



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**INCIDENCIA DE SOBREENFECCIONES BACTERIANAS EN
PACIENTES DIABÉTICOS CON COVID MODERADO Y
SEVERO HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARIO ANDRÉS GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS

COTUTOR:

DR. ARTURO REDING BERNAL



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA ESPECIALIDAD NÚMERO DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO.	GONZÁLEZ HERNÁNDEZ MARIO ANDRÉS 4432142626 UNAM MEDICINA NEUMOLOGÍA 519214949 Andgonz1710@gmail.com
DATOS DE TUTORES	
DATOS DEL TUTOR	DR ALEJANDRO HERNANDEZ SOLIS NEUMÓLOGO MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA. CORREO: drhernandezsolis@yahoo.com.mx
COTUTOR	DR ARTURO REDING BERNAL INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS TEL 55-2789-2000 EXT 1148 / 1164 CORREO: reding_79@yahoo.com
DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO NÚMERO DE PÁGINAS NÚMERO DE REGISTRO AÑO	INCIDENCIA DE SOBREENFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES DIABÉTICOS CON COVID MODERADO Y SEVERO HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO 44 DECS/JPO-CT-1480-2022 2023



	PAGINA
1. RESUMEN	6
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1 INTRODUCCIÓN	7
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	7
2.3 SARS-COV-2	7
2.4 FISIOPATOLOGÍA.	9
2.5 SARS-COV-2 EN PACIENTE DIABÉTICO	10
2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	11
2.7 SOBREENFECCIÓN BACTERIANA	11
2.8 TRATAMIENTO	12
2.9 PRONÓSTICO	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
6. HIPÓTESIS	17
7. OBJETIVOS	18
8. PACIENTES Y MÉTODOS	19
9. DISEÑO DE ESTUDIO	20



10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

21

11. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

22

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

23

13. FLUJOGRAMA DE PROCESO DE SELECCIÓN.

24

14. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

25

15. ASPECTOS ÉTICOS

26

16. RESULTADOS

27

17. DISCUSIÓN

36

18. CONCLUSIÓN

40

19. BIBLIOGRAFÍA

41



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



RESUMEN

Objetivos: Determinar la incidencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos con covid hospitalizados en el Hospital General de México.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo.

Análisis estadístico: El análisis descriptivo de las variables de interés, las cualitativas se representaron en tablas de distribución de frecuencias simples y porcentajes, las cuantitativas, con base en su distribución se expresaron como media y desviación estándar.

El programa estadístico se realizó utilizando SPSS, versión 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp), la prueba de Chi-cuadrada y test exacto de Fisher. Un valor de p igual o menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Marco teórico: En diciembre del 2019 inició en China un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por fiebre, tos seca y dificultad para respirar. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional y el 11 de marzo, la epidemia pasó a ser pandemia. En México, el primer caso de COVID-19 fue confirmado el 28 de febrero. A 6 meses del primer caso confirmado, México tenía una de las cifras más altas de casos confirmados y muertes (299,759 y 35,006, respectivamente) en la región, y estos probablemente estén muy subestimados ya que México tiene una de las tasas de prueba más bajas del mundo.

Más de 425 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, por otro lado, la hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Los polimorfonucleares (PMN) de personas con diabetes también han demostrado una menor capacidad fagocítica en comparación con los PMN de personas sin diabetes.

Resultados: Se estudiaron 930 expedientes clínicos de pacientes entre abril de 2020 y diciembre 2021, de los cuales el 29.6% padecía diabetes mellitus, siendo la comorbilidad más frecuente identificada en nuestra población, seguida de hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica. Los pacientes diabéticos presentaron incremento en la duración de estancia hospitalaria, sin observar una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, si este grupo de pacientes presenta sobreinfección bacteriana, la cual se presentó en el 17% de los pacientes el incremento en estancia hospitalaria se incrementa considerablemente, del mismo modo presentan aumento en la mortalidad con respecto a la población general (52% vs 35%; $p < 0.001$).

Conclusiones: LA presencia de sobreinfecciones bacterianas incrementa de manera importante la estancia hospitalaria, así como la mortalidad, por lo cual, es mandatorio recalcar la importancia del lavado de manos, siendo esta la medida más económica, sencilla y eficaz para reducir el riesgo de infecciones además de hacer parte en la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: COVID, sobreinfección bacteriana, pandemia, diabetes.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

En diciembre del 2019 inició en China un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por fiebre, tos seca y dificultad para respirar. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional y el 11 de marzo, la epidemia pasó a ser pandemia[1,4]. Actualmente la pandemia de COVID-19 ha infectado a más de 22,7 millones y ha provocado la muerte de 795,000 personas en todo el mundo [1,9].

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Un metaanálisis chino que incluyó a 1527 pacientes mostró que las comorbilidades metabólicas cardiovasculares más prevalentes con COVID-19 eran hipertensión (17,1 %, IC del 95 % 9,9–24,4 %) y enfermedad cardiovascular (16,4 %, IC del 95 % 6,6–26,1 %).), seguido de diabetes (9,7%, IC 95% 6,9–12,5%) La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con COVID-19, con una prevalencia que varía según los estudios entre el 7 y el 30%. Los diabéticos infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos [1].

EPIDEMIOLOGIA EN MEXICO.

Aunque todos los grupos de edad se han visto afectados por la COVID-19, la edad media parece estar entre los 47 y los 59 años, y suele ser más alta entre los casos graves y los no supervivientes [4].

En México, el primer caso de COVID-19 fue confirmado el 28 de febrero. A 6 meses del primer caso confirmado, México tenía una de las cifras más altas de casos confirmados y muertes (299,759 y 35,006, respectivamente) en la región, y estos probablemente estén muy subestimados ya que México tiene una de las tasas de prueba más bajas del mundo [19].

Respecto a diabetes mellitus, cerca del 80% de quien la padece, se encuentran en países de vías de desarrollo, lo cual representa, entre tantas cosas, un incremento progresivo en la mortalidad. En México, en el año 1970, la diabetes estaba en el lugar 15 de causa de mortalidad, con incremento a través del tiempo hasta la 9ª causa en 1980 y la 4ª causa de muerte en 1990, en la década de 2000, se encontraba ya en primer puesto dentro de causas de mortalidad, siendo la responsable del 10.7% de mortalidad general [20].

SARS-COV-2

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae en la familia Coronaviridae y el



orden Nidovirales. Genéticamente, SARS-CoV-2 tiene similitud con SARS-CoV (alrededor del 79 %) y al MERS-CoV (alrededor del 50 %) [22,23,24]. Los coronavirus humanos se descubrieron por primera vez en la década de 1960, la subfamilia Coronavirinae consta de cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus, y la cepa SARS-CoV-2 se clasifica en el género betacoronavirus según el análisis de la secuencia del genoma, según sus datos filogenéticos y genómicos. Entre los 30 coronavirus conocidos que infectan a humanos, mamíferos y otros animales, solo los géneros α y β son de origen zoonótico y son altamente patógenos para los humanos [25,26].

Los coronavirus, como ya se mencionó son una gran familia de virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo y una nucleocápside de simetría helicoidal. El nombre en latín corona (“corona” o “guirnalda”) describe la apariencia característica de los viriones por microscopía electrónica, con proyecciones superficiales grandes y bulbosas que se asemejan a una corona [3]. El período de incubación se describe como el tiempo que transcurre desde la infección hasta el inicio de la enfermedad. En un estudio de 1099 pacientes de China con COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio, la mediana del período de incubación fue de cuatro días (rango 2–7), sin embargo, catorce días ha sido el tiempo aplicado internacionalmente para la vigilancia y restricción de movimiento de personas sanas (periodo de cuarentena). Se ha demostrado que el virus puede permanecer viable en aerosoles durante al menos 3 horas y puede transmitirse en ambientes cerrados si se inhala a los pulmones [4,18].

Los coronavirus poseen los genomas más grandes (27 - 32 kb) entre todos los virus de ARN conocidos. COVID-19 es una partícula envuelta esférica de 100 – 160nm de diámetro, no segmentada, que contiene ARN monocatenario, es decir, en sentido positivo, su estructura se encuentra conformada principalmente por cuatro proteínas estructurales, que contienen proteínas de espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de estas cuatro proteínas estructurales principales, diferentes CoV codifican proteínas estructurales y accesorias especiales, como la proteína HE, la proteína 3a/b y la proteína 4a/b.

La proteína estructural más abundante es la glicoproteína de membrana (M), la proteína espiga (S) es el principal inductor de anticuerpos. La proteína S, a su vez, está compuesta por 2 subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 es responsable de la unión de ACE2 a través del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que S2 contiene el péptido de fusión y el dominio transmembrana [25,27,28,30].

La subunidad S1 de un coronavirus se divide además en dos dominios funcionales, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal. Los análisis estructurales y bioquímicos identificaron una región de 211 aminoácidos (aminoácidos 319–529) en el dominio C-terminal S1 del SARS-CoV-2 como RBD, que tiene un papel clave en la entrada del virus y es el objetivo de la neutralización [22].

Las mutaciones dentro de la proteína S pueden tener un gran impacto en el tropismo, la infectividad y, en última instancia, la letalidad del virus [27].

La proteína N solo está presente en la nucleocápside, que ayuda a unir el genoma viral con la proteína NSP3 del RTC y empaqueta las especies de ARN producidas durante la infección en las



partículas virales. También sirve como antagonista del interferón, lo cual juega un papel fundamental en la replicación viral.

Finalmente, el HE potencia la actividad de unión a la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa [28].

FISIOPATOLOGIA

Las infecciones virales dependen de la entrada del virus a la célula y el uso de la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias que subsecuentemente irán a infectar más células. SARS- CoV-2 ingresa en las células del huésped usando la ECA2 como receptor funcional. Específicamente, los virus son reconocidos primero por los receptores tipo Toll en las células huésped, que inician la activación de NF- κ B, que luego activa los receptores ACE2 en las células endoteliales del huésped, principalmente a nivel respiratorio y gastrointestinal [27].

Una vez que los SARS-CoV ingresan al huésped a través del tracto respiratorio, las células epiteliales alveolares y de las vías respiratorias, las células endoteliales vasculares y los macrófagos alveolares se encuentran entre sus primeros objetivos de entrada viral.

Aproximadamente el 83% de los receptores ACE2 se expresan en la superficie luminal de las células epiteliales alveolares de tipo II, lo que las convierte en los principales reservorios de la invasión viral [24,28].

