



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA



**“ETIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS, SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE LA NEUMONÍA BACTERIANA AGREGADA Y OTROS
FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “LA RAZA” DEL IMSS EN 2020”**

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

PRESENTA:

DR. JOEL ALEJANDRO HERNÁNDEZ HERRERA

ASESORES:

DR. ULISES ÁNGELES GARAY

DR. JORGE PROCOPIO VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MEXICO A 28 FEBRERO 2021



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.

Autorización de la Tesis

Vo. Bo.

Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt
Profesora Titular del Curso de Especialización en Epidemiología
Coordinación de vigilancia Epidemiológica.

Vo. Bo.

Dr. Ulises Angeles Garay
Asesor Metodológico
Titular de la Jefatura de la División de Epidemiología
De la UMAE Especialidades Centro Médico "La Raza".

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr. Joel Alejandro Hernández Herrera

Médico Residente de Tercer año del curso de especialización en Epidemiología

Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

Teléfono: 8127593979

Correo electrónico: joelalexhdzh1991@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Ulises Ángeles Garay

Jefe de División de Epidemiología del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Teléfono: 04455-30199851.

Correo electrónico: ulises.angeles@imss.gob.mx

Dr. Jorge Procopio Velázquez

Médico Infectólogo del Hospital de Especialidades La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Teléfono: 5564226478.

Correo electrónico: jorge.procopio@imss.gob.mx

INDICE

1. Resumen	7
2. Introducción	10
3. Marco teórico	12
4. Justificación	24
5. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	25
6. Hipótesis	27
7. Objetivos	
7.1. General	28
7.2. Específicos	28
8. Material y métodos	
8.1. Tipo de estudio	29
8.2. Población de estudio	29
8.3. Bases del estudio	29
8.4. Cálculo de tamaño mínimo de muestra	29
8.5. Tipo de muestreo	30
8.6. Criterios de selección	30
8.7. Operacionalización de las variables	30
8.8. Plan general de trabajo	41
8.9. Instrumento de medición	42
8.10. Análisis estadístico	42
9. Aspectos éticos	44
10. Recursos físicos, humanos y financieros	45
11. Resultados	46
12. Discusión	52
13. Conclusiones	64
14. Referencias	66
15. Anexos	
15.1. Dictamen de aprobación del proyecto	72
15.2. Cronograma de actividades	73
15.3. Carta de consentimiento informado	74
15.4. Instrumento de recolección de información	76
15.5. Tablas y figuras de los resultados 4	77

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS

Gráfico no. 1: Distribución de la población por sexo	77
Gráfico no. 2: Distribución de la población por edad	77
Tabla no. 1: Distribución por grupo de edad	78
Gráfico no. 3: Distribución de los días de evolución con covid-19 al ingreso	78
Gráfico no. 4: Distribución del índice de masa corporal	79
Gráfico no. 5: Distribución del valor de glucosa central	79
Gráfico no. 6: Distribución del valor de tensión arterial sistólica	80
Gráfico no. 7: Distribución del valor de tensión arterial diastólica	80
Tabla no. 2: Antecedentes de comorbilidades y factores sociodemográficos	81
Tabla no. 3: Características clínicas de los pacientes	82
Gráfico no. 8: Distribución del porcentaje de saturación de oxígeno	83
Tabla no. 4: Características de la evaluación hospitalaria y evolución clínica	84
Tabla no. 5: Valores anormales de marcadores de laboratorio en los pacientes	85
Tabla no. 6: Descripción del uso de antibióticos en los pacientes	85
Tabla no. 7: Descripción del uso de otros medicamentos	86
Tabla no. 8: Microorganismos reportados en los cultivos realizados	86
Tabla no. 9: Perfil de sensibilidad reportado en cultivos por tipo de microorganismo	87
Gráfico no. 9: Distribución de la población por desenlace de la enfermedad	87
Tabla no. 10: Factores sociodemográficos y comorbilidades relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19	88
Tabla no. 11: Factores clínicos y evolución hospitalaria relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19	89
Tabla no. 12: Valores anormales de laboratorio relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19	90
Tabla no. 13: Desarrollo microbiológico relacionado con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19	90
Tabla no. 14: Desarrollo de neumonía bacteria agregada relacionada con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19	91

1. RESUMEN.

“Etiología, características radiológicas, sensibilidad antimicrobiana de la neumonía bacteriana agregada y otros factores asociados con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020”

Antecedentes: La enfermedad COVID-19 produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple. Estos pacientes críticos que representan aproximadamente el 5% de la población total que enferma, requieren tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y uso de ventilación mecánica, situación que es responsable de los colapsos de sistemas de salud en otros países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos fallecerán. Entre los predictores de mal pronóstico de la enfermedad que incrementan la mortalidad en estos pacientes están la edad avanzada, el sexo masculino, contar con antecedente de comorbilidades, sobre todo si están descontroladas, marcadores proinflamatorios, un deterioro de la sintomatología clínica y la sobreinfección bacteriana que es causante principalmente de neumonías agregadas y que complican el pronóstico de los pacientes con covid-19, sobre todo si se aíslan en los diferentes cultivos microbiológicos microorganismos resistentes a diversos antibióticos, disminuyen las posibilidades terapéuticas.

Objetivo: Estimar la asociación de la neumonía bacteriana agregada y otros factores con la mortalidad en pacientes con covid-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal analítico en el Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS, donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con covid-19 confirmado, que presentaron sintomatología sugestiva de neumonía y en quienes se realizó toma de cultivo de secreción bronquial o expectoración; se excluyeron a los pacientes que fueron atendidos en la unidad y en algún momento fueron trasladados desconociendo su estado de

evolución final; se eliminaron a los pacientes con registro de información incompleta en el expediente clínico del sistema o en datos de laboratorio reportados en sistema. Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, ya que en la base de datos se registraron todos los pacientes con covid-19 que fueron hospitalizados en la Unidad, con un tamaño mínimo de muestra de 230 pacientes. La variable dependiente fue la mortalidad en pacientes con covid-19, con información obtenida del sistema de información SIOC. La variable independiente fue desarrollo de neumonía bacteriana agregada evaluada mediante toma de cultivo y radiografía de tórax; todos estos datos fueron obtenidos de la nota de ingreso o primera nota de evolución del expediente electrónico SIOC y la plataforma IZASA lab. Se evaluaron otras variables como sexo, edad, comorbilidades, ingesta de alcohol, antecedente de fumar, signos y síntomas clínicos al momento del ingreso hospitalario y datos de laboratorio. Los datos obtenidos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 25. Para el análisis univariado se obtuvieron frecuencias simples y proporciones de las variables cualitativas y, mediana y rango intercuartil para las variables cuantitativas, según la distribución no normal obtenida mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis bivariado se obtuvo como medida de asociación razón de momios (RM), así como pruebas estadísticas para contraste de hipótesis considerando un valor <0.05 como estadísticamente significativo; para variables cualitativas se utilizó prueba chi cuadrada y prueba exacta de Fisher y, para variables cuantitativas se utilizó prueba U de Mann-Whitney para comparación de medianas. En el análisis multivariado se tomaron en cuenta las variables estadísticamente significativas o con plausibilidad biológica del análisis bivariado, para realizar un modelo de regresión logística binaria con el fin de controlar el efecto confusor de algunas variables. En el Modelo 1 se ajustó por sexo y edad. En el Modelo 2 se ajustó por sexo, edad y comorbilidades (diabetes descontrolada, hipertensión descontrolada, obesidad, EPOC). En el Modelo 3 se ajustó por sexo, edad, comorbilidades, datos clínicos y evolución (disnea, dolor torácico, saturación de oxígeno $<80\%$, intubación, días de estancia) y resultados de laboratorio (valores anormales de PCR, linfocitos y DHL principalmente). El trabajo de investigación se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades La Raza, otorgando el folio de registro: R-2021-3501-007.

Resultados: Se analizaron 252 participantes, de los cuales 57.1% eran del sexo masculino, mediana de edad de 56 años, con rango intercuartil de 20 años, tenía diabetes descontrolada 59.8%, hipertensión descontrolada 74.4%, obesidad 36.1%, antecedente de fumar 49.6%,

disnea 61.5%, saturación de oxígeno menor a 90% en 67.9%, daño pulmonar de más del 50% en 61.5%, fueron intubados 52%, cultivo positivo en 35.3%, con aislamiento principal de *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%), y se observó resistencia antimicrobiana en 37.1%. De los 252 pacientes culminaron en defunción 43.7% y dentro de su relación con el desarrollo de neumonía bacteriana agregada, se observó que tener un daño pulmonar mayor al 50% tuvo RMa 2.25 (IC_{95%} 1.01-5.11) p=0.04 comparado con tener un daño pulmonar menor; haber identificado crecimiento de microorganismo en cultivo RMa 9.04 (IC_{95%} 3.06-26.74) p=0.000; presentar resistencia antimicrobiana RMa 7.57 (IC_{95%} 1.34-42.79) p=0.02; aislamiento de *S. aureus* RMa 1.24 (IC_{95%} 0.36-4.23) p=0.73; desarrollo de *A. baumannii* RMa 3.74 (IC_{95%} 1.41-9.91) p=0.008; para *K. pneumoniae* RMa 4.12 (IC_{95%} 1.55-10.97) p=0.005; y para *P. aeruginosa* RMa 6.89 (IC_{95%} 1.62-17.61) p=0.01.

Conclusiones: En el transcurso de la pandemia se han evaluado múltiples factores que incrementan la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19, sin embargo, con base a lo obtenido en este estudio, hay algunos que cobran especial importancia en el curso clínico de la enfermedad, ya que dadas las características de nuestra población que favorecen la presencia de complicación de covid-19, como el desarrollo de neumonía bacteriana agregada, esta incrementa 2 veces más la probabilidad de defunción, la cual asciende a 6 veces más si existe resistencia antimicrobiana, situación que se observa en mayor medida para microorganismos como *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

2. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad COVID-19 es un problema de salud pública, la cual se encuentra en constante investigación con la finalidad de establecer los mecanismos de prevención, control, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma.

Produce una enfermedad respiratoria que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple, razón por la cual los pacientes ameritan ventilación mecánica y estancia en unidades de cuidados intensivos, lo que incrementa aún más el riesgo de complicaciones y adquisición de infecciones agregadas que en conjunto ensombrecen el pronóstico del paciente e incrementan la probabilidad de defunción y los costos en materia de atención médica.

En la actualidad, ya hay varios millones de casos de covid-19 en el mundo, con una proporción considerable de defunciones, el impacto causado por esta enfermedad es y será muy importante en todos los determinantes sociales de los individuos.

A lo largo de la pandemia se han evaluado en diversas líneas de investigación los predictores de mal pronóstico de la enfermedad. Se ha descrito que esta enfermedad podría agravarse con la presencia de comorbilidades, tales como diabetes mellitus, obesidad e hipertensión arterial principalmente, lo que conlleva a mayores complicaciones en los pacientes, como es el desarrollo de neumonía bacteriana agregada. Además, se han descrito también varios factores clínicos y paraclínicos que son indicadores de una mayor mortalidad, los cuales son importantes conocer y describir en nuestra población.

Considerando que dichos predictores y características sociodemográficas en nuestra población se reportan con prevalencias elevadas, es relevante su abordaje con la finalidad de conocer y describir los factores de riesgo relacionados al momento con una mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19 (desarrollo de neumonía bacteriana agregada, comorbilidades, cuadro clínico y valores de laboratorio), y así dar un seguimiento oportuno en los pacientes con dichos

factores, permitir la orientación en la toma de decisiones terapéuticas y tratar de disminuir la estancia hospitalaria, los costos de atención y la probabilidad de defunción.

Por lo anterior, el propósito del presente estudio está enfocado en estimar la relación del desarrollo de neumonía bacteriana agregada y otros factores con la probabilidad de defunción en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Especialidades La Raza, y a su vez, con los datos obtenidos poder caracterizar los casos e identificar los principales microorganismos aislados en los pacientes con neumonía y su perfil de sensibilidad y resistencia, todo con el fin de orientar el manejo hospitalario en estos pacientes.

Los datos de las variables de interés de los pacientes con covid-19 atendidos en el Hospital de Especialidades La Raza, se obtuvieron de los sistemas SIOC para la revisión de la nota de valoración al ingreso en el expediente y el sistema IZAZA lab para obtener algunos valores de laboratorio, y con ello realizar el análisis correspondiente de la información.

3. MARCO TEÓRICO.

Los coronavirus son entidades que pueden causar diversas enfermedades, como la identificada en 2019 causante de un brote originado en el territorio de China. Desde entonces, se determinó que la enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por la infección del virus SARS-CoV-2, el cual se ha convertido en el agente causal de una enfermedad con una considerable letalidad y mortalidad, lo que la ha convertido en un gran problema de salud pública mundial. Esto es favorecido por la transmisión viral entre personas, a través de gotitas respiratorias que se liberan cuando alguien portador o enfermo tose, estornuda o habla, de forma que personas cercanas pueden inhalar estas gotitas, o ingresar a través de la conjuntiva. También puede propagarse mediante el contacto indirecto con objetos contaminados, pero este mecanismo se ha demostrado que es menos eficaz.¹

Aunque se sabe que en su mayoría las personas con COVID-19 cursan con síntomas leves a moderados, o inclusive asintomáticos, la enfermedad puede llevar a complicaciones médicas graves y, en algunas personas, causar la muerte.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó al mundo sobre esta nueva enfermedad el 30 de enero de 2020 declarándola como una emergencia sanitaria global. Para mediados de febrero ya se habían documentado casos en 24 países. Aproximadamente un mes después, el 27 de febrero se reportó el primer caso en México (en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias), y paulatinamente, se fueron presentando más casos aislados en diferentes estados, la mayoría tenía como antecedente haber acudido a una convención en la ciudad de Bérgamo, Italia. Para el día 6 de marzo, ya había seis casos confirmados por PCR positiva.²

Según el sitio worldometers.info/coronavirus, al 8 de febrero de 2021 había 107,387,796 casos reportados como positivos para COVID-19, con 79,295,057 pacientes recuperados (73.8%), 25,595,976 casos activos (23.8%) y 2,349,102 defunciones en todo el mundo (2.2%).³

En un metaanálisis que analizó un total de 611,583 participantes con los informes oficiales nacionales de China, Italia, España, Inglaterra y New York, se detallaron las tasas de COVID-19 y mortalidad por grupos de edad. Se observó una tasa de mortalidad global de 12.1% la cual

varió ampliamente entre países, siendo la más baja en China (3.1%) y la más alta en el Reino Unido (20.8%) y Nueva York (20.9%). La mortalidad fue menor a 1.1% en pacientes menores de 50 años y aumentó exponencialmente a partir de esa edad. Como era de esperarse, la tasa de mortalidad más alta se observó en pacientes con edad mayor o igual a 80 años, cuyo riesgo fue 6 veces superior al resto. Todos los grupos de edad tuvieron una mortalidad significativamente mayor en comparación con el grupo de edad inmediatamente anterior, lo cual fue más evidente en la comparativa entre pacientes de 60 a 69 años contra los de 50 a 59 años.⁴

Para el caso de México, el pasado 27 de febrero del 2020 fue cuando se registró el primer caso de COVID-19 en el país;⁵ y en tan sólo once meses, este virus logró infectar al 8 de febrero de 2021 a

1,936,013 personas, de los cuales 1,501,580 pacientes se han recuperado (77.6%), 65,789 permanecen activos (3.4%) y 166,731 corresponden a defunciones (8.6%).⁶ De las defunciones reportadas, un 62.95% han ocurrido en el sexo masculino, y 37.05% en el femenino, 89.98% se encontraban hospitalizados, 45.54% padecía hipertensión, 37.79% diabetes mellitus, 22.51% obesidad y 7.72% con antecedente de tabaquismo. Las defunciones han predominado en el grupo de edad de 65-69 años con 23,562 defunciones (14.13%), seguida de 60-64 años con 23,115 defunciones (13.86%), 70-74 años con 21,294 (12.77%), 55-59 años con 19,744 (11.84%), 75-79 años con 16,801 (10.07%) y 50-54 años con 15,147 defunciones (9.08%) principalmente.⁷

La enfermedad COVID-19 produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad en estado crítico, caracterizada por la progresión de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica múltiple, lo cual representa el 5% de la totalidad de enfermos con COVID-19 y que requieren tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y uso de ventilación mecánica. La atención en salud de estos pacientes es responsable del colapso de los sistemas de salud en diversos países, secundario a una crisis por la falta de insumos, deficiencia de personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. Es importante considerar que a pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI fallecerán.^{8,9}

Ante este panorama, se hace necesario el estudio y la implementación de herramientas de diagnóstico accesibles, rápidas y eficaces que ayuden a identificar pacientes infectados y portadores asintomáticos con el fin de evitar la propagación y complicaciones, y que por otro lado, permitan identificar aquellos pacientes que tienen mayores probabilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad y de esta manera poder optimizar la utilización de recursos.¹⁰

Haciendo énfasis en la mortalidad de los pacientes que cursan con una forma crítica de COVID-19, está se ve favorecida por una serie de factores, entre los que se encuentra la sobreinfección bacteriana, que se ha observado en porcentajes extremadamente altos en España (50%) cuando se compara la mortalidad de los pacientes que no cursan con esa infección agregada (21-28%), o porcentajes más bajos en los pacientes ingresados en UCI con neumonía bacteriana en otros países como el Reino Unido (32%). Lo que evidencia que este factor contribuye a empeorar el pronóstico de la enfermedad, con porcentajes variables entre países.^{11,12}

En general, a lo largo de la pandemia se han estudiado múltiples factores que interfieren en la mortalidad de los pacientes, los cuales se pueden agrupar de la siguiente manera: ^{8,13,14}

1. Factores demográficos: edad, sexo masculino, tabaquismo activo.
2. Comorbilidades: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial sistémica, diabetes, obesidad, cáncer y situaciones con inmunocompromiso.
3. Factores clínicos: Datos de insuficiencia respiratoria, hipotensión, hipoxemia, taquicardia, disnea y taquipnea.
4. Biomarcadores en sangre: elevación de procalcitonina, marcadores de lesión miocárdica, leucocitosis, lactato, plaquetas, dímero-D, DHL, PCR, linfopenia, AST y creatinina, además de hipoalbuminemia.
5. Desarrollo de infección bacteriana agregada, principalmente neumonía, identificada por cambios en estudios radiológicos o tomográficos y realización de cultivos con antibiograma.

Respecto a los factores sociodemográficos, en cuanto al sexo, los hombres con COVID-19 e infección bacteriana han presentado mayor gravedad y mortalidad, y la menor susceptibilidad

de las mujeres al virus SARS-CoV-2 podría deberse al papel del cromosoma X y las hormonas sexuales en la inmunidad innata y adaptativa.¹⁵

Además, los estudios epidemiológicos realizados han mostrado una mortalidad mayor en pacientes de edad avanzada, ya que la edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces (RR 9.45 IC_{95%} 8.09-11.04).^{16,17}

En cuanto a las comorbilidades, se sabe que la mayoría de las infecciones causadas por SARS-CoV-2 son autolimitadas (aproximadamente 80%), sin embargo, la enfermedad COVID-19 causa manifestaciones más severas en personas con comorbilidades, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad.^{2,18}

La hipertensión arterial y la diabetes se ha observado en algunos estudios que incrementaron el riesgo de morir por COVID-19 en más de cuatro veces, mientras la enfermedad cardiovascular lo hizo en más de seis veces.^{19,20}

Esto es debido a que se ha reportado que las concentraciones de glucosa en plasma en pacientes diabéticos predicen de manera importante la morbimortalidad de estos pacientes. Algunos de los mecanismos que podrían contribuir son: a) la unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente, b) la eliminación viral disminuida, c) la disminución de la función de las células T, d) el aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citocinas y e) la presencia de enfermedad cardiovascular.^{21,22}

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de los productos finales de glucosilación, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo, además estimulan la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación, y este proceso influye como un mecanismo subyacente que conduce a mayor propensión para infecciones.²³ Además, en la diabetes descontrolada se identifica una respuesta inhibida de los linfocitos, así como con un deterioro en el funcionamiento de monocitos, macrófagos y neutrófilos, una disfunción tanto en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado como en la activación del complemento.²⁴

El análisis de estas implicaciones de la respuesta inmunitaria en el contexto de la presencia de diabetes mellitus y su respuesta ante una infección viral pueden facilitar el incremento de la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. La inmunidad innata, que es la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, se encuentra comprometida durante periodos cortos de hiperglucemia y en pacientes con diabetes descontrolada, lo que permite la proliferación del patógeno en el huésped.^{24,25}

Por otro lado, la diabetes se caracteriza por una respuesta exagerada de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas IL 1 y 6, lo que puede inducir una respuesta exagerada ante un estímulo, como se ha observado en pacientes con COVID-19 complicados que presentan SDRA.²⁶

Estudios publicados en diferentes países muestran que la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son marcadamente más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. Un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARS-CoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina y anormalidades electrocardiográficas.²⁷

La obesidad por su parte, es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en UCI y el desarrollo de enfermedad grave que conlleva a la defunción en pacientes con COVID-19, esto ocurre por diferentes mecanismos, como es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad, al respecto COVID-19 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiendo a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos con índice de masa corporal normal. Otro rasgo común en la obesidad es la deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune.²⁸

En cuanto a los factores de la evolución clínica, se sabe que el cuadro clínico de los pacientes con COVID-19 tiene un patrón de predominio respiratorio y depende del tropismo del virus hacia los órganos diana del cuerpo, esto debido a que el SARS-CoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped, con una afinidad 10-20 veces mayor que otros virus como el SARS-CoV. Este receptor se expresa altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el

tejido pulmonar, gastrointestinal, renal y cardíaco, lo que explica la amplia gama de manifestaciones clínicas en el organismo.^{29,30}

El examen físico realizado puede identificar fiebre o hipotermia, taquipnea, polipnea, hipotensión o hipertensión, disnea, incluso una disminución en la saturación de oxígeno; de todos estos signos identificados, algunos se han relacionado con el incremento en la mortalidad de pacientes con COVID-19, como la presencia de disnea y saturación baja de oxígeno, especialmente cuando esta persiste pese al apoyo con oxígeno suplementario.³¹

Respecto a los biomarcadores en sangre como predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19, se ha identificado en el hemograma una linfopenia muy común al ingreso hospitalario de los pacientes,³² con un valor de corte de linfocitos <1000 que se ha asociado con enfermedad grave.³³ Este resultado sugiere que el SARS-CoV-2 podría actuar principalmente sobre los linfocitos, especialmente los linfocitos T, induciendo una tormenta de citoquinas en el cuerpo, generando una respuesta inmune y causando cambios en los glóbulos blancos periféricos y las células inmunes como los linfocitos, inhibiendo la función inmune celular del cuerpo.^{32,34,35}

Dentro de la cascada de inflamación generada, las citoquinas producidas por los macrófagos (IL-10 y TNF- α) tienden a elevarse y ser uno de los principales predictores de mortalidad, la IL-6 se aumenta en pacientes graves y moderados en proporciones similares.³⁶

También se han identificado otros parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión de la enfermedad, como son: leucocitosis, trombocitopenia, aumento de valores de dímero D, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias, ferritina sérica, etcétera.³⁷ Dentro de la medición de los reactantes de fase aguda se ha evidenciado en la mayoría de los casos un aumento marcado de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de segmentación globular (VSG), con una procalcitonina en valores anormales; lo cual se puede asociar al desarrollo de una coinfección bacteriana.^{33,38,39}

Al respecto, Izcovich *et al*, reportaron que los factores que presentaron una mayor asociación al riesgo de mortalidad fueron: insuficiencia respiratoria (RM 21.2 IC_{95%} 4.9-91.3), procalcitonina elevada (RM 12.4 IC_{95%} 7.2-21.5) y marcadores de lesión miocárdica (RM 10.9 IC_{95%} 5.4-22.0).¹⁴

En cuanto a la sobreinfección bacteriana que se puede desarrollar en los pacientes con COVID-19 y se ha relacionado con el incremento en la mortalidad, está se puede identificar por medio de las alteraciones en las imágenes de tomografía computarizada o radiografía de los pacientes,^{40,41,42} la cual tiende a manifestarse como un daño bilateral, subpleural, en vidrio esmerilado, con opacidades con broncogramas aéreos, márgenes mal definidos y un ligero predominio en el lóbulo inferior derecho. Los hallazgos de los estudios pulmonares pueden estar presentes incluso en pacientes asintomáticos y las lesiones pueden evolucionar rápidamente a un predominio difuso o consolidación de la opacidad en vidrio esmerilado en cuestión de 1 a 3 semanas después del inicio de los síntomas. Aunado a otros factores como la edad mayor, sexo masculino, comorbilidades subyacentes y el deterioro radiográfico progresivo, pueden ser factores de riesgo en el pronóstico de pacientes con neumonía bacteriana agregada y COVID- 19.^{31,43}

Se sabe que la infección bacteriana puede ser relativamente poco frecuente en pacientes con COVID-19 cuando se analiza la totalidad de pacientes infectados (7.1% IC_{95%} 4.6-9.6%), sin embargo esta cifra puede variar conforme se interrelacionen los diversos factores abordados previamente y que predisponen a la defunción en pacientes con COVID-19. Dentro de esto, es importante considerar que el uso de antibióticos en estos pacientes es elevado (71.3% IC_{95%} 57.1-85.5%), a pesar de que actualmente no hay evidencia suficiente para respaldar el uso generalizado de antibióticos empíricos en la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID- 19, particularmente aquellos sin enfermedad grave. Y dado que la antibioticoterapia puede estar asociada a efectos adversos, es prudente limitar su uso a pacientes con COVID-19 con sospecha o confirmación de infección bacteriana, y se debe considerar la interrupción temprana si no hay evidencia de infección bacteriana con base en el cuadro clínico, hallazgos de laboratorio y pruebas de imagen.⁴⁴

Todos estos factores pueden influir en la variabilidad de las prevalencias reportadas de pacientes con neumonía bacteriana agregada; Lansbury *et al*,⁴⁵ reportó un 11% en los pacientes que se encontraban en UCI, resultados similares a lo reportado por Ripa *et al*,⁴⁶ con porcentaje de 14% en pacientes de la terapia intensiva (IC_{95%} 5-26) contra un 4% (IC_{95%} 1-9) de pacientes no críticos.

En otro estudio reportado por Langford *et al*,⁴⁴ de 712 pacientes con COVID-19, 113 (16%) presentaron sobreinfección bacteriana/fúngica, la mortalidad global fue del 37%, significativamente superior en los pacientes críticos (50% contra 29%, $p=0.028$), además como predictor de mayor mortalidad se encontró aislamiento con *Acinetobacter baumannii*. Otros microorganismos se han identificado con una frecuencia menor como *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomona aeruginosa*.

En otros estudios retrospectivos realizados en China, se encontró que el 90 a 96% de los pacientes con infecciones bacterianas secundarias fallecieron, la cual es una de los porcentajes más elevados.⁴⁷

Las sobreinfecciones bacterianas como la neumonía, representan una seria amenaza para los pacientes con la COVID-19 de alto riesgo. Muchos factores se unen para crear complicaciones graves, potencialmente mortales, a las cuales es relevantes darles un seguimiento puntual. Los investigadores han aseverado, que corren mayor riesgo los adultos mayores y aquellos con afecciones preexistentes. Cuando los pacientes de alto riesgo ingresan en unidades de cuidados intensivos, es más probable que permanezca una estancia prolongada, la cual aumenta el riesgo de exposición a infecciones bacterianas secundarias.^{40,47,48}

Con base en lo anterior y dada la fisiopatología de la enfermedad de COVID-19 y su evolución clínica, es factible que en los pacientes se puedan desarrollar diversas complicaciones, como es el caso de la presencia de neumonía bacteriana agregada, la cual puede ser causada por una gran cantidad de patógenos, principalmente *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, los cuales pueden incrementar el riesgo de defunción hospitalaria.⁴⁹

Los pacientes ingresados, pueden adquirir infecciones por vía endógena, (aproximadamente 80% ocurren por esta vía), es decir, causadas por los microorganismos de su propia microbiota. También pueden adquirirlas por vía exógena, o sea, a través de microorganismos presentes en un reservorio microbiano en el hospital, como otros pacientes, el personal de salud o el ambiente inanimado (fómites). En cualquiera de los mecanismos, inicialmente se produce la colonización y más adelante sobreviene la infección.⁵⁰

Dentro de los microorganismos que con más frecuencia causan infecciones en el medio hospitalario se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, los bacilos no fermentadores y las enterobacterias.^{49,50} Estos patógenos son altamente eficientes en la regulación ascendente o en la adquisición de mecanismos de resistencia a los antibióticos, especialmente en presencia de selección de antibióticos, situación que agrava más la necesidad de implementar medidas de control de infecciones, tanto para controlar la propagación del SARS-CoV-2 como para disminuir la probabilidad de adquirir bacterias resistentes a múltiples fármacos.^{51,52}

Respecto a los principales microorganismos aislados en los pacientes que desarrollan neumonía bacteriana agregada, se han realizado algunos estudios para determinar las prevalencias por tipo de microorganismo, su perfil de resistencia y su relación con la mortalidad por COVID-19, sin embargo, los reportes en la literatura aún son limitados.⁵²

Lo habitual es que un único microorganismo sea responsable del cuadro de neumonía, pero esto no siempre ocurre de tal manera, ya que se ha podido comprobar que en múltiples casos hay más de un microorganismo implicado, lo que agrava el cuadro clínico y complica la recuperación de los pacientes.^{53,54} Con el mayor número de microorganismos aislados, la probabilidad de resistencia antimicrobiana puede incrementar considerablemente. Al respecto se ha reportado que el 45% de los bacilos Gram negativos presentaron resistencia de especial interés epidemiológico (BLEE y/o OXA 48 o MDR). Además, en la mayoría de los cultivos analizados también es frecuente encontrar hongos, sobre todo del género *Aspergillus* spp. y *Candida* spp, esto debido a la inmunosupresión que algunos pacientes ya tienen a su ingreso hospitalario, o derivado del efecto secundario de múltiples medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19 grave, como es el caso de los esteroides, de los cuales el más frecuentemente utilizado ha sido la dexametasona.^{46,56,57}

Las bacterias gramnegativas en especial, son altamente eficientes en la regulación ascendente o en la adquisición de mecanismos de resistencia a los antibióticos, especialmente en presencia de selección de antibióticos.⁵² Sin embargo, aunque en el medio hospitalario es menos frecuente aislarlas, también es importante considerar la neumonía por bacterias grampositivas como

el *Staphylococcus aureus*,^{57,58} especialmente el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, el cual representa un problema en relación al tratamiento aunque no se aísla con tanta frecuencia.^{40,59}

Otras neumonías causadas por microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* tienden a ser especialmente frecuentes en pacientes con factores agregados como consumo frecuente de alcohol y pacientes diabéticos en comparación con otras poblaciones,^{12,13,22} y también una gran proporción de pacientes con neumonía por *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* tienen un factor agregado que es la intubación, especialmente cuando está se prolonga por más de 10 a 15 días.^{41,60,61}

Tomando en cuenta todo lo anterior, se han realizado al respecto múltiples estudios para evaluar los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con COVID-19. Chen *et al*, realizó un estudio retrospectivo con 21 pacientes, en quienes identificaron que en casos graves de neumonía por SARS-CoV-2, hubo disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ por debajo de los límites inferiores ($0.4 \times 10^9/L$), al igual que una sobreexpresión de IFN- γ por las células T CD4, concluyeron que dichos parámetros pueden predecir la gravedad de la enfermedad.³⁶

Du *et al*, realizó un estudio de cohorte con una muestra de 179 pacientes infectados por SARS-CoV-2; evidenció que la edad ≥ 65 años con hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares presencia de disnea, fatiga, exceso en la producción de esputo, presencia de cefalea con recuento de glóbulos blancos $> 10 \times 10^9/L$, neutrófilos $> 6.3 \times 10^9/L$, CD3 + CD8 + células T ≤ 75 células/ μL , troponina cardíaca I ≥ 0.05 ng/mL, mioglobina > 100 ng/L, creatinina ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$, dímero D ≥ 0.5 mg/L, se asociaron con la defunción de pacientes con neumonía agregada y se aislaron cuatro variables principales que se tomaron como predictores de mortalidad, las cuales fueron: edad ≥ 65 años, padecer enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, células T CD3 + CD8 + ≤ 75 células/ μL y troponina cardíaca I ≥ 0.05 ng/mL.³⁹

Debido a la interacción entre SARS-CoV-2 y la ACE2, en el estudio de Lippi *et al*, se ha sugerido que la hipertensión puede estar involucrada en la patogénesis de COVID-19, desempeñando un papel directo como predictor clínico preexistente de la gravedad de la enfermedad y contribuyendo al deterioro del curso de la enfermedad, además se evidenció que la hipertensión

conlleva un riesgo casi 2.5 veces mayor de desarrollar enfermedad grave o morir por infección por SARS-CoV-2. De igual forma, se evidenció que los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un riesgo 5 veces mayor de mortalidad al igual que los pacientes con enfermedad renal crónica los cuales tenían un riesgo de 3 veces mayor de morir.³⁷

Aguilera *et al*, realizaron un estudio descriptivo, en la UCI del Hospital Militar Cubano con 13 pacientes de 49 a 91 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 y realización de cultivo microbiológico. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, confección (bacterias u hongos), antecedentes patológicos personales (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal), estado al egreso (vivo o fallecido), microorganismos aislados y susceptibilidad antimicrobiana. Como parte de los resultados, se obtuvo que el 61.5% falleció y 69.2% presentó neumonía bacteriana agregada. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *Escherichia coli* en un 27.1%, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, el complejo *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, con un 18.8%. Se obtuvo solo un crecimiento en cultivo de *Staphylococcus aureus* y de *Moraxella catharralis*, con 9.1% respectivamente. En el estudio se identificaron tres cepas multirresistentes a fármacos, que representaron el 27.3% del total de las cepas estudiadas. De ellas, fueron 2 *Escherichia coli* y 1 complejo *Acinetobacter baumannii* - *Acinetobacter calcoaceticus*, obtenidos de tres pacientes; dos de ellos fallecieron y uno egresó por mejoría; además, los microorganismos aislados resultaron resistentes a más de un antimicrobiano, de los tres grupos empleados en los antibiogramas (aminoglucosidos, fluoroquinolonas y betalactámicos).⁵²

La evidencia muestra que las infecciones bacterianas secundarias, son un factor de riesgo importante para los resultados adversos de la COVID-19. En una serie de 13 casos, la neumonía bacteriana agregada fue de 69.2%; similares resultados obtuvieron Zhou *et al*, en un estudio retrospectivo realizado en 28 pacientes con infecciones bacterianas secundarias, de los cuales 27 murieron (96%), y la mitad de ellos experimentaron una neumonía bacteriana agregada.⁴⁷

Chen *et al*, reportaron que algunos pacientes, especialmente los gravemente enfermos con COVID-19, tenían coinfecciones de bacterias y hongos. Los cultivos bacterianos comunes de

pacientes con infecciones secundarias incluyeron *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *A. flavus*, *C. glabrata* y *C. albicans*.⁴⁰

Con base en lo anteriormente descrito se puede identificar que los resultados obtenidos respecto a los factores de riesgo evaluados han arrojado cierta variabilidad, la cual puede ser influenciada por las características de las poblaciones estudiadas; por lo que tomando en cuenta estas características sociodemográficas y comorbilidades que están presentes en prevalencias considerables en la población mexicana, se puede descifrar que dichas condiciones conllevarán a los pacientes al desarrollo de formas graves de COVID-19, que aunado al probable descontrol de sus patologías, incrementarán los mecanismos fisiopatológicos que favorecen la adquisición y desarrollo de microorganismos causantes de infecciones bacterianas agregadas en los pacientes con COVID-19, como es el caso de la neumonía y por ende la probabilidad de defunción será mayor. Bajo este panorama, es importante la identificación de los principales factores asociados con la mortalidad en pacientes con COVID-19, con especial importancia en el desarrollo de neumonía bacteriana agregada por tipo de microorganismo, así como sus perfiles de resistencia, que permitan la orientación en la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico de los pacientes afectados.

