



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR SARS COV2 Y NEUMONÍA BACTERIANA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLINICO

PRESENTADO POR:
XIMENA TONANTZIN ECHEVERRÍA MIJARES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
HOSPITAL DE TICOMÁN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE LA TESIS

DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
DRA. ELIZABETH MENDOZA PORTILLO
DRA. MARTHA ELENA RODEA RUBIO

4 AÑOS

FