



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA ADULTOS**

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE GÉRMENES
MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES CON NEUMONÍA GRAVE ASOCIADA A
COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UCIR, UMAE HOSPITAL
GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”.**

NÚMERO DE REGISTRO R-2022-3502-103

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. CARLOS EDUARDO JUÁREZ VARELA**

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

**DR. CARLOS MÁRQUEZ GARCÍA
ASESOR CLÍNICO**

**VÍCTOR HUIZAR HERNÁNDEZ
MARÍA DOLORES OCHOA VÁZQUEZ
ASESORES METODOLÓGICOS**

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.

ÍNDICE

INVESTIGADORES	3
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
VARIABLES.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
ASPECTOS ÉTICOS	31
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	43
SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	44
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

INVESTIGADORES

ASESORES DE TESIS:

Med. Esp. Carlos Márquez García.

Posgrado en Neumología. Curso Posgrado de Alta Especialidad en Fisiología Cardiopulmonar.

Cédula profesional: 8435152.

Matrícula: 98367553.

Unidad de adscripción: UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”. Servicio: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 57245900. EXT: 23433.

Teléfono: 2224560005

Correo electrónico: vader_2589@hotmail.com

Dr. en C. Víctor Huizar Hernández.

Posgrado en Neumología. Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud.

Cédula profesional: 2374091.

Matrícula: 10044655.

Unidad de adscripción: UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”. Servicio: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 5557245900. EXT: 23433.

Teléfono: 5537170128

Correo electrónico: victor.huizar@imss.gob.mx

Med. Esp. María Dolores Ochoa Vázquez

Posgrado en Neumología.

Cédula profesional: 1322776

Matrícula: 7071205

Unidad de adscripción: UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”. Servicio: Neumología adultos.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 5557245900. EXT: 23436.

Teléfono: 5519510212

Correo electrónico: maria.ochoava@imss.gob.mx

TESISTA:

Med. Cir. Carlos Eduardo Juárez Varela

Médico residente de Neumología.

Cédula profesional: 10386942

Matrícula: 97364821

Unidad de adscripción: UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”. Servicio: Neumología Adultos.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 4492058395

Correo electrónico: carlos_juarez_varela@outlook.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dicamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Registro COFEPRIS 18 DE 09 002 003
Registro CONASEC/CA CONASEC/CA 09 DE 027 2017101

FECHA MISCOCA, 26 de octubre de 2022

M.E. CARLOS MARQUEZ GARCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO GÉRMENES MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES CON NEUMONÍA GRAVE ASOCIADA A COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UCIR, UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3502-105

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Cárdenas Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Original

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ABREVIATURAS

COV	Coronavirus
SARS-CoV2	Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave.
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019.
ECA 2	Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
SDMO	Síndrome de disfunción multiorgánica.
TC	Tomografía computarizada.
HCoV	Coronavirus humano.
UCIR	Unidad de cuidados intensivos respiratoria.
CMN	Centro Médico Nacional.
VSG	Velocidad de sedimentación globular.
PCT	Procalcitonina.
LDH	Deshidrogenasa láctica.
RAS	Sistema Renina Angiotensina.
UFC	Unidades formadoras de colonias.
VM	Ventilación mecánica.
VMI	Ventilación mecánica invasiva.
NL63	Coronavirus humano NL63.
HKU1	Coronavirus humano HKU1.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
NAV	Neumonía asociada a la ventilación.
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
UMAE	Unidad médica de alta especialidad.
SARS	Síndrome agudo respiratorio severo.
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
SaO2	Saturación arterial de oxígeno.
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno.
PaO2	Presión arterial de oxígeno.
PEEP	Presión positiva al final de la espiración.
mmHg	Milímetros de mercurio.
CPAP	Presión continua de las vías respiratorias.

RESUMEN

Desde diciembre de 2019 hasta la fecha, la COVID-19 (Enfermedad por Coronavirus 2019) se ha propagado a nivel mundial, asociándose a mortalidad importante a nivel mundial por múltiples complicaciones propias de la enfermedad y secundarias, siendo de estas últimas de las más comunes, infecciones agregadas. Actualmente existen pocos informes en la literatura médica que identifiquen factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones.

OBJETIVO

Se realizó un análisis Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de gérmenes multidrogosresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en la UCIR, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Abril 2020- mayo 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico, comparativo en pacientes con COVID-19 determinando los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía grave por gérmenes multidrogosresistentes en la UCIR de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

RESULTADOS

Los resultados de este estudio apoyan el planteamiento de políticas para que el personal médico en los servicios de salud presten atención a los factores de riesgo y sobre todo a los marcadores de infección como la procalcitonina y la Proteína C reactiva, destaca la importancia de la toma de cultivos en el momento de tomar decisiones con respecto a la terapia antimicrobiana con la finalidad de mejorar el estado de salud de estos pacientes al evitar complicaciones, así como el empleo no discriminado de antibióticos de amplio espectro, con el fin de prevenir la aparición de gérmenes MDR.

MARCO TEÓRICO

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, y se vinculó a un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, China. Se descubrió que el agente etiológico era un betacoronavirus, previamente desconocido, mediante el uso de secuenciación imparcial en muestras de pacientes con neumonía. Se utilizaron células epiteliales de las vías respiratorias humanas para su aislamiento. Denominado de manera definitiva SARS-CoV-2 (en un inicio 2019-nCoV) formó otro lado dentro del subgénero sarbecovirus, la subfamilia Orthocoronavirinae, y a diferencia de MERS-CoV y SARS-CoV, es el séptimo miembro de la familia de coronavirus que infectan a los humanos. Posteriormente comités de salud locales informaron sobre grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida que estaban epidemiológicamente relacionados con el mercado donde se detectó el primer brote en Wuhan, provincia de Hubei, China. Las características clínicas de la COVID-19 son muy variables, desde pacientes asintomáticos hasta formas graves de insuficiencia respiratoria, y pueden cambiar notablemente con el tiempo. Una mejor comprensión de la fisiopatología de COVID-19, lograda en poco tiempo, ha llevado a una mejora significativa en el tratamiento médico y los resultados para una gran proporción de pacientes. Sin embargo, para algunos autores, es una preocupación importante que la mortalidad entre los pacientes más gravemente enfermos siga siendo alta. El coronavirus se ha convertido en una amenaza para la salud mundial debido a su acelerada expansión geográfica en las dos últimas décadas¹.

Familia coronavirus y estructura SARS-CoV-2

Los coronavirus (CoV), pertenecientes a la familia Coronaviridae, son virus ARN envueltos que van desde 60 nm a 140 nm de diámetro con proyecciones en su superficie que le dan una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico (de ahí el nombre coronavirus). Su replicación se lleva a cabo en el citoplasma, así como en el retículo endoplásmico. La familia Coronaviridae se divide en tres grupos: alfacoronavirus, betacoronavirus y gammacoronavirus. Los alfacoronavirus (HCoV-NL63 y HCoV-229E) y los betacoronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV, Bat-SCoV y HCoV-OC43) son de importancia clínica debido a que causan enfermedades respiratorias en humanos. El

SARS-CoV-2 se incorporó al grupo de los betacoronavirus ya que su secuencia genética es similar en más del 80 % con el SARS-CoV y 50 % con el MERS-CoV. El genoma viral se encarga de la codificación de las cinco proteínas estructurales, la proteína espiga (S), proteína de membrana (M), proteína de nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) y la proteína de esterasa de hemaglutinina (HE).

La proteína S involucra la unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped. La proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la transcripción y ensamblaje del virus. La proteína M es la proteína estructural más abundante y también define la forma de la envoltura viral. La proteína E es la más enigmática y la más pequeña de las proteínas estructurales, que se expresa en gran medida dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral. La proteína HE es responsable de la unión del receptor y del huésped^{2,3,4}.

Los coronavirus que afectan al ser humano, como HCoV-229E y HCoV-OC43, se sabe desde hace mucho tiempo, que circulan en la población y que junto con los coronavirus identificados recientemente (HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) causan infecciones estacionales, generalmente cuadros leves del tracto respiratorio asociados con síntomas de "resfriado común", sin embargo, hay otros que son altamente patógenos debido a que se asocian a enfermedades como síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Al infectar al ser humano alcanzan el epitelio bronquial y los neumocitos por lo que pueden convertirse en patologías respiratorias graves y potencialmente mortales, para las cuales aún no se ha aprobado ningún tratamiento profiláctico o terapéutico específico hasta la fecha⁵.

