)

a) NOMBRE DEL DEPARTAMENTO: MEDICINA INTERNA, HEMATOLOGIA

NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO

1.14 INSTITUCIONES PARTICIPANTES.

(Puede agregar tantos campos como sean necesarios)

INSTITUCIÓN COLABORADORA HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

NÚMERO DE CONVENIO Haga clic aquí para escribir texto.

2. RESUMEN

Extensión máxima 350 palabras. Estructurado en los siguientes apartados:

Introducción: La coinfección bacteriana es una complicación común en los procesos infecciosos respiratorios de origen viral la cual se ha relacionado con la lesión epitelial en las vías respiratorias debido al daño mediado por el sistema inmunitario inducido por el virus, asociándose a aumento de mortalidad y otras comorbilidades. Dentro de las bacterias más comúnmente descritas se han encontrado *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* entre otras.

Múltiples factores de riesgo conocidos como la edad, el sexo, las enfermedades crónicas entre otras, aunadas al daño inducido por el virus se han correlacionado con la severidad de la enfermedad y la mortalidad.

Objetivo: Determinar la prevalencia de coinfección bacteriana por microorganismos resistentes en pacientes con uso de terapia antibiótica empírica con infección por SARS COV 2 y correlacionar factores de riesgo propios del paciente así como marcadores de gravedad con la severidad de la enfermedad.

Metodología: Obtener cultivos con antibiograma en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva hospitalizados por el diagnóstico de neumonía por SARS COV 2 desde Abril 2020 hasta Diciembre 2021.

Plan de análisis estadístico: Posterior a concluir el tiempo de estudio planeado, los datos obtenidos de los pacientes serán vaciados a una base de datos de Excel, se procederá a su análisis descriptivo mediante gráficas de barras, y pasteles, así como tablas descriptivas, para la descripción de la población. Así mismo se determinará la prevalencia de coinfección bacteriana y se expresará mediante porcentaje. Se continuará con estadística inferencial para determinar las diferencias entre sujetos con cultivos resistentes y sujetos sin cultivos resistentes, para determinar un posible factor de riesgo. Mediante la comparación de biomarcadores de gravedad (ferritina, dímero D, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, linfocitos) utilizando el estadístico t de Student para variables paramétricas y u de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se considerará significativo cuando el valor de p sea igual o menor a 0.05.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La coinfección bacteriana es una complicación común que los procesos infecciosos de origen viral la cual se correlaciona con comorbilidades como la edad, el sexo, las enfermedades crónicas entre otras, y se asocia a un aumento significativo de morbilidad y mortalidad inducido por una respuesta inflamatoria excesiva y el daño propio de estos patógenos.

Al conocer la prevalencia de coinfecciones así como su resistencia a antibióticos y correlacionar con los factores de riesgo mencionados y biomarcadores de respuesta inflamatoria podemos orientar a un pronóstico malo y actuar de manera temprana en la atención de estos pacientes para evitar complicaciones que puedan derivar en la mortalidad del paciente.

4. OBJETIVOS

- 4.1 Demostrar la prevalencia de coinfección bacteriana por microorganismos resistentes en pacientes con uso de terapia antibiótica empírica en infección viral por SARS COV 2.

4.2 Demostrar la correlación de factores de riesgo y marcadores de inflamación con la presencia de coinfección bacteriana por microorganismos resistentes.

Al demostrar una mayor prevalencia, evitar en la medida de lo posible el uso de antibióticos de forma empírica en enfermedad por SARS COV 2 así como actuar de manera temprana en caso de presentar factores que se asocian a mal pronóstico.

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Demostrar la prevalencia de coinfección bacteriana y resistencia en cultivos de pacientes críticos hospitalizados por neumonía por sars cov 2.

- Al demostrar una mayor prevalencia de co infección en estos paciente evitar en la medida de lo posible el uso de antibióticos de forma empírica en enfermedad por SARS COV 2.

- Demostrar asociación de resistencia bacteriana con uso de antibiótico empírico.

- Conocer las comorbilidades que más se asocian a coinfección y resistencia bacteriana.

-Conocer la asociación de biomarcadores de severidad (procalcitonina, dímero D, ferritina, lactato deshidrogenasa, linfocitos) en pacientes críticos con y sin coinfección bacteriana.

5. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Co Infección bacteriana

La coinfección bacteriana es una complicación común en los procesos infecciosos respiratorios de origen viral la cual se ha relacionado con la lesión epitelial en las vías respiratorias debido al daño mediado por el sistema inmunitario inducido por el virus, asociándose a aumento de mortalidad y otras comorbilidades. Dentro de las bacterias más comúnmente descritas se han encontrado *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* entre otras.

Múltiples factores de riesgo conocidos como la edad, el sexo, las enfermedades crónicas entre otras, aunadas al daño inducido por el virus se han correlacionado con la severidad de la enfermedad y la mortalidad.(1)

Se conoce ampliamente el riesgo de coinfección bacteriana o fúngica en pacientes con infección por SARS COV 2 y el riesgo que implica en el diagnóstico pronóstico y tratamiento. Dentro de los mecanismos principales se encuentran daño endotelial inducido por el ataque al sistema inmunológico y disminución del aclaramiento mucociliar aunados a factores de riesgo como edad mayor a 60 años,

admisión a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva, inmunosupresión farmacológica y secundaria a otras patologías. (2)

Es necesario identificar esta asociación con el objetivo de evitar el uso indiscriminado de terapia antibiótica en este grupo de pacientes y así disminuir morbi mortalidad así como costos entre otras consecuencias.

Sin herramientas eficaces para la prevención y el tratamiento adecuado de las infecciones farmacorresistentes y un mejor acceso a los antimicrobianos nuevos y existentes de calidad garantizada, aumentará el número de personas cuyo tratamiento está fallando o que mueren a causa de las infecciones. Los procedimientos médicos, como la cirugía, incluidas las cesáreas o los reemplazos de cadera, la quimioterapia contra el cáncer y el trasplante de órganos, se volverán más riesgosos.