4. JUSTIFICACIÓN.

A nivel mundial la enfermedad COVID-19 se convirtió en un problema de salud pública, que ocasionó una mortalidad considerable entre los pacientes que cursaron la forma grave de la enfermedad. En nuestro país, además se cuentan con altas prevalencias de comorbilidades que predispusieron el riesgo de desarrollar dificultad respiratoria y alteraciones pulmonares mediante múltiples mecanismos fisiopatológicos que conllevaron al desarrollo de mayores complicaciones, como es el caso de la neumonía bacteriana agregada, en donde las condiciones de los pacientes son las idóneas para la presentación y crecimiento de múltiples microorganismos. Aunado a que algunos de los pacientes tratados de forma ambulatoria recibieron tratamientos innecesarios, lo que ocasiono que al identificar algún microorganismo causante de la neumonía, éste presento determinada resistencia a antibióticos que fueron utilizados con anterioridad y que redujeron las posibilidades terapéuticas, lo que empeoro el pronóstico de los pacientes e incremento la mortalidad de forma considerable.

Es por lo anterior, que en el presente estudio pretendió evaluar los diferentes factores que pudieron estar asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19, con especial énfasis en el desarrollo de neumonía bacteriana agregada por tipo de microorganismo y perfil de resistencia, lo que permitió identificar los principales microorganismos causantes de neumonía, así como orientar las decisiones terapéuticas mediante la obtención de los antibiogramas que determinaron las resistencias de los diversos microorganismos, todo con el fin de contribuir a reducir las complicaciones agregadas a COVID-19, disminuir los costos de atención médica, los días de estancia hospitalaria y por ende, la mortalidad hospitalaria en el Hospital de Especialidades La Raza.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, dada la facilidad de su transmisión y las múltiples complicaciones que pueden presentarse cuando se cursa con la forma grave o crítica de la enfermedad, lo que ha ocasionado una mortalidad considerable en diversos países que oscila entre 3-60% de los casos infectados. Haciendo especial énfasis en un tipo de complicación que contribuye a la mortalidad, que es el desarrollo de neumonía bacteriana agregada, de acuerdo con estudios que se han realizado con anterioridad, está se ha determinado en prevalencias que van de 7 a 69.2% en los diversos países, con mortalidad reportada que oscila entre 61.5 a 90%. Estos porcentajes tienen una variabilidad considerable ante las múltiples condiciones de las poblaciones estudiadas, así como la metodología empleada en los estudios, que influye en los resultados obtenidos.

Dentro de las condiciones o factores que se han relacionado con la enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19, se han identificado factores sociodemográficos, comorbilidades, evolución clínica, biomarcadores de laboratorio y desarrollo de neumonía bacteriana agregada principalmente, la cual puede incrementar la probabilidad de defunción de acuerdo con el tipo de microorganismo aislado y su perfil de resistencia.

Considerando las condiciones sociodemográficas y comorbilidades que se tienen en nuestro país y que han favorecido las formas graves o críticas de COVID-19, así como el desarrollo de infecciones bacterianas agregadas, es importante el abordaje e identificación de estos principales factores asociados con la mortalidad, así como la identificación de los microorganismos aislados con más frecuencia en cultivos y su perfil de resistencia, que permitan orientar las decisiones terapéuticas en beneficio de los pacientes.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la relación de factores sociodemográficos y comorbilidades con la mortalidad en pacientes con COVID-19, sin embargo, con respecto al desarrollo de neumonía bacteriana agregada la información aún es limitada, sobre todo al

identificar la mortalidad ocasionada por tipo de microorganismo, la cual puede variar dependiendo de las condiciones de la población y el medio hospitalario, lo que resalta la relevancia de identificar en los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades La Raza los agentes más frecuentemente aislados así como su espectro de resistencia y sensibilidad antimicrobiana, para poder orientar y brindar un abordaje terapéutico adecuado con la finalidad de disminuir la mortalidad a causa de ellas.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la asociación entre la neumonía bacteriana agregada y otros factores con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS?

6. HIPÓTESIS.

El desarrollo de neumonía bacteriana por diversos microorganismos, presentar resistencia antimicrobiana, un daño pulmonar mayor al 50%, y otros factores como sexo masculino, edad mayor a 60 años, presentar comorbilidades, saturación de oxígeno <80%, intubación y marcadores de laboratorio con valores elevados incrementarán la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS.

7. OBJETIVOS.

General:

- Estimar la asociación de la neumonía bacteriana agregada y otros factores con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.

Específicos:

- Estimar la mortalidad por neumonía bacteriana agregada en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS.
- Estimar la asociación de la neumonía bacteriana agregada por tipo de microorganismo con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.
- Estimar la asociación de la resistencia antimicrobiana con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.
- Estimar la asociación del porcentaje de daño pulmonar con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.
- Estimar la asociación de otros factores (características sociodemográficas, comorbilidades, parámetros clínicos y de laboratorio) con la mortalidad en pacientes con COVID-19 del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS en 2020.

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 Tipo de estudio: Transversal analítico.

8.2 Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años con COVID-19 atendidos en el Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS.

8.3 Bases del estudio:

Tiempo: Del 1 de junio de 2020 al 28 de febrero de 2021.

Lugar: Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS.

Persona: Pacientes mayores de 18 años con COVID-19.

8.4 Tamaño Mínimo de Muestra: Se utilizó la fórmula para tamaño de muestra en una población finita:

$$n = \frac{N * Z_a^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z_a^2 * p * q}$$

Considerando:

N = Tamaño de la población.

Za² = Nivel de confianza, que para 95% corresponde a un valor de Z de 1.96.

p = Proporción esperada de pacientes con COVID-19 que fallecen con neumonía bacteriana agregada de 0.40 (40%).

q = (1-p) es decir 0.60 (El 60% que corresponde a la proporción de los pacientes con COVID-19 que sobreviven teniendo neumonía bacteriana agregada).

d² = Precisión (para este estudio de 0.05).

Sustituyendo los valores, se calcula de la siguiente forma:

$$n = \frac{(380) (1.96)^2 (0.40) (0.60)}{(0.05)^2 (380-1) + (1.96)^2 (0.40) (0.60)} = \frac{350.35392}{1.869484} = 187.41$$

Por último, considerando un 10% de pérdidas, se calcula:

$$n = n (1 / 1-R) = 187.41 (1 / 1-0.1) = 208.23$$

El tamaño mínimo de muestra requerido fue de 208 pacientes.

8.5 Tipo de muestreo: No probabilístico de tipo consecutivo (Se tomó un lugar y tiempo determinados): Se registraron en la base de datos todos los pacientes con COVID-19 que fueron hospitalizados en la Unidad, los cuales presentaron sintomatología sugestiva de neumonía y se les realizó cultivo de secreción o expectoración, para poder obtener al grupo expuesto (neumonía bacteriana con aislamiento de microorganismo en cultivo) y al grupo no expuesto (pacientes sin aislamiento de microorganismo en cultivo), los cuales en su evolución clínica pudieron culminar en defunción (evento de interés) o mejoría.

8.6 Criterios de Selección:

Inclusión: Pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con datos de neumonía y con toma de cultivo de secreción o expectoración que estén infectados y hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades “La Raza del IMSS.

Exclusión: Pacientes que fueron atendidos en la unidad y en algún momento fueron trasladados desconociendo su estado de evolución final.

Eliminación: Pacientes con datos incompletos.

8.7 Definición, operacionalización y clasificación de las variables:

Variable dependiente:

Mortalidad por Neumonía Bacteriana Agregada.

Definición conceptual: Proporción de pacientes con aislamiento de microorganismo en cultivo y que terminen en defunción.

Definición operacional: Se obtuvo la información de la nota de egreso obtenida del SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica

Indicador: 1. Defunción y 2. Mejoría

Variables independientes:

Características radiológicas.

Definición conceptual: Son aquellas características que nos indican el diagnóstico presuntivo de determinada enfermedad que afecte los campos pulmonares de los pacientes.

Definición operacional: Se determinó el porcentaje de afectación pulmonar al ingreso mediante la observación de las radiografías de tórax, que puede ir del 0-100% dependiendo de las secciones de ambos pulmones con presencia de infiltrados.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de Medición: Ordinal.

Indicador: 1. 0-25%, 2. 25-50%, 3. 50-75% y 4. 75-100%.

Microorganismo aislado.

Definición conceptual: Aislamiento identificado de microorganismo en cultivo de secreción bronquial o expectoración realizado.

Definición operacional: Se obtuvo la información del resultado del cultivo en la plataforma IZAZA.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. *A. baumannii*, 2. *K. pneumoniae*, 3. *P. aeruginosa*, 4. *E. cloacae*, 5. *S. aureus*, 6.

B. cepacia, 7. *S. maltophilia*, 8. *S. intermedius*, 9. *K. kristinae*, 10. Normal, 11. 2 ó más.

Sensibilidad antimicrobiana.

Definición conceptual: Se define como el espectro de todas las familias de antibióticos a los cuales las bacterias previamente aisladas pueden ser sensibles o resistentes a su efecto bactericida o bacteriostático.

Definición operacional: Se enumeraron nominalmente todo el espectro de antibióticos presentes en el cassette del Vitek para realización de antibiogramas a los cuales la bacteria aislada en determinado cultivo sea sensible o resistente.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. Ampicilina/sulbactam, 2. Cefoxitina, 3. Piperacilina/tazobactam, 4. Ceftazidima, 5. Ceftriaxona, 6. Cefepime, 7. Doripenem, 8. Ertapenem, 9. Imipenem, 10. Meropenem, 11. Amikacina, 12. Gentamicina, 13. Ciprofloxacino, 14. Tigeciclina, 15. Colistina, 16. Linezolid, 17. Vancomicina, 18. Fluconazol, 19. Clindamicina, 20. Levofloxacino, 21. Claritromicina, 22. 2 o más antibióticos.

Resistencia antimicrobiana.

Definición conceptual: Es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible.

Definición operacional: Se obtuvo la información de lo reportado según el antibiograma, para determinar si la bacteria aislada en determinado cultivo era sensible o resistente.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Sexo.

Definición conceptual: Distinción biológica que clasifica a los individuos en hombres y mujeres.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente clínico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Masculino, 2. Femenino.

Edad.

Definición conceptual: Tiempo Transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la hospitalización.

Definición operacional: Se revisó el dato en la nota de ingreso del expediente electrónico en

el SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Número de años cumplidos.

Índice de masa corporal:

Definición conceptual: Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.

Definición operacional: Se revisó el dato en la nota de ingreso del expediente electrónico en el SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Indicador: 1. Peso normal, 2. Sobrepeso, 3. Obesidad grado I, 4. Obesidad grado II, 5. Obesidad grado III.

Obesidad.

Definición conceptual: Se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de peso y talla de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente clínico SIOC y se calculó el índice de masa corporal.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Diabetes Mellitus tipo 2.

Definición conceptual: Enfermedad metabólica crónico degenerativa que se caracteriza por una alteración en los niveles de glucemia plasmática en ayuno mayores a 126 mg/dl, postprandiales mayores a 200 mg/dl y con HbA1c mayores a 6.5%.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica o nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador. 1. Sí, 2. No.

Cifra de primera glicemia central.

Definición conceptual. Primera cifra de glucosa central que se tomó en la hospitalización.

Definición operacional. Se obtuvo la primera cifra de glucosa de la nota de ingreso o primera nota de evolución del expediente electrónico SIOC. En dado caso que el dato no se obtenga en uno de estos dos documentos se revisara la plataforma IZASA lab para consultarlo.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Cifra reportada en mg/dl.

Hipertensión arterial sistémica.

Definición conceptual. Enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias para que circule por todo el cuerpo.

Definición operacional. Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Definición conceptual: Concepto general que designa diversas dolencias pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Otras comorbilidades.

Definición conceptual: Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades), distintos a diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. Cáncer, 2. Cardiopatía, 3. Enfermedad renal, 4. Inmunocompromiso, 5. Dos o más, 6. Ninguna.

Consumo de Alcohol.

Definición conceptual: Ingesta descontrolada de alcohol y preocupación por el consumo.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Consumo de Tabaco.

Definición conceptual: Adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Disnea.

Definición conceptual: Es la sensación de dificultad para respirar.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el

expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Dolor torácico.

Definición conceptual: Es la presencia de dolor o molestia localizada en el tórax anterior.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Fiebre.

Definición conceptual: Es el aumento de la temperatura corporal por encima de 38°C.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Número de días con infección COVID-19.

Definición conceptual: Es el número de días de la enfermedad COVID-19 desde su inicio hasta el ingreso hospitalario.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC y se realizó la diferencia de días entre el día de inicio de síntomas y del ingreso hospitalario.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Número de días con infección COVID-19.

Tensión arterial.

Definición conceptual: Es la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Cifra de tensión arterial reportada en mm Hg.

Saturación de oxígeno.

Definición conceptual: Parámetro que sirve para evaluar el nivel de oxigenación en sangre y que se expresa en porcentaje.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Porcentaje de saturación de oxígeno.

Intubación.

Definición conceptual: Procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Número de días con intubación.

Definición conceptual: Es el número de días que permaneció intubado el paciente hasta la extubación o defunción.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Número de días con intubación.

Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición conceptual: Es la necesidad de tratamiento especializado en el servicio de terapia intensiva dadas las condiciones de gravedad de la enfermedad por COVID-19.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición conceptual: Tiempo que un paciente dura internado en dicha área del hospital la cual se expresa en días.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Razón.

Indicador: Número de días de estancia.

Alteración en el valor de leucocitos.

Definición conceptual: Es el aumento o disminución de leucocitos en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como referencia un valor $>10,000$ o $<4,000$.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Alteración en el valor de linfocitos.

Definición conceptual: Es la disminución de linfocitos en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como

referencia un valor <1,200.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Alteración en el valor de ferritina sérica.

Definición conceptual: Es el aumento de ferritina en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como referencia un valor >300 ng/ml.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Alteración en el valor de deshidrogenasa láctica (DHL).

Definición conceptual: Es el aumento de deshidrogenasa láctica en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como referencia un valor >500 U/L.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Alteración en el valor de creatinina.

Definición conceptual: Es el aumento de creatinina en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como referencia un valor >1.2.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Alteración en el valor de Proteína C Reactiva (PCR).

Definición conceptual: Es el aumento de proteína C reactiva en la sangre circulante.

Definición operacional: Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC, tomando como referencia un valor >150 mg/dl.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Indicador: 1. Sí, 2. No.

Días de estancia hospitalaria.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al nosocomio hasta que este egresa ya sea por mejoría o defunción.

Definición Operacional. Se obtuvo el dato del expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de Medición. Razón.

Indicador. Número de días de estancia.

Uso de antibióticos para COVID-19.

Definición conceptual: Uso de determinados antibióticos como tratamiento contra COVID-19 en algún momento previo o durante su estancia hospitalaria.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. Azitromicina, 2. Ceftriaxona, 3. Ceftazidima, 4. Claritromicina, 5. Clindamicina, 6. Daptomicina, 7. Ertapenem, 8. Imipenem, 9. Levofloxacino, 10. Linezolid, 11. Nitrofurantoína, 12. 2 o más antibióticos, 13. Ninguno.

Uso de otros medicamentos para COVID-19.

Definición conceptual: Uso de determinados medicamentos como tratamiento contra COVID-19 en algún momento previo o durante su estancia hospitalaria.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. Cloroquina, 2. Tocilizumab, 3. Anticoagulantes, 4. Ivermectina, 5. Lopinavir/Ritonavir.

Esteroides utilizados.

Definición conceptual: Uso de determinados esteroides como tratamiento contra COVID-19 en algún momento previo o durante su estancia hospitalaria.

Definición operacional: Se obtuvo el dato de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, politómica.

Indicador: 1. Dexametasona, 2. Prednisona, 3. Metilprednisolona, 4. Otro, 5. Ninguno.

8.8 Plan general de trabajo.

-Se solicitó autorización del presente estudio por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades La Raza, obteniendo el folio de registro **R-2021-3501-007**.

-Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de edad hospitalizados con COVID-19 confirmado, con datos clínicos de neumonía y a los que se les solicitó la toma de cultivo de expectoración o secreción bronquial.

-Los datos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica en la nota de ingreso en el expediente electrónico SIOC, de la plataforma IZASA lab o de algún determinado listado solicitado al Laboratorio Central de Epidemiología o al Laboratorio del Hospital de Especialidades dependiendo donde se halla procesado dicha muestra.

-La recolección de información se capturó en una plantilla creada en Access, mediante la cual se extrajo la base de datos correspondiente.

-Se analizó la información por medio del paquete estadístico SPSS versión 25.

-Se redactaron los resultados obtenidos, la discusión y conclusiones correspondientes.

8.9 Instrumento de medición.

Se recolectó la información en una plantilla de Access y cuyo formato se agrega posteriormente en el apartado de Anexos. Dicha plantilla cuenta con variables como:

- Factores sociodemográficos: Sexo, edad.
- Comorbilidades: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, obesidad, EPOC, otras comorbilidades, antecedente de tabaquismo y alcoholismo.
- Datos clínicos: Signos y síntomas sugestivos de neumonía.
- Evolución clínica: Intubación, ingreso a UCI, saturación de oxígeno, descontrol de comorbilidades, días de estancia.
- Resultados de laboratorio: Valores de biomarcadores reportados en el sistema (leucocitos, linfocitos, DHL, PCR, creatinina, ferritina).
- Resultados de cultivo: Con reporte de sensibilidad antimicrobiana y de microorganismo(s) aislado(s).
- Porcentaje de daño pulmonar reportado en radiografía de tórax.
- Evolución: Desenlace del paciente con covid-19, que puede culminar en defunción o mejoría.