Ciclo viral

El genoma del coronavirus está recubierto de una nucleocápside (N) y encerrada en una bicapa lipídica que contiene tres proteínas de membrana: espiga (S), membrana (M) y envoltura (E). La proteína M es esencial para incorporar componentes virales esenciales en nuevos viriones durante la morfogénesis y la proteína N se asocia con el genoma viral y la proteína M para dirigir el empaquetamiento del genoma en nuevas partículas virales. La proteína E forma un canal iónico en la membrana viral y participa en el ensamblaje viral. La proteína S es requerida para la entrada del virus, ya que se une a una célula objetivo

e inicia la fusión con la membrana de la célula huésped. La proteína S es homotrimérica, cada subunidad que consta de dos dominios, S1 y S2. S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD) e interactúa con el receptor del huésped, mientras que S2 controla la fusión de membranas para permitir que el virus entre en el citoplasma del huésped. La activación de la proteína S, requiere una escisión proteolítica previa en dos sitios ACE2, la cual es una peptidasa de superficie celular que hidroliza angiotensina II y se expresa en la mayoría de los órganos, con una expresión particularmente alta en el epitelio del pulmón y el intestino delgado⁶.

Incubación

El período de incubación en promedio es de 1 a 14 días, aunque, generalmente es de 3 a 7 días. El SARSCoV-2 puede estar presente en la faringe o en la nariz unos pocos días antes del inicio de los síntomas. Curiosamente, los sujetos completamente asintomáticos pueden tener cargas virales similares a las de los pacientes sintomáticos. Esto implica que los individuos asintomáticos pueden ser fuentes de infección. Después del período de incubación, los pacientes presentan síntomas similares, incluyendo fiebre, tos y malestar general. Un pequeño porcentaje de pacientes también manifiesta síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómitos; los ancianos y aquellos con trastornos subyacentes desarrollan rápidamente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico, acidosis metabólica y disfunción de la coagulación, lo que en última instancia puede conducir a una falla orgánica múltiple e incluso a la muerte. La mortalidad por COVID-19 parece ser más alta que la de la influenza, especialmente la influenza estacional ⁷.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con COVID-19 experimentan diversos grados de gravedad y el 80 % de ellos tiene una infección leve. Aproximadamente el 15% de los casos desarrollan una enfermedad grave caracterizada por disnea, hipoxia y cambios pulmonares en las imágenes; el 5% está gravemente enfermo, con insuficiencia respiratoria por SDRA, shock y/o multiorgánico. Dado que ECA2 se expresa no solo en los pulmones sino también en el corazón, el endotelio, el epitelio de los túbulos renales, el epitelio intestinal y el páncreas, el SARS-COV2 puede tener el potencial de evadir estos tejidos, proliferar

y destruir estos órganos, causando SDMO. La activación excesiva de linfocitos y el aumento de mediadores proinflamatorios en pacientes con COVID-19 promueve el daño inmunomediado. El proceso causa una enfermedad leve que puede provocar SDRA, choque séptico, acidosis metabólica, disfunción de la coagulación y SDMO. Los ancianos con inmunidad reducida y comorbilidades son más susceptibles a infecciones graves. La mediana de edad de las personas afectadas por complicaciones graves relacionadas con el COVID-19 oscila entre los 49 y los 56 años. A medida que progresan los síntomas, los pacientes pueden desarrollar neumonía con SDRA, que requiere cuidados intensivos. Hombres y mujeres tienen la misma susceptibilidad a la infección; sin embargo, los pacientes masculinos tienen más riesgo de peores resultados y muerte. Los síntomas incluyen fiebre, fatiga, tos seca, anorexia, mialgia, disnea y producción de esputo. La tasa de mortalidad aumenta con la edad, con un aumento significativo por encima de los 80 años.

La tasa de mortalidad también aumentó con comorbilidades, como diabetes, enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica y otros factores sociodemográficos. Los estudios también han demostrado que los pacientes con COVID-19 grave desarrollan SDRA, lesión renal aguda, función hepática anormal y lesión cardíaca⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de una enfermedad específica como la COVID-19 se puede realizar en base a diferentes biomarcadores correlacionados con el microorganismo responsable de la enfermedad. El biomarcador objetivo puede ser el contenido genético del microorganismo, lo que lleva al desarrollo de pruebas moleculares que requieren la recolección de muestras del área infectada y la detección del gen objetivo. Las moléculas involucradas en la respuesta inmune del cuerpo contra los antígenos de los microorganismos son otro conjunto de biomarcadores utilizados para el diagnóstico. Este conjunto de biomarcadores consiste principalmente en anticuerpos presentes en la sangre para luchar contra los antígenos del microorganismo, y se desarrollan pruebas serológicas para detectarlos⁹.

El método estándar de la prueba COVID es RT-PCR, y la muestra de la prueba se puede recolectar a través de un hisopo nasofaríngeo o un hisopo orofaríngeo. La RT-PCR es una prueba genética que combina la transcripción inversa de ARN en ADN complementario y la amplificación de objetivos de ADN específicos mediante RT-PCR. Aunque la prueba RT-PCR sigue siendo el estándar de referencia para hacer un diagnóstico definitivo de la infección por COVID-19, esta prueba tiene especificaciones de laboratorio rigurosas y lleva mucho tiempo informar los resultados. Las tomografías computarizadas del tórax se utilizan como prueba de rutina para diagnosticar neumonía; por lo tanto, esto puede ser útil para diagnosticar COVID-19. La tomografía computarizada de alta resolución sin contraste del tórax se adquiere durante una sola retención de la respiración. Estudios recientes han revelado que la RT-PCR tiene una baja sensibilidad (60-71 %) en el diagnóstico de pacientes con infección por COVID-19 en comparación con la TC de tórax. Esto indica que se debe considerar el diagnóstico diferencial de COVID-19 cuando los pacientes presentan fiebre y tos de origen desconocido. Durante las primeras etapas de la infección por COVID-19, es posible que las radiografías de tórax no sean lo suficientemente sensibles para detectar estos cambios. La TC, por otro lado, tiene una mejor sensibilidad para la detección de enfermedades tempranas o leves. Las opacidades en vidrio esmerilado son la característica más común, el cuál es un aumento borroso de la atenuación que aparece en una variedad de procesos intersticiales y alveolares con preservación de los márgenes bronquiales y vasculares.

La consolidación es otra característica típica de COVID-19, que es un área de opacificación que oscurece los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias. A menudo se observan opacidades en vidrio deslustrado con engrosamiento septal reticular o interlobulillar en un patrón de empedrado loco típico, mientras que la consolidación pura es relativamente menos común. Las características de la tomografía computarizada de COVID-19 pueden diferir en varias etapas y pacientes. En una fase temprana se pueden encontrar opacidades en vidrio esmerilado con lesiones únicas o múltiples a lo largo de áreas subpleurales o bronquios. Estas lesiones tienen un aspecto nodular o parcheado, con vasos sanguíneos engrosados que atraviesan las opacidades en vidrio deslustrado. También se observan septos interlobulillares e

interlobulillares engrosados junto con signos de halo. La presencia de opacidades en vidrio deslustrado con lesiones únicas o múltiples sugiere que la enfermedad se encuentra en una etapa temprana, sin que se observe consolidación multifocal bilateral en una etapa avanzada. Como COVID-19 tiene manifestaciones similares a otras enfermedades de neumonía¹⁰.

Los patrones de TC de la neumonía viral están relacionados con la patogenia de la infección viral. Los virus de la misma familia (Coronaviridae) tienen una patogénesis similar. Por lo tanto, la neumonía viral causada por diferentes virus de la misma familia de virus muestra un patrón similar en las imágenes de TC de tórax¹¹.