Uso de antibioticos empiricos

A principios de la pandemia surgieron múltiples hipótesis sobre posibles tratamientos para la infección por SARS COV 2 dentro de los que se incluyen los antibióticos de tipo macrólidos específicamente azitromicina (bloquea la disociación de RNAt del ribosoma por medio de la unión a la subunidad 50s ribosomal deteniendo así la síntesis de proteínas dependientes de ARN), el cual había demostrado previamente su efecto in vitro contra la influenza A H1N1, Zika, etc. (3) Se hipotetizó su uso como inmunomodulador y antiinflamatorio incluyendo efectos en citocinas pro inflamatorias sin embargo posteriormente se demostró en múltiples ensayos que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad a 90 días o aclaramiento del virus en pacientes críticamente enfermos vs no utilizar ningún tratamiento (4) así como presentación libre de síntomas tras 14 días de seguimiento (5). Así mismo el uso de beta lactamicos específicamente cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona (las cuales actúan inhibiendo la peptidoglicano sintasa, enzima necesaria para sintetizar las paredes celulares bacterianas) de forma empírica con el objetivo de extender espectro en caso de infección bacteriana sobreañadida disminuyendo así la morbi mortalidad por COVID- 19 y mediante efecto directo contra el virus SARS COV 2 (6).

Es bien conocida la ocurrencia de resistencia antimicrobiana y su impacto en la morbi mortalidad en pacientes con infecciones en relación al uso de tratamiento antibiótico empírico principalmente en sitios como tracto urinario y vías respiratorias entre otros.

Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana a los principales antibióticos utilizados durante la pandemia descritos se encuentran: la Inhibición enzimática, como es el caso de las Beta lactamasas que inactivan los antibióticos rompiendo el enlace amida del anillo B-lactámico. Estas se clasifican según su estructura de aminoácidos en 4 clases moleculares; A-D. Las b-lactamasas de clase A, C y D hidrolizan el anillo b-lactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo-b-lactamasas que usan zinc (Zn²⁺) para romper el enlace amida.

El nivel de resistencia está determinado por 5 variables:

1. Velocidad de hidrólisis
2. Afinidad por el antimicrobiano
3. La cantidad de b-lactamasa producida por la célula bacteriana.
4. La sensibilidad de la proteína diana (proteínas de unión a penicilina [PBP]) al antibiótico
5. La velocidad de difusión del antibiótico en el periplasma de la célula.

Y los mecanismos principales de resistencia a antibióticos betalactámicos son: 1) Alteración de la diana, 2) Destrucción del antibiótico Betalactámico y 3) Disminución de la concentración de betalactámico dentro de la célula. (7)

Otro grupo de antibióticos ampliamente utilizados durante la pandemia fueron los macrólidos principalmente eritromicina y claritromicina, la resistencia a eritromicina y a otros macrólidos es consecuencia de alteraciones en el lugar diana ribosómico mediante diversas enzimas inactivadoras del sustrato como eritromicina esterasas de *E. coli* que hidrolizan el anillo lactona del antibiótico y dan lugar a su inactivación, los productos del gen *erm* (metilación ribosómica de eritromicina), enzimas metilasa (MLSB-determinante) que dimetilan los residuos de adenina en el ARN 23S ribosómico (ARNr) de la subunidad 50S del ribosoma procariótico, alterando así la unión de MLS al ribosoma; o las bombas de expulsión activa como es el caso de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, mecanismo mediado por los genes *mef* (que significa expulsión de macrólidos) en los estreptococos, genes *msr* (que significa resistencia a macrólidos y estreptograminas) en estafilococos y *mreA* en estreptococos del grupo B (por la expulsión de macrólidos).

La aparición de patógenos resistentes ha influido en el éxito para tratar infecciones desde las más comunes hasta las más severas especialmente en caso de desarrollo de bacterias multidrogo y panresistentes que afectan a pacientes críticamente enfermos esto sin tener en cuenta la falta de acceso a antimicrobianos en múltiples sistemas de atención a la salud conduciendo a la progresión de la enfermedad y finalmente la muerte de estos pacientes.

En 2019, la OMS identificó 32 antibióticos en desarrollo clínico que abordan la lista de patógenos prioritarios de la OMS, de los cuales solo seis fueron clasificados como innovadores. (8)

Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda son un grupo de proteínas plasmáticas que aumentan o disminuyen en respuesta a un estímulo inflamatorio

Dentro de las más comunes se encuentran VSG, PCR, procalcitonina, amiloide sérico A, fibrinógeno, ferritina, alfa 1 antitripsina, glicoproteína ácida alfa 1, ceruloplasmina, haptoglobina y proteínas del complemento C3 y C4. Albúmina, transferrina, transtiretina y proteínas de unión al retinol se conocen como proteínas negativas ya que disminuyen en respuesta a la inflamación.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un reactante no proteico que cambia en respuesta a niveles de fibrinógeno y viscosidad plasmática por lo tanto es un reactante de fase indirecto

La proteína C reactiva se produce en hígado y eleva tras estímulo por citocinas principalmente IL-6, en presencia de infecciones, y en menor medida en enfermedades metabólicas como uremia, isquemia, consumo de tabaco, etc. Tiene una vida media aproximada de 19 horas y eleva tras 12-24 horas con un pico de 2-3 días.