8.10 Análisis estadístico.

Análisis univariado: Se obtuvieron frecuencias simples y proporciones para las variables cualitativas (sexo, grupo de edad, antecedente de comorbilidades y factores sociodemográficos, características clínicas, características de la evaluación hospitalaria, características de la evolución clínica, valores de laboratorio, uso de antibióticos, uso de otro tipo de medicamentos, microorganismos aislados en cultivos realizados y su sensibilidad a antimicrobianos de estos y el desenlace de la enfermedad). Mientras que para las variables cuantitativas (edad, días de evolución al ingreso, IMC, valor de glucosa central, valor de tensiones arteriales sistólica y diastólica y porcentaje de saturación de oxígeno) se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, mediante la que se observó una distribución no normal de todas las variables de esta naturaleza y se obtuvo mediana como medida de tendencia central y rango intercuartil como medida de dispersión. (Objetivos específicos 1 al 5).

Análisis bivariado: Se obtuvo prueba chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas (sexo, grupo de edad, antecedente de comorbilidades y factores sociodemográficos, características clínicas, características de la evaluación hospitalaria, características de la evolución clínica, valores de laboratorio, uso de antibióticos, uso de otro tipo de medicamentos, microorganismos aislados en cultivos realizados y resistencia a antimicrobianos de estos) para el riesgo de defunción presentando una neumonía bacteriana sobre agregada en pacientes con COVID-19. Y se utilizó prueba U de Mann-Whitney para comparación de medianas para las variables cuantitativas (edad, días de evolución al ingreso, IMC, valor de glucosa central, valor de tensiones arteriales sistólica y diastólica y porcentaje de saturación de oxígeno). Como medida de asociación se obtuvo razón de momios (RM), con intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}) y con un valor de $p < 0.05$ considerado como estadísticamente significativo. (Objetivo general y objetivos específicos 1 al 5)

Análisis multivariado: Se tomaron en cuenta las variables estadísticamente significativas o con plausibilidad biológica del análisis bivariado, para realizar un modelo de regresión logística binaria ajustado por variables confusoras (sexo, edad, comorbilidades como diabetes, hipertensión, EPOC y obesidad, antecedente de tabaquismo, datos clínicos, resultados anormales de laboratorio). Se realizaron múltiples modelos para el análisis de las variables, sin embargo, los modelos que más se ajustaron fueron los siguientes: En el Modelo 1 se ajustó por sexo y edad. En el Modelo 2 se ajustó por sexo, edad y comorbilidades (diabetes descontrolada, hipertensión descontrolada, obesidad, EPOC). En el Modelo 3 se ajustó por sexo, edad, comorbilidades, datos clínicos y evolución (disnea, dolor torácico, saturación de oxígeno <80%, intubación, días de estancia) y resultados de laboratorio (valores anormales de PCR, linfocitos y DHL principalmente). (Objetivo general y objetivos específicos 1 al 5).

9. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki de la 64ª asamblea general de la Asamblea Médica Mundial 2013, el presente trabajo no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas.

Conforme al «Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud» artículo 17, fracción II, se considera esta investigación “**riesgo mínimo**”.

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades La Raza, obteniendo el folio de registro:

R-2021-3501-007.

10. RECURSOS FÍSICOS, HUMANOS Y FINANCIEROS.

Se dispondrá del espacio físico del Hospital de Especialidades “La Raza” del IMSS para diversas actividades relacionadas a la metodología del estudio. Se requirieron agares para cultivos aproximadamente 200 a 300 entre agares sangre, chocolate, MacConkey y manitol, lo cual fue proporcionado por el laboratorio del propio hospital. Se requirieron también campanas de extracción con nivel 3 de bioseguridad, diversos materiales de laboratorio bacteriología, así como una máquina Vitek para el procesamiento de estos, red de frío para el resguardo y transporte de las muestras, equipo de cómputo para el procesamiento e impresión de los resultados.

En cuanto a recurso humano se dispuso de personal médico y enfermería para la recolección de las muestras en frascos estériles de polietileno, personal del propio hospital para el traslado de estas al Laboratorio Central de Epidemiología, el cual se encargó de sembrar y procesar las muestras en sus instalaciones y con su propio recurso humano. El médico residente de tercer año de epidemiología se encargó de recabar la información tanto impresa como electrónica de los resultados, así como de su análisis, posterior redacción y divulgación de los resultados obtenidos.

11. RESULTADOS.

Se analizaron en este estudio un total de 252 pacientes con covid-19 confirmado y que presentaron sintomatología sugestiva de neumonía, a los cuales se les realizó cultivo de expectoración o de secreción bronquial. De estos 252 pacientes incluidos, se observó un predominio del sexo masculino con 57.1% contra 42.9% del femenino. **(Gráfico no. 1).**

Con respecto a la edad de los pacientes, se obtuvo una distribución no normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con mediana de 56 años, con rango intercuartil de 20 años, edad mínima de 21 años y máxima de 97. **(Gráfico no. 2).** Al analizar por grupo de edad, se obtuvo que existió un predominio de pacientes de 51 a 60 años de edad (25.8%), seguido del grupo de 61 a 70 años (23.0%) y 41 a 50 años (19.4%) principalmente. El grupo con la menor cantidad de pacientes fue de 20 a 30 años (4.8%). **(Tabla no. 1).**

Se analizaron los días de evolución con sintomatología de covid-19 al momento del ingreso hospitalario y se obtuvo una distribución no normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con mediana de 7 días, con rango intercuartil de 6 días, valor mínimo de 1 y máximo de 22. **(Gráfico no. 3).**

Para poder evaluar las principales comorbilidades en los pacientes, se obtuvieron datos como el índice de masa corporal para poder estadificar a los pacientes de acuerdo con su estado nutricional, así como el valor de glucosa central y de tensión arterial sistólica y diastólica. Respecto al índice de masa corporal, se obtuvo una distribución no normal con mediana de 28.65 kg/m², con rango intercuartil de 5.27, valor mínimo de 19.53 y máximo de 54.10. **(Gráfico no. 4).** Para el valor de glucosa central se obtuvo una distribución no normal con mediana de 102 mg/dl, con rango intercuartil de 46, valor mínimo de 56 y máximo de 421 mg/dl. **(Gráfico no. 5).** Para el valor de tensión arterial sistólica se obtuvo una distribución no normal con mediana de 128 mm Hg, con rango intercuartil de 52, valor mínimo de 80 y máximo de 212 mm Hg. **(Gráfico no. 6),** mientras que para la tensión arterial diastólica se obtuvo una distribución no normal con mediana de 80 mm Hg, con rango intercuartil de 25, valor mínimo de 54 y máximo de 112 mm Hg. **(Gráfico no. 7).**

Con base en lo anterior, al evaluar los antecedentes de comorbilidades y otros factores sociodemográficos, se observó antecedente de diabetes mellitus en 50.4% y de estos 59.8% con descontrol de la patología; antecedente de hipertensión arterial sistémica en 46.4% con 74.4% de descontrol de la enfermedad; con obesidad 36.1% de los pacientes, y al desglosar por estado nutricional, se obtuvo predominio de sobrepeso (44.8%) y obesidad grado I (21.4%). Con respecto a otras comorbilidades, tenía antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica 7.1%, cáncer en 4.8%, enfermedad renal en 4.8%, presentaban dos o más comorbilidades 5.6% de los pacientes y 79.8% no reportó ninguna comorbilidad. Tenían antecedente de ingesta de alcohol 42.5%, tabaquismo en 49.6% y eran trabajadores del IMSS 7.9% de la población estudiada. **(Tabla no. 2).**

En cuanto a las características clínicas que reportaron los pacientes al momento del ingreso hospitalario, se obtuvo que presentaron de forma predominante fiebre 80.6% de los pacientes, tos (80.6%), cefalea (68.7%), disnea (61.5%), odinofagia (48.4%), dolor torácico (28.6%). Entre los síntomas menos frecuentes se observó diarrea en 13.9%. **(Tabla no. 3).**

Al momento de la evaluación de los pacientes y tomando en cuenta su evolución clínica, se obtuvo el valor de saturación de oxígeno, con una distribución no normal, con mediana de 87% de saturación, rango intercuartil de 12%, valor mínimo de 40% y máximo de 99%. **(Gráfico no. 8).**

Al agrupar los valores de saturación de oxígeno de los pacientes, se obtuvo saturación de 80 a 89 en 38.9% y saturación de 70 a 79 en 12.3% principalmente. El daño pulmonar fue evaluado mediante radiografía de tórax obteniendo que de forma predominante había un daño de más de 75% en 45.2% de los pacientes, seguido de daño de 26 a 50% en 26.2%, daño de 51 a 75% en 16.3% y solamente 12.3% presentaban daño mínimo del 0 a 25%. Dado lo anterior y las condiciones clínicas en la evaluación del paciente, requirió manejo con intubación un 52.0%, de los cuales de acuerdo con el expediente clínico, la mayor parte de los pacientes permanecieron intubados un tiempo promedio de 11 a 20 días (39.7%); se requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos en 22.6% de los pacientes, en donde permanecieron de forma

predominante de 11 a 20 días (33.3%) y 21 a 30 días (33.3%). Derivado de su evolución clínica, la mayoría de los pacientes tuvo una estancia hospitalaria predominante de 6 a 10 días (39.3%) y de 11 a 15 días (21.0%), ya sea porque presentaron mayores complicaciones y culminaron en defunción o porque presentaron mejoría y fueron egresados del hospital. **(Tabla no. 4).**

Se registraron los valores de laboratorio de los pacientes para evaluar los marcadores de inflamación y orientar en el pronóstico de la enfermedad y se observó elevación de leucocitos en 38.1%, presencia de linfopenia en 79.8%, elevación de ferritina sérica en 36.1%, elevación de DHL en 36.5%, elevación de los valores de creatinina que traduce franco daño renal en 25.8% y elevación de PCR de forma considerable en 28.6. **(Tabla no. 5).**

Respecto al uso de medicamentos en los pacientes, en cuanto a los antibióticos, se observó prescripción de azitromicina en 32.1%, ceftriaxona en 80.6% principalmente; en cuanto a otro tipo de antibióticos utilizados de forma menos común, se utilizó levofloxacino en 35.0% y claritromicina en 28.2% en atención de los cuadros de neumonía. **(Tabla no. 6).**

En cuanto a medicamentos que no son antibióticos, se observó uso de cloroquina en 3.2%, tocilizumab en 3.2%, dexametasona en 82.1%, anticoagulantes en 87.7%, ivermectina en 4.4% y lopinavir/ritonavir en 15.9%. **(Tabla no. 7).**

De los 252 cultivos reportados en los pacientes, se identificó aislamiento de algún microorganismo en 35.3% correspondiente a 89 cultivos, en los cuales los principales microorganismos aislados fueron *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%), además de que en 16.9% de los pacientes se observó crecimiento de al menos 2 microorganismos. Al analizar la sensibilidad a los antimicrobianos, se observó resistencia a los mismos en 37.1%. **(Tabla no. 8).**

Dicho perfil se desglosó por tipo de microorganismo aislado y se identificó para *A. baumannii* una resistencia de 55.6% (dos críticas), para *K. pneumoniae* de 44.8% (una crítica), para *P. aeruginosa* de 56.5% (una crítica), para *S. aureus* de solamente 7.7%, y para otros microorganismos aislados de 28.6%. **(Tabla no. 9).**

Con todo lo descrito anteriormente, se observó que el porcentaje de defunción fue de 43.7% con IC_{95%} (37.3-49.9%), y de mejoría de 56.3% con IC_{95%} (50.0-62.7%). **(Gráfico no. 9).**

Evaluando las diferentes variables de interés y su relación con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19, se observó en los factores sociodemográficos y comorbilidades que el sexo masculino tuvo RM 3.25 (IC_{95%} 1.91-3.55) p=0.000. Tener edad mayor a 60 años RM 2.94 (IC_{95%} 1.74-4.99) p=0.000, comparado con quienes tenían edad igual o menor a 60 años. Antecedente de diabetes mellitus RM 1.86 (IC_{95%} 1.13-3.09) p=0.02, sin embargo, si la patología se encontraba en franco descontrol del valor de glucemia, la probabilidad de defunción incrementó RM 2.58 (IC_{95%} 1.24-5.36) p=0.01. La misma situación se observó para hipertensión arterial sistémica, ya que el tener antecedente de la enfermedad RM 1.68 (IC_{95%} 1.01-2.77) p=0.04, pero tener hipertensión arterial descontrolada RM 3.15 (IC_{95%} 1.30-7.67) p=0.009, comparado con quienes si mantenían un control de su patología. Tener obesidad RM 3.68 (IC_{95%} 2.15-6.33) p=0.000, comparado con tener índice de masa corporal normal o tener sobrepeso. Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica RM 2.78 (IC_{95%} 1.01- 7.65) p=0.04. Presentar otra comorbilidad RM 1.77 (IC_{95%} 0.95-3.28) p=0.07. Y el antecedente de fumar RM 2.41 (IC_{95%} 1.45-4.02) p=0.001, comparado con quienes nunca han fumado. **(Tabla no. 10).**

En cuanto a la relación de los factores clínicos y la evolución hospitalaria con la probabilidad de defunción de los pacientes con covid-19, se observó que tener dolor torácico tuvo RM 2.31 (IC_{95%} 1.32-4.03) p=0.003; presentar disnea RM 3.50 (IC_{95%} 2.01-6.09) p=0.000; tener fiebre RM 1.59 (IC_{95%} 0.83-3.05) p=0.16; lo mismo se observó para la presencia de tos RM 1.59 (IC_{95%} 0.83-3.05) p=0.16; tener saturación de oxígeno menor a 80% al ingreso hospitalario RM 3.06 (IC_{95%} 1.74-5.39) p=0.000; por lo cual ante el deterioro clínico los pacientes atendidos que requirieron intubación tenían mayor probabilidad de defunción RM 7.73 (IC_{95%} 4.35-13.72) p=0.000; en aquellos que permanecieron intubados por más de 10 días RM 2.32 (IC_{95%} 1.09- 4.96) p=0.03 comparado con tener menor tiempo de intubación; requerir ingreso a unidad de cuidados intensivos RM 4.20 (IC_{95%} 2.22-7.96) p=0.000; en la evaluación del daño pulmonar, tener afectado más del 50% RM 3.50 (IC_{95%} 2.01-6.09) p=0.000 comparado con tener un menor porcentaje de daño pulmonar; y en cuanto a los días de estancia hospitalaria, estancia mayor

a 10 días RM 3.22 (IC_{95%} 1.92-5.41) p=0.000 comparado con una menor estancia hospitalaria. **(Tabla no. 11).**

En cuanto a los valores de laboratorio observados y relacionados con la probabilidad de defunción de los pacientes con covid-19, se observó que tener leucocitosis tuvo RM 1.62 (IC_{95%} 0.97-2.61) p=0.06; tener linfopenia RM 3.53 (IC_{95%} 1.71-7.27) p=0.000; el incremento de la ferritina sérica RM 1.66 (IC_{95%} 0.99-2.79) p=0.05; el incremento considerable de DHL RM 2.29 (IC_{95%} 1.36-3.86) p=0.002; un incremento en el valor de creatinina RM 1.74 (IC_{95%} 0.99-3.08) p=0.05; y un incremento en la PCR RM 2.95 (IC_{95%} 1.68-5.19) p=0.000. **(Tabla no. 12).**

En cuanto al desarrollo microbiológico relacionado con la probabilidad de defunción de los pacientes con covid-19, se observó que tener cultivo positivo tuvo RM 5.50 (IC_{95%} 3.13-9.67) p=0.000, comparado con no haber aislado ningún microorganismo en cultivo; la probabilidad de defunción incrementó si se identificó resistencia antimicrobiana RM 7.50 (IC_{95%} 2.05-27.51) p=0.0008. Desglosado para los principales tipos de microorganismos aislados, el aislamiento de *S. aureus* RM 1.54 (IC_{95%} 0.39-6.10) p=0.40; identificación de *A. baumannii* RM 3.39 (IC_{95%} 1.04-11.04) p=0.03; presencia de *K. pneumoniae* RM 3.89 (IC_{95%} 1.20-12.60) p=0.02; y para *P. aeruginosa* RM 3.81 (IC_{95%} 1.02-14.16) p=0.03, comparado con no haber presentado dichos microorganismos. **(Tabla no. 13).**

Para el análisis multivariado se realizaron múltiples modelos, de los cuales 3 fueron los que más se ajustaron en el análisis de los datos para la evaluación del desarrollo de neumonía bacteriana agregada relacionada con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19. Respecto al modelo 1, fue ajustado por las variables de edad y sexo, y tener un daño pulmonar mayor al 50% tuvo RMa 3.01 (IC_{95%} 1.67-5.42) p=0.000 comparado con tener un daño pulmonar menor; haber identificado crecimiento de microorganismo en cultivo RMa 4.94 (IC_{95%} 2.70-9.05) p=0.000; presentar resistencia antimicrobiana RMa 7.15 (IC_{95%} 1.28-27.17) p=0.004; aislamiento de *S. aureus* RMa 1.40 (IC_{95%} 0.37-6.01) p=0.65; desarrollo de *A. baumannii* RMa 3.01 (IC_{95%} 0.88-10.28) p=0.08; para *K. pneumoniae* RMa 3.59 (IC_{95%} 1.05- 12.24) p=0.04; y para *P. aeruginosa* RMa 4.23 (IC_{95%} 1.07-16.71) p=0.04. **(Tabla no. 14).**

El modelo 2 fue ajustado por las variables sociodemográficas y comorbilidades. Con base en esto se observó que tener un daño pulmonar mayor al 50% tuvo RMa 2.29 (IC_{95%} 1.20-4.39) p=0.01 comparado con tener un daño pulmonar menor; haber identificado crecimiento de microorganismo en cultivo RMa 7.22 (IC_{95%} 3.51-14.86) p=0.000; presentar resistencia antimicrobiana RMa 6.15 (IC_{95%} 1.49-25.38) p=0.01; aislamiento de *S. aureus* RMa 1.37 (IC_{95%} 0.28-6.60) p=0.70; desarrollo de *A. baumannii* RMa 2.79 (IC_{95%} 0.74-10.50) p=0.13; para *K. pneumoniae* RMa 3.39 (IC_{95%} 0.87-13.16) p=0.08; y para *P. aeruginosa* RMa 6.56 (IC_{95%} 1.48-29.14) p=0.01. **(Tabla no. 14).**

Por último, el modelo 3 fue ajustado por las variables sociodemográficas, comorbilidades, datos clínicos y valores alterados de laboratorio. Con base en esto se observó que tener un daño pulmonar mayor al 50% tuvo RMa 2.25 (IC_{95%} 1.01-5.11) p=0.04 comparado con tener un daño pulmonar menor; haber identificado crecimiento de microorganismo en cultivo RMa 9.04 (IC_{95%} 3.06-26.74) p=0.000; presentar resistencia antimicrobiana RMa 7.57 (IC_{95%} 1.34- 42.79) p=0.02; aislamiento de *S. aureus* RMa 1.24 (IC_{95%} 0.36-4.23) p=0.73; desarrollo de *A. baumannii* RMa 3.74 (IC_{95%} 1.41-9.91) p=0.008; para *K. pneumoniae* RMa 4.12 (IC_{95%} 1.55- 10.97) p=0.005; y para *P. aeruginosa* RMa 6.89 (IC_{95%} 1.62-17.61) p=0.01. **(Tabla no. 14).**

12. DISCUSIÓN.

Debido a la rápida diseminación de la COVID-19 en este país y en todo el mundo, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el estado pandémico de la enfermedad, tras la aparición de casos nuevos en mayor número fuera del territorio de China. Conforme esta diseminación aumentó, la transmisión de persona a persona ha mostrado ser la principal forma de contagio y en mínima proporción el contacto indirecto con objetos contaminados. La principal forma de contagio se produce debido a que las secreciones del tracto respiratorio que se expulsan durante los estornudos, la tos o el habla pueden favorecer el contagio entre individuos, debido a que las gotas de un paciente positivo de SARS-CoV-2 entran en contacto con las mucosas de una persona sana.⁶²

Su forma de presentación es variable, ya que puede ir desde una enfermedad leve, moderada a grave, incluyendo neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico.⁶³ La neumonía severa se ha asociado con una rápida replicación viral, infiltración celular inflamatoria masiva y elevación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales producen daño pulmonar agudo y SDRA.^{2,62}

Se han evaluado múltiples factores predisponentes para la complicación de la enfermedad por COVID-19. Respecto a la edad se sabe que los adultos mayores, en conjunto con otros factores agregados como padecer enfermedades crónicas están en mayor riesgo de enfermar gravemente y presentar algunas de las complicaciones que pueden incluir: neumonía y dificultad para respirar, falla en varios órganos, problemas cardíacos, una afección pulmonar que hace que poca cantidad de oxígeno pase a través del torrente sanguíneo a los órganos (SDRA), coágulos sanguíneos, lesión renal aguda, infecciones virales e infecciones bacterianas adicionales.²

De acuerdo con Vélez y colaboradores, la edad mayor de 60 años incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces,¹⁶ dato muy superior al encontrado en este estudio, en donde la edad mayor a 60 años tuvo una probabilidad de defunción de 2.9 veces, lo cual es debido al tipo de población incluida en el estudio de Vélez, ya que en mayor parte

correspondían a adultos mayores y no hubo una distribución homogénea al respecto en la inclusión de los pacientes.⁸

En un metaanálisis que analizó un total de 611,583 participantes con los informes oficiales nacionales de China, Italia, España, Inglaterra y New York que detallaban las tasas de COVID-19 y mortalidad por décadas de edad. Se observó una tasa de mortalidad global de 12.1% y varió ampliamente entre países, siendo la más baja en China (3.1%) y la más alta en el Reino Unido (20.8%) y el estado de Nueva York (20.9%). La mortalidad fue <1.1% en pacientes <50 años y aumentó exponencialmente a partir de esa edad en los 5 registros nacionales. Como era de esperar, la tasa de mortalidad más alta se observó en pacientes ≥80 años, cuyo riesgo fue 6 veces superior al resto. Todos los grupos de edad tuvieron una mortalidad significativamente mayor en comparación con el grupo de edad inmediatamente más joven. El mayor aumento en el riesgo de mortalidad se observó en pacientes de 60 a 69 años en comparación con los de 50 a 59 años, en quienes se reportó en menor proporción.⁴ Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio en donde a mayor edad, mayor probabilidad de complicar y fallecer; sin embargo, por las características de nuestra población, al incluir a todos los pacientes con datos de neumonía y no solo con COVID-19, la mortalidad fue mayor, siendo reportada en 43.7% (IC_{95%} 37.3-49.9%), lo cual es importante a considerar pues es un dato que traduce que los pacientes solicitan la atención médica hospitalaria cuando el cuadro ya está en un curso muy avanzado.

De acuerdo con los datos de la Secretaría de Salud, las defunciones que se han presentado en el país han predominado en el grupo de edad de 65-69 años con 19,451 defunciones, seguida de 60-64 años con 19,175 defunciones, 70-74 años con 17,343, 55-59 años con 16,564, 75-79 años con 13,568 y 50-54 años con 12,729 defunciones principalmente, en donde de forma global fallece del 8-10% de la población general, lo cual asciende a 30-50% cuando se analiza solamente a los casos graves (desarrollo de neumonía), y es prácticamente del 70- 80% cuando se analizan las defunciones de los pacientes ingresados a terapia intensiva o que requieren de ventilación mecánica.⁷

Asimismo, con base en otros factores descritos, la Secretaría de Salud ha reportado que comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad son los tres factores de riesgo más frecuentemente asociados con la defunción por infección de SARS-CoV-2, ya que predisponen al desarrollo de complicaciones.² De las defunciones reportadas, un 63.29% han ocurrido en el sexo masculino, y 36.71% en el femenino, 89.85% se encontraban hospitalizados, 45.82% padecía hipertensión, 38.38% diabetes mellitus, 23.07% obesidad y 7.92% con antecedente de tabaquismo.⁷ Las distribuciones mencionadas son similares a las reportadas en los resultados de nuestro estudio, de forma que los hallazgos concuerdan con la literatura nacional, y de forma adicional, es importante considerar que el incremento de la probabilidad de defunción se presentó no solo con tener el antecedente de comorbilidad como diabetes, hipertensión y obesidad, sino se acentuó cuando la patología se encontraba en franco descontrol, con una probabilidad de defunción de 2.58 veces con diabetes descontrolada, 3.15 veces en hipertensión arterial descontrolada y 3.68 veces en presencia de obesidad, la cual representa un estado de inflamación constante para el organismo y favorece en conjunto con otras enfermedades el desarrollo de complicaciones en pacientes con COVID-19.

Lo anterior se debe a que se ha reportado que las concentraciones de glucosa en plasma y la presencia de diabetes predicen de manera independiente la morbimortalidad de estos pacientes. Por ende, algunos de los mecanismos que podrían contribuir con el aumento en la susceptibilidad de COVID-19 en pacientes con diabetes son los siguientes: a) unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente, b) eliminación viral disminuida, c) disminución de la función de las células T, d) aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citocinas y e) presencia de enfermedad cardiovascular.^{21,22}

Considerando que la diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que pueden afectar la respuesta a diversos gérmenes, se ha establecido que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina promueven una mayor síntesis de los productos finales de glucosilación, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo, además estimulan la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación. Este proceso inflamatorio puede influir como un mecanismo subyacente que

conduce a mayor propensión para infecciones, como en el caso de neumonía bacteriana agregada.²³

En consecuencia, si la diabetes se encuentra mal controlada se relaciona con una respuesta inhibida de los linfocitos, así como con un deterioro en el funcionamiento de monocitos, macrófagos y neutrófilos, disminuyendo la capacidad de respuesta frente a una amplia gama de microorganismos. Además, existe una disfunción tanto en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado como en la activación del complemento en pacientes descontrolados.²⁴ La infección por SARS-CoV-2 desencadena condiciones de mayor estrés en personas con diabetes, lo que genera un incremento en la liberación de hormonas que causan hiperglucemia, tales como glucocorticoides y catecolaminas; éstas favorecen el aumento de la variabilidad y la concentración de la glucosa sanguínea.⁶⁴

Estudios en personas infectadas con SARS-CoV-2 identificaron que la edad avanzada se relaciona con defectos en la función de las células T y células B, con elevados marcadores de inflamación. Esto sugiere que la diabetes sola o en combinación con otros factores como la edad avanzada, hipertensión arterial y/o enfermedades cardiovasculares, las cuales se caracterizan por estados proinflamatorios, pueden contribuir a la replicación del SARS-CoV-2 y a una respuesta proinflamatoria más prolongada, la cual conduciría a una forma de la enfermedad más severa y finalmente más letal, todo lo cual es la explicación biológica consistente con lo encontrado en nuestro estudio y descrito con anterioridad.⁶⁵ Por otro lado, la diabetes se caracteriza por una respuesta exagerada de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las IL 1 y 6, lo que puede inducir una respuesta exagerada ante un estímulo, como se ha observado en pacientes con COVID-19 complicados que presentan SDRA.²⁶

Se ha investigado también la presencia de factores de riesgo de progresión y pronóstico de la enfermedad en una serie de 174 pacientes confirmados con COVID-19. De éstos, los que padecían diabetes y los que no tenían otras comorbilidades (n=24) presentaron un mayor riesgo de neumonía severa. Además, los pacientes con diabetes también se caracterizaron por tener valores más altos de marcadores de inflamación y coagulación,² hallazgo consistente

en nuestro estudio en donde marcadores como elevación de PCR reflejó 2.95 veces la probabilidad de defunción comparado con quienes reflejan un valor en parámetros normales, por su parte en el caso de DHL fue un valor de 2.29 veces y linfopenia de 3.53 veces.

Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46,248 pacientes estimó que el hecho de presentar hipertensión arterial sí se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas y defunción por COVID-19 y, en aquellos con enfermedad cardiovascular, más de tres veces. Estudios realizados en Italia confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30% tenían enfermedad coronaria, el 24.5% fibrilación auricular y el 9.6% antecedentes de accidente cerebrovascular. Las estimaciones de China coinciden con estos datos, en donde la mortalidad sin comorbilidades fue del 0.9%, pero se incrementó al 10.5% con enfermedad cardiovascular, al 6.3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al 6% con hipertensión arterial y al 5.6% con cáncer.⁶⁶

Por otra parte, también se ha encontrado que la obesidad se asocia con formas más severas de COVID-19, aún en pacientes jóvenes: en un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, pacientes menores de 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 34 kg/m² tuvieron dos veces más riesgo de requerir atención médica en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 y fallecer, en comparación con pacientes con un índice de masa corporal menor a 30 kg/m².^{27,67} Al respecto en nuestro estudio, la probabilidad de fallecer teniendo antecedente de obesidad fue de 2.6 veces más comparado con aquellos pacientes con índice de masa corporal normal.

Esto se debe a que la obesidad es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad prematura y las consecuencias de la obesidad para la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen son múltiples y la enfermedad por COVID-19 no ha sido la excepción, ya que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en terapia intensiva y el desarrollo de consecuencias graves que llevan a la muerte. Existen diversos mecanismos biológicos mediante los cuales la enfermedad COVID-19 puede afectar más a personas con obesidad. Uno de estos mecanismos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad. Otro rasgo común en la obesidad es la deficiencia

de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune.²⁸

Respecto a los datos clínicos que han sido relacionados con una progresión severa de la enfermedad y con el riesgo de defunción, Jain *et al*, en una revisión sistemática con metaanálisis (7 estudios, 1813 pacientes), reportaron en el grupo de pacientes admitidos a UCI, una edad promedio de 62.4 años comparado con 46 años de los no admitidos. La disnea fue el único síntoma predictivo de 4 veces más, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI.⁶⁸ En nuestro estudio, el haber referido disnea presentó 3.5 veces la probabilidad de defunción, derivado de que dicho síntoma traduce una hipoxia moderada a severa que dificulta el intercambio de gases.

Respecto a los marcadores de mal pronóstico que se tienen a elevar en la enfermedad por COVID-19, una revisión sistemática de Borges *et al*, (61 estudios, con 101,905 pacientes), reportó el nivel de linfocitos solo en 464 pacientes, y datos del valor de la PCR solo en 1,637; encontrando linfopenia y PCR anormal en los pacientes con COVID-19.⁶⁹ La revisión sistemática y metaanálisis de Ma *et al*, (30 estudios, con 53,000 pacientes), reportó que, el incremento de LDH y PCR aumentan de forma independiente el riesgo de enfermedad grave en 4 veces. En ese mismo sentido, el incremento del dímero D y la linfopenia, aumenta cada uno alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave.¹⁶ En nuestro estudio, la elevación de dichos biomarcadores predispone a una mayor probabilidad de defunción por COVID-19, obteniendo para linfopenia un incremento de 3.53 veces la probabilidad de defunción, mientras que para DHL fue de 2.29 veces, para PCR 2.95 veces; lo que se explica debido a que la linfopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al consumirse constantemente la reacción de su sistema inmunológico, lo que predispone o permite que la enfermedad avance y genere un estado de inflamación constante que deriva en el desarrollo de algunas alteraciones como complicación, como en el caso de neumonía observada en los pacientes, y constantemente, en estos pacientes aumentan los niveles de LDH, dímero-D, IL- 6, PCR, y en menor medida, la procalcitonina.^{20,34,70,71,72}

Los pacientes con COVID-19 comúnmente muestran linfopenia y, en menor medida, trombocitopenia y leucopenia, estas últimas son las más destacadas entre los pacientes con la forma grave de la enfermedad. Además, se ha reportado que la gravedad de la infección se asocia con los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (interleucina 6, PCR) y con mayor actividad de coagulación, definida por concentraciones elevadas de dímero D que, adicionalmente, se asocia con un mal pronóstico en los pacientes con COVID-19.² En nuestro estudio no se pudo evaluar dicho marcador para poder controlar el efecto confusor que pudiera generar en los pacientes que fallecieron y respecto al valor de leucocitosis observada, no hubo un riesgo significativo de incrementar la probabilidad de defunción, ya que la elevación de este marcador es muy inespecífica y puede deberse a otras condiciones y no necesariamente a el desarrollo de complicaciones como la neumonía bacteriana agregada que desarrollan los pacientes habitualmente.

Con base en los datos previos de infección por coronavirus, la respuesta inmunitaria participa de forma muy importante, por lo que una respuesta tardía o suprimida se asocia con gravedad del daño pulmonar. La replicación viral activa tardía produce un aumento en el IFN tipo I y en el influjo de neutrófilos y macrófagos que desencadenan una tormenta de citocinas proinflamatorias. En la infección por SARS- CoV-2 la neutrofilia y la linfocitopenia presentes en los pacientes graves posiblemente reflejan un retraso en la respuesta del IFN tipo 1 y en el control viral en la fase temprana de la infección.²

En un reporte de 99 casos de COVID-19 en Wuhan, se encontró un incremento en los neutrófilos totales (38%), en la IL-6 (52%) y en la PCR (84%), mientras que los linfocitos disminuyeron 35%. En otro reporte, de 41 pacientes admitidos en un hospital de Wuhan, la mediana de edad fue de 49 años (rango intercuartil de 41-58) y 73% de los pacientes fueron hombres y 32% tenía comorbilidades (20% tenía diabetes, 32% hipertensión y 15% enfermedad cardiovascular). Todos estos pacientes tuvieron neumonía diagnosticada por tomografía de tórax y la presencia de neutrofilia y linfopenia se les asoció con la severidad de la enfermedad y con mayor mortalidad.⁷³

Qin *et al*, reportó exámenes de laboratorio de ingreso a hospitalización de 452 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían linfopenia, elevación de biomarcadores relacionados con infección (principalmente, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, ferritina sérica y PCR), y elevación de varias citoquinas inflamatorias (entre ellas, factor de necrosis tumoral (TNF) - α , interleucina (IL) -2 e IL-6).^{8,70}

Como otros hallazgos, dentro de la fase de hiperinflamación de la enfermedad, la hiperactivación de las células T se asocia con la hiperplasia de órganos linfoides, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La excesiva actividad del sistema reticuloendotelial subsecuente se manifiesta como hemofagocitosis de la médula ósea y pruebas de función hepática y perfil lipídico alteradas, como resultado de la disfunción de las células de Kupffer en el hígado. Los macrófagos activados contribuyen a la coagulación intravascular diseminada (CID). La hiperreactividad inmunitaria parece estar más confinada al parénquima pulmonar y al tejido linfático alveolar bronquial inmediatamente adyacente y está asociada con el desarrollo de SDRA. Se cree que la inflamación alveolar e intersticial severa y generalizada se extiende a la vascularización pulmonar estrechamente yuxtapuesta. Esta inflamación intrapulmonar podría influir en la propensión a la disfunción vascular local grave, incluida la microtrombosis.⁷⁴

En estos pacientes, dadas las múltiples alteraciones, si se agregan factores como la estancia hospitalaria, el uso de dispositivos invasivos, el múltiple uso de antimicrobianos sin justificación en etapas tempranas de la infección por COVID-19, la edad, el descontrol de patologías principalmente de diabetes descontrolada, predispone en conjunto por los mecanismos anteriormente comentados a la adquisición de múltiples infecciones de curso prolongado, entre ellas el desarrollo de neumonía bacteriana, la cual el curso clínico depende de una serie de factores, siendo preponderante el tipo de microorganismo aislado en el cultivo, así como el perfil de sensibilidad y resistencia, ya que en este último caso, de presentar resistencia antimicrobiana, se reducen las posibilidades terapéuticas.