La ecografía pulmonar se ha propuesto como una alternativa a la radiografía de tórax para entornos con recursos limitados en la modificación de Kigali a la definición de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) de Berlín. Sin embargo, las líneas B ecográficas del edema pulmonar hidrostático son indistinguibles de las del SIRA. La combinación de ultrasonografía cardíaca y pulmonar puede sugerir un proceso cardiogénico, aunque pueden coexistir insuficiencia cardíaca y SIRA. La ecografía visualiza principalmente zonas pulmonares subpleurales y puede producir imágenes de mala calidad en presencia de tejido blando suprayacente extenso (como se ve en la obesidad) o edema subcutáneo¹².

Causas y factores de riesgo

Desde su descripción inicial, el SIRA se ha reconocido como una condición clínica que se desarrolla en el contexto de diversas causas o factores de riesgo. Los factores de riesgo más frecuentes son la neumonía y la sepsis no pulmonar, seguidos de la aspiración del contenido gástrico. El trauma y la transfusión de productos sanguíneos son factores de riesgo de SIRA menos comunes en la era moderna a medida que ha evolucionado el manejo del ventilador, los líquidos y las transfusiones, mientras que han surgido nuevas causas como el cigarrillo electrónico o la lesión pulmonar asociada al uso de productos de vapeo (EVALI).

Las neumonías bacterianas y virales con frecuencia causan SIRA, con picos esporádicos en la incidencia global de SIRA debido a la influenza pandémica y virus emergentes, incluido el SARS-CoV2, y la causa del SIRA sigue siendo un objetivo terapéutico crucial para mejorar los resultados asociados con el SIRA. Aunque la susceptibilidad genética al

SDRA se sugiere por la variabilidad con la que los factores de riesgo clínicos predicen el desarrollo del SDRA y por la asociación replicada de numerosas variantes genéticas con el riesgo del SDRA, el riesgo atribuible de cualquier polimorfismo genético singular al riesgo o resultado del SDRA parece pequeño¹³.

Clasificación por gravedad de la COVID-19

Enfermedad leve

Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.¹⁴

Enfermedad moderada

Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular SaO₂ >90% con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.¹⁴

Enfermedad grave

Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SO₂ <90% con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.¹⁴

Enfermedad crítica

Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA)

Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Radiología torácica (radiografía, TC o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria

una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o edema. Oxigenación deficiente en adultos.

SIRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ (con Presión positiva al final de la espiración (PEEP) o CPAP $\geq 5 \text{ H}_2\text{O}$). SIRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). SIRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).¹⁴

Sepsis

Adultos: Disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, SO_2 baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.¹⁴

Choque séptico

Adultos: Lactato sérico $>2 \text{ mmol/l}$ e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media $\geq 65 \text{ mmHg}$.

Si la altitud es superior a 1000 m, el factor de corrección se calculará con la fórmula: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por presión barométrica/760. Cuando no se dispone de la PaO_2 , una $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ sugiere SIRA (incluso en pacientes no ventilados).¹⁴

Neumonía asociada a la ventilación mecánica

La neumonía asociada al ventilador (NAV) se define como la infección del parénquima pulmonar en pacientes expuestos a ventilación mecánica invasiva durante al menos 48 horas y forma parte de la neumonía adquirida en la UCI. NAV sigue siendo una de las infecciones más comunes en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva. Se informa que la NAV afecta al 5-40 % de los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva durante más de 2 días, con grandes variaciones según el país, el tipo de UCI y los criterios utilizados para identificar la NAV. Las tasas de incidencia varían mucho según la población estudiada. El aumento de la incidencia observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) podría explicarse por la duración

prolongada de la ventilación mecánica invasiva (debilidad muscular), la alta incidencia de microaspiración y colonización bacteriana (depuración mucociliar defectuosa) y la alteración de los mecanismos de defensa locales y generales del huésped. El síndrome de dificultad respiratoria aguda también se asocia con un alto riesgo de NAV. La edad no parece estar particularmente asociada con el riesgo de neumonía en pacientes ventilados. Por el contrario, el género masculino generalmente se reconoce como un factor de riesgo independiente para NAV. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para NAV es probablemente las condiciones médicas subyacentes de los pacientes con ventilación mecánica, incluidas sus comorbilidades y la gravedad de la enfermedad¹⁴.

Infecciones adquiridas en el hospital en pacientes críticos con COVID-19

La incidencia de infecciones pulmonares secundarias no está bien descrita en pacientes hospitalizados con COVID-19. Comprender la incidencia de infecciones pulmonares secundarias y los microorganismos bacterianos y fúngicos asociados identificados puede mejorar los resultados de los pacientes. Pocos estudios pequeños describieron infecciones adquiridas en el hospital que ocurren en pacientes con COVID-19. Giacomo Grasselli, MD et al. mencionan qué características en pacientes críticos con COVID-19 están asociadas con infecciones adquiridas en el hospital y cómo se asocian con los resultados en estos pacientes. Un análisis retrospectivo multicéntrico de datos recopilados prospectivamente, incluidos pacientes adultos con COVID-19 grave admitidos en ocho hospitales centrales italianos desde el 20 de febrero de 2020 hasta el 20 de mayo de 2020. Concluyeron que los pacientes en estado crítico con COVID-19 tienen un alto riesgo de enfermedad adquirida en el hospital infecciones, especialmente NAV e infecciones del torrente sanguíneo, frecuentemente causadas por bacterias MDR. Los pacientes con enfermedad adquirida en el hospital de tipo choque séptico mostraron casi el doble de mortalidad, así como los pacientes sobre infectados experimentaron ventilación mecánica invasiva y hospitalización prolongadas. Las infecciones más comunes fueron NAV resultantes de Enterobacterias, así como *Staphylococcus aureus* (género *Staphylococcus*, familia *Staphylococcaceae*, orden *Bacillales*) fue el organismo grampositivo más frecuente. Las infecciones del torrente sanguíneo representaron una cuarta parte de todas las infecciones hospitalarias y fueron causadas casi por igual por bacterias grampositivas y gramnegativas. Otro hallazgo clave es que las bacterias MDR

causaron alrededor de un tercio de los episodios infecciosos, a pesar de que los pacientes fueron tratados en unidades de cuidados intensivos donde la prevalencia a SARM fue reportada previamente baja, sin embargo este organismo representó más del 50% de todas las infecciones por *S. Aureus*¹⁵.

Los síntomas asociados con la infección por COVID-19 son relativamente inespecíficos. La fiebre y los síntomas del tracto respiratorio inferior, como tos o dificultad para respirar, son comunes en los pacientes que requieren atención hospitalaria y los cambios radiológicos compatibles con neumonía son evidentes hasta en el 97% de estos pacientes. La respuesta inmune a la infección por SARS-COV2 incluye un aumento de IL-6 y proteína C reactiva, con niveles más altos asociados con una enfermedad más grave. La falta de un agente antiviral eficaz contra el SARS-COV2, combinada con los desafíos para diferenciar la coinfección bacteriana secundaria de la infección grave por COVID-19, ha fomentado el uso generalizado de antibióticos empíricos en el manejo inmediato de pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.

La utilidad de biomarcadores específicos como la procalcitonina para guiar la terapia con antibióticos en la infección grave del tracto respiratorio, y específicamente en la infección por COVID-19, aún es incierta. Vadsala Baskaran et al en un estudio multicéntrico observacional retrospectivo de coinfección en adultos con COVID-19 confirmado que requirieron ingreso en UCI, dentro de sus hallazgos principales de coinfección bacteriana o colonización dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario por infección por COVID-19 en adultos fueron poco comunes. Los patógenos más comunes identificados en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario fueron *S. aureus* y *Streptococcus Pneumoniae* (género *Streptococcus*, familia *Streptococcaceae*, orden *Lactobacillales*). La proporción de patógenos detectados aumentó con la duración de la estancia en la UCI y consistió principalmente en bacterias Gram negativas, en particular *Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia Coli* estos patógenos se asocian comúnmente con la neumonía nosocomial y asociada al ventilador, además se han informado como copatógenos comunes en las infecciones por COVID-19. Pese a las limitaciones del estudio, sus datos indicaron que al principio de la hospitalización, la coinfección bacteriana en COVID-19 es muy poco común y respaldan las recomendaciones de que los antibióticos empíricos no deben iniciarse de forma rutinaria en atención primaria o en

el momento del ingreso hospitalario sin sospecha clínica de infección bacteriana. Reducir la exposición temprana innecesaria a los antibióticos en pacientes con COVID-19 podría reducir su riesgo de infecciones tardías y bacterias Gram-negativas potencialmente resistentes a los antibióticos¹⁶.