La procalcitonina es un péptido precursor de calcitonina que en general se secreta en respuesta a hipercalcemia y en carcinoma medular de tiroides sin embargo en condiciones de respuesta inflamatoria su secreción es estimulada por citocinas como IL-1, IL 6 y TNF- α , en caso de infecciones virales no aumenta probablemente por la presencia de interferón gamma. Sus niveles se vuelven detectables a las 3-4 horas tras exposición a bacterias y su vida media es de 6-24 horas, en general no se ve afectado por procesos inflamatorios no infecciosos aunque se ha descrito elevación en infecciones fúngicas severas, crisis adrenal, malaria, CMT, y tras exposición a tratamiento estimulante de citocinas como anticuerpos contra células T, transfusión de granulocitos, o la enfermedad de injerto contra huésped. Otros marcadores no se usan de manera rutinaria por dificultad en medición, falta de estandarización, etc. (9)

6. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

- No existe presencia de coinfección bacteriana por microorganismos resistentes en pacientes críticos hospitalizados por neumonía por SARS COV2.
- No existe correlación con factores de riesgo y biomarcadores inflamatorios con coinfección bacteriana.

Hipótesis Alterna

- Existe la presencia de coinfección bacteriana por microorganismos resistentes en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS COV 2 severa con uso de ventilación mecánica invasiva.
- Existe correlación de enfermedad crítica y coinfección bacteriana con elevación de biomarcadores de inflamación.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

TIPO DE ESTUDIO. Elija un elemento.

OTRO: Epidemiológico

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: TRANSVERSAL
- b) Por la participación del investigador: DESCRIPTIVO
- c) Por la lectura de los datos: RETROSPECTIVO
- d) Por el análisis de datos: DESCRIPTIVO E INFERENCIAL

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

UNIVERSO

Pacientes hospitalizados por neumonía por SARS COV 2 que requirieron ventilación mecánica invasiva y estancia intrahospitalaria mayor o igual a 8 días en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de Abril 2020 a Diciembre 2021.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

- Cultivos de secreción bronquial, hemocultivos, urocultivos y otros, tras exposición a terapia antibiótica empírica.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia

TAMAÑO DE MUESTRA

A conveniencia

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS COV 2 que requirieron ventilación mecánica invasiva de Abril 2020 a Diciembre 2021.

- Pacientes con uso de terapia antibiótica empírica.
- Pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva.
- Pacientes con estancia intrahospitalaria mayor o igual a 8 días.
- Pacientes mayores a 18 años de edad.

EXCLUSIÓN

- Pacientes sin uso de terapia antibiótica.
- Pacientes a quienes no se les realizaron cultivos de ningún tipo.

ELIMINACIÓN

- Pacientes no afiliados a los servicios de salud de Pemex.

7.4 VARIABLES DE ESTUDIO (OPERACIONALIZAR CADA UNA DE ELLAS)

VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S)

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | INDICADOR O ÍNDICE | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------|--|--|
| Género | Cualitativa dicotómica | Nominal | 1= masculino 0= femenino | Se considerara a aquellos pacientes que denotan producción de espermatozoides o óvulos y poseen caracteres sexuales masculinos o femeninos y genotipo XY o XX. |
| Edad | Cuantitativa discreta | 0-100 años | Años cumplidos | Edad cumplida al momento de ingreso en el protocolo. |
| COMORBILIDADES | Cualitativa politómica | Nominal | DM2/HAS/Obesidad/ hipotiroidismo/ cardiopatía isquémica. | La <i>presencia</i> de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. |
| Uso de antibióticos y tipo | Cualitativa politómica | Nominal | Tipo de antibiótico. | Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles. |
| Duración de antibiótico | Cuantitativa discreta | Nominal | Duración en días. | Tiempo durante el que se utilizó dicha terapia. |
| Cultivos | Cualitativa politómica | Nominal | Crecimiento bacteriano con cepas resistentes. | Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados. |
| Caso de ingreso a UCI | Cualitativa dicotómica | Nominal | Si/No | Paciente admitido a la unidad de cuidados intensivos. |
| Ventilación Mecánica Invasiva | Cualitativa dicotómica | Nominal | Si/No | Procedimiento de soporte de respiración artificial que introduce gas en el sistema respiratorio del paciente, por medio de un sistema mecánico externo. |

| | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|---------|--|--|
| Leucocitos | Cuantitativa continua | Ordinal | Cifra Leucocitaria 10 ³ /UL | Conjunto heterogéneo de células hematológicas que intervienen en la respuesta inmunológica. |
| Neutrófilos | Cuantitativa continua | Ordinal | Cifra de Neutrófilos 10 ³ /UL | Subclase de leucocito también llamado polimorfonucleares. |
| Procalcitonina | Cuantitativa continua | Ordinal | Cifra de procalcitonina | Polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina, que se utiliza entre otras funciones como biomarcador en presencia de infecciones bacterianas. |
| Ferritina | Cuantitativa continua | Ordinal | Cifra en ng/ml | Complejo proteínico globular encargada principal de la homeostasis de hierro y proteína de fase aguda que eleva en respuesta a la inflamación. |
| Deshidrogenas a láctica | Cuantitativa discreta | Ordinal | Cifra en U/L | Enzima catalizadora, de categoría oxidoreductasa que participa en el metabolismo energético anaerobio. |
| Dimero D | Cuantitativa discreta | Ordinal | Cifra en ng/ml | Producto de degradación de fibrina (o FDP). |

VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)

| | | | | |
|--|-------------|---------|-------|--|
| Coinfección por microorganismos resistentes | Cualitativa | Nominal | Si/NO | Aislamiento de microorganismos resistentes en cultivos diversos de pacientes incluidos en el estudio |
|--|-------------|---------|-------|--|

7.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se obtendrán los datos mediante sistema de microbiología de cultivos de secreción bronquial, urocultivos y hemocultivos con antibiograma de pacientes que cumplan los criterios de inclusión al estudio.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: nulo