Con base en lo anterior y dada la fisiopatología de la enfermedad de COVID-19, la posición de decúbito prolongado, la mayor producción de moco espeso y la dificultad para expectorar,

además de la inflamación considerable que pueden presentar los pulmones, todo eso contribuye en conjunto a la adquisición de algún microorganismo adicional. Factores que ya se mencionaron, como el uso de dispositivos invasivos también pueden contribuir a la adquisición de infecciones asociadas a la atención en salud, en donde con más frecuencia ocurre el aislamiento de bacterias Gram negativas con resistencias considerables a múltiples medicamentos, que comúnmente incrementan aún más la probabilidad de defunción en los pacientes con COVID-19.

Dentro de los patógenos principalmente aislados en los pacientes se encuentran *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, los cuales pueden incrementar el riesgo de defunción hospitalaria. En el caso de *S. aureus* no se ha reportado en la literatura ni tampoco se encontró en este estudio que represente un riesgo considerablemente mayor de defunción en pacientes COVID-19 porque las posibilidades de tratamiento antimicrobiano son mucho mayores que el riesgo que conlleva el aislamiento de otros como *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, que comúnmente reportan resistencia considerable y por si solos el aislamiento en cultivo solos o en asociación incrementan la probabilidad de defunción en 6.89 veces en el caso de *P. aeruginosa*, 4.12 veces en el caso de *K. pneumoniae* y 3.74 veces respecto a *A. baumannii*. Esto es importante a considerar ya que son bacterias que habitualmente no deberían de encontrarse aisladas en el tracto respiratorio y su presencia incrementa de forma muy considerable el riesgo de defunción.

En cuanto a los hallazgos radiológicos en tórax, en los pacientes con mala evolución, se observa la progresión de hallazgos a patrones compatibles con SDRA, identificables tanto en la radiografía como en la tomografía. El SDRA es la complicación que habitualmente obliga a trasladar a los pacientes con COVID-19 a las unidades de cuidados intensivos y la causa más común de muerte. En los estudios de pacientes admitidos en estas unidades los hallazgos descritos con mayor frecuencia fueron las consolidaciones multilobares y subsegmentarias. La aparición de derrame pleural se ha comunicado como complicación de estadios tardíos de la enfermedad, probablemente secundario a fallo cardíaco en contexto de SDRA.⁶³ En nuestro estudio, la probabilidad de defunción con un daño pulmonar superior al 50% fue de 2.25 veces; sin embargo, al respecto se ha recomendado en la literatura que dada la importancia de la

detección de estas lesiones es importante considerar la realización de tomografía de tórax ya que cuenta con una mayor sensibilidad y especificidad en la localización de lesiones, que a veces pueden pasar desapercibidas en la radiografía de tórax, lo cual podría sesgar nuestros hallazgos.

En la evaluación de las variables de estudio, se pueden identificar problemas de validez interna, ya que se identificaron múltiples sesgos de información no diferencial, por la fuente de estudio, ya que se sabe que todo estudio basado en registros conlleva el riesgo de que estos sean deficientes o presenten información errónea o faltante, además de que el registro no es llevado a cabo por una sola persona, sino que es registrado por múltiples personas que se encuentran en la línea de atención de pacientes con COVID-19.

Para el caso de la variable de mortalidad en pacientes con COVID-19 lo ideal es realizar un estudio de cohorte para darle un seguimiento a los pacientes respecto a múltiples variables y poder evaluar de forma más certera el desenlace de interés, sin embargo, en nuestro estudio la información fue obtenida del expediente clínico, con identificación de sesgos de información no diferencial.

De igual forma, algunas variables al evaluarlas y obtener la información del expediente clínico, esta fue muy general, ya que variables como el antecedente de ingesta de alcohol o antecedente de fumar al evaluarse con una sola pregunta de respuesta dicotómica, no es la manera más idónea para inferir si produce algún efecto en nuestra variable dependiente y tampoco permite evaluar el tiempo de exposición, lo que genera un sesgo de información no diferencial.

No se evaluaron algunas variables de interés para poder evaluar el posible efecto confusor de las mismas, como por ejemplo marcadores como el dímero D, procalcitonina, colesterol y triglicéridos, que en algunos reportes de la literatura recientemente se ha mencionado que pueden cobrar un papel importante en el desarrollo de complicaciones en los pacientes que cursan con COVID-19 grave.

Para la variable neumonía bacteriana agregada, es importante mencionar que también se identifica un sesgo de información no diferencial, ya que el estándar de oro es la evaluación de cambios pulmonares por medio de la tomografía de tórax y no solamente mediante la realización de la radiografía de tórax, ya que presenta una menor sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico, esto debido a que hay alteraciones en los pacientes con COVID-19 que en un principio pueden pasar desapercibidas y conforme evoluciona el cuadro clínico pueden hacerse más evidentes. Esto es de vital importancia para poder determinar cuando los cambios pulmonares son debidos a la infección por SARS-CoV-2 o a algún microorganismo agregado.

Por sí mismo, el diseño transversal de un estudio, como es este caso, genera ambigüedad temporal y los resultados deben ser tomados con cautela, ya que no se puede asegurar que el efecto de ciertas variables incide o se relaciona directamente con la mortalidad en pacientes con COVID-19. Además, el tipo de muestreo utilizado no fue el más conveniente, ya que lo ideal es realizar un muestreo probabilístico, preferentemente aleatorio simple, que permita obtener datos de los pacientes con mayor validez.

También se identificaron problemas de precisión en el estudio, ya que en cuanto al tamaño de muestra, pese a que se cumplió con el cálculo estipulado, se observan estimadores puntuales con tendencia al riesgo pero con intervalos de confianza que atraviesan la unidad o son muy amplios, sobre todo al evaluar los RM por tipo de microorganismo aislado, lo que refleja que se deben de realizar estudios posteriores que contemplen una mayor cantidad de pacientes.

Sin embargo, pese a lo anterior, una de las fortalezas de nuestro estudio es la medición de las variables obtenidas respecto a parámetros de laboratorio, la realización de cultivos que permitió la identificación de diversos microorganismos, así como el perfil de sensibilidad y resistencia de cada uno, porque permite dar a conocer estos hallazgos y poder orientar en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes ingresados en el Hospital de Especialidades La Raza. Otra fortaleza a resaltar es que para determinar los perfiles de sensibilidad y resistencia se utilizó un solo tipo de casete para poder obtener el antibiograma, ya que en algunos otros estudios comúnmente se utilizan diferentes casetes lo que dificulta la

comparación entre un paciente y otro pertenecientes al mismo estudio ocasionando sesgos de información diferencial, lo cual no ocurrió en este estudio.

Como recomendaciones, este estudio representa un punto de partida y un aporte en el conocimiento a la literatura disponible, para que posteriormente se puedan realizar estudios a profundidad, en los que se puedan incluir una mayor cantidad de pacientes con realización de cultivo, además de realizar los seguimientos correspondientes para la identificación de cambios en la evolución clínica de los pacientes con COVID-19, mejorando la validez interna y precisión de este estudio.

13. CONCLUSIONES.

-La mortalidad obtenida en el estudio fue de 43.7% (IC_{95%} 37.3-49.9%).

-La proporción de pacientes con cultivo positivo fue de 35.3%, con aislamiento principal de *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%), y se observó resistencia antimicrobiana en 37.1%.

-Para la asociación del desarrollo de neumonía bacteriana agregada con la mortalidad en pacientes con COVID-19, se observó que tener un daño pulmonar mayor al 50% tuvo RMa 2.25 (IC_{95%} 1.01-5.11) p=0.04 comparado con tener un daño pulmonar menor; haber identificado crecimiento de microorganismo en cultivo RMa 9.04 (IC_{95%} 3.06-26.74) p=0.000; presentar resistencia antimicrobiana RMa 7.57 (IC_{95%} 1.34-42.79) p=0.02; aislamiento de *S. aureus* RMa 1.24 (IC_{95%} 0.36-4.23) p=0.73; desarrollo de *A. baumannii* RMa 3.74 (IC_{95%} 1.41- 9.91) p=0.008; para *K. pneumoniae* RMa 4.12 (IC_{95%} 1.55-10.97) p=0.005; y para *P. aeruginosa* RMa 6.89 (IC_{95%} 1.62-17.61) p=0.01.

-Dentro de otros factores relaciones con el incremento de mortalidad en pacientes con COVID-19 se obtuvo que ser hombre tuvo RM 3.25 (IC_{95%} 1.91-3.55) p=0.000, edad mayor a 60 años RM 2.94 (IC_{95%} 1.74-4.99) p=0.000, diabetes mellitus descontrolada RM 2.58 (IC_{95%} 1.24-5.36) p=0.01, hipertensión arterial descontrolada RM 3.15 (IC_{95%} 1.30-7.67) p=0.009, obesidad RM 3.68 (IC_{95%} 2.15-6.33) p=0.000, antecedente de fumar RM 2.41 (IC_{95%} 1.45-4.02) p=0.001, saturación de oxígeno menor a 80% al ingreso hospitalario RM 3.06 (IC_{95%} 1.74-5.39) p=0.000, ventilación mecánica RM 7.73 (IC_{95%} 4.35-13.72) p=0.000, permanecer intubado más de 10 días RM 2.32 (IC_{95%} 1.09-4.96) p=0.03, presentar linfopenia RM 3.53 (IC_{95%} 1.71-7.27) p=0.000, incremento de DHL RM 2.29 (IC_{95%} 1.36-3.86) p=0.002, e incremento de PCR RM 2.95 (IC_{95%} 1.68-5.19) p=0.000.

-Por lo anterior, se puede concluir que existe relación entre el desarrollo de neumonía bacteriana agregada y el incremento en la mortalidad en 2 veces en pacientes con COVID-19, hallazgo que se mantiene consistente o incluso incrementa a 6 veces cuando se desglosa por

tipo de microorganismo (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*), ya que por su naturaleza y patogenicidad, además de la resistencia antimicrobiana que pueden adquirir, son de mayor riesgo para complicar y fallecer.

-Considerando las características sociodemográficas de nuestra población, que predisponen a padecer formas graves de COVID-19 y considerando los múltiples factores que pueden desencadenar el desarrollo de una neumonía bacteriana agregada en los pacientes, es relevante conocer, describir y dar un seguimiento oportuno en los pacientes con dichos factores, así como conocer cuáles son los principales microorganismos aislados en los pacientes con neumonía y COVID-19, así como conocer sus perfiles de sensibilidad y resistencia, con el fin de permitir la orientación en la toma de decisiones terapéuticas y tratar de disminuir la estancia hospitalaria, los costos de atención y la probabilidad de defunción.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [Actualizado 2020, Consultado 2020 Oct 22]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
2. Lozano-Zalce H, Chávez-Alanís AN, Álvarez-Valero IG, *et al*. Clinical-radiological diagnosis of pneumonia by COVID-19 (SARS-CoV-2) at Hospital Ángeles Lomas. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2020;18(2):224-228.
3. Worldometer. Coronavirus. [Internet]. [Actualizado 9 Febrero 2021, Consultado 9 Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
4. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, *et al*. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jul;21(7):915-918.
5. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Hurtado-Duarte AM, *et al*. CT findings in COVID-19 lung disease, initial experience at Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *Neumol Cir Torax*. 2020;79(2):71-77.
6. Secretaria de Salud. Coronavirus COVID 19. [Internet]. [Actualizado 9 Febrero 2021, Consultado 9 Febrero 2021]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597002/Comunicado Tecnico Diario COVID-19_2021.02.09.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597002/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.02.09.pdf)
7. CONACYT. Coronavirus COVID 19 Tablero de control. [Internet]. [Actualizado 9 Febrero 2021, Consultado 9 Febrero 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
8. Vélez M, Velásquez-Salazar P, Acosta-Reyes J, *et al*. Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19. *Universidad de Antioquía*. 2020;0(0):1-57.
9. Valade S, Biard L, Lemiale V, *et al*. Severe atypical pneumonia in critically ill patients: a retrospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):81-85.
10. Sáenz-López JD, Sierra-Rodríguez MC, García-Salcedo JJ. Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Archivos de Medicina*. 2020;16(2):1-3.

11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369(4):1985-1988.
12. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Roselló GA, *et al.* Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;2(6):11-16.
13. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, *et al.* Lymphopenic community acquired pneumonia as signa-ture of severe COVID-19 infection. *J Infect.* 2020;80(5):23-24.
14. Izcovich A. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review. *SSRN.* 2020;13(3):25-30.
15. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(4):308-321.
16. Ma C, Gu J, Hou P, *et al.* Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020;3(21):1-9.
17. Lu Z, Chen M, Fan Y, *et al.* Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatal Outcome in Patients with 2019-Coronavirus Infected Disease (COVID19) in Wuhan. *Lancet.* 2020;0(0):1-8.
18. Chen T, Wu D, Chen H, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;2(3):1091-1094.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;3(2):1-10.
20. Cao Chao, Chen Meiping, Li Yitting, *et al.* Clinical Features and Predictors for Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia: a retrospective multicenter cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;10(3):85-88.
21. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):736-741.
22. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(6):355-356.
23. Abregú AV, Carrizo TR, Díaz EI, *et al.* Subclinical inflammation in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2015;49(2):393-398.

24. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(1):259-265.
25. Fraser C, Riley S, Anderson RM, *et al*. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 6146-6151.
26. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):917-927.
27. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, *et al*. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;37(4):176-180.
28. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, *et al*. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500.
29. Wang LS, Wang YR, Ye DW, *et al*. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;0(0):1-5.
30. Li H, Liu S, Yu X, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;0(0):1-3.
31. Azam SA, Myers L, Fields BKK, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Review of guidelines for resuming non-urgent imaging and procedures in radiology during Phase II. *Clin Imaging*. 2020;67(1):30-36.
32. Wang Y, Kang H, Liu X, *et al*. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol* 2020;0(0):1-2.
33. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatric*. 2020;87(2):281-286.
34. Gao Y, Li T, Han M, *et al*. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;0(0):1-3.
35. Pascual NF, Monge LI, Granero CI, *et al*. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267-273.
36. Chen G, Guo W, Huang D, *et al*. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2620-2629.
37. Lippi G, Wong J, Henry B. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(3):304-309.

38. Chen J, Qui T, Liu L, *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020;80(5):1-6.
39. Du RH, Liang LR, Yang CQ, *et al.* Predictors of mortality for patients with covid-19 pneumonia caused by SARS-COV-2: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(3):205- 214.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(13):507-513.
41. Zhai P, Ding Y, Wu X, *et al.* La epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de COVID- 19. *Agentes antimicrobianos Int J.* 2020;55(5):9-13.
42. Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1840-1846.
43. Shi H, Han X, Jiang N, *et al.* Hallazgos radiológicos de 81 pacientes con neumonía COVID-19 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
44. Langford BJ, So M, Raybardhan S, *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;2(1):1-8.
45. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, *et al.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275.
46. Ripa M, Galli L, Poli A, *et al.* Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect.* 2020;0(0):1-5.
47. Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(2):270-273.
48. Kim D, Quinn J, Pinsky B, *et al.* Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-2086.
49. Meseguer Ruiz V, Carmona Martín MM, Polo Romero FJ, *et al.* Bacteriemia por *Citrobacter freundii*: presentación de dos casos. *An Med Interna.* 2002;19(2):96.
50. Monté-Cerero L, Martínez-Casanueva R. Microorganismos aislados en pacientes ingresados. Hospital "Salvador Allende", La Habana. Febrero a junio de 2015. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2017;16(4):1-11.

51. Díaz-Medina LM, Medina-García M, Duque-González AC, *et al.* Susceptibilidad antimicrobiana en muestras clínicas de pacientes con infecciones asociadas a la atención de salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2017;16(3):1-14.
52. Aguilera-Calzadilla Y, Díaz-Morales Y, Ortiz-Díaz LA, *et al.* Bacterial infections associated with COVID-19 in patients of the Intensive Care Unit. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2020;49(3):5-8.
53. González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, *et al.* Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Medicina Intensiva.* 2020;2(3):1-6.
54. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, *et al.* Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva.* 2020;44(9):525-533.
55. Lv Z, Cheng S, Le J, *et al.* Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(5):195-199.
56. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(2):2459-2468.
57. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
58. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):61-71.
59. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, *et al.* High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):358-363.
60. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520-532.
61. Zhang G, Zhang J, Wang B, *et al.* Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(2):70-74.
62. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Peña-Aparicio B, *et al.* Coronavirus infection in patients with diabetes. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(3):235-246.

63. Sánchez-Oro R, Torres-Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin Barc.* 2020;155(1):36-40.
64. Guo W, Li M, Dong Y, *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;10(1):3319-3320.
65. Li B, Yang J, Zhao F, *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538.
66. Yang J, Zheng Y, Gou X, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94(1):91-95.
67. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;6(1):1708-1720.
68. Jain V, Yuan JM. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020;2(1):1-25.
69. Borges do Nascimento IJ, Marusic A, Cacic N, *et al.* Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J.* 2020;5(1):77-91.
70. Qin C, Zhou L, Hu Z, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;16(3):1-12.
71. Gong J, Ou J, Qiu X, *et al.* Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia. Prepr with *LANCET.* 2020;0(0):1-8.
72. Juyi Li, Yi Cai, Meng Li. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered , retrospective study. *Lancet Infect Dis.* 2020;3(3):1-26.
73. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10):497-506.
74. Zhang X. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism.* 2020;32(1):1-12.