El SARS-CoV-2 (COVID-19) se une a ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) mediante su proteína de espiga, lo cual permite el ingreso a la célula, sin embargo, se sabe que la entrada viral depende en gran medida de la expresión de la enzima llamada proteasa transmembrana de superficie serina 2 (TMPRSS2) [1,23,24].

Los datos de secuenciación de ARN de una sola célula mostraron que TMPRSS2 se expresa altamente en varios tejidos y sitios del cuerpo y se coexpresa con ACE2 en células epiteliales nasales, pulmones y ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2, sin embargo, se expresan además en tracto gastrointestinal, específicamente en el borde en cepillo de los enterocitos intestinales, lo cual explica la presencia de síntomas gastrointestinales frecuentemente observados en pacientes con COVID-19 [22,24].

La infección por SARS-CoV-2 se puede dividir aproximadamente en tres etapas: la etapa I es la fase de infección temprana, la etapa II es la fase pulmonar y la etapa III es la fase de hiperinflamación. En las primeras etapas de la enfermedad, los pacientes generalmente presentan síntomas como fiebre, tos seca y dolor de cabeza. Los signos clínicos incluyen linfopenia, así como niveles elevados de IL-6, protrombina y dímero D y niveles leves de LDH. En la fase pulmonar, algunos pacientes desarrollan disnea e imágenes de tórax anormales, y pueden presentar transaminasas elevadas. En la fase avanzada, más grave, algunos pacientes desarrollan la denominada “tormenta de citocinas”, que provoca otras complicaciones, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock, insuficiencia multiorgánica y muerte. Los marcadores inflamatorios elevados son características clínicas de esta fase (PCR, LDH, IL-6, dímero D, ferritina, troponina, NTdproBNP) [3].

Los análisis histopatológicos mostraron daño alveolar difuso bilateral, formación de membrana hialina, descamación de neumocitos y depósitos de fibrina en pulmones de pacientes con COVID-



19 grave [1,8]. Dada la expresión extensa de ACE2 en la mayoría de los órganos humanos, en un sistema inmunitario susceptible el aumento de la carga viral y la inflamación conducen a la tormenta de citocinas, y los casos graves muestran un aumento de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF- α y proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α), lo que en última instancia conduce a daño multiorgánico, y en última instancia a choque séptico [27,31].

De acuerdo con esta hipótesis, el examen post-mortem de pacientes con COVID-19 reveló la existencia de SARS-CoV-2 en múltiples órganos (aparte del pulmón), incluidos la faringe, el corazón, el hígado, el cerebro y los riñones, lo que respalda aún más el amplio organotropismo del virus [31].

Una función importante de las células B contra el SARS-CoV-2 es la neutralización. Los anticuerpos neutralizantes se unen al virus y bloquean la infección a través de dos posibles mecanismos: dirigiéndose a la proteína S y previniendo su interacción con los receptores ACE2, o uniéndose a una cápside viral de una manera que evita que el genoma se descubra. Se han identificado varias cepas de coronavirus que presentan heterogeneidad de epítomos antigénicos con el SARS-CoV-2. Una defensa innata saludable puede erradicar el patógeno; sin embargo, cuando la respuesta innata se ve comprometida, esto puede conducir a un aumento de la carga viral y al daño tisular y, en última instancia, a síntomas graves. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria es necesaria para combatir la infección y volver a la normalidad después de combatir el patógeno, pero en algunos casos no vuelve a la normalidad y provoca una sobre activación del sistema inmunitario y desencadena las respuestas inflamatorias y cualquier desequilibrio entre estos conducen a complicaciones patológicas de las cuales se hablará más adelante [27,29].

La IL-6 es producida principalmente por células inmunitarias como los linfocitos B, los linfocitos T, los macrófagos, las células dendríticas, los monocitos, los mastocitos y muchos no linfocitos, como los fibroblastos y las células endoteliales. Es un tipo de citoquina proinflamatoria que se ha encontrado muy aumentada sobre todo en pacientes con cuadros más severos de la enfermedad. El IFN es una de las respuestas inmunitarias innatas más poderosas para prevenir la replicación viral durante las primeras fases de la infección, estos provocan la regulación positiva de varios genes controlados por IFN para matar los virus en las células huésped [29].

SARS-COV-2 EN PACIENTE DIABÉTICO.

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por niveles de glucosa en sangre anormalmente altos que resultan de un deterioro en la acción de la insulina y/o la secreción de insulina. Más de 425 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, por otro lado, la hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Los PMN de personas con diabetes también han demostrado una menor capacidad fagocítica en comparación con los PMN de personas sin diabetes [3]; esta respuesta fagocítica es peor en pacientes con niveles elevados de HbA1c y peor control de la glucosa. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que favorece el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada y, por tanto, la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo. Estudios recientes sugieren que la disbiosis microbiana en personas con



hiperglucemia puede desempeñar un papel en la propagación de distintos patógenos [1]. La infección respiratoria viral aguda se ha relacionado con el rápido desarrollo de resistencia transitoria a la insulina, tanto en individuos con peso normal o con sobrepeso euglucémicos por lo demás sanos. Además, la infección, la enfermedad grave y los medicamentos como los glucocorticoides alteran la sensibilidad a la insulina y, a menudo, requieren un ajuste de los medicamentos para reducir la glucosa y la dosis de insulina en el hospital [32]. En pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 se ha evidenciado un aumento en los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) por lo que el estado proinflamatorio propio de la diabetes puede favorecer la tormenta de citocinas y la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña al SDRA en pacientes con COVID19. Evidencia reciente ha demostrado que el SARS-CoV-2 también es capaz de producir un daño directo al páncreas, que podría empeorar la hiperglucemia e incluso inducir la aparición de diabetes en sujetos previamente no diabéticos. Se destaca que hasta el 17% de los pacientes con casos severos cursan con lesión del páncreas, lo cual puede acentuar la respuesta inflamatoria sistémica y, por tanto, acelerar la aparición de SDRA [1,9]. En un estudio realizado con 463 pacientes, la diabetes fue más frecuente en los pacientes hospitalizados que en los dados de alta y en la UCI que en los que no estaban en la UCI, por otro lado en una gran serie en China 16 % se clasificaron como graves. El 16% de pacientes con enfermedad grave tenían diabetes; en contraste, solo el 5,7% con enfermedad leve tenían diabetes [10,12].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.

El espectro clínico de la COVID-19 puede ser muy heterogéneo. La mayoría de los adultos y los niños presentan síntomas leves similares a los de la gripe, pero algunos pueden desarrollar rápidamente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, arritmias, lesión cardíaca aguda, shock, insuficiencia multiorgánica y muerte. Los síntomas más comunes son fiebre, tos, fatiga, producción de esputo y dificultad para respirar. En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tienen recuentos de glóbulos blancos normales o disminuidos, particularmente linfocitopenia. Sin embargo, en pacientes graves, el recuento de neutrófilos, los marcadores inflamatorios, el dímero D, la urea en sangre y los niveles de creatinina son generalmente más altos, con recuentos de linfocitos aún más bajos. Entre los reactantes de fase aguda, la procalcitonina detectable en 2 a 4 horas, picos a las 12 a 24 horas y tiene una vida media de 25 a 30 horas. Los niveles son normales (0,5 µg/L) en pacientes con COVID-19 con enfermedad leve y pueden estar elevados ($\geq 0,5$ µg/L) en pacientes con enfermedad grave. Los niveles elevados se correlacionan con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2; los niveles elevados no necesariamente indican infección bacteriana porque también pueden aumentar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, pero un nivel normal hace que la infección bacteriana sea menos probable. La tomografía computarizada (TC) de tórax muestra con mayor frecuencia opacificaciones en vidrio deslustrado con o sin anomalías de consolidación [4,16, 21].

SOBREINFECCION BACTERIANA



Las infecciones nosocomiales generalmente se describen como infecciones adquiridas durante la hospitalización dentro de las 48 a 72 h posteriores a la admisión y se propagan principalmente a través del contacto de persona a persona, dispositivos e instrumentos. Entre los microorganismos, las bacterias que incluyen *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. son los agentes causantes de infecciones nosocomiales más frecuentemente detectados [6]. La infección bacteriana secundaria no es infrecuente y conduce a una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en los ancianos [21]. En los pacientes con COVID-19, especies específicas de patógenos bacterianos representan menos del 14% de los pacientes con infecciones reportadas. La mayoría de estos fueron infecciones bacterianas respiratorias con *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* [5]. En otra serie, los organismos más comunes reportados fueron especies de *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se presenta coinfección en el 3,5 % de los pacientes y una infección secundaria en el 14,3 % de los pacientes con COVID-19. En general, la infección bacteriana notificada fue del 6,9 % , pero varía ligeramente, desde el 5,9 % en pacientes hospitalizados hasta el 8,1 % en pacientes en estado crítico [2]. La mediana de tiempo hasta la primera infección secundaria desde el ingreso hospitalario fue de 12 días [14]. En un estudio de 2019 realizado en Teherán, Irán, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter* tuvieron las tasas más altas de incidencia en las UCI [7]. En un estudio de 2018, *A. baumannii* y *Klebsiella* spp. fueron el organismo más común aislado en Mysuru, India [8]. Está descrito que el control glucémico deficiente está fuertemente asociado con infecciones graves, con un HR de una persona con diabetes que muere a causa de cualquier infección fue de 2,39 [3,9].

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 es básicamente igual al usual, se sugiere el uso de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular. En pacientes diabéticos con infección leve a moderada por COVID-19 que no se encuentran hospitalizados, se ha propuesto una meta de 72-144 mg/dl y en pacientes hospitalizados de 72-180mg/dl [1]. Actualmente, la OMS recomienda no recetar antimicrobianos en casos leves a moderados de COVID-19 sin una indicación clara de infección bacteriana; Una base de evidencia más amplia para respaldar estas recomendaciones podría respaldar reducciones significativas en la exposición general a los antimicrobianos dado que la mayoría de los casos de COVID-19 se encuentran en la categoría leve a moderada [5,17].

PRONÓSTICO

La OMS informó que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la muerte osciló entre 2 y 8 semanas, utilizando los datos de la OMS, las tasas de mortalidad serían del 5,6 %. Si bien continúan surgiendo datos, parece que la tasa de mortalidad en general es del orden del 1-2% [12,13].

El aumento de neutrófilos y la disminución de linfocitos también se correlacionan con la gravedad



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

de la enfermedad y la muerte. Además, los pacientes que necesitan cuidados intensivos tienen niveles plasmáticos más altos de muchas citocinas proinflamatorias, como IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF α , así como menos CD4+ y CD8[3,14].