9 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

| | | |
|--------------|--------------|----------------------|
| OBJETIVO (S) | VARIABLE (S) | ANÁLISIS ESTADÍSTICA |
|--------------|--------------|----------------------|

| | | |
|--|--|--|
| 9.5 . Demostrar la presencia de coinfección bacteriana y el desarrollo de resistencia tras el uso de terapia antibiótica empírica en infección viral por SARS COV 2 con la finalidad de evitar el uso innecesario de los mismos. | Coinfección bacteriana. Bacterias resistentes a antibióticos. | Se comprobará la presencia de crecimiento bacteriano y la resistencia a antibióticos por estas bacterias. |
| - Comparar la sensibilidad a antibióticos en cultivos de pacientes hospitalizados durante la pandemia por SARS COV 2. | -Sensibilidad a diferentes antibióticos. | Se colocaran los datos en una tabla de contingencia y se procederá a valorar la prevalencia. |
| - Evitar el uso de antibióticos de forma empírica en enfermedad por SARS COV 2. | - Uso de antibiótico de forma empírica. | Se debe comprobar la mayor incidencia de resistencia en pacientes sin indicación para terapia antibiótica. |

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shafran, N., Shafran, I., Ben-Zvi, H. *et al.* Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep* 11, 12703 (2021)
2. Resistencia a los antimicrobianos, Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: OPS organización Panamericana de la Salud, Updated 3/27/2020
4. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(6):490–498.
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020. (PubMed 32125362)
6. Risks and Benefits of Antibiotics vs. COVID-19 Morbidity and Mortality, Hisaya Tanioka, Sayaka Tanioka medRxiv 2020.10.15.20213603;

7. *Steven M. Opal y Aurora Pop-Vicas* , Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias, Principios básicos em el diagnostico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, Mandell y Douglas, Elsevier julio 13, 2020
8. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT (2021) Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. PLoS ONE 16(7): e0254671.
9. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. Open Forum Infect Dis. 2015 Jul 3;2(3):ofv098

11 CRONOGRAMA (Programación anual)

| # | ACTIVIDAD | Mes Calendario Programado AÑO 2022 | | | | |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY |
| 1 | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | | | | | |
| 2 | REVISIÓN DE CULTIVOS DEL AÑO 2020 | | | | | |
| 3 | REVISIÓN DE CULTIVOS DEL AÑO 2021 | | | | | |
| 4 | ANÁLISIS DE RESULTADOS | | | | | |
| 5 | PUBLICACIÓN DE RESULTADOS | | | | | |

1. RECURSOS

| CONCEPTO | NÚMERO | COSTO UNITARIO (paciente, caso, muestra, encuesta, etc.) | SUBTOTAL |
|----------------------------|----------|---|----------------|
| Recursos Materiales | | | |
| <i>Computadora</i> | <i>1</i> | <i>\$0 MXN</i> | <i>\$0 MXN</i> |

| Recursos Humanos | | | |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|-------------|
| Médico residente de medicina interna | 1 | Salario establecido por la empresa | \$ 0 MXN |
| | | | |
| TOTAL | | | \$ 0 |

ANEXOS: NO APLICA

12. RESULTADOS

Se recabó un total de 95 pacientes, los cuales se incluyeron en una base de datos para su posterior análisis.

En la tabla 1 se muestran las medidas de tendencia central de las variables descriptivas de la población. La edad media de los pacientes fue de 54.27 años, la distribución de acuerdo a género fue de un 81.1% hombres y 18.9 % mujeres. La media de días de hospitalización fue de 23.83 días. Respecto a la citometría hemática la media de neutrófilos y linfocitos al ingreso fue de 8.3 y 1.67 respectivamente así como al egreso leucocitos, neutrofilos y linfocitos de 12.2, 9.6 y 2.5 respectivamente (Tabla 2).

Finalmente en las tablas 2 y 3 se describen los marcadores pro inflamatorios reportando una media de procalcitonina de .40, dímero D 1154.07, ferritina 1410.76 y LDH 533.01.

TABLAS DE DESCRIPCIÓN POBLACIONAL

Estadísticos

| | | Edad al dx | Días hospitalización | Neutros al ingreso | Linfocitos al ingreso | Leucocitos al egreso |
|---------|----------|------------|----------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| N | Válido | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 |
| | Perdidos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Media | | 54.27 | 23.83 | 8.3191 | 1.6764 | 12.2501 |
| Mediana | | 56.00 | 21.00 | 7.4900 | .8400 | 9.6500 |
| Rango | | 48 | 60 | 25.26 | 62.74 | 50.47 |
| Mínimo | | 31 | 6 | .64 | .26 | 2.51 |
| Máximo | | 79 | 66 | 25.90 | 63.00 | 52.98 |

Estadísticos

| | | Neutrofilos al egreso | Linfocitos al egreso | procalcitonina al ingreso | Dímero D al ingreso | LDH al ingreso |
|---------|----------|-----------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------|
| N | Válido | 95 | 95 | 91 | 92 | 94 |
| | Perdidos | 0 | 0 | 4 | 3 | 1 |
| Media | | 9.6522 | 2.5183 | .4038 | 1154.0761 | 533.0106 |
| Mediana | | 7.8600 | .9300 | .2400 | 600.0000 | 466.5000 |
| Rango | | 40.34 | 126.86 | 2.05 | 8352.00 | 2019.00 |
| Mínimo | | 2.03 | .14 | .02 | 102.00 | 143.00 |
| Máximo | | 42.37 | 127.00 | 2.07 | 8454.00 | 2162.00 |

Estadísticos

| | | Ferritina al ingreso | Días de estancia UTI | Días de hospitalización |
|---------|----------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| N | Válido | 95 | 79 | 95 |
| | Perdidos | 0 | 16 | 0 |
| Media | | 1410.7692 | 15.82 | 22.43 |
| Mediana | | 928.0000 | 13.00 | 20.00 |
| Rango | | 20689.00 | 53 | 64 |
| Mínimo | | 43.00 | 0 | 1 |
| Máximo | | 20732.00 | 53 | 65 |

En la tabla 4 se describe la frecuencia y porcentaje de genero con un 18.9% de mujeres y 81.1% de hombres en la poblacion estudiada.