En otro estudio, Alexandre Elabbadi et al, encontraron una alta prevalencia de coinfección bacteriana temprana durante la neumonía grave por COVID-19, con una alta proporción de *S. aureus*. Sus hallazgos son consistentes, ya que se centraron en la coinfección bacteriana temprana asociada con la neumonía por SARS-COV2 y destacaron que *S. aureus* fue uno de los principales microorganismos identificados, utilizando solo pruebas de diagnóstico molecular o en asociación con pruebas convencionales, además de *Streptococcus Pneumoniae*, *Enterococcus sp*, *E. Coli*, *Klebsiella spp*, entre otros. Curiosamente, el nivel de procalcitonina no difirió entre los pacientes con y sin coinfección bacteriana asociada, elevando la cuestión de la utilidad de este biomarcador para ayudar a identificar la coinfección bacteriana temprana durante la neumonía por COVID-19¹⁷.

La incidencia de infecciones pulmonares secundarias no está bien descrita en pacientes hospitalizados con COVID-19. Comprender la incidencia de infecciones pulmonares secundarias y los microorganismos bacterianos y fúngicos asociados identificados puede mejorar los resultados de los pacientes.

Woon H. Chong et al realizaron una búsqueda bibliográfica y seleccionaron artículos con diagnósticos confirmados de infecciones pulmonares bacterianas y fúngicas secundarias que ocurren 48 horas después del ingreso, utilizando cultivos de vías respiratorias en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. Descubrieron que la incidencia de infecciones pulmonares secundarias es baja, del 16 % para las infecciones bacterianas, y menor para las infecciones fúngicas, del 6,3 % de los pacientes. Las infecciones pulmonares secundarias se observan predominantemente en pacientes con COVID-19 hospitalizados en estado crítico. Los microorganismos bacterianos más comunes identificados en los cultivos del tracto respiratorio son *Pseudomonas Aeruginosa*, especies de *Klebsiella*, *S. aureus*, *E. coli* y *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus Fumigatus* es el microorganismo más común identificado como causante de infecciones pulmonares fúngicas secundarias. Otras infecciones oportunistas raras notificadas, como *Pneumocystis Jirovecci*, se limitan principalmente a pequeñas series de casos e informes

de casos. El tiempo total para diagnosticar infecciones pulmonares bacterianas y fúngicas secundarias es de 10 días desde la hospitalización inicial y 9 días después de la admisión en la UCI^{18,19,20}.

Uso apropiado de antibióticos vs uso inadecuado de antibióticos según los criterios de las Guías Clínicas Nacionales (NCG). En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de influenza por AH1N1 realizado por Víctor Huízar et al compararon el uso apropiado de antibióticos vs uso inadecuado de antibióticos según los criterios de las Guías Clínicas Nacionales. El uso inadecuado de antibióticos se definió con los siguientes criterios: I) prescripción injustificada: Inexistencia de criterios de coinfección bacteriana; II) duración inadecuada del tratamiento: < 2 días de tratamiento antibiótico; III) Falta de prescripción de antibióticos cuando un paciente tenía al menos dos criterios para coinfección bacteriana. En dicho estudio se concluyó que la prescripción inadecuada de antibióticos fue un factor de riesgo que aumento la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave, por lo que es importante tomar en cuenta que la prescripción injustificada de antibióticos es un problema persistente en la práctica clínica en todos los niveles de atención²¹.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderada a grave que requieren de apoyo de la ventilación mecánica tienen un mayor riesgo de presentar infecciones intrahospitalarias, en estos casos, neumonía asociada a la ventilación mecánica; en los estudios clínicos previamente citados mencionan una incidencia tanto alta como baja a dicha patología en diferentes sistemas de salud, desconociendo los principales factores de riesgo para la misma. Las infecciones nosocomiales constituyen una causa de mortalidad importante dentro de los hospitales, por lo que una de las metas internacionales de atención a los pacientes consiste en disminuir su incidencia, así como su diagnóstico y tratamiento oportunos, evitando la generación de gérmenes resistentes a múltiples antibióticos. Uno de los principales objetivos en los servicios de salud de nuestro país es el evitar las infecciones nosocomiales, llevando consigo, el desarrollar estrategias de prevención entre el personal de la salud con el fin de disminuir su incidencia, conocidas como medidas de protección estándar²².

Por otro lado, el uso indiscriminado e inapropiado de antibióticos es otra problemática en los diferentes sistemas de salud alrededor del mundo y nuestro país no escapa de esta problemática.

Por lo que en el presente estudio, al establecer los principales factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica por gérmenes multidrogorresistentes permitirá al clínico la toma de decisiones al momento de decidir la instauración de tratamiento. Por otro lado, el conocer la magnitud del uso inapropiado de antibióticos y su relación con los desenlaces de la enfermedad, permitiría además de desanimar al clínico sobre la instauración de antibióticos de amplio espectro, la creación de una política para limitar la utilización de este tipo de medicamentos en los servicios de salud en esta y futuras pandemias por SARS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de neumonía asociada a la VMI fue variable en diferentes sistemas de salud; se describe que el nivel de gravedad fue secundario a COVID-19, sin embargo no está claro por qué los pacientes hospitalizados con ventilación mecánica por dicha enfermedad tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía asociada a la ventilación, se observó que durante la reconversión hospitalaria en la pandemia por COVID-19, la incidencia de neumonía asociada a la VMI en la UCIR del Centro Médico Nacional La Raza fue alta, llegando incluso a constituir una causa importante de mortalidad dentro de este grupo de pacientes.

Al realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura en diferentes motores de búsqueda, no se encontraron cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo gérmenes multidrogorresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica. Por lo que este estudio plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles fueron los factores de riesgo para para el desarrollo gérmenes multidrogorresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en la UCIR, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”?

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar los factores de riesgo para el desarrollo gérmenes multidrogorresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en la UCIR, **UMAE** Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Abril 2020- mayo 2021.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de neumonía asociada a la ventilación en pacientes con COVID-19.
- Determinar cuáles fueron los gérmenes en pacientes con neumonía asociada la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19, con sepsis grave o choque séptico.
- Determinar cuáles fueron los gérmenes multidrogorresistentes en pacientes con neumonía asociada la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19, con sepsis grave o choque séptico.
- Determinar los factores de riesgo principales para el desarrollo de gérmenes multidrogorresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID 19, sometidos a ventilación mecánica.
- Identificar la frecuencia de antibioticoterapia inapropiada en los expedientes evaluados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico y comparativo que se realizó posterior a la aprobación del Comité Local de Investigación.

El estudio se realizó en la UCIR de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Se realizó una revisión sistemática de expedientes a partir de una base de datos de los pacientes que fueron ingresados a dicho servicio en el periodo comprendido entre abril de 2020 a junio de 2021.

○ Grupo y lugar de estudio

- UCIR de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social en Azcapotzalco, Ciudad de México.
- Expedientes clínicos en físico y formato electrónico de pacientes que tengan diagnóstico de COVID-19 con SIRA.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

○ Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 moderada a severa de la UCIR de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social en Azcapotzalco, Ciudad de México.
- Pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación y a quienes se les haya realizado cultivo de aspirado traqueal.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con cualquier tipo de comorbilidad.

○ Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con apoyo de oxígeno con sistema de bajo flujo.

○ Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes incompletos.

VARIABLES

Variable dependiente	Neumonía asociada a la ventilación mecánica.
Variable independiente	Edad, sexo, fiebre, días de estancia hospitalaria, sepsis o choque séptico, antibioticoterapia inapropiada, lesión renal aguda, comorbilidades, cultivo de aspirado traqueal, conteo de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas; cifra de glucosa, creatinina, LDH, CPK, procalcitonina, lactato, AST, ALT.

Neumonía asociada a la ventilación mecánica.	
Definición conceptual	Infección del parénquima pulmonar en pacientes expuestos a ventilación mecánica invasiva durante al menos 48 horas y forma parte de la neumonía adquirida en la UCI.
Definición operacional	Infección del parénquima pulmonar evidenciada por estudios de imagen, exámenes de laboratorio y examen clínico del paciente bajo ventilación mecánica invasiva no menos de 48 horas con cultivo de aspirado traqueal con >100,000 unidades formadoras de colonias por mililitro en el servicio de la UCIR del Hospital General CMN La Raza.
Tipo de variable	Dependiente.
Escala de medición	Cualitativa nominal.
Unidades de medición	Positivo/negativo.