15. ANEXOS.

15.1. DICTAMEN DE APROBACIÓN.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3501.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 047

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 033 2017121

FECHA Lunes, 11 de enero de 2021

Dr. ULISES ANGELES GARAY

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Etiología, características radiológicas, sensibilidad antimicrobiana y mortalidad de la neumonía bacteriana agregada en pacientes con Covid-19 del Hospital de Especialidades "La Raza" del IMSS en 2020" 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-2021-3501-007

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


Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

15.2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Cronograma	2019							2020												2021		
	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	L	A	S	O	N	D	E	F	
Búsqueda de antecedentes	■	■	■	■	■	■	■	■														
Realización de protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■														
Revisión y aceptación por parte de Comité de Investigación									■	■	■											
Aceptación por institución									■	■	■											
Elección de participantes en la UMAE y aplicación de instrumento												■	■	■	■							
Captura de datos recolectados												■	■	■	■							
Análisis de información															■	■	■	■				
Redacción de resultados																			■	■	■	■
Presentación de resultados																						■

15.3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Etiología, características radiológicas, sensibilidad antimicrobiana y mortalidad de la neumonía bacteriana agregada en pacientes con covid-19 del Hospital de Especialidades "La Raza del IMSS en 2020"
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México 03 de septiembre del 2020
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Realizar una descripción del cuadro clínico, microorganismo bacterianos aislados en la secreción bronquial y esputo así como su resistencia y sensibilidad a las distintas familias de antimicrobianos en aquellos pacientes positivos para covid-19 que desarrollaron neumonía.
Procedimientos:	Toma de muestra por expectoración por parte del Laboratorio central de Epidemiología
Posibles riesgos y molestias:	No aplica
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer que microorganismo bacteriano está infectando al paciente así como su sensibilidad antimicrobiana
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Otorgar el tratamiento antimicrobiano al cual sea sensible la bacteria que llegue a estar presente en el cultivo de esputo(saliva) del paciente
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
Declaración de consentimiento:	

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por _____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Joel Alejandro Hernández Herrera

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

15.4. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.



Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, La Raza
 División de Epidemiología
 Etiología bacteriana y características radiológicas en la mortalidad de pacientes Covid-19



I. Datos de identificación y antecedentes

Folio	<input type="text"/>	Número interno	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>	Apellido paterno	<input type="text"/>
		Apellido materno	<input type="text"/>
Sexo	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>
		Trabajador Imss	<input type="text"/>
Peso Kgs	<input type="text"/>	Obesidad	<input type="text"/>
Talla Cms	<input type="text"/>	Asma	<input type="text"/>
Diabetes	<input type="text"/>	Enfermedad Obstructiva Cronica	<input type="text"/>
Hipertensión	<input type="text"/>	Otras comorbilidades	<input type="text"/>
		Consumo de alcohol	<input type="text"/>
		Consumo de tabaco	<input type="text"/>

II. Sintomatología y datos de ingreso

Fiebre	<input type="text"/>	Fecha de ingreso a hospital	<input type="text"/>	Temperatura	<input type="text"/>
Cefalea	<input type="text"/>	Fecha Inicio sintomas	<input type="text"/>	Saturación de oxígeno	<input type="text"/>
Diarrea	<input type="text"/>	Fecha Muestra Expectoración	<input type="text"/>	Niveles de Glucosa (prom)	<input type="text"/>
Dolor faríngeo	<input type="text"/>	Tensión sistólica	<input type="text"/>	Requirió intubación	<input type="text"/>
Dolor torácico	<input type="text"/>	Tensión diastólica	<input type="text"/>	Días intubado	<input type="text"/>
Dolor de espalda	<input type="text"/>	Frecuencia cardiaca	<input type="text"/>	% de neumonía en Rx	<input type="text"/>
Tos	<input type="text"/>	Frecuencia respiratoria	<input type="text"/>	Estancia en UCI	<input type="text"/>
Dificultad respiratoria	<input type="text"/>			Días de estancia en UCI	<input type="text"/>

III. Sintomatología y datos de ingreso

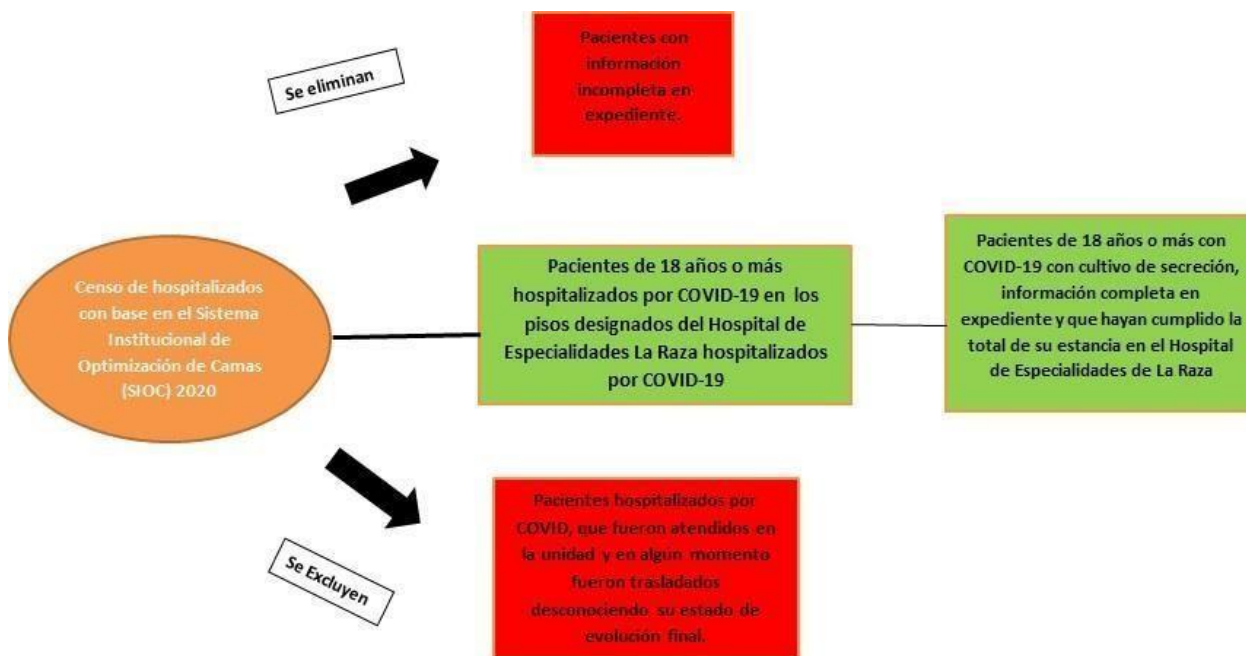
Ferritina	<input type="text"/>	Sensibilidad 1	<input type="text"/>	Resistencia 1	<input type="text"/>
Leucocitos	<input type="text"/>	Sensibilidad 2	<input type="text"/>	Resistencia 2	<input type="text"/>
Linfocitos	<input type="text"/>	Sensibilidad 3	<input type="text"/>	Resistencia 3	<input type="text"/>
Deshidrogenasa láctica	<input type="text"/>	Sensibilidad 4	<input type="text"/>	Resistencia 4	<input type="text"/>
Creatinina en suero	<input type="text"/>	Sensibilidad 5	<input type="text"/>	Resistencia 5	<input type="text"/>
Proteína C reactiva	<input type="text"/>	Sensibilidad 6	<input type="text"/>	Resistencia 6	<input type="text"/>
Cultivo Expectoracion	<input type="text"/>				

IV. Tratamiento y resultados

Uso de cloroquina	<input type="text"/>	Esteroides usados	<input type="text"/>
Uso de azitromicina	<input type="text"/>	Dosis acumulada de esteroides	<input type="text"/>
Uso de ceftriaxona	<input type="text"/>	Uso de anticoagulantes	<input type="text"/>
Uso de ceftriaxona mg/Kg día	<input type="text"/>	Uso de ivermectina	<input type="text"/>
Otros antibióticos usados	<input type="text"/>	Uso de Lopinavir/Ritonavir	<input type="text"/>
Uso de plasma	<input type="text"/>	Días de estancia hospitalaria	<input type="text"/>
Uso de Tocilizumab	<input type="text"/>	Defunción o mejoría	<input type="text"/>

15.5. TABLAS Y GRÁFICOS DE LOS RESULTADOS.

Selección de Muestra



Análisis univariado:

Gráfico no. 1. Distribución de la población por sexo

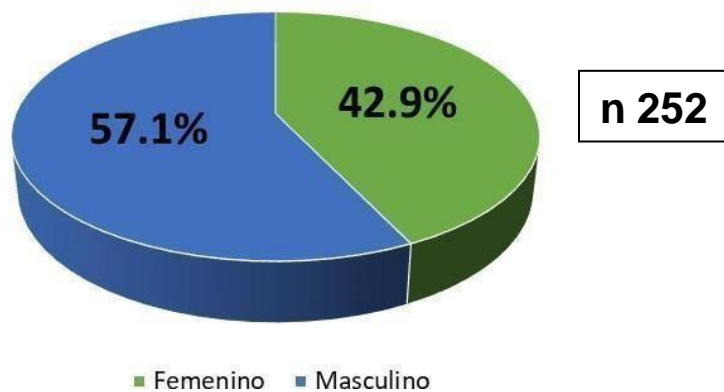
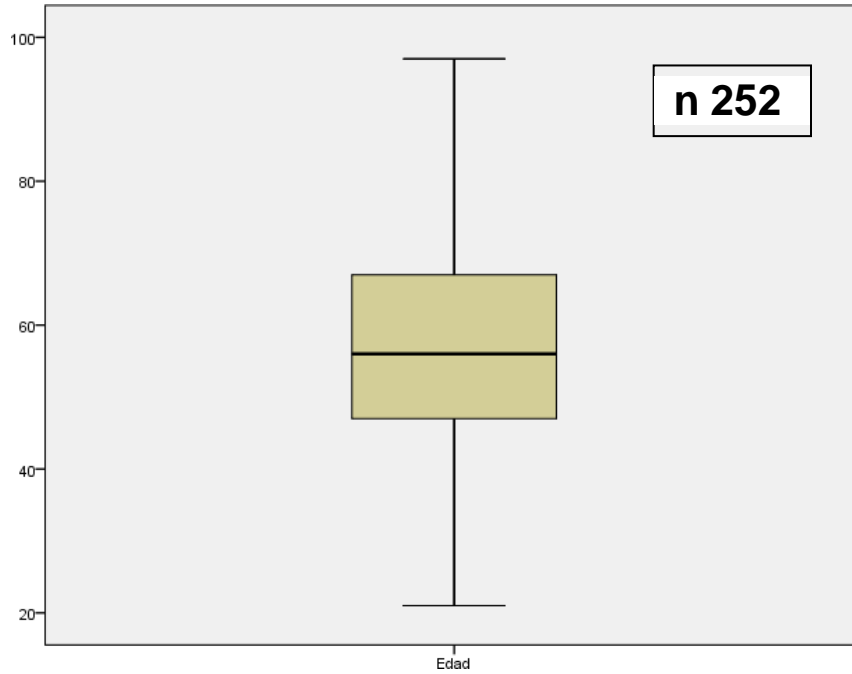


Gráfico no. 2. Distribución de la población por edad

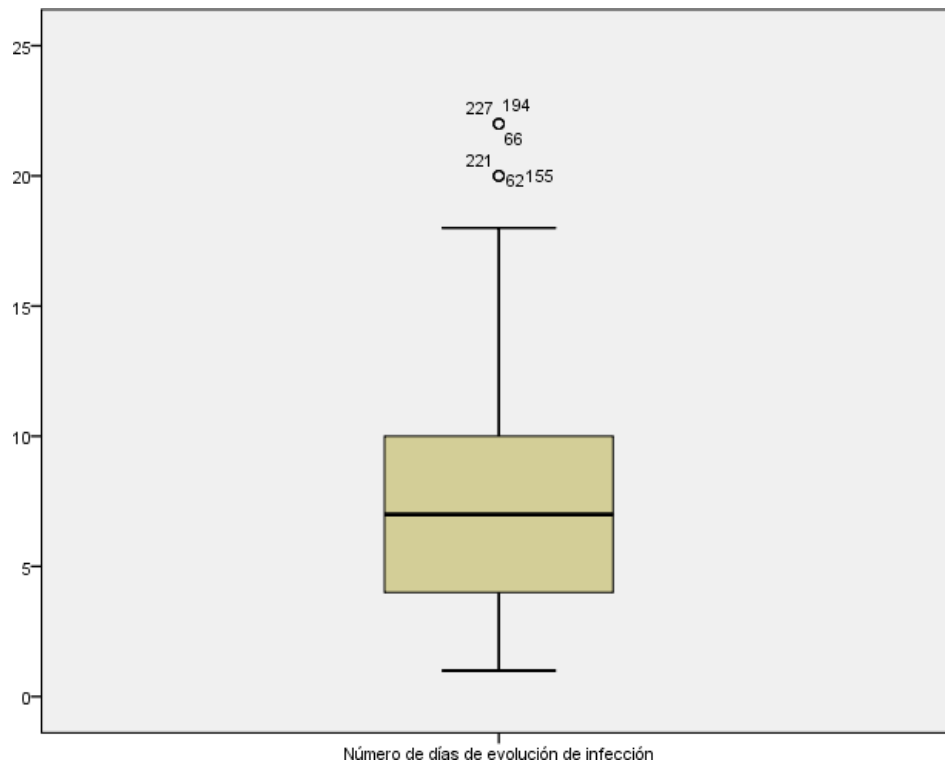


Mediana	Rango intercuartil	K-S*
56	20	0.010

*Kolmogorov-Smirnov

Tabla no. 1. Distribución por grupo de edad		
Grupo de edad	No.	%
	252	100.0
20 a 30 años	12	4.8
31 a 40 años	31	12.3
41 a 50 años	49	19.4
51 a 60 años	65	25.8
61 a 70 años	58	23.0
Más de 70 años	37	14.7

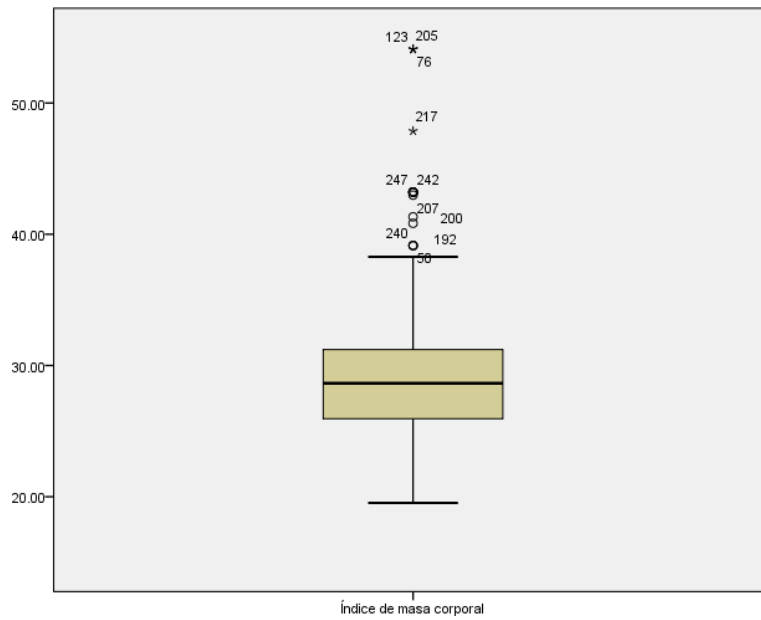
Gráfico no. 3. Distribución de los días de evolución con covid-19 al momento del ingreso hospitalario



Mediana	RIC	K-S
7	6	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

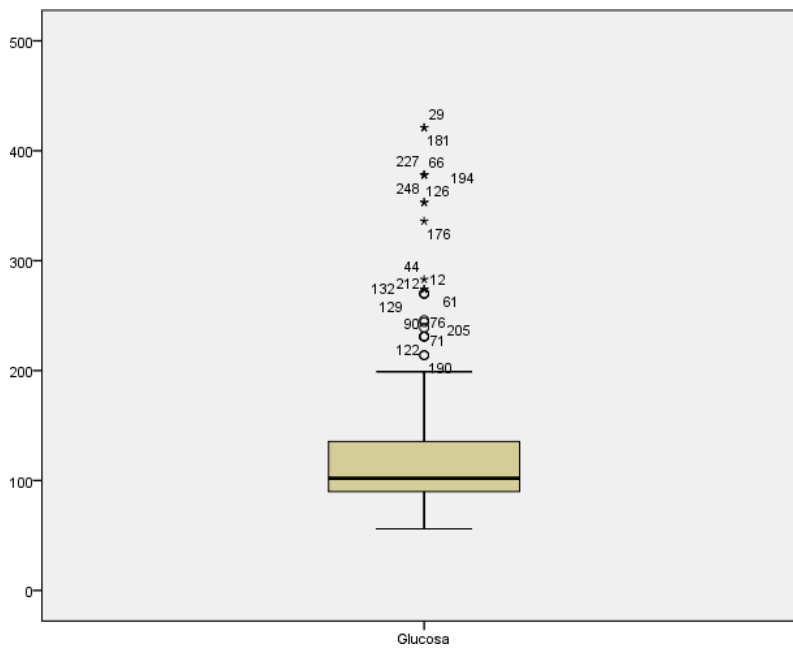
Gráfico no. 4. Distribución del índice de masa corporal



Mediana	RIC	K-S
28.65	5.27	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

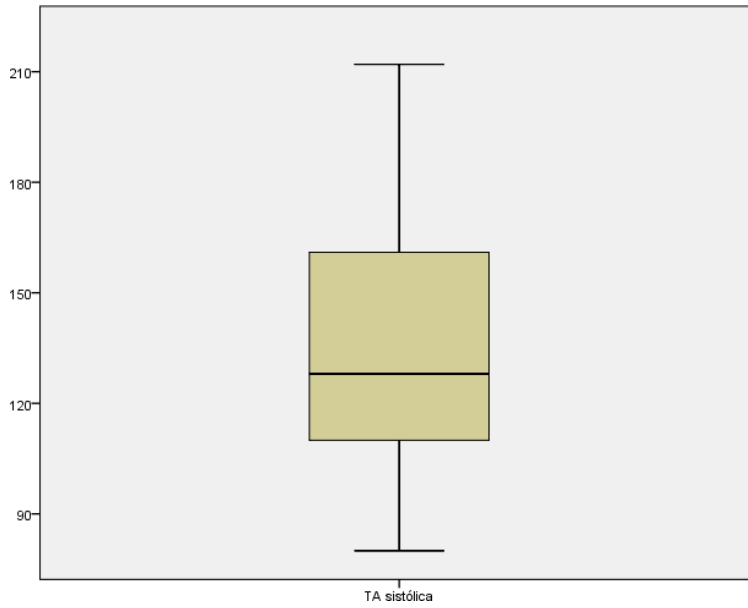
Gráfico no. 5. Distribución del valor de glucosa central