Genero

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Femenino | 18 | 18.9 | 18.9 | 18.9 |
| | Masculino | 77 | 81.1 | 81.1 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Se valoraron las principales comorbilidades de la poblacion estudiada, encontrando a la diabetes mellitus como la comorbilidad mas prevalente con un 37.9%, seguida de la hipertension arterial sistematica en un 16.8% y la comorbilidad menos frecuente fue la artritis reumatoide y gota, ambas con un 1.1%. Algunos pacientes presentaron multiples comorbilidades las cuales se describen en las tablas 6 y 7.

Tabla 5,6 y 7.

Comorbilidades

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Ninguna | 30 | 31.6 | 31.6 | 31.6 |
| | DM2 | 36 | 37.9 | 37.9 | 69.5 |
| | HAS | 16 | 16.8 | 16.8 | 86.3 |
| | Obesidad | 6 | 6.3 | 6.3 | 92.6 |
| | Hipotiroidismo | 3 | 3.2 | 3.2 | 95.8 |
| | Insuficiencia cardiaca | 2 | 2.1 | 2.1 | 97.9 |
| | Artritis reumatoide | 1 | 1.1 | 1.1 | 98.9 |
| | Gota | 1 | 1.1 | 1.1 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Otras comorbilidades

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | HAS | 18 | 18.9 | 64.3 | 64.3 |
| | Obesidad | 2 | 2.1 | 7.1 | 71.4 |
| | ERC | 2 | 2.1 | 7.1 | 78.6 |
| | Dislipidemia | 2 | 2.1 | 7.1 | 85.7 |
| | Hipotiroidismo | 3 | 3.2 | 10.7 | 96.4 |
| | Psoriasis | 1 | 1.1 | 3.6 | 100.0 |
| | Total | 28 | 29.5 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 67 | 70.5 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Otras comorbilidades 2

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Obesidad | 2 | 2.1 | 25.0 | 25.0 |
| | ERC | 2 | 2.1 | 25.0 | 50.0 |
| | Dislipidemia | 1 | 1.1 | 12.5 | 62.5 |
| | Hipotiroidismo | 1 | 1.1 | 12.5 | 75.0 |
| | Insuficiencia Cardíaca | 1 | 1.1 | 12.5 | 87.5 |
| | Artritis reumatoide | 1 | 1.1 | 12.5 | 100.0 |
| | Total | 8 | 8.4 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 87 | 91.6 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Se determinó el tiempo de intubación, dicotomizando la variable como temprana antes de las 48 horas y tardía después de las 48 horas, se encontró una prevalencia de 63.2% de intubación tardía y un 34.7% de intubación temprana.

Tabla 8

Intubación Temprana si/no

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | < 48 horas | 33 | 34.7 | 35.5 | 35.5 |
| | > 48 horas | 60 | 63.2 | 64.5 | 100.0 |
| | Total | 93 | 97.9 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 2 | 2.1 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

En las tablas 9 y 10 se describen los sitios de cultivo en los cuales se aislaron microorganismos. Dentro de los sitios más frecuentes se describen principalmente hemocultivos en un 13.7% y 3.2% en la segunda muestra y cultivo de secreción bronquial en un 57.9% de los pacientes y 1.1% en la segunda muestra; otros menos frecuentes fueron urocultivo, cultivo de catéter y otros.

Sitio de cultivo con aislamiento

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Hemocultivo | 13 | 13.7 | 16.9 | 16.9 |
| | Secreción bronquial | 55 | 57.9 | 71.4 | 88.3 |
| | Urocultivo | 4 | 4.2 | 5.2 | 93.5 |
| | Cateter | 2 | 2.1 | 2.6 | 96.1 |
| | Otros | 3 | 3.2 | 3.9 | 100.0 |
| | Total | 77 | 81.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 18 | 18.9 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Otro sitio de cultivo con aislamiento

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Hemocultivo | 3 | 3.2 | 33.3 | 33.3 |
| | Secreción bronquial | 1 | 1.1 | 11.1 | 44.4 |
| | Urocultivo | 3 | 3.2 | 33.3 | 77.8 |
| | Cateter | 1 | 1.1 | 11.1 | 88.9 |
| | Otros | 1 | 1.1 | 11.1 | 100.0 |
| | Total | 9 | 9.5 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 86 | 90.5 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Respecto al agente aislado se reportó E. Coli BLEE como el agente principal en un 24.2% del total de pacientes, P. Aeruginosa en 16.8% de los pacientes, S. Aureus en 6.3% de los pacientes, K. Pneumoniae, Enterobacter Cloacae y E. Aerogenes en un 3.2% cada uno y el resto de microorganismos en menor frecuencia. Así mismo en el anexo (Tabla 11.1) se describe una prevalencia de microorganismos resistentes en el 35.8% del total de los primeros cultivos.
Tablas 11 y 11.1

Agente aislado 1

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | E. coli BLEE | 23 | 24.2 | 37.7 | 37.7 |
| | Pseudomonas aeruginosa | 16 | 16.8 | 26.2 | 63.9 |
| | Pseudomonas fluorescens | 1 | 1.1 | 1.6 | 65.6 |
| | Staph aureus | 6 | 6.3 | 9.8 | 75.4 |
| | Klebsiella pneumoniae | 3 | 3.2 | 4.9 | 80.3 |
| | Strepto viridans | 1 | 1.1 | 1.6 | 82.0 |
| | Enterococcus faecalis | 2 | 2.1 | 3.3 | 85.2 |
| | Enterobacter cloacae | 3 | 3.2 | 4.9 | 90.2 |
| | Enterobacter aerogenes | 3 | 3.2 | 4.9 | 95.1 |
| | Candida albicans | 2 | 2.1 | 3.3 | 98.4 |
| | Candida glabrata | 1 | 1.1 | 1.6 | 100.0 |
| Total | 61 | 64.2 | 100.0 | | |
| Perdidos | Sistema | 34 | 35.8 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Agente aislado 1 es multirresistente