Hasta el 11,8 % de pacientes con COVID-19 son ingresados a UCI, con tiempo estimado entre ingreso hospitalario e ingreso a UCI de 48 horas, así mismo, de los pacientes ingresados en la UCI el 52.3% presentaron infección bacteriana secundaria, esto en las primeras 48 horas con diferencia importante respecto a pacientes que no ameritaron ingresar a cuidados intensivos [14]. La diabetes constituye un factor de mal pronóstico en la COVID-19, ya que un metaanálisis reciente mostró que la diabetes incrementa 2,3 veces el riesgo de severidad y 2,5 veces el riesgo de mortalidad asociada a COVID-19, las complicaciones tardías de la diabetes, como la enfermedad renal y la cardiopatía isquémica, pueden complicar la situación de las personas con diabetes, haciéndolas más frágiles y aumentando aún más la gravedad de la enfermedad por COVID-19 [1]. Sin embargo, los niveles de glucosa en plasma y la diabetes fueron predictores independientes de mortalidad y morbilidad en pacientes con SARS, pacientes con adecuado control glucémico tienen hasta 86% menos riesgo de mortalidad comparados con aquellos que presentan descontrol glucémico [9]. Otras comorbilidades incluyen edad avanzada, ser hombre y condiciones médicas subyacentes como enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular e hipertensión, un índice de masa corporal aumentado es un factor de riesgo importante para requerir asistencia respiratoria [11,15,32].



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 2020, la diabetes mellitus fue la tercera causa de decesos en México, sólo después de cardiopatías y de COVID-19; el número de muertes ha ido en incremento con respecto a años anteriores.

Según datos del INEGI, en julio de 2021, los tres principales motivos de muerte a nivel nacional el año pasado fueron: por cardiopatías, 218 mil 885 (20.2 %); por COVID-19, 201 mil 163 (18.5 %); y por diabetes mellitus (DM), 151 mil 214 (13.9 %).

En nuestro país, esta última tiene una prevalencia de casos conocidos de 10.3 % de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó para 2019 la prevalencia del padecimiento a nivel mundial en 9.3 %; es decir, 463 millones de adultos, y se calcula que aumente a 700 millones para 2045, con una frecuencia de 10.9 %.

La mortalidad reportada en el mundo en 2019 fue de 4.2 millones de personas y el gasto estimado de 760.3 mil millones de dólares, el cual aumentará a 845 mil millones de dólares para 2045.



JUSTIFICACIÓN

En México, en 2019, se estima que 12.8 millones de habitantes padecen diabetes mellitus, siendo la tercera causa de muerte en nuestro país, por detrás de Covid-19 en 2020.

Hasta junio de 2022 se estima un total de casos confirmados de Covid-19 de 5,877,837 con defunciones acumuladas de 325,417.

La diabetes es la tercera condición comórbida que se ha reportado con mayor frecuencia en enfermos de Covid-19, con una frecuencia del 9.38%, por detrás de obesidad (10.36%) y de hipertensión arterial sistémica (12.52%).

Los pacientes diabéticos, se sabe que presentan alteraciones en la respuesta inmune, incrementando el riesgo de presentar procesos infecciosos en aquellos que requieran ingreso hospitalario, lo cual representa un incremento en estancia hospitalaria, con los gastos estimados que esto conlleva, así como un incremento en la mortalidad respecto a no diabéticos. Por lo cual, en nuestro trabajo, trataremos de establecer la relación existente entre pacientes diabéticos con Covid-19, y la presencia de sobreinfecciones bacterianas, así como el curso de su enfermedad.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes diabéticos con covid moderado-severo presentan mayor riesgo de sobreinfecciones bacterianas con respecto a los no diabéticos?



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

HIPÓTESIS

Los pacientes diabéticos tienen más riesgo de presentar sobreinfecciones bacterianas debido a alteraciones en sistema inmunitario.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- ✓ Determinar la incidencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos con covid hospitalizados en el Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ✓ Conocer cuáles son los principales microorganismos responsables de sobreinfecciones bacterianas en el paciente diabético.
- ✓ Determinar la frecuencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos.
- ✓ Evaluar el patrón de resistencia a antimicrobianos que presentan los principales microorganismos causales de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos.
- ✓ Identificar otras comorbilidades presentes en pacientes diabéticos con sobreinfecciones agregadas.
- ✓ Valorar la estancia hospitalaria que presentan los pacientes diabéticos y en aquellos pacientes con sobreinfecciones bacterianas.
- ✓ Comparar la tasa de mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos que presentaron sobreinfecciones bacterianas.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de casos confirmados de COVID-19, ingresados a la Unidad, durante el periodo de abril 2020 al mes de diciembre 2021. Al tratarse de un estudio retrospectivo, se aclara que las unidades de observación NO son pacientes.

Posteriormente se revisó cada uno de los expedientes de pacientes, en búsqueda de los criterios de inclusión y se seleccionaron aquellos cumplieron dichos criterios (mayores de 18 años, covid positivo confirmado por PCR, diabéticos, con expediente electrónico completo) y se eliminaron aquellos con criterios de exclusión.

Se registró en nuestra base de datos, con las variables de interés para nuestro estudio.

El tamaño de muestra fue valorado a conveniencia debido al diseño de niuestro estudio.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

DISEÑO DE ESTUDIO

De acuerdo con temporalidad se trata de un estudio: Retrospectivo.

De acuerdo con las mediciones se trata de un estudio: Transversal.

De acuerdo con la intervención de los investigadores se trata de un estudio: Observacional.

De acuerdo con la comparación de la población se trata de un estudio: Descriptivo.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Covid confirmado con gravedad moderado-severo según la OMS.
- Pacientes que cuenten con estudio de microbiología.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con covid leve.
- Pacientes con covid crítico.
- Pacientes con expediente electrónico incompleto.

Criterios de eliminación.

- No aplica al ser estudio retrospectivo.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó 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 expresaron por medio de media y desviación estándar, en caso de tener distribución normal o mediana y rango intercuartil.

El programa estadístico utilizado fue SPSS, versión 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp) utilizando la prueba de Chi-cuadrada y test exacto de Fisher. Un valor de p igual o menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

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

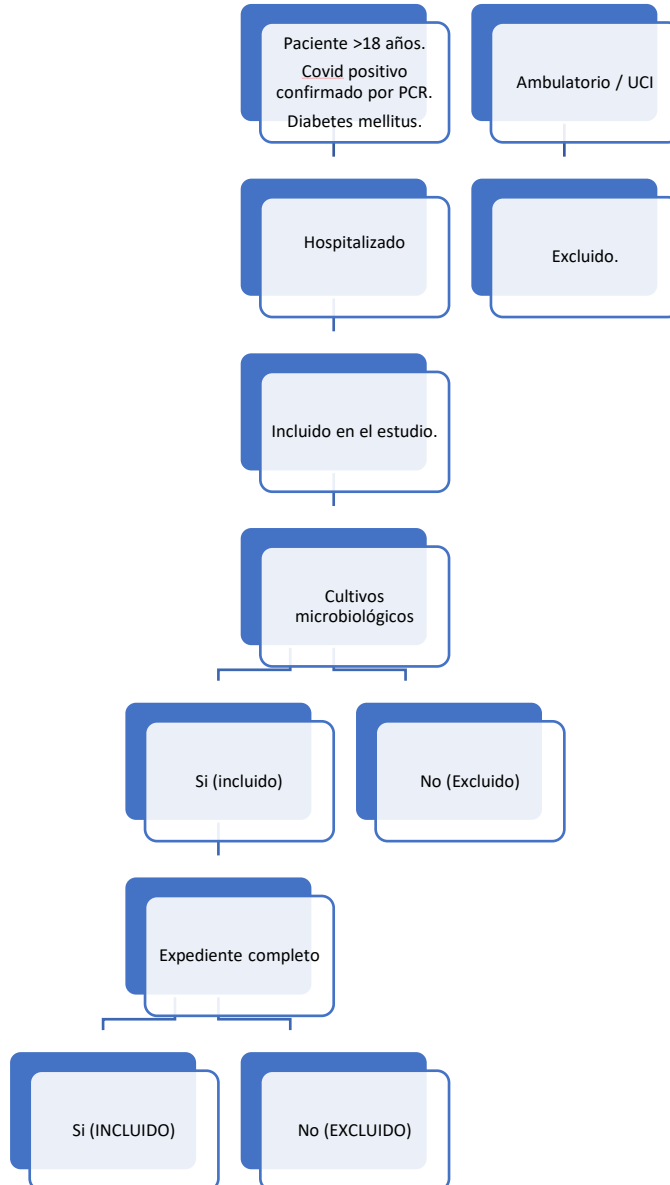


CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Realización de marco teórico.	X	X	X			
Presentación ante Comités.			X			
Revisión de expedientes y formación de base de datos.			X	X		
Análisis de resultados.				X	X	
Presentación de trabajo final.						X



FLUJOGRAMA DE PROCESO DE SELECCIÓN.





DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Objetivos.	Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Determinar la incidencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos con covid hospitalizados.	1. Sobreinfección bacteriana	Cualitativa dicotómica.	NA.	NA.
Conocer cuáles son los principales microorganismos responsables de sobreinfecciones bacterianas en el paciente diabético.	1. Microorganismos.	Cualitativa dicotómica.	Staphylococcus. Streptococcus. Enterobacterias. E. Coli. Klebsiella. Pseudomonas. Cándida. Acinetobacter.	Si/no.
Evaluar el patrón de resistencia a antimicrobianos que presentan los principales microorganismos causales de sobreinfecciones bacterianas en pacientes diabéticos.	1. Resistencia a antibióticos.	Cuantitativa dicotómica.	Sin resistencia. No carbapenémicos. Carbapenémicos. Lincosamidas.	Si/no.
Identificar otras comorbilidades presentes en pacientes diabéticos con sobreinfecciones agregadas.	1. Comorbilidades.	Cuantitativa dicotómica.	Hipertensión. Sobrepeso. Cardiopatía. Enfermedad renal crónica. EPOC.	Si/no.
Valorar la estancia hospitalaria que presentan los pacientes diabéticos y en aquellos pacientes con sobreinfecciones bacterianas.	1. Estancia hospitalaria.	Cuantitativa dicotómica	Menos de 10 días. Más de 10 días. Más de 15 días. Más de 30 días.	Si/no.
Comparar la tasa de mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos que presentaron sobreinfecciones bacterianas.	1. Mortalidad.	Cuantitativa dicotómica.	Vivió/murió.	NA.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

ASPECTOS ÉTICOS

El investigador principal, así como equipo de trabajo, damos testimonio trabajamos con información retrospectiva, se cumplieron y respetaron los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además, la información obtenida es utilizada única y exclusivamente para fines académicos y de investigación.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (DOF 174 02/04/2014) el estudio se clasifica como SIN RIESGO (anexo II).