Edad	
Definición conceptual	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales, espacio de años que han ocurrido de un tiempo a otro.
Definición operacional	Años cumplidos del paciente que se ingresó al servicio de la UCIR del Hospital General CMN La Raza.
Tipo de variable	Universal.
Escala de medición	Cuantitativa continua.
Unidades de medición	Número de años cumplidos.

Sexo	
Definición conceptual	El termino sexo, se refiere al conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos. La identidad de género, define el grado en que cada persona se identifica como masculino o femenino o alguna combinación de ambos en consideración a su sexo.
Definición operacional	Genero registrado en la base de datos tomada del servicio de la UCIR del Hospital General CMN La Raza.
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa.
Unidades de medición	Masculino/ femenino.

Factores de riesgo principales para el desarrollo de gérmenes multidrogoresistentes	
Definición conceptual	Características identificadas que aumentan la probabilidad de desarrollar infecciones por gérmenes multidrogoresistentes relacionadas al huésped.
Definición operacional	Aquellas características que aumentan la probabilidad de desarrollar infecciones por gérmenes multidrogoresistentes, tales como días de estancia intrahospitalaria prolongada, la presencia de fiebre, asociado a comorbilidades tales como la obesidad, insuficiencia cardiaca, diabetes y niveles fuera de los límites normales de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, cifra de glucosa, creatinina, LDH, CPK, procalcitonina, lactato, AST, ALT y un Score para Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA) ≥ 3 .
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa nominal.
Unidades de Medición	Si/no.

Sepsis	
Definición conceptual	Disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea,

	SO2 baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.
Definición operacional	Disfunción orgánica causada por una desregulación de la respuesta del huésped frente a una infección detectada y documentada en el servicio de la UCIR del Hospital General CMN La Raza.
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa.
Unidades de medición	Sí/no.

Choque séptico	
Definición conceptual	Lactato sérico >2 mmol/l e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media \geq 65 mmHg.
Definición operacional	Hipotensión persistente a pesar de terapia hídrica por lo que se requirió de medicamentos vasopresores para mantener una presión arterial media \geq 65 mmHg en el servicio de la UCIR del Hospital General CMN La Raza.
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa.
Unidades de medición	Sí/no.

Gérmeses multidrogosresistentes	
Definición conceptual	Es un microorganismo resistente a diversos antibióticos. Pueden aparecer como consecuencia del tratamiento antibiótico de una infección, o bien a partir de mutaciones espontáneas de los gérmenes.
Definición operacional	Es un microorganismo resistente a diversos antibióticos. Pueden aparecer como consecuencia del tratamiento antibiótico de una infección, o bien a partir de mutaciones espontáneas de los gérmenes.
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa.
Unidades de medición	Sí/no.

Antibioticoterapia inapropiada	
Definición conceptual	Se define con los siguientes criterios: I) prescripción injustificada: Inexistencia de criterios de coinfección bacteriana; II) duración inadecuada del tratamiento: < 2 días de tratamiento antibiótico; III) Falta de prescripción de antibióticos cuando un paciente tenía al menos dos criterios para coinfección bacteriana.
Definición operacional	Se define con los siguientes criterios: I) prescripción injustificada: Inexistencia de criterios de coinfección bacteriana; II) duración inadecuada del tratamiento: < 2 días de tratamiento antibiótico; III) Falta de

	prescripción de antibióticos cuando un paciente tenía al menos dos criterios para coinfección bacteriana.
Tipo de variable	Independiente.
Escala de medición	Cualitativa.
Unidades de medición	Sí/no.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una revisión sistemática de expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 moderada a severa de la UCIR de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre abril de 2020 a junio de 2021.

Se creó la base de datos en el programa Microsoft Excel donde se registraron las variables previamente establecidas.

Se operacionalizaron las variables en el programa SPSS Statistics, de tal modo que para las variables numéricas se obtuvieron media y desviación estándar mientras que las categóricas se expresaron en porcentajes. La información obtenida se ilustró en gráficas de barras y de pastel.

Para conocer la relación entre los factores de riesgo y el desarrollo de gérmenes MDR se realizó un modelo de regresión logística y se expresaron los OR respectivos e IC 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional, transversal descriptivo; con información que se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos que cumplan con los criterios de selección, lo cual de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, Capítulo I, Artículo 17 no implica riesgo para el paciente (Categoría I) y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, cumple con los principios éticos vigentes, con la protección de datos personales, además de la declaración de conflictos de interés. Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo con la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong y con última actualización 2013 FORTALEZA, BRASIL (basados primordialmente en la beneficencia (que permitirá que exista un aporte en futuros pacientes gracias a la investigación, sin la necesidad de que sufran riesgos la población que fue estudiada).

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes, y se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nuremberg, el informe de Belmont, el procedimiento para la evaluación, registro, seguimiento, enmienda y cancelación de protocolos de investigación presentados ante el comité local de ética en investigación 3502 actualizado el 13 de octubre de 2020 y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tuvo participación en ningún procedimiento, la investigación en sí misma no represento un riesgo para el paciente, el investigador se limitó a la recolección de la información generada y capturada en el expediente electrónico del paciente, la investigación por sí misma no represento ningún riesgo, teniendo como beneficio la detección de los factores de riesgo para el desarrollo de gérmenes multidrogosresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a covid-19 sometidos a ventilación mecánica.

El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de esta, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Por lo que la información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada y encriptada en un equipo del servicio dentro de las instalaciones del hospital, en donde en ningún momento se manipuló por terceras personas, completamente bajo la supervisión de los investigadores asociados, accediendo a estos por medio de una contraseña, evitando reconocer los nombres de los pacientes, utilizado estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Por lo anterior se aprueba para su elaboración por parte del Comité de Ética en Investigación y se autoriza no incluir carta de consentimiento informado por escrito. Los pacientes de este estudio no obtuvieron ningún beneficio. Los investigadores no contaron con ningún conflicto de interés para realización de este proyecto.

RESULTADOS

Se analizaron 72 expedientes (n=72) que cumplieron los criterios de inclusión.

La frecuencia de diagnóstico de neumonía grave por gérmenes multidrogosresistentes en el periodo que se realizó este estudio (abril 2020- mayo 2021) fue de 25%.

El comportamiento de las variables demográficas se reporta en la tabla 1.

El sexo masculino predominó en la población que participó en el estudio siendo el 72.2% de los pacientes.

Se analizaron las comorbilidades de los pacientes siendo la de mayor prevalencia, de forma aislada, la hipertensión arterial sistémica con el 40.2% y el 37.5% con más de una comorbilidad asociada.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con COVID19*.

Características	n=72(%).
Sexo	
Femenino	20 (27.8%)
Masculino	52 (72.2%)
Comorbilidades	
HAS +	29 (40.2%)
Diabetes	11 (15.3%)
Sobrepeso y obesidad	5 (6.9%)
Insuficiencia cardiaca	5 (6.9%)
Sin comorbilidades	20 (27.8%)
Otros	2(2.8%)
> 1 comorbilidad	27 (37.5%)

Fuente: Resultados del estudio

** Enfermedad por Coronavirus-19. + Hipertensión arterial sistémica.*

En las figuras (1 y 2) se representa la distribución de los pacientes, así como las comorbilidades principales.