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Sensible | 27 | 28.4 | 44.3 | 44.3 |
| | Multirresistente | 34 | 35.8 | 55.7 | 100.0 |
| | Total | 61 | 64.2 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 34 | 35.8 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Durante el tiempo de hospitalización se realizaron múltiples cultivos a múltiples pacientes en los cuales se aislaron nuevos microorganismos los cuales se describen en la tablas 12-14. Así como la prevalencia de microorganismos resistentes en cada uno (Anexos, Tablas 12.1-14.1)

Tabla 12

Agente aislado 2

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4 | 4.2 | 19.0 | 19.0 |
| | <i>Staph aureus</i> | 4 | 4.2 | 19.0 | 38.1 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 3.2 | 14.3 | 52.4 |
| | <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1 | 1.1 | 4.8 | 57.1 |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 1.1 | 4.8 | 61.9 |
| | <i>Enterococcus faecium</i> | 1 | 1.1 | 4.8 | 66.7 |
| | <i>Enterobacter aerogenes</i> | 5 | 5.3 | 23.8 | 90.5 |
| | <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 1.1 | 4.8 | 95.2 |
| | <i>Candida glabrata</i> | 1 | 1.1 | 4.8 | 100.0 |
| | Total | 21 | 22.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 74 | 77.9 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Anexo tabla 12.1

Agente aislado 2 es multirresistente

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Sensible | 15 | 15.8 | 71.4 | 71.4 |
| | Multirresistente | 6 | 6.3 | 28.6 | 100.0 |
| | Total | 21 | 22.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 74 | 77.9 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Tabla 13

Agente aislado 3

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|--------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 1.1 | 16.7 | 16.7 |
| | <i>Enterobacter aerogenes</i> | 3 | 3.2 | 50.0 | 66.7 |
| | <i>Burkholderia cepacia</i> | 1 | 1.1 | 16.7 | 83.3 |
| | <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1 | 1.1 | 16.7 | 100.0 |
| | Total | 6 | 6.3 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 89 | 93.7 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Tabla 13.1
Agente aislado 3 es multirresistente

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Sensible | 5 | 5.3 | 83.3 | 83.3 |
| | Multirresistente | 1 | 1.1 | 16.7 | 100.0 |
| | Total | 6 | 6.3 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 89 | 93.7 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Tabla 14
Agente aislado 4 (otro sitio)

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | E. coli BLEE | 3 | 3.2 | 37.5 | 37.5 |
| | Pseudomonas aeruginosa | 2 | 2.1 | 25.0 | 62.5 |
| | Enterococcus faecalis | 1 | 1.1 | 12.5 | 75.0 |
| | Enterobacter aerogenes | 1 | 1.1 | 12.5 | 87.5 |
| | Acinetobacter baumannii | 1 | 1.1 | 12.5 | 100.0 |
| | Total | 8 | 8.4 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 87 | 91.6 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Tabla 14.1
Agente aislado 4 (otro sitio) es multirresistente

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Sensible | 1 | 1.1 | 12.5 | 12.5 |
| | Multirresistente | 7 | 7.4 | 87.5 | 100.0 |
| | Total | 8 | 8.4 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 87 | 91.6 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

En general se reportó un 38.9% de cultivos con microorganismos multirresistentes.

Tabla 15
Cualquier aislamiento resistente

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 28 | 29.5 | 29.5 | 29.5 |
| | Si | 37 | 38.9 | 38.9 | 68.4 |
| | Sin desarrollo | 30 | 31.6 | 31.6 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Con respecto al tratamiento se valoraron los principales antibióticos empleados de manera empírica, el antibiótico mayormente empleado fueron las cefalosporinas en combinación macrolidos en un 46.3%, en segundo lugar las quinolonas con un 33.7%.

Tabla 16

AB Empírico

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | Ninguno | 11 | 11.6 | 11.6 | 11.6 |
| | Cefalosporina +/- Macrolido | 44 | 46.3 | 46.3 | 57.9 |
| | Quinolona | 32 | 33.7 | 33.7 | 91.6 |
| | Otro | 8 | 8.4 | 8.4 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Las cefalosporinas mayormente empleadas fueron la ceftriaxona en un 45% y ceftazidima en 3.2% de la población. Tabla 17.

Cefalosporinas

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 49 | 51.6 | 51.6 | 51.6 |
| | ceftriaxona | 43 | 45.3 | 45.3 | 96.8 |
| | Ceftazidima | 3 | 3.2 | 3.2 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Generalmente asociados a uso de cefalosporinas los macrólidos utilizados fueron azitromicina en un 18.9% y claritromicina 13.7%. Tabla 18

Macrolidos

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 64 | 67.4 | 67.4 | 67.4 |
| | azitromicina | 18 | 18.9 | 18.9 | 86.3 |
| | Claritromicina | 13 | 13.7 | 13.7 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

El tercer grupo de antibióticos más empleado fueron las quinolonas con levofloxacino en un 22.1% de los pacientes y moxifloxacino en un 11.6%. Tabla 19

Quinolonas

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|---------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 63 | 66.3 | 66.3 | 66.3 |
| | levo | 21 | 22.1 | 22.1 | 88.4 |
| | moxifloxacino | 11 | 11.6 | 11.6 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

El principal carbapenémico utilizado como terapia empírica fue meropenem en un 2.1%. Tabla 20.

Carbapenémicos

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 92 | 96.8 | 97.9 | 97.9 |
| | meropenem | 2 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| | Total | 94 | 98.9 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 1 | 1.1 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Dentro del grupo de glucopéptidos el principal utilizado fue vancomicina en un 2.1% de los pacientes. Tabla 21

Glucopéptidos

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|--------------|------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 93 | 97.9 | 97.9 | 97.9 |
| | vancomicina | 2 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Finalmente, las ureido penicilinas en un 9.5% de pacientes. Tabla 22.