RESULTADOS

La población de estudio incluyó un total de 930 expedientes clínicos de pacientes durante el periodo de abril 2020 y diciembre 2021 que contaron con expediente electrónico completo y al menos un cultivo solicitado durante su estancia hospitalaria; de las características demográficas, la edad promedio fue 53.7 años +/- 15.7, de estos 275 padecían DM2, con edad promedio 58.1 años +/- 13, lo cual representa el 29.6% del total.

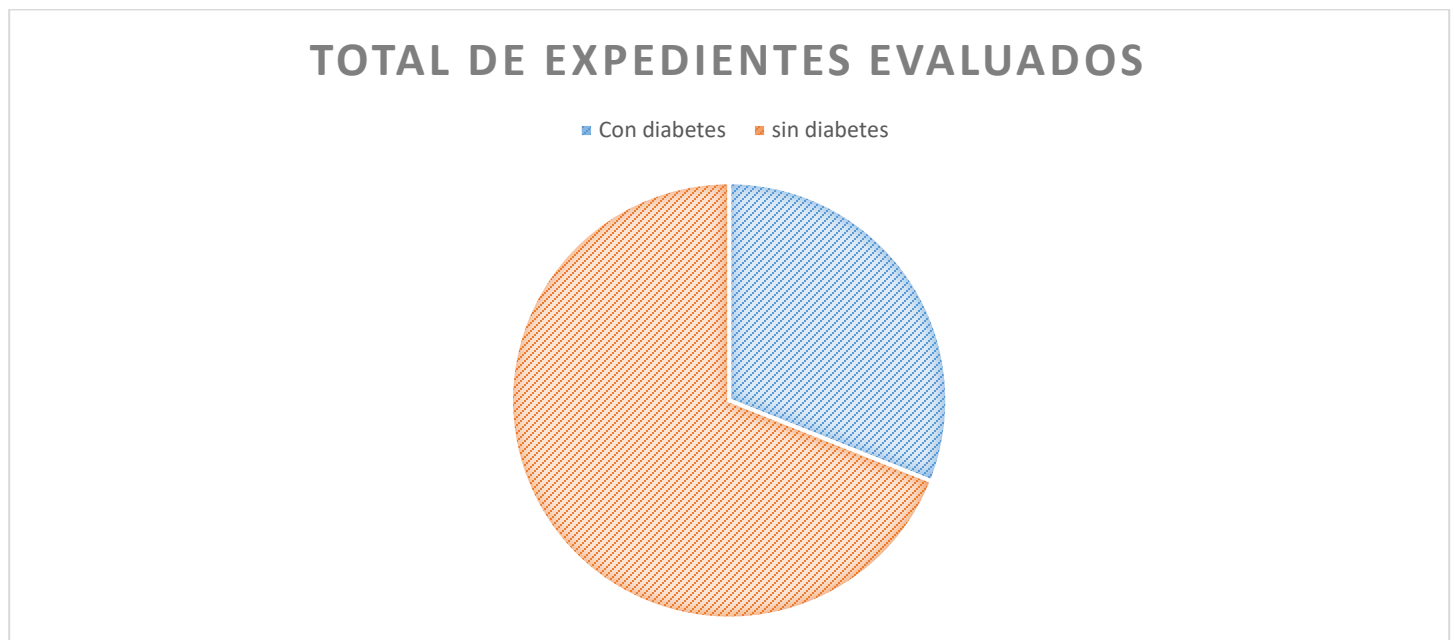


Figura 1. Frecuencia de pacientes diabéticos.

Fuente: Base de datos

Dentro de los 930 sujetos encontrados, 164 tuvieron al menos un aislamiento microbiológico, corresponde al 17.6% del total de la población estudiada; los microorganismos encontrados fueron staphylococcus spp (40/164; 24.3%), E. coli (38/164; 23.1%), enterobacterias (28/164; 17%), candida spp (23/164; 14%), y con menor frecuencia encontramos klebsiella spp (15/164; 9.1%), acinetobacter (6/164; 3.6%), pseudomonas (1/164; 0.6%).

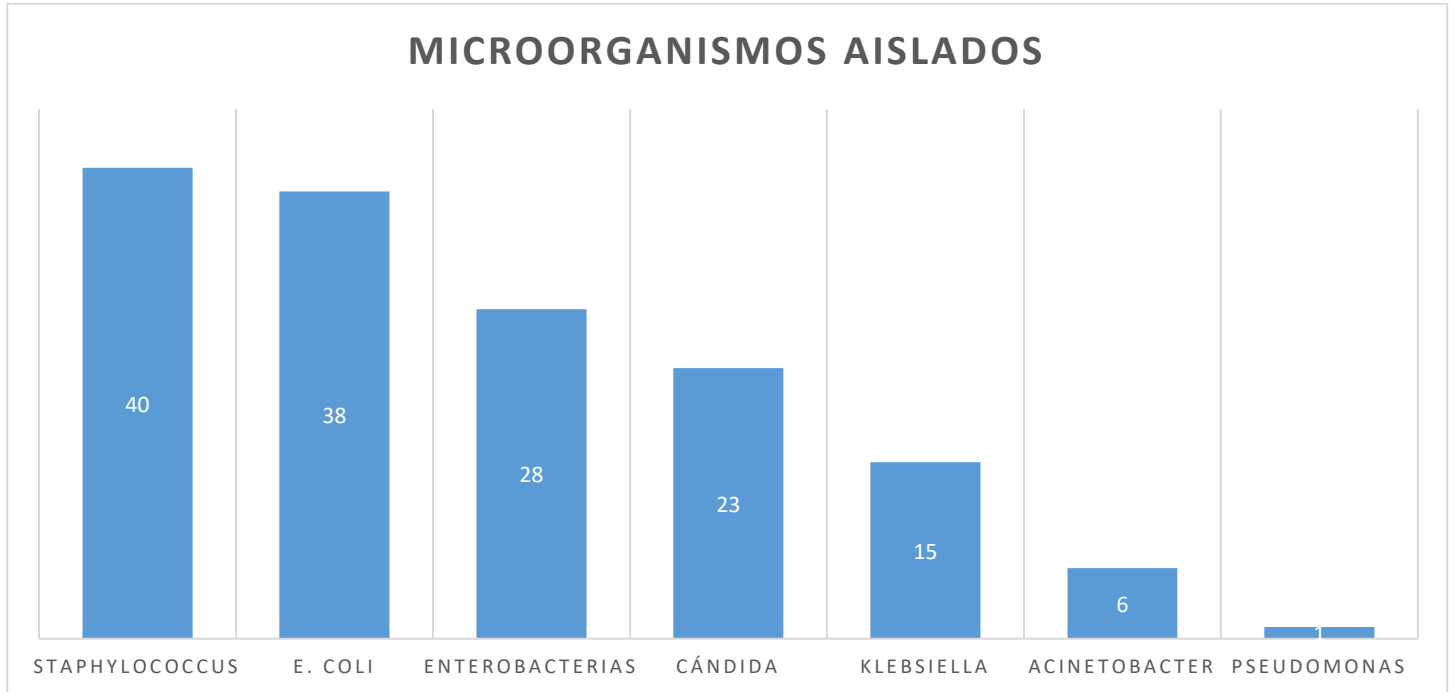


Figura 2. Microorganismos aislados en toda la población.

Fuente: Base de datos

Dentro de los 655 sujetos no diabéticos encontrados, 114 tuvieron aislamiento microbiológico, lo cual corresponde al 17.4%, entre los microorganismos encontrados fueron staphylococcus spp (29/114 25.4%), E. coli (27/114; 23.6%), enterobacterias (22/114; 19.2%), cándida spp (15/114; 13.1%), klebsiella spp (10/114; 8.77%), pseudomonas (1/114; 0.8%), acinetobacter (1/114; 0.8%).

De los 275 sujetos diabéticos encontrados, 50 tuvieron aislamiento microbiológico, correspondiente al 18.1% los microorganismos encontrados fueron E. coli (11/50; 22%), staphylococcus spp (11/50 22%) , enterobacterias (6/50; 12%), cándida spp (8/50; 16%), klebsiella spp (5/50; 10%), 0 pseudomonas (0/50; 0%), 5 acinetobacter (5/50 10%).

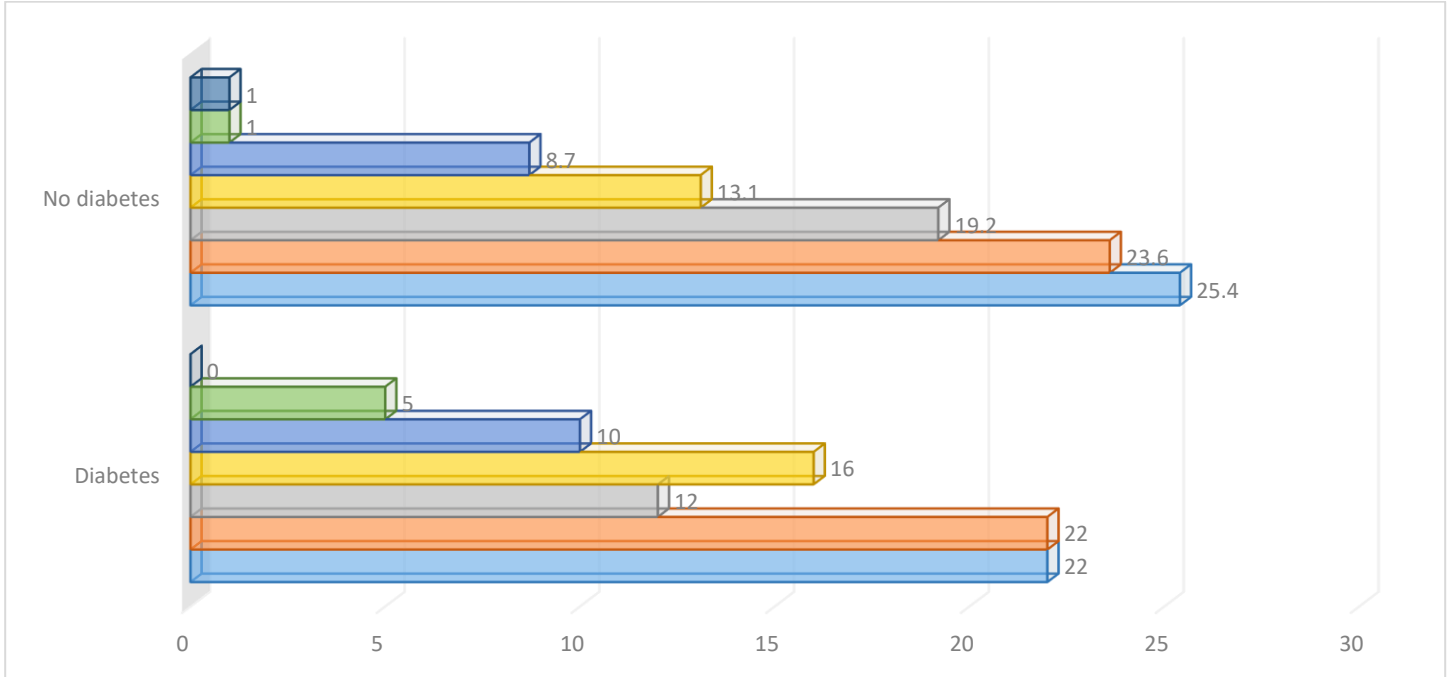


Figura 3. Microorganismos aislados en diabéticos y no diabéticos.