Mediana	RIC	K-S
102	46	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

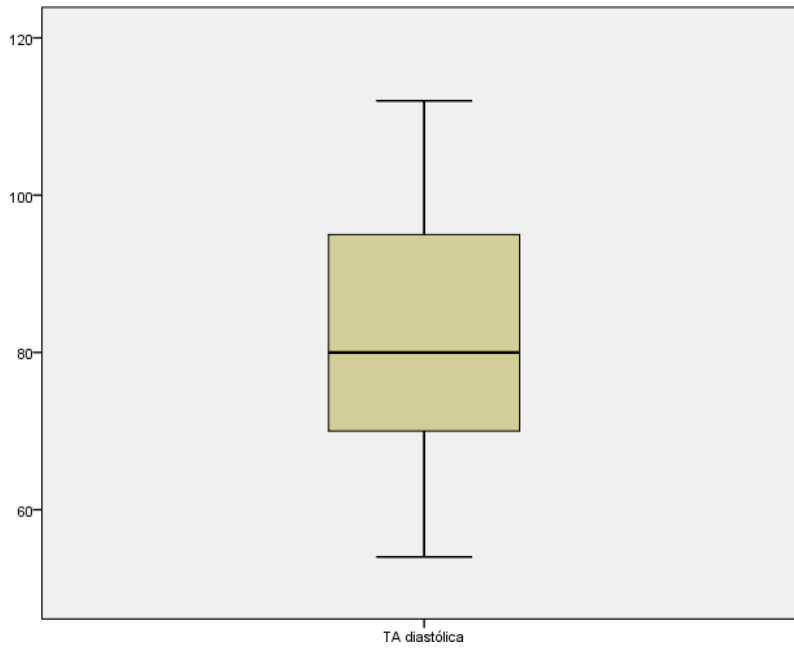
Gráfico no. 6. Distribución del valor de tensión arterial sistólica



Mediana	RIC	K-S
128	52	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

Gráfico no. 7. Distribución del valor de tensión arterial diastólica



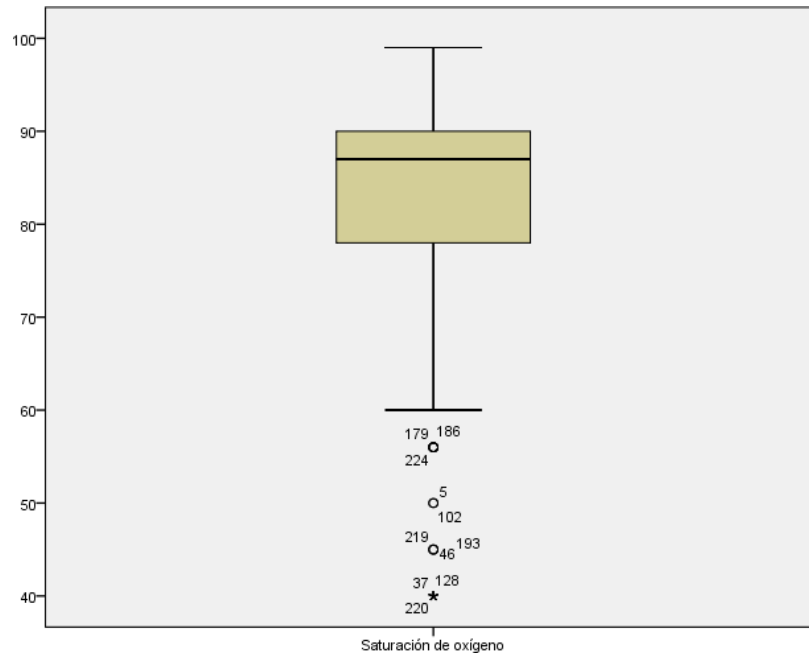
Mediana	RIC	K-S
80	25	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

Tabla no. 2. Antecedente de comorbilidades y factores sociodemográficos		
Comorbilidad	No.	%
	252	100.0
Diabetes mellitus		
Sí	127	50.4
No	125	49.6
Diabetes mellitus descontrolada (n=127)		
Sí	76	59.8
No	51	40.2
Hipertensión arterial sistémica		
Sí	117	46.4
No	135	53.6
Hipertensión arterial sistémica descontrolada (n=117)		
Sí	87	74.4
No	30	25.6
Obesidad		
Sí	91	36.1
No	161	63.9
Estado nutricional según IMC		
Normal	48	19.0
Sobrepeso	113	44.8
Obesidad grado I	54	21.4
Obesidad grado II	24	9.5
Obesidad grado III	13	5.2
EPOC		
Sí	18	7.1
No	234	92.9
Otras comorbilidades		
Cáncer	12	4.8
Enfermedad renal	12	4.8
Cardiopatía	9	3.6
Inmunocompromiso	4	1.6
2 ó más	14	5.6
Ninguna	201	79.8
Ingesta de alcohol		
Sí	107	42.5
No	145	57.5
Tabaquismo		
Sí	125	49.6
No	127	50.4
Trabajador IMSS		
Sí	20	7.9
No	232	92.1

Tabla no. 3. Características clínicas de los pacientes		
Síntoma	No.	%
	252	100.0
Fiebre		
Sí	203	80.6
No	49	19.4
Cefalea		
Sí	173	68.7
No	79	31.3
Diarrea		
Sí	35	13.9
No	217	86.1
Odinofagia		
Sí	122	48.4
No	130	51.6
Dolor torácico		
Sí	72	28.6
No	180	71.4
Dolor de espalda		
Sí	83	32.9
No	169	67.1
Tos		
Sí	203	80.6
No	49	19.4
Disnea		
Sí	155	61.5
No	97	38.5

Gráfico no. 8: Distribución del porcentaje de saturación de oxígeno



Mediana	RIC	K-S
87	12	0.000

*Kolmogorov-Smirnov

Tabla no. 4. Características de la evaluación hospitalaria y evolución clínica		
Síntoma	No.	%
	252	100.0
Saturación de oxígeno		
Mayor o igual a 90 %	81	32.1
80 a 89 %	98	38.9
70 a 79 %	31	12.3
60 a 69%	21	8.3
Menor a 60 %	21	8.3
Daño evaluado por radiografía de tórax		
0 a 25 %	31	12.3
26 a 50 %	66	26.2
51 a 75 %	41	16.3
Más de 75 %	114	45.2
Requirió intubación		
Sí	131	52.0
No	121	48.0
Días con intubación (n= 131)		
1 a 10 días	55	42.0
11 a 20 días	52	39.7
Más de 20 días	24	18.3
Requirió ingreso a UCI		
Sí	57	22.6
No	195	77.4
Días en UCI (n= 57)		
1 a 10 días	14	24.6
11 a 20 días	19	33.3
21 a 30 días	19	33.3
Más de 30 días	5	8.8
Días de estancia hospitalaria		
1 a 5 días	33	13.1
6 a 10 días	99	39.3
11 a 15 días	53	21.0
16 a 20 días	16	6.3
21 a 30 días	33	13.1
Más de 30 días	18	7.1

Tabla no. 5. Valores anormales de marcadores de laboratorio en los pacientes		
Laboratorio	No.	%
	252	100.0
Leucocitos		
Sí	96	38.1
No	156	61.9
Linfocitos		
Sí	201	79.8
No	51	20.2
Ferritina sérica		
Sí	91	36.1
No	161	63.9
DHL		
Sí	92	36.5
No	160	63.5
Creatinina		
Sí	65	25.8
No	187	74.2
PCR		
Sí	72	28.6
No	180	71.4

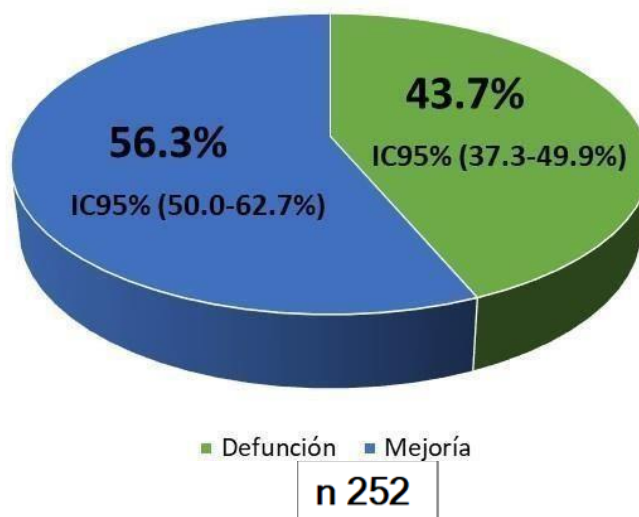
Tabla no. 6. Descripción del uso de antibióticos en los pacientes		
Antibiótico	No.	%
	252	100.0
Azitromicina		
Sí	81	32.1
No	171	67.9
Ceftriaxona		
Sí	203	80.6
No	49	19.4
Otro antibiótico (n= 234)		
Levofloxacino	82	35.0
Claritromicina	66	28.2
Imipenem	13	5.6
Clindamicina	5	2.1
Linezolid	5	2.1
Ceftazidima	4	1.7
Daptomicina	2	0.9
Ertapenem	2	0.9
Nitrofurantoína	2	0.9
2 ó más	53	22.6

Tabla no. 7. Descripción del uso de otros medicamentos		
Medicamento	No.	%
	101	100.0
Cloroquina		
Sí	8	3.2
No	244	96.8
Tocilizumab		
Sí	8	3.2
No	244	96.8
Esteroides		
Dexametasona	207	82.1
Prednisona	11	4.4
Metilprednisolona	6	2.4
Otro	21	8.3
Ninguno	7	2.8
Anticoagulantes		
Sí	221	87.7
No	31	12.3
Ivermectina		
Sí	11	4.4
No	241	95.6
Lopinavir/Ritonavir		
Sí	40	15.9
No	212	84.1

Tabla no. 8. Microorganismos reportados en cultivos realizados		
Resultado	No.	%
	252	100.0
Resultado de cultivo		
Positivo	89	35.3
Negativo	163	64.7
Microorganismo (n=89)		
<i>K. pneumoniae</i>	20	22.5
<i>A. baumannii</i>	18	20.2
<i>P. aeruginosa</i>	12	13.5
<i>S. aureus</i>	10	11.2
<i>B. cepacia</i>	3	3.4
<i>E. cloacae</i>	2	2.2
<i>K. kristinae</i>	5	5.6
<i>S. intermedius</i>	1	1.1
<i>S. maltophilia</i>	3	3.4
2 ó más	15	16.9
Porcentaje de sensibilidad reportado (n= 89)		
Sensible	56	62.9
Resistente	33	37.1

Tabla no. 9. Perfil de sensibilidad reportado en cultivos por tipo de microorganismo		
Microorganismo	No.	%
	89	100.0
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=27)		
Sensible	12	44.4
Resistente	15	55.6
Carbapenémicos, cefalosporinas, aminoglucósidos		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=29)		
Sensible	16	55.2
Resistente	13	44.8
Carbapenémicos, betalactámicos, fluoroquinolonas		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=23)		
Sensible	10	43.5
Resistente	13	56.5
Carbapenémicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas		
<i>Staphylococo aureus</i> (n=13)		
Sensible	12	92.3
Resistente	1	7.7
Cefalosporinas, aminoglucósidos, linconsamidas		
Otros (n=14)		
Sensible	10	71.4
Resistente	4	28.6

Gráfico 9. Distribución de la población por desenlace de la enfermedad



Análisis bivariado:

Tabla no. 10. Factores sociodemográficos y comorbilidades relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19					
Variable	Defunción o Muerte		RM	IC95%	p*
	Sí	No			
Sexo					
Masculino	80	64	3.25	1.91-5.55	0.000
Femenino	30	78	1.00		
Edad					
Más de 60 años	57	38	2.94	1.74-4.99	0.000
Menor o igual de 60 años	53	104	1.00		
Diabetes mellitus					
Sí	65	62	1.86	1.13-3.09	0.02
No	45	80	1.00		
Diabetes mellitus descontrolada					
Sí	46	30	2.58	1.24-5.36	0.01
No	19	32	1.00		
Hipertensión arterial					
Sí	59	58	1.68	1.01-2.77	0.04
No	51	84	1.00		
Hipertensión arterial descontrolada					
Sí	50	37	3.15	1.30-7.67	0.009
No	9	21	1.00		
Obesidad					
Sí	58	33	3.68	2.15-6.33	0.000
No	52	109	1.00		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica					
Sí	12	6	2.78	1.01-7.65	0.04
No	98	136	1.00		
Otra comorbilidad					
Sí	28	23	1.77	0.95-3.28	0.07
No	82	119	1.00		
Ingesta de alcohol					
Sí	52	55	1.42	0.86-2.35	0.17
No	58	87	1.00		
Antecedente de fumar					
Sí	68	57	2.41	1.45-4.02	0.001
No	42	85	1.00		

*chi cuadrada

Tabla no. 11. Factores clínicos y evolución hospitalaria relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19					
Variable	Sí	No	RM	IC95%	p*
Dolor torácico					
Sí	42	30	2.31	1.32-4.03	0.003
No	68	112	1.00		
Disnea					
Sí	85	70	3.50	2.01-6.09	0.000
No	25	72	1.00		
Fiebre					
Sí	93	110	1.59	0.83-3.05	0.16
No	17	32	1.00		
Tos					
Sí	93	110	1.59	0.83-3.05	0.16
No	17	32	1.00		
Saturación de oxígeno <80% al ingreso hospitalario					
Sí	46	27	3.06	1.74-5.39	0.000
No	64	115	1.00		
Requerir intubación					
Sí	86	45	7.73	4.35-13.72	0.000
No	24	97	1.00		
Días de intubación					
Mayor a 10 días	44	14	2.32	1.09-4.96	0.03
Menor o igual a 10 días	42	31	1.00		
Requerir ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos					
Sí	40	17	4.20	2.22-7.96	0.000
No	70	125	1.00		
Porcentaje de daño pulmonar					
51-100%	85	70	3.50	2.01-6.09	0.000
0-50%	25	72	1.00		
Días de estancia hospitalaria					
Mayor a 10 días	70	50	3.22	1.92-5.41	0.000
Menor o igual a 10 días	40	92	1.00		

*chi cuadrada

Tabla no. 12. Valores anormales de laboratorio relacionados con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19					
Variable	Sí	No	RM	IC95%	p*
Incremento de leucocitos					
Sí	49	47	1.62	0.97-2.71	0.06
No	61	95	1.00		
Disminución de linfocitos					
Sí	99	102	3.53	1.71-7.27	0.000
No	11	40	1.00		
Incremento de ferritina sérica					
Sí	47	44	1.66	0.99-2.79	0.05
No	63	98	1.00		
Incremento de deshidrogenasa láctica (DHL)					
Sí	52	40	2.29	1.36-3.86	0.002
No	58	102	1.00		
Incremento de creatinina					
Sí	35	30	1.74	0.99-3.08	0.05
No	75	112	1.00		
Incremento de Proteína C Reactiva (PCR)					
Sí	45	27	2.95	1.68-5.19	0.000
No	65	115	1.00		

*chi cuadrada

Tabla no. 13. Desarrollo microbiológico relacionado con la probabilidad de defunción en pacientes con covid-19					
Variable	Sí	No	RM	IC95%	p*
Desarrollo de microorganismo en cultivo					
Sí	62	27	5.50	3.13-9.67	0.000*
No	48	115	1.00		
Resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados en cultivo					
Sí	30	3	7.50	2.05-27.51	0.0008**
No	32	24	1.00		
<i>S. aureus</i>					
Sí	10	3	1.54	0.39-6.10	0.40**
No	52	24	1.00		
<i>A. baumannii</i>					
Sí	23	4	3.39	1.04-11.04	0.03**
No	39	23	1.00		
<i>K. pneumoniae</i>					
Sí	25	4	3.89	1.20-12.60	0.02**
No	37	23	1.00		
<i>P. aeruginosa</i>					
Sí	20	3	3.81	1.02-14.16	0.03**
No	42	24	1.00		

*chi cuadrada

**prueba exacta de Fisher

Análisis multivariado:

Tabla no. 14. Desarrollo de neumonía bacteriana agregada relacionada a la probabilidad de defunción en pacientes covid-19									
Variable	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	RMa	IC95%	p	RMa	IC95%	p	RMa	IC95%	p
Porcentaje de daño pulmonar									
51-100%	3.01	1.67-5.42	0.000	2.29	1.20-4.39	0.01	2.25	1.01-5.11	0.04
0-50%	1.00			1.00			1.00		
Desarrollo de microorganismo en cultivo									
Sí	4.94	2.70-9.05	0.000	7.22	3.51-14.86	0.000	9.04	3.06-26.74	0.000
No	1.00			1.00			1.00		
Resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados en cultivo									
Sí	7.15	1.88-27.17	0.004	6.15	1.49-25.38	0.01	7.57	1.34-42.79	0.02
No	1.00			1.00			1.00		
<i>S. aureus</i>									
Sí	1.40	0.37-6.01	0.65	1.37	0.28-6.60	0.70	1.24	0.36-4.23	0.73
No	1.00			1.00			1.00		
<i>A. baumannii</i>									
Sí	3.01	0.88-10.28	0.08	2.79	0.74-10.50	0.13	3.74	1.41-9.91	0.008
No	1.00			1.00			1.00		
<i>K. pneumoniae</i>									
Sí	3.59	1.05-12.24	0.04	3.39	0.87-13.16	0.08	4.12	1.55-10.97	0.005
No	1.00			1.00			1.00		
<i>P. aeruginosa</i>									
Sí	4.23	1.07-16.71	0.04	6.56	1.48-29.14	0.01	6.89	1.62-17.61	0.01
No	1.00			1.00			1.00		

Modelo 1: Sexo y edad.

Modelo 2: Sociodemográficos y comorbilidades.

Modelo 3: Sociodemográficos, comorbilidades, factores clínicos y paraclínicos