Figura 1. Distribución de sexo de pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

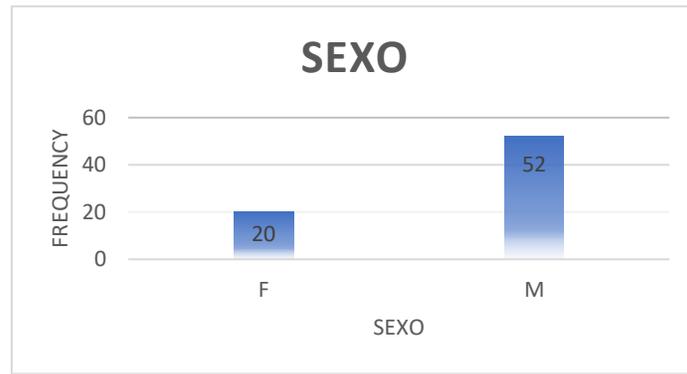
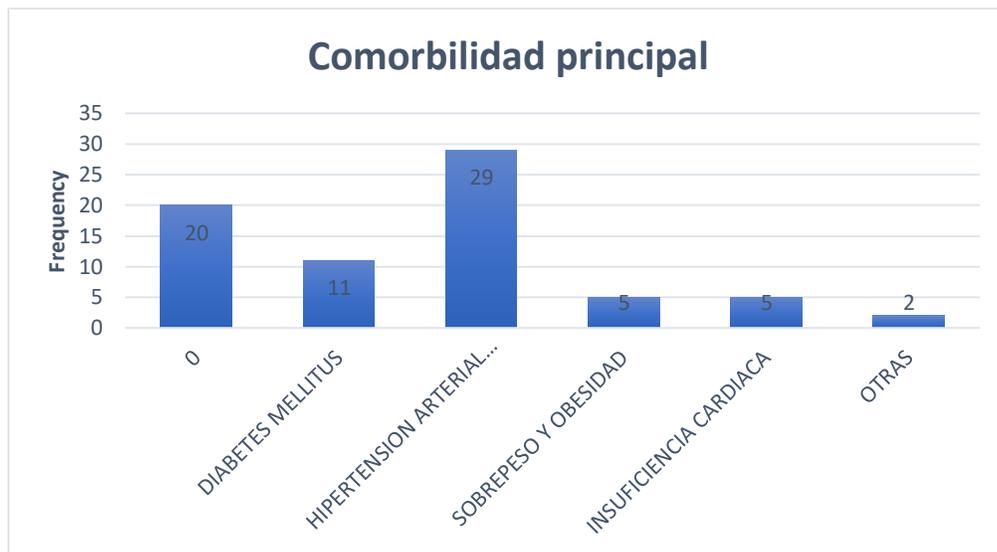


Figura 2. Distribución de las principales comorbilidades de pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



Hallazgos clínicos

Se documentó la presencia de fiebre, como síntoma de sospecha, previo al ingreso en un 76.3% y en un 89.9% durante su estancia intrahospitalaria, así como la presencia de lesión renal aguda asociada en un 55.6%, teniendo esta una mayor prevalencia en los pacientes con comorbilidades ya descritas en un 44.4%. Se observó el uso de antibioticoterapia inapropiada en un 59.7%.

Se documento neumonía asociada a la ventilación mecánica en un 87.5%, acompañada de sepsis en un 86.1% y una mortalidad asociada del 56.9%.

Se realizó cultivo de aspirado traqueal (54.1%), con aislamiento de gérmenes multidrogoresistentes en un 46% y en el 41% de los pacientes se aisló más de un germen.

De los microorganismos reportados de los cultivos de aspirado traqueal, el germen con mayor prevalencia fue la *Pseudomonas aeruginosa* (66.6%).

Tabla 2. Aspectos clínicos de los pacientes con COVID19+.

Variable	n=72(%).
Fiebre	
Fiebre previo a su ingreso	53 (76.3%)
Fiebre durante su EIH ^o	59 (89.9%)
LRA *	
Con LRA	40 (55.6%)
LRA con comorbilidades	32 (44.4%)
Características infecciosas	
Antibioticoterapia previa inapropiada	43 (59.7%)
Neumonía asociada a la VM ♦	63 (87.5)
Sepsis	62 (86.1%)
Choque séptico	45 (62.5%)
Cultivo de aspirado traqueal	39 (54.1%)
Con desarrollo >1 germen	36 (92.3%)
MDR •	16 (41%)
18 (46.1%)	
Microorganismos aislados	
Microbiota normal	10 (25.6%)
Pseudomonas aeruginosa	26 (66.6%)
Acinetobacter baumannii	24 (61.5%)
Staphylococcus aureus	11 (28.2%)
Stenotrophomonas maltophilia	11 (28.2%)
Escherichia coli	8 (20.5%)
Klebsiella pneumoniae	8 (20.5%)
Otros	6 (15.3%)
Mortalidad	41 (56.9%)

Fuente: Resultados del estudio

+ Enfermedad por Coronavirus 2019. * Lesión renal aguda ♦ Ventilación mecánica • Multidrogoresistente. °Estancia intrahospitalaria.

En las figuras (3, 4, 5 y 6) se representa la distribución de los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica y aislamiento de microorganismos en cultivos de aspirado traqueal. Se representa también los principales gérmenes aislados, así como mortalidad asociada.

Figura 3. Distribución de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

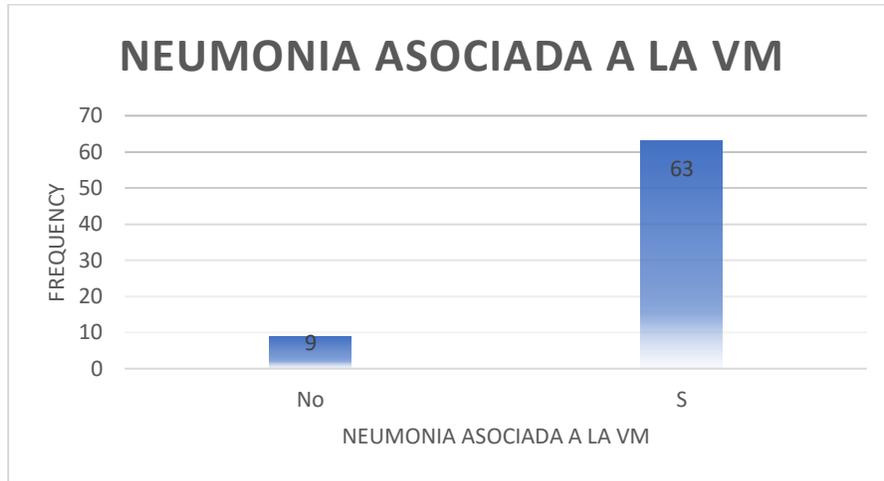


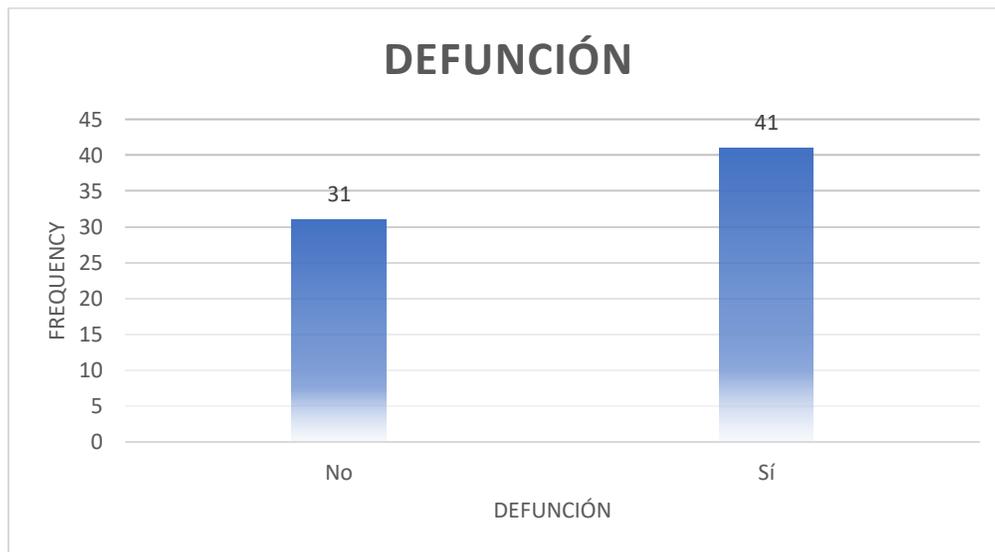
Figura 4. Distribución de cultivos de aspirado traqueal realizados en los pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



Figura 5. Distribución de los principales gérmenes aislados de pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



Figura 6. Distribución de las principales comorbilidades de pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



Los exámenes paraclínicos realizados a la población de estudio que toman mayor relevancia se describen de la siguiente manera: en el 80.6% se evidenció leucocitosis, linfopenia en 54%, DHL elevada en un 80.6% y procalcitonina elevada en un 65.3%, y se representan en las figuras (7, 8 y 9).