Fuente: Base de datos

La estancia hospitalaria también fue evaluada, del total de la población analizada, el 55% tuvo estancia hospitalaria menor a 10 días, el 28% tuvo estancia superior a 15 días y el 5% durante más de 30 días.

En el grupo de no diabéticos los porcentajes observados fueron similares, con el 52% estancia menor a 10 días, 28% estuvo más de 15 días y el 2% más de 30 días.

Dentro del subgrupo de pacientes diabéticos, en donde la estancia menor a 10 días se observó en el 45% de los casos, 27% tuvo estancia mayor a 15 días y el 4% estuvo por más de 30 días.

Con respecto a los pacientes sobreinfectados, los pacientes diabéticos tuvieron mayor estancia hospitalaria, requiriendo el 76% estancia mayor a 10 días, el 50% más de 15 días y el 14% estancia mayor a 30 días, esto con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.033$ por test de Fisher).

Los pacientes con sobreinfección bacteriana, no diabéticos, el 35% tuvo estancia hospitalaria superior a 15 días y el 10% estuvo por más de 30 días ($p=0.033$ por test de Fisher).

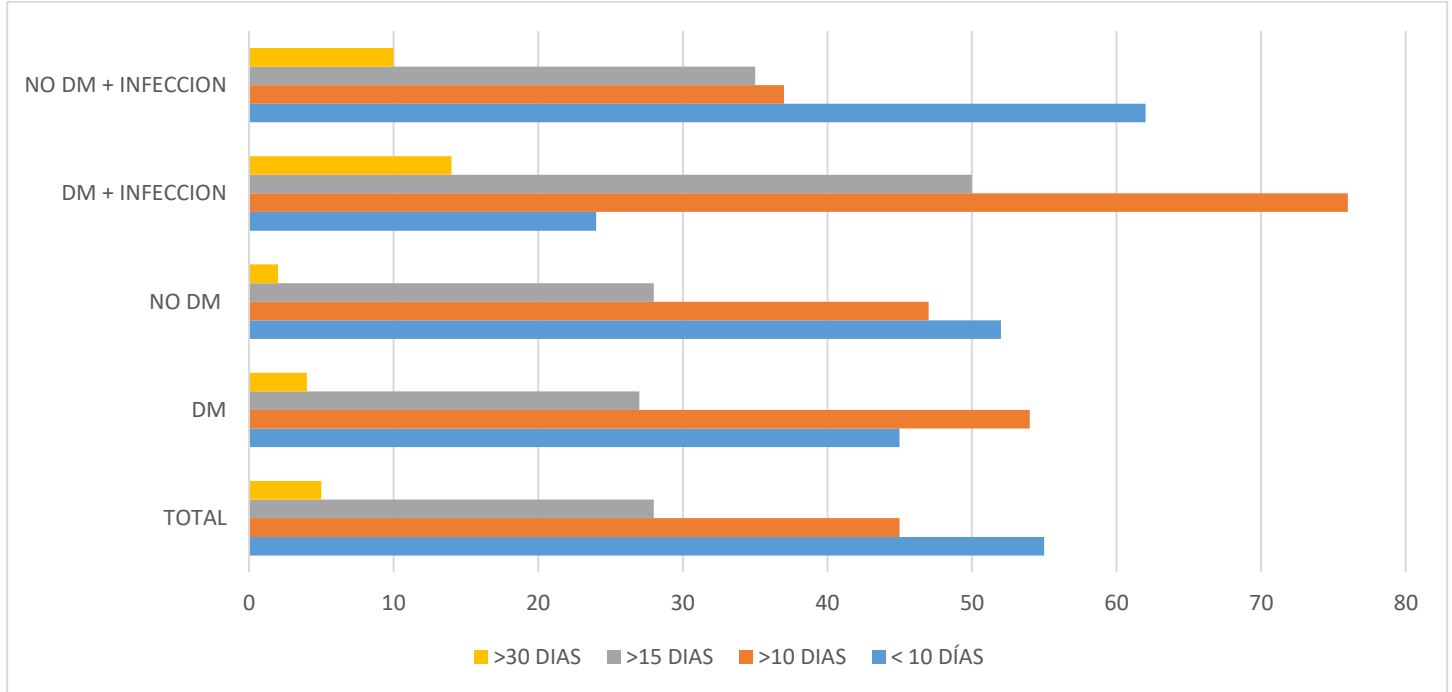


Figura 4. Estancia hospitalaria.

Fuente: Base de datos

Se evaluaron las resistencias a antimicrobianos, se evaluaron carbapenémicos y no carbapenémicos, en donde se incluyeron cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas.

Las valoraciones se hicieron con el antibiograma reportado en cada cultivo solicitado, encontrando resultados desde sensible hasta resistente, en caso de presentar resistencia a algún fármaco de los distintos grupos se tomó el resultado como resistente.

Se encontró una tasa de resistencia de 14% para el grupo de fármacos no carbapenémicos, para los carbapenémicos, solo el 3% presentó resistencia, siendo el 86% y 97% sensibles a estos grupos de fármacos.

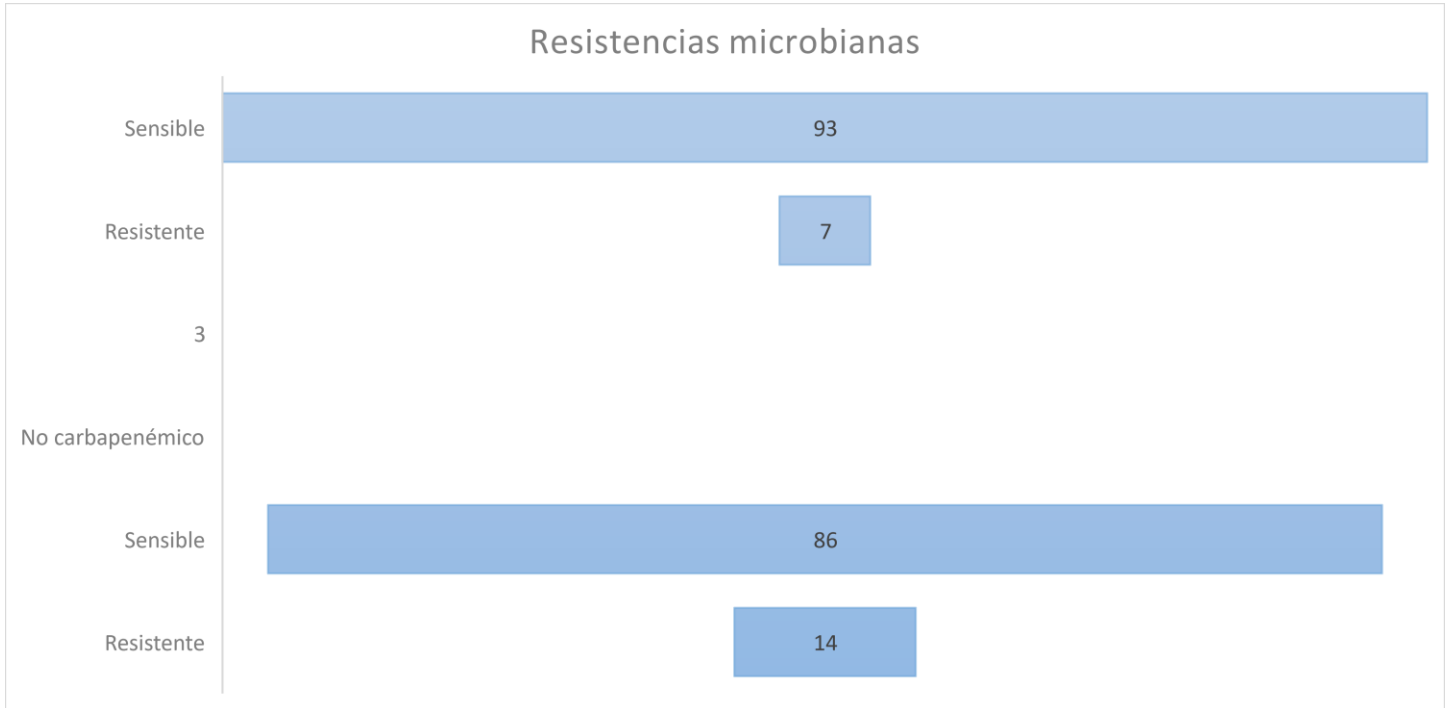


Figura 5. Resistencia a antibióticos carbapenémicos.

Fuente: Base de datos

Comorbilidades.

La diabetes mellitus fue la enfermedad más frecuente en nuestra población, encontrándose en el 29.5% del total de la población estudiada, seguida de hipertensión arterial sistémica en un 27.4% y enfermedad renal crónica en el 9.5% de los casos. Condiciones menos frecuentes fueron cáncer 4%, cardiopatías 2.6% y otras enfermedades respiratorias como EPOC, apnea del sueño presentes en menos del 2% de los casos.

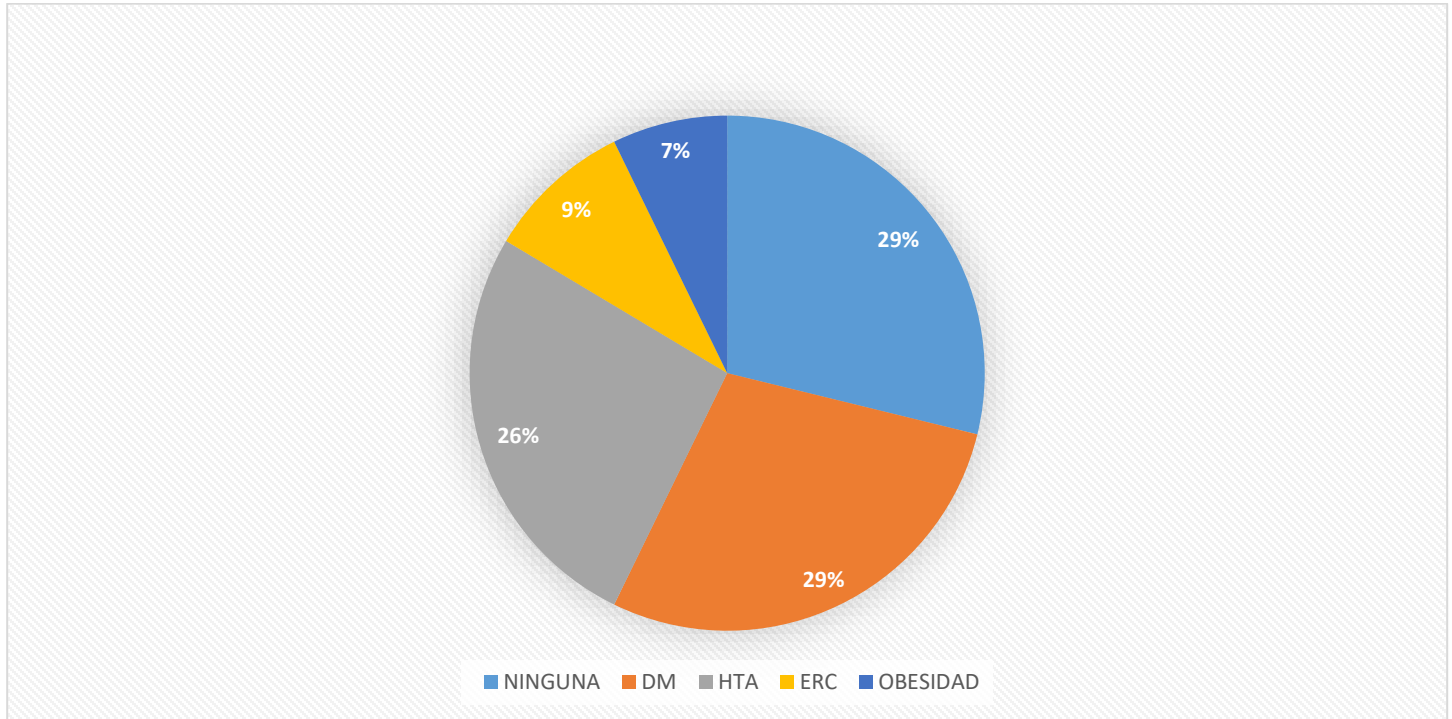


Figura 6. Comorbilidades.

Fuente: Base de

datos

Mortalidad.

La mortalidad general en la población estudiada fue del 35%, con mayor mortalidad cuando se comparó diabéticos vs no diabéticos (42.5% vs 33.1%; $p=0.04$); de la misma manera hubo un aumento significativo en mortalidad en el grupo con sobreinfecciones bacterianas (50% vs 37.8%; $p<0.001$ mediante prueba de chi cuadrada).

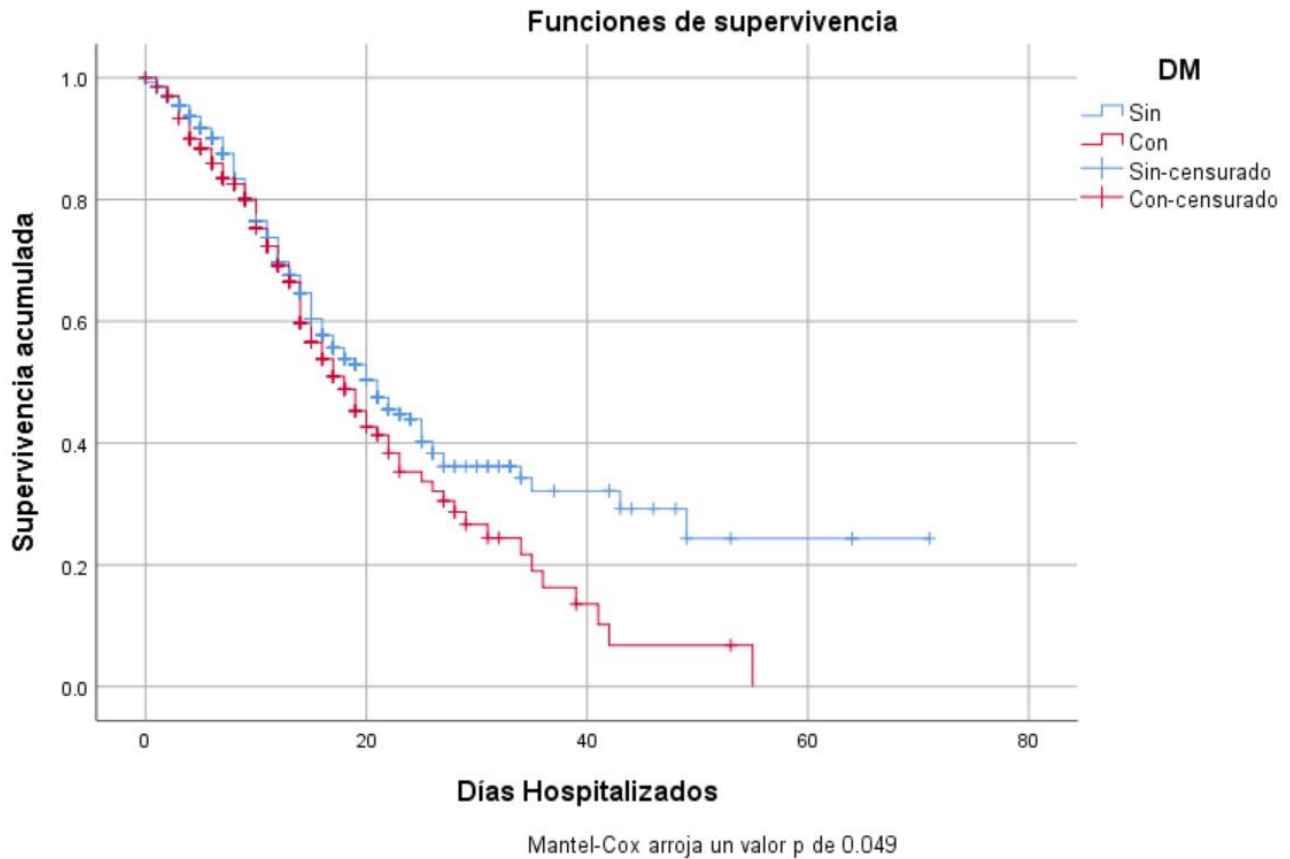


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier en pacientes diabéticos y no diabéticos.

La mortalidad incrementó significativamente en ambos grupos cuando presentaron sobreinfecciones bacterianas, sin embargo, al comparar mortalidad en pacientes con sobreinfección agregada, no se observó diferencia en el grupo de diabéticos y no diabéticos (52% vs 48.2%; $p=0.06$).

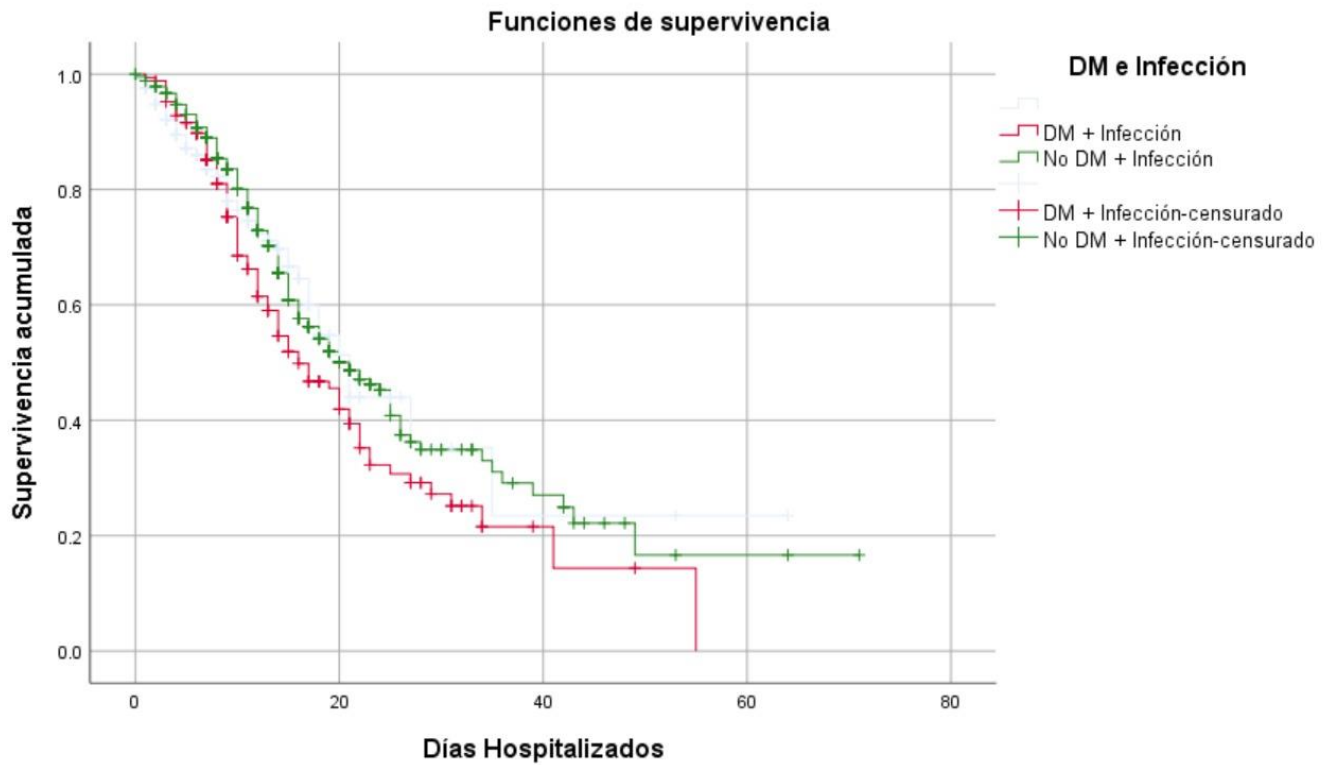


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier en pacientes con sobreinfección bacteriana.