Otros

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------------------------|------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 86 | 90.5 | 90.5 | 90.5 |
| | piperacilina/tazobactam | 9 | 9.5 | 9.5 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Otros medicamentos utilizados fueron los antivirales con el principal en frecuencia oseltamivir en un 2.1% del total de pacientes. Tabla 23.

Antivirales

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|--------------|------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 92 | 96.8 | 97.9 | 97.9 |
| | Oseltamivir | 2 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| | Total | 94 | 98.9 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 1 | 1.1 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

En el 87% de los pacientes se indicó escalamiento de terapia antibiótica ya sea de manera empírica o dirigida acorde a microorganismos aislados en los cultivos, los principales antibióticos utilizados fueron meropenem en el 41.1% de los pacientes, piperacilina/tazobactam 29.5%, levofloxacino 8.4% de los pacientes, moxifloxacino 5.3%, vancomicina 2.1% de los pacientes y amikacina 1.1% de los pacientes (Tabla 24). En las tablas 18 y 19 se muestran los antibióticos escalados como segunda y tercera línea así como su porcentaje total.

Escalamiento

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 12 | 12.6 | 12.6 | 12.6 |
| | Si | 83 | 87.4 | 87.4 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Antibiótico escalado 1

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|---------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 12 | 12.6 | 12.6 | 12.6 |
| | Meropenem | 39 | 41.1 | 41.1 | 53.7 |
| | Pip/tazo | 28 | 29.5 | 29.5 | 83.2 |
| | Levofloxacino | 8 | 8.4 | 8.4 | 91.6 |
| | Moxifloxacino | 5 | 5.3 | 5.3 | 96.8 |
| | Vancomicina | 2 | 2.1 | 2.1 | 98.9 |
| | Amikacina | 1 | 1.1 | 1.1 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Antibiótico escalado 2

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 16 | 16.8 | 19.3 | 19.3 |
| | Meropenem | 2 | 2.1 | 2.4 | 21.7 |
| | Pip/tazo | 23 | 24.2 | 27.7 | 49.4 |
| | Levofloxacino | 3 | 3.2 | 3.6 | 53.0 |
| | Moxifloxacino | 4 | 4.2 | 4.8 | 57.8 |
| | Vancomicina | 16 | 16.8 | 19.3 | 77.1 |
| | Linezolid | 6 | 6.3 | 7.2 | 84.3 |
| | Amikacina | 3 | 3.2 | 3.6 | 88.0 |
| | Colistina | 3 | 3.2 | 3.6 | 91.6 |
| | Imipenem | 3 | 3.2 | 3.6 | 95.2 |
| | ertapenem | 4 | 4.2 | 4.8 | 100.0 |
| | Total | 83 | 87.4 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 12 | 12.6 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Los antifúngicos utilizados como terapia escalada fueron principalmente azoles y equinocandinas con las caspofungina como la mas frecuente utilizada en 38.9% de los pacientes, fluconazol 3.2% de los pacientes y finalmente voriconazol 1.1% de los pacientes.

Tabla 25.

Antifúngicos

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|--------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 36 | 37.9 | 46.8 | 46.8 |
| | Fluconazol | 3 | 3.2 | 3.9 | 50.6 |
| | Caspofungina | 37 | 38.9 | 48.1 | 98.7 |
| | Voriconazol | 1 | 1.1 | 1.3 | 100.0 |
| | Total | 77 | 81.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 18 | 18.9 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Del total de pacientes de la muestra, 86.3% de los pacientes fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos. Tabla 26

Caso ingreso a UTI

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 13 | 13.7 | 13.7 | 13.7 |
| | Si | 82 | 86.3 | 86.3 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Con una estancia prolongada en UCI definida como mayor a 7 días con un porcentaje de 65.3% del total de 78 pacientes ingresados. Tabla 27.

Estancia prolongada UTI > 7 días

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 16 | 16.8 | 20.5 | 20.5 |
| | Si | 62 | 65.3 | 79.5 | 100.0 |
| | Total | 78 | 82.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 17 | 17.9 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

En cuanto a otros marcadores de inflamación se incluyeron dímero D el cual se dividió para su estudio en mayor a 500 ng y a 1000 ng con una prevalencia cada uno de 58.9% y 28.4% respectivamente así como ferritina la cual se reportó con una cifra mayor a 500 en un 74.7% de los pacientes. Tablas 28, 29 y 30.

DD>500

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 36 | 37.9 | 39.1 | 39.1 |
| | Si | 56 | 58.9 | 60.9 | 100.0 |
| | Total | 92 | 96.8 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 3 | 3.2 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

DD>1000

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 65 | 68.4 | 70.7 | 70.7 |
| | Si | 27 | 28.4 | 29.3 | 100.0 |
| | Total | 92 | 96.8 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 3 | 3.2 | | |
| Total | | 95 | 100.0 | | |

Ferri > 500

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 24 | 25.3 | 25.3 | 25.3 |
| | Si | 71 | 74.7 | 74.7 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

El 82.1% de los pacientes recibieron dexametasona como terapia coadyuvante.
Tabla 31

Dexametasona

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 17 | 17.9 | 17.9 | 17.9 |
| | Si | 78 | 82.1 | 82.1 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

Finalmente se describe la tabla de mortalidad la cual se demostró en un 67.4% del total de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 32.

Defunción

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 31 | 32.6 | 32.6 | 32.6 |
| | Si | 64 | 67.4 | 67.4 | 100.0 |
| | Total | 95 | 100.0 | 100.0 | |

13. U DE MANN-WHITNEY

Tras recabar los datos se prosiguió a la comparación de las variables de estudio.

En las tablas 1 y 2 se muestra la comparación de variables mediante el estadístico de U de Mann Whitney, el rango promedio y la suma de rangos de cada una de las variables así como 2 grupos de estudio que son los pacientes con y sin aislamiento de agentes multirresistentes.