Tabla 3. Exámenes de laboratorio

Analito de laboratorio	n= 72(%).
Leucocitos	
> 11,000 mm ³	58 (80.6%)
< 4,000 mm ³	1 (1.4%)
Linfocitos	
> 4,000 mm ³	2 (2.8%)
< 1,500 mm ³	39 (54%)
Glucosa central	
> 180 mg/dl	19 (26.4%)
140-180 mg/dl	9 (12.5%)
< 140 mg/dl	44 (61.1%)
DHL +	
>225 U/L	58 (80.6%)
CPK Δ	
>120 mcg/L	30 (41.6%)
<120 mcg/L	21 (29.1%)
Sin muestra	21 (29.1%)
Procalcitonina	
>0.2 ng/ml	47 (65.3%)
<0.2 ng/ml	18 (25%)
Sin muestra	3 (9.7%)
Lactato	
>2 mmol/L	11 (15.3%)
<2 mmol/L	48 (66.7%)
Sin muestra	13 (18.1%)
AST ●	
> 40 UI/L	40 (55.6%)
< 40 UI/L	32 (44.4%)
ALT °	
< 40 UI/L	42 (58.3%)
> 40 UI/L	30 (41.6%)

Fuente:

Deshidrogenasa láctica +. *Creatina-fosfocinasa* Δ. *Aminotransferasa* ●. *Alanina transaminasa* °.

Figura 7. Distribución de los niveles de leucocitos en los pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

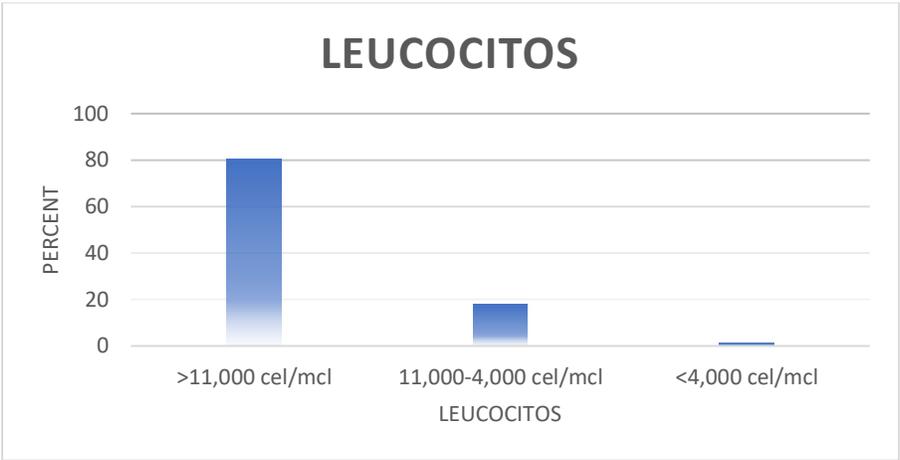


Figura 8. Distribución de los niveles de linfocitos en los pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

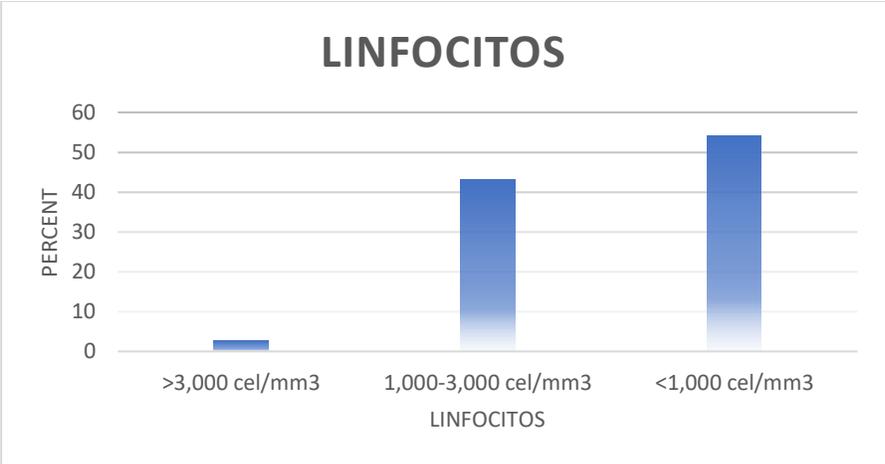
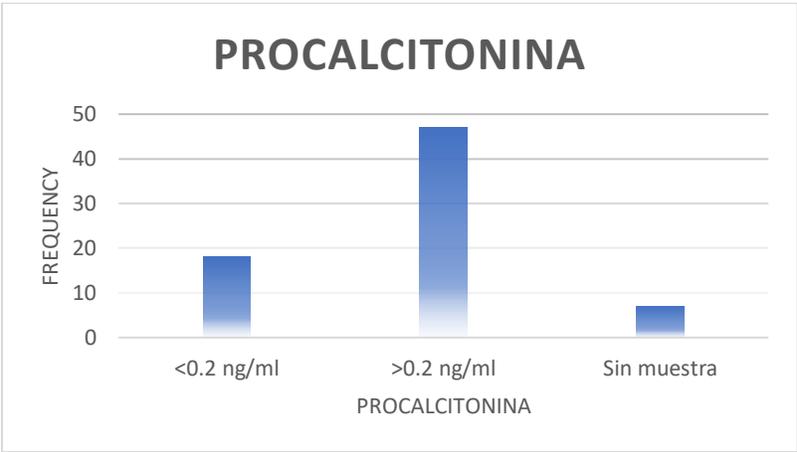


Figura 9. Distribución de los niveles de procalcitonina en los pacientes de la UCIR en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



Modelo de regresión para MDR

Factor	OR	P	IC (95%)
Linfopenia	0.246	0.278	0.058-1.046
Procalcitonina	8.43	0.058	0.545-130.39
Comorbilidades	0.662	0.127	0.120-3.64
Antibioticoterapia inapropiada	1.148	0.869	0.221-5.96

Modelo de regresión para mortalidad

Factor	OR	P	IC (95%)
Linfopenia	6.57	0.003	1.91-22.54
Procalcitonina	4.50	0.013	1.37-14.79
Comorbilidades	0.64	0.513	0.171-2.42
Antibioticoterapia inapropiada	1.27	0.671	0.415-3.91

Mediante regresión logística, se encontró una asociación entre la neumonía asociada a VMI por gérmenes MDR y el nivel de procalcitonina con OR de 8.43 ($p=0.05$ IC 95% 0.545-130.39) así como con el empleo de antibioticoterapia inapropiada con OR de 1.148 ($p=0.86$ IC 95% 0.221-5.96). La linfopenia y comorbilidades no tuvieron asociación.

De la misma manera se encontró una asociación entre la mortalidad con linfopenia (OR: 6.57; $p=0.003$ IC 95% 1.91-22.54) y antibioterapia inapropiada (OR: 1.27; $p=0.67$ IC 95% 0.415-3.91).

DISCUSIÓN

Los hallazgos encontrados en el presente estudio muestran factores de riesgo para el desarrollo gérmenes multidrogosresistentes en pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 sometidos a ventilación mecánica.

En comparación con otros estudios su objetivo fue conocer la incidencia de neumonía asociada a la VMI, así como los microorganismos bacterianos y fúngicos asociados. Destaca que han sido pocos los estudios de infecciones asociadas a los cuidados de la salud y COVID-19, sin embargo, algunos de ellos, mostraron casi el doble de mortalidad y hospitalizaciones prolongadas, con infecciones asociadas a microorganismos como *Enterobacterias*, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella Pneumoniae* y los microorganismos bacterianos más comunes identificados por cultivos del tracto respiratorio fueron *Pseudomonas Aeruginosa*, especies de *Klebsiella*, *S. Aureus*, *E. Coli* y *Stenotrophomas Maltophilia*. En nuestro estudio se encontró que el microorganismo multidrogosresistente más frecuente fue la *Pseudomonas Aeruginosa* seguido de *Acinetobacter Baumannii* y que el desarrollo de neumonía asociada. Ala VMI tuvo una asociación con los niveles de procalcitonina y la antibioticoterapia inapropiada, aunque esta última no tuvo significancia estadística, explicada por el tamaño de la muestra. La procalcitonina elevada se asoció con coinfección en la mayoría de los otros estudios.