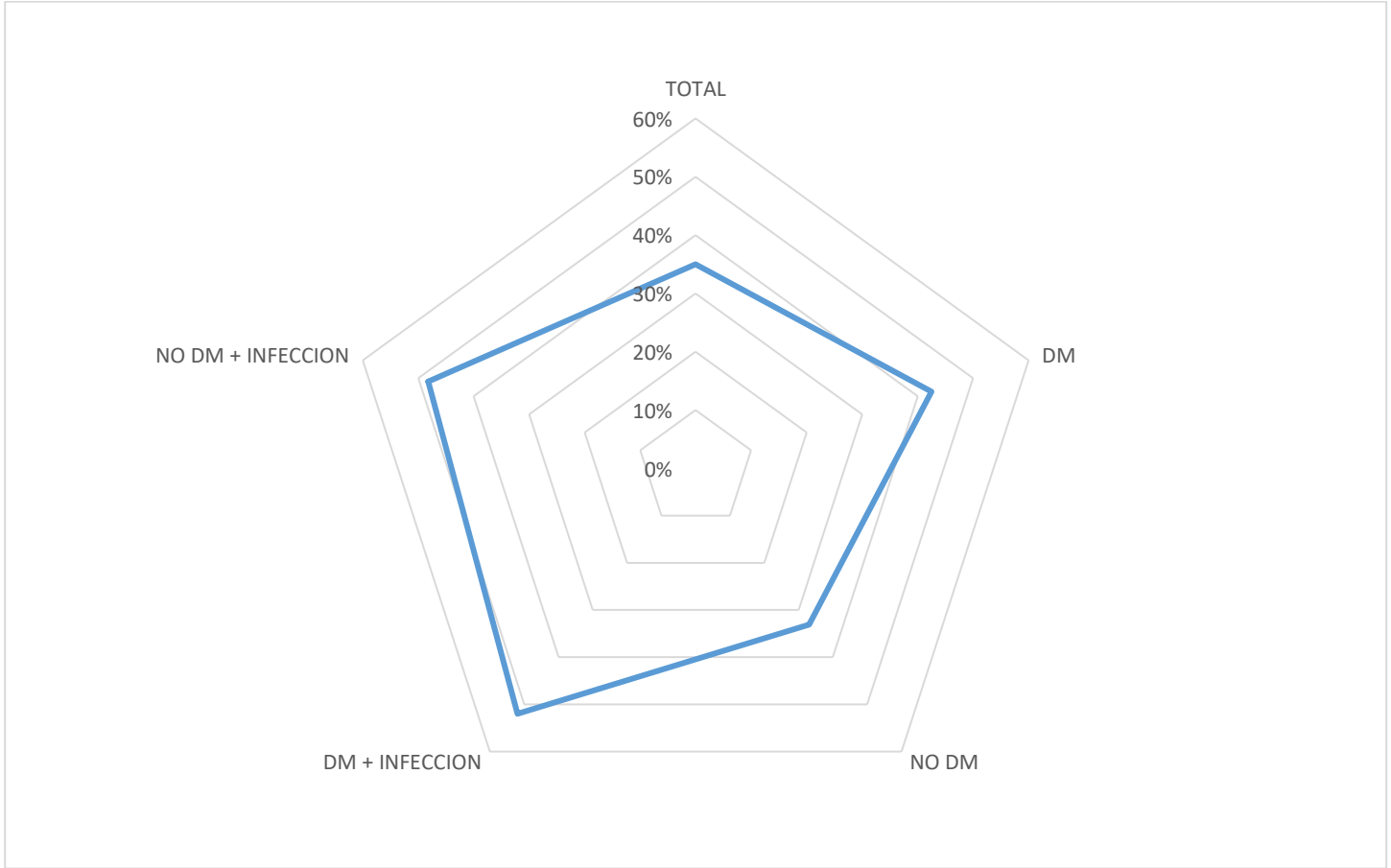


Figura 9. Mortalidad global y en los distintos subgrupos estudiados.

Fuente: Base de datos



DISCUSIÓN.

La diabetes es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La afección se asocia con varias complicaciones macro y microvasculares que, en última instancia, repercuten en la supervivencia general del paciente. Se conoce desde hace tiempo la asociación que existe entre la diabetes e infección, sin embargo, la evidencia sigue siendo controvertida con respecto a si la diabetes en sí misma aumenta la susceptibilidad y afecta los resultados de las infecciones, o si las comorbilidades cardiovasculares y renales que se asocian con frecuencia con la diabetes son los principales factores involucrados [4].

Las personas con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan COVID-19 y, por otro, el SARS-CoV-2 podría actuar como un agente diabetogénico al unirse a la ECA2 en las células beta del páncreas que causan disfunción aguda y modificaciones en la regulación de la glucosa. Hasta la fecha, no existen datos claros acerca del impacto de esta pandemia en la incidencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes; sin embargo, resulta fundamental optimizar el manejo metabólico de los pacientes a fin de mejorar el pronóstico y disminuir la carga en los sistemas de salud [1].

La prevalencia de COVID en pacientes diabéticos en nuestro estudio fue del 29%, mayor que la serie de Wang et al; en donde sólo el 5.9% de los pacientes fuera de unidad de cuidados intensivos eran diabéticos [33], al igual que lo observado en nuestro estudio, Clotman et al en 2020, publicó en su estudio que los pacientes con diabetes tienen riesgo similar de infectarse con coronavirus que la población general, sin embargo, los pacientes con diabetes preexistente a menudo cursan con cuadros más complicados, con tasas más altas de morbimortalidad [34]

De acuerdo a nuestros resultados, no se observaron diferencias entre sobreinfecciones bacterianas en pacientes con y sin diabetes mellitus (18.1% vs 17.4%), similar al 15% reportado en la serie holandesa de Sieswerda et al, lo cual respalda el hecho de restringir el uso de antibióticos, especialmente al momento de la admisión [17]

Nosotros lo atribuimos en gran medida, a la aplicación de medidas de protección utilizadas durante el tiempo de pandemia, uso correcto de cubrebocas, equipo de protección personal, lavado de manos antes y después de examinar a cada paciente, lo cual se tradujo en una baja incidencia de sobreinfecciones bacterianas, incluso en poblaciones de riesgo, específicamente en pacientes diabéticos.

La higiene de manos es ampliamente reconocida como la principal medida para prevenir la propagación de microorganismos, demostrando ser una medida muy eficaz para reducir la incidencia de sobreinfecciones nosocomiales, existen distintos estudios en que las tasas promedio de cumplimiento de la higiene de manos entre personal de salud va desde 30-50%, y otras series con tasas entre 50-89%. Existen programas diseñados para mejorar el cumplimiento de lavado de manos entre profesionales de la salud, lo cual se sabe que ha demostrado un papel importante en la reducción de infecciones incluida neumonía, influenza, diarrea, entre otras. Una adecuada técnica de



lavado de manos, además del uso de desinfectantes para manos a base de alcohol se ha demostrado que puede resultar en una disminución de hasta 60% en las infecciones nosocomiales [36].

A pesar de conocer la importancia del lavado de manos, no solo como prevención de infecciones, sino como parte esencial de la cultura de autocuidado y prevención, no fue hasta inicios del 2020, con la aparición de la pandemia de COVID-19 que se intensificó esta práctica, que debería ser rutinaria. Los médicos, como líderes de equipo de salud, modelos a seguir y educadores, juegan un papel fundamental en la promoción de adherencia a estas prácticas, por parte de otros miembros del personal de salud, estudiantes y los mismos pacientes [38].

Como propone Scott et al, para lograr una mejoría significativa y conseguir un mayor éxito con estas medidas, es necesario realizar cambios significativos en la organización de la fuerza laboral clínica, trabajo en equipo, participación del paciente, supervisión del médico, y apoyarse de la tecnología de la información para monitorizar el desempeño; a nivel personal, los integrantes del equipo médico pueden participar en la orientación y gestión del desempeño de su equipo de trabajo, apoyar en la creación de programas a nivel de unidad clínica que faciliten la mejora en la calidad, seguridad y auditoría de desempeño y exigir el cumplimiento satisfactorio de la higiene de manos y otras medidas de control de infecciones como parte de criterios de evaluación de las prácticas clínicas cotidianas.

Otro aspecto importante a considerar es el costo relacionado con los pacientes enfermos de COVID-19, los cuales varían según las series, pero, en promedio, el costo diario por paciente puede ir desde 79 hasta 214 dólares, algo así como 1,580 hasta 4,280MXN, con gastos durante su estancia hospitalaria que pueden abarcar desde 869 hasta 4,290 dólares, aproximadamente 17,380 hasta 85,800MXN, dependiendo de la gravedad del caso y el sitio donde recibe atención médica [37]. En el Hospital General de México, el coste diario por hospitalización varía desde 118MXN hasta 295MXN en Hospitalización, incrementando desde 178MXN hasta 445MXN diarios para aquellos que requieren estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, considerablemente menor a lo reportado en distintas series, sin embargo, representa un gasto considerable cuando la estancia hospitalaria se prolonga, como es el caso en los pacientes que presentan sobreinfecciones.

Nosotros observamos un aumento considerable en la estancia hospitalaria de pacientes diabéticos, en quienes el 54% requirieron estancia superior a 10 días, a diferencia de los no diabéticos quienes en el 52% de los casos la estancia fue menor a 10 días, sumado a esto, cuando los pacientes presentan sobreinfección bacteriana, la estancia hospitalaria aumenta significativamente, especialmente en pacientes diabéticos, donde hasta el 50% requieren estancias superiores a 15 días y el 14% durante más de 30 días, lo cual, incrementa riesgo de complicaciones, entre las principales son necesidad de soporte hemodinámico, necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como continuar con su manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, incrementando de manera importante la mortalidad asociada, así como costes.

Existen distintos modos de diseminación de enfermedades infecciosas, contacto, diseminación por gotitas y por el aire, sabiendo esto, las manos del personal de atención médica son el factor individual más importante en la transferencia de patógenos de un paciente a otro, es decir, propagación por contacto.



En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los microorganismos causales de sobreinfecciones entre diabéticos y no diabéticos, distinto a nuestros resultados, Chen et al, en su estudio descriptivo a inicios de la pandemia, encontraron *A. baumannii*, *klebsiella pneumoniae*, *candida albicans* y *glabrata* como los principales aislamientos en los pacientes con sobreinfecciones bacterianas, sin embargo, el grupo de Sieswerda obtuvo resultados similares a los nuestros, en su trabajo reportan *staphylococcus aureus*, *haemophilus influenzae* y *streptococcus pneumoniae* como los principales patógenos responsables de sobreinfección bacteriana.