Tabla 1

| | | Rangos | | |
|---------------------------|---|---------------|----------------|----------------|
| | Agente multirresistente aislado durante hospitalización | N | Rango promedio | Suma de rangos |
| Edad al dx | No | 58 | 48.97 | 2840.00 |
| | Si | 37 | 46.49 | 1720.00 |
| | Total | 95 | | |
| Dias hospitalizacion | No | 58 | 45.21 | 2622.00 |
| | Si | 37 | 52.38 | 1938.00 |
| | Total | 95 | | |
| Leucocitos al ingreso | No | 58 | 48.11 | 2790.50 |
| | Si | 37 | 47.82 | 1769.50 |
| | Total | 95 | | |
| Neutros al ingreso | No | 58 | 47.79 | 2772.00 |
| | Si | 37 | 48.32 | 1788.00 |
| | Total | 95 | | |
| Linfocitos al ingreso | No | 58 | 50.06 | 2903.50 |
| | Si | 37 | 44.77 | 1656.50 |
| | Total | 95 | | |
| Leucocitos al egreso | No | 58 | 48.62 | 2820.00 |
| | Si | 37 | 47.03 | 1740.00 |
| | Total | 95 | | |
| Neutrofilos al egreso | No | 58 | 49.34 | 2861.50 |
| | Si | 37 | 45.91 | 1698.50 |
| | Total | 95 | | |
| Linfocitos al egreso | No | 58 | 47.44 | 2751.50 |
| | Si | 37 | 48.88 | 1808.50 |
| | Total | 95 | | |
| procalcitonina al ingreso | No | 54 | 43.13 | 2329.00 |
| | Si | 37 | 50.19 | 1857.00 |
| | Total | 91 | | |
| Dimero D al ingreso | No | 57 | 45.65 | 2602.00 |
| | Si | 35 | 47.89 | 1676.00 |
| | Total | 92 | | |
| Ferritina al ingreso | No | 58 | 46.65 | 2705.50 |
| | Si | 37 | 50.12 | 1854.50 |
| | Total | 95 | | |
| LDH al ingreso | No | 57 | 42.05 | 2397.00 |
| | Si | 37 | 55.89 | 2068.00 |
| | Total | 94 | | |

Tabla 2

Rangos

| | Agente multirresistente aislado durante hospitalización | N | Rango promedio | Suma de rangos |
|-------------------------|---|----|----------------|----------------|
| TGO al ingreso | No | 57 | 44.79 | 2553.00 |
| | Si | 37 | 51.68 | 1912.00 |
| | Total | 94 | | |
| TGP al ingreso | No | 56 | 45.21 | 2532.00 |
| | Si | 37 | 49.70 | 1839.00 |
| | Total | 93 | | |
| Días de estancia UTI | No | 54 | 35.02 | 1891.00 |
| | Si | 25 | 50.76 | 1269.00 |
| | Total | 79 | | |
| Días de hospitalización | No | 58 | 44.74 | 2595.00 |
| | Si | 37 | 53.11 | 1965.00 |
| | Total | 95 | | |

En las tablas 3, 4, 5 y 6 se muestra el valor de p para cada una de las comparaciones mencionadas en donde se evidencia una asociación significativa con infección por microorganismos multirresistentes en los pacientes con elevación de LDH al ingreso (p 0.016), así como los pacientes con mayor tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva (p 0.005). El resto de variables no mostraron diferencia significativa.

Estadísticos de prueba^a

| | Edad al dx | Días hospitalización | Leucocitos al ingreso | Neutros al ingreso | Linfocitos al ingreso |
|----------------------------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| U de Mann-Whitney | 1017.000 | 911.000 | 1066.500 | 1061.000 | 953.500 |
| W de Wilcoxon | 1720.000 | 2622.000 | 1769.500 | 2772.000 | 1656.500 |
| Z | -.428 | -1.237 | -.050 | -.092 | -.912 |
| Sig. asintótica(bilateral) | .669 | .216 | .960 | .927 | .362 |

Estadísticos de prueba^a

| | Leucocitos al egreso | Neutrofilos al egreso | Linfocitos al egreso | procalcitonina al ingreso |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| U de Mann-Whitney | 1037.000 | 995.500 | 1040.500 | 844.000 |
| W de Wilcoxon | 1740.000 | 1698.500 | 2751.500 | 2329.000 |
| Z | -.275 | -.591 | -.248 | -1.253 |
| Sig. asintótica(bilateral) | .784 | .554 | .804 | .210 |

Estadísticos de prueba^a

| | Dimero D al ingreso | Ferritina al ingreso | LDH al ingreso | TGO al ingreso |
|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------|----------------|
| U de Mann-Whitney | 949.000 | 994.500 | 744.000 | 900.000 |
| W de Wilcoxon | 2602.000 | 2705.500 | 2397.000 | 2553.000 |
| Z | -.390 | -.599 | -2.403 | -1.196 |
| Sig. asintótica(bilateral) | .696 | .549 | .016 | .232 |

Estadísticos de prueba^a

| | TGP al ingreso | Días de estancia UTI | Días de hospitalización |
|----------------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| U de Mann-Whitney | 936.000 | 406.000 | 884.000 |
| W de Wilcoxon | 2532.000 | 1891.000 | 2595.000 |
| Z | -.785 | -2.839 | -1.443 |
| Sig. asintótica(bilateral) | .432 | .005 | .149 |

a. Variable de agrupación: Agente multirresistente aislado durante hospitalización

14. CONCLUSIONES

La prevalencia de coinfección bacteriana se reportó en 68.5% del total de pacientes de los cuales el 38.9 de los microorganismos eran resistentes.

Dentro de los pacientes en los que se reportó aislamiento de microorganismos en los cultivos únicamente presentaron asociaciones significativas la elevación de LDH al ingreso y el tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva. El resto de variables no demostró diferencia respecto a la presencia o no de microorganismos multirresistentes.