En otros estudios los hallazgos de laboratorio más importantes fue la presencia de linfopenia, la cual se debió a necrosis o apoptosis de los linfocitos, reflejando la gravedad de la COVID-19; proteína C reactiva elevada y velocidad de sedimentación globular elevadas.

Se analizaron factores de riesgo asociados a mortalidad, en este sentido se encontró que los niveles elevados de procalcitonina y la linfopenia tuvieron mayor fuerza de asociación y aunque hubo asociación con uso inapropiado de antibióticos, esta no fue significativa. El número de comorbilidades no mostró asociación.

En su estudio, Alexandre Elabbadi et al. no encontraron diferencia en las comorbilidades o características clínicas y de laboratorio al ingreso entre los pacientes con o sin coinfección bacteriana temprana, excepto una tendencia hacia una linfopenia más pronunciada; encontraron una alta prevalencia de coinfección bacteriana temprana durante la neumonía grave por COVID-19, con una alta proporción de *S. Aureus*. El nivel

de procalcitonina no difirió entre los pacientes con y sin coinfección bacteriana asociada, cuestionando uso de este biomarcador para ayudar a identificar la coinfección bacteriana temprana durante la neumonía por COVID-19.

Las fortalezas de este estudio radican en que no existe en la literatura estudios que hagan referencia a los factores de riesgo asociados a al desarrollo de neumonía asociada a la VMI en pacientes con COVID-19 grave así como con la mortalidad, lo que podría verse de manera similar a otros hospitales de tercer nivel de atención, con este tipo de infraestructura, que atendieron pacientes en estado crítico durante la pandemia, sin embargo es difícil esperar estos resultados en hospitales con recursos diferentes como segundo nivel de atención, en los que no se cuenta con la misma disponibilidad de recursos. Debilidades importantes que observamos en nuestro estudio fueron, el tamaño de la muestra pequeño y la gran proporción de pacientes a quien no se realizó cultivo, por lo que la fuerza de asociación de las variables estudiadas es débil.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio apoyan el planteamiento de políticas para que el personal médico en los servicios de salud presten atención a los factores de riesgo y sobre todo a los marcadores de infección como la procalcitonina y la Proteína C reactiva, destaca la importancia de la toma de cultivos en el momento de tomar decisiones con respecto a la terapia antimicrobiana con la finalidad de mejorar el estado de salud de estos pacientes al evitar complicaciones, así como el empleo no discriminado de antibióticos de amplio espectro, con el fin de prevenir la aparición de gérmenes MDR.

La Organización Mundial de la Salud puso en marcha adoptar una herramienta (AWaRe) que permitirá reducir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, así como los eventos adversos y los costos, con el objetivo de frenar el aumento de la resistencia y hacer un uso más seguro y eficaz de los antibióticos.

De la misma manera es necesario establecer programas de regulación en el empleo de antimicrobianos en el área hospitalaria para minimizar el uso de antibióticos empíricos innecesarios y evitar el empleo de los antibióticos cuando sea posible. Debido a que no existe una definición clara y consistente de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, y que están en constante cambio además,, se espera poder ampliar los horizontes de nuestro estudio y que con ello se lleve a una futura investigación que esté centrada en la implementación de estrategias para el uso racional de antibióticos y por la realización de análisis cualitativos sobre los motivos de prescripción no justificada de antibióticos en enfermedades virales por el personal de salud.

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE GÉRMENES MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES CON NEUMONÍA GRAVE ASOCIADA A COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UCIR, UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” , es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

1. Neumonía asociada a la ventilación mecánica.
2. Edad.
3. Sexo.
4. Factores de riesgo principales para el desarrollo de gérmenes multidrogorresistentes.
5. Sepsis.
6. Choque séptico.
7. Gérmenes multidrogorresistentes.
8. Antibioticoterapia inapropiada.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE GÉRMENES MULTIDROGORRESISTENTES EN PACIENTES CON NEUMONÍA GRAVE ASOCIADA A COVID-19 SOMETIDOS A VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UCIR, UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” propuesto cuyo propósito es producto comprometido de tesis para obtener el grado de especialista en Neumología. Estando en conocimiento de que en caso

de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables. Atentamente **Carlos Márquez García.**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'cmg', is written over a horizontal line.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales

FOLIO	SEXO	EDAD	DÍAS DE EIH
-------	------	------	-------------

Neumonía asociada a la ventilación mecánica

SÍ

NO

Factores de riesgo principales para el desarrollo de gérmenes multidrogorresistentes

	SI	NO
FIEBRE PREVIO A SU INGRESO		
FIEBRE DURANTE SU EIH		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA		
INSUFICIENCIA CARDÍACA		
LESIÓN RENAL AGUDA		
LEUCOCITOS (K/ μ L)		
NEUTRÓFILOS (K/ μ L)		
LINFOCITOS (K/ μ L)		
GLUCOSA (MG/DL)		
DHL (U/L)		
CPK ★(U/L)		
PROCALCITONINA (MCG/ML)		
LACTATO (MMOL/L)		
AST ▲ (U/L)		
ALT ▲(U/L)		
SOFA \geq 3 PUNTOS		

SI

NO

SEPSIS

CHOQUE SÉPTICO

Germen multidrogorresistente

SÍ

NO

Antibioticoterapia inapropiada

SÍ

NO

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

² Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.

³ Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.

⁴ Monroy-Gómez J, Torres-Fernández O. Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS -CoV-2? *Biomedica*. 2020 Oct 30;40(Supl. 2):173-179. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.5682.

⁵ V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.

⁶ Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661197; PMCID: PMC7489918.

⁷ Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(5):601-621.

⁸ Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(5):601-621.

⁹ Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron*. 2021 Feb 15;174:112830. doi: 10.1016/j.bios.2020.112830. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33339696; PMCID: PMC7694563.

¹⁰ Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond)*. 2021 May;27(2):682-687. doi: 10.1016/j.radi.2020.09.010. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33008761; PMCID: PMC7505601.

¹¹ *American Journal of Roentgenology*. 2020;214: 1280-1286. 10.2214/AJR.20.22954

¹² Monroy-Gómez J, Torres-Fernández O. Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS -CoV-2? *Biomedica*. 2020 Oct 30;40(Supl. 2):173-179. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.5682.

¹³ Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, Romitti F, Quintel M, Meissner K, Marini JJ, Chiumello D, Camporota L. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Oct 20;30(162):210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021.

¹⁴ Organización Mundial de la Salud. (2020). Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, 27 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud.

¹⁵ Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.

¹⁶ Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, Huq T, Eggleston C, Ellis J, Thakker C, Charles B, Boyd S, Williams T, Phillips C, Redmore E, Platt S, Hamilton E, Barr A, Venyo L, Wilson P, Bewick T, Daniel P, Dark P, Jeans AR, McCanny J, Edgeworth JD, Llewelyn MJ, Schmid ML, McKeever TM, Beed M, Lim WS. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021 Apr;70(4):001350.

¹⁷ Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*. 2021 Jun;49(3):559-562.

¹⁸ Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021 Aug;49(4):591-605.

¹⁹ Papazian, L., Klompas, M. & Luyt, CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 46, 888–906 (2020).

²⁰ Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, Bellani G, Biagioni E, Bonfanti P, Bottino N, Coloretti I, Cutuli SL, De Pascale G, Ferlicca D, Fior G, Forastieri A, Franzetti M, Greco M, Guzzardella A, Linguadoca S, Meschiari M, Messina A, Monti G, Morelli P, Muscatello A, Redaelli S, Stefanini F, Tonetti T, Antonelli M, Cecconi M, Foti G, Fumagalli R, Girardis M, Ranieri M, Viale P, Raviglione M, Pesenti A, Gori A, Bandera A. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021 Aug;160(2):454-465.

²¹ Huízar-Hernández V, Arredondo A, Caballero M, Castro-Ríos A, Flores-Hernández S, Pérez-Padilla R, Reyes-Morales H. Decision-making Process by Users and Providers of Health Care Services During the AH1N1 Epidemic Influenza in Mexico: Lessons Learned and Challenges Ahead. *Arch Med Res*. 2017 Apr;48(3):276-283.

²² www.PAHO.org. Consultada el 01/07/2022.