Langford et al en una revisión sistemática y metaanálisis identificaron hasta 41 microorganismos, entre los que destacan *micoplasma*, *enterobacterias*, *haemophilus influenzae*, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *acinetobacter baumannii* [17, 42].

En nuestro resultado, hasta el 14% de los casos podrían presentar resistencia a los medicamentos de primera línea frente a infecciones bacterianas, como explicación a este fenómeno, Mirzaei et al proponen que es debido al uso excesivo de antibióticos, de manera injustificada, que los fenómenos de resistencia están en aumento; existen datos que hasta el 90% de los pacientes con COVID19 reciben tratamiento con antibiótico durante el curso de la enfermedad; nosotros observamos, sobre todo al inicio de la pandemia, un excesivo uso de antibióticos, especialmente macrólidos, específicamente *azitromicina*, lo cual, conforme avanzaba la pandemia, y se publicaban nuevos datos, se evidenció la ausencia de beneficio clínico y si el incremento en las tasas de resistencia microbiana, por lo cual, de manera internacional se dejó de utilizar.

Hagan et al en su serie, se basa en que la microbiota juega un papel fundamental en la inmunidad, demostró que el uso de antibióticos de amplio espectro conduce a eliminación de la microbiota intestinal, lo cual impacta negativamente la capacidad del sistema inmunitario para generar anticuerpos [41]

Existen series, como la publicada por Ferguson et al, en las que se conoce que cerca del 5% del personal sanitario se encontraban colonizados por distintas especies de *staphylococcus metilcilino* resistente, siendo en estos casos, responsables de brotes por estos tipos de bacterias.

Tiene gran importancia mejorar y racionalizar el uso de antimicrobianos, junto con una adecuada higiene y nuevamente insistir en el modelo de los 5 momentos de la higiene de manos propuesto por la OMS, esto con el fin de disminuir el uso indiscriminado de antibióticos, lo cual conduce a un incremento de resistencias antimicrobianas, lo cual es bien conocido que se ha asociado con incremento en tasas de mortalidad, incremento de estancia hospitalaria e incremento de costos al sistema de salud.

Se estima que para el año 2050, 10 millones de personas podrían morir a causa de infección bacteriana resistente, por lo que es importante, teniendo en cuenta estos datos, es fundamental considerar las futuras infecciones bacterianas secundarias, que podría resultar en una resistencia antimicrobiana en un futuro cercano [40].

Según nuestros resultados, la diabetes es la principal condición comórbida en pacientes con COVID moderado severo, lo cual se relaciona con lo observado por Richardson et al, en su estudio publicado en 2020, en donde además, reportan que los pacientes diabéticos tienen mayor probabilidad de



necesitar ventilación mecánica o unidad de cuidados intensivos, lo cual, se demostró en el estudio publicado por Álvarez et al, el cual incluyó 100 pacientes que ameritaron ventilación mecánica, en donde las principales comorbilidades de este grupo de pacientes fueron obesidad (36%), diabetes mellitus (26%) e hipertensión arterial en un 20% [33,44]

Además de la diabetes, existen varios estudios que sugieren que las comorbilidades asociadas contribuyen de manera importante al desarrollo de ciertas complicaciones. En la serie publicada por Hernández et al, las enfermedades metabólicas como diabetes, junto con la hipertensión además de enfrentar un riesgo aumentado de presentar infección por COVID19, pueden impactar de manera negativa el curso y pronóstico de la neumonía. Una de las explicaciones para este proceso es explicada por una alteración de la función de los neutrófilos, sumado a esto, es probable que la hiperglucemia perjudique la función antibacteriana de los neutrófilos, contrastando con otros autores que sugieren que estos pacientes muestran una respuesta inflamatoria intacta [35, 43].

La mortalidad observada en la población general fue 35%, significativamente mayor en los pacientes diabéticos en donde la mortalidad incrementó a 42.5%, si, además, este grupo de pacientes presenta sobreinfección agregada, la mortalidad aumenta hasta 52%. Al igual que lo comenta Hernández et al en su ensayo clínico publicado en 2022, existen comorbilidades con impacto negativo sobre el pronóstico en pacientes con COVID-19, como lo son la cardiopatía, diabetes y obesidad, lo cual se correlaciona con lo observado en nuestro trabajo [43].

Como propone Mirzaei et al en su trabajo reportado en 2020, las infecciones virales respiratorias se encuentran predispuestos a coinfecciones, lo cual conduce a mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad, por lo tanto, tanto la coinfección como la sobreinfección bacteriana se consideran factores de riesgo críticos para las tasas tanto de gravedad como de mortalidad en enfermos de COVID-19 [40].



CONCLUSIONES

COVID-19 ha chocado con la diabetes, creando poblaciones de pacientes especialmente susceptibles con COVID-19 y diabetes. Además de los paralelismos en la patología, las dos enfermedades también reflejan su alcance distinto y compartido de las cargas socioeconómicas [9].

La evidencia hasta ahora sugiere que la detección de infecciones bacterianas en COVID-19 es relativamente baja. Los factores de riesgo de infección nosocomial parecen estar asociados con los cuidados intensivos, especialmente la ventilación mecánica y el uso de líneas [5]. Sin embargo, aún se desconoce por completo cualquier probable contribución de la bacteria al desarrollo de las enfermedades infecciosas causadas por el recién descubierto coronavirus [6].

Se necesita con urgencia investigación futura para proporcionar una mejor comprensión de las diferencias potenciales en las predisposiciones genéticas entre las poblaciones, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la asociación entre COVID-19 y la diabetes, y su manejo clínico [4].

Sin embargo, a pesar de lo comentado anteriormente, es necesario recalcar la importancia del lavado de manos, siendo la medida más económica, más sencilla y eficaz para reducir el riesgo de infecciones además de hacer parte en la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Con el trabajo propuesto, logramos realizar una base de datos con los pacientes tratados durante el periodo de pandemia en el servicio de Neumología, generando la información acerca de las principales características demográficas de nuestra población en el Hospital General de México, obteniendo estadísticas propias de nuestra institución y esperamos, posteriormente generar más líneas de investigación, favoreciendo la obtención de nuevo conocimiento en favor de nuestros pacientes.



BIBLIOGRAFIA

1. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-157.
2. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629.
3. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*. 2020 Sep;39:101044.
4. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108142.
5. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):9-11.
6. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, Doosti Z, Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020 Sep 1;20(1):646.
7. Sharifi A, Kavooosi F, Hosseini SMJ, Mosavat A, Ahmadi A. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in ventilator-associated pneumonia by real-time PCR. *Arch Clin Infect Dis*. 2019;14(3):e86416.
8. Mahendra M, Jayaraj B, Lokesh K, Chaya S, Veerapaneni VV, Limaye S, Dhar R, Swarnakar R, Ambalkar S, Mahesh P. Antibiotic prescription, organisms and its resistance pattern in patients admitted to respiratory ICU with respiratory infection in Mysuru. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(4):223-30.
9. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes*. 2020 Dec;69(12):2549-2565.
10. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2012270
11. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020 Sep;46(4):265-271.
12. Ma RCW, Holt RIG. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med*. 2020 May;37(5):723-725.
13. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):773.
14. Castagna A; COVID-BioB study group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Mar;27(3):451-457.
15. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021 Feb;49(1):15-28.
16. Machnicki S. et al. 2021. The usefulness of chest CT imaging in patients with suspected or diagnosed COVID-19. A review of literature. *Chest*. 2021; 160#2
17. Sieswerda E et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID19- an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 27(2021) 61-66.



18. Rhee et al. Duration of SARS-CoV-2 infectivity: When is it safe to Discontinue Isolation? Infectious Disease Society of America 2020.
19. Ibarra-Nava I, Cardenas-de la Garza JA, Ruiz-Lozano RE, Salazar-Montalvo RG. Mexico and the COVID-19 Response. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020 Aug;14(4):e17-e18.
20. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev.* 2017 Jan;75(suppl 1):4-12.
21. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 Nov 2;87(11):659-663.
22. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154.
23. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Apr;54(2):159-163.
24. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115.
25. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020 Dec;551:1-9.
26. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021 Jan 29;13(2):202.
27. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021 Dec;41(6):1037-1051.
28. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36.
29. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021 Jan;150:104673.
30. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021 May;97(1147):312-320.
31. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E. Insights to SARS- CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021 Jan 12;28(1):9.
32. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3):bnaa011.
33. Wang D, Hu B, Hu C, et al.. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069
34. Clotman K, Twickler MB. Diabetes or endocrinopathy admitted in the COVID-19 ward. *Eur J Clin Invest.* 2020 Jul;50(7):e13262. doi: 10.1111/eci.13262. Epub 2020 May 24.
35. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology.* 2013;59(2):99-104.



36. Novák M, Breznický J, Kompaníková J, Malinovská N, Hudečková H. Impact of hand hygiene knowledge on the hand hygiene compliance. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 1;17(1):194-199.
37. Thant PW, Htet KT, Win WY, Htwe YM, Htoo TS. Cost estimates of COVID-19 clinical management in Myanmar. *BMC Health Serv Res*. 2021 Dec 27;21(1):1365.
38. Ferguson JK. Preventing healthcare-associated infection: risks, healthcare systems and behaviour. *Intern Med J*. 2009 Sep;39(9):574-81.
39. Scott IA, Poole PJ, Jayathissa S. Improving quality and safety of hospital care: a reappraisal and an agenda for clinically relevant reform. *Intern Med J* 2008; 38: 44–55.
40. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S. Bacterial coinfections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020.Oct;72(10):2097-2111.
41. Hagan T, Cortese M, Roupheal N, Boudreau C, Linde C, Maddur MS, Das J, Wang H, Guthmiller J, Zheng NY, Huang M, Uphadhyay AA, Gardinassi L, Petitdemange C, McCullough MP, Johnson SJ, Gill K, Cervasi B, Zou J, Bretin A, Hahn M, Gewirtz AT, Bosinger SE, Wilson PC, Li S, Alter G, Khurana S, Golding H, Pulendran B. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5; 178(6):1313-1328e13
42. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Y, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513
43. Hernández S, et al. Impact and risk factors related to the spread of SARS-CoV-2 (Covid-19) in older adults. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2022;85(2):62-67
44. Alvarez M, et al. Characteristics and mortality of Mexican patients with COVID-19 and mechanical ventilation. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):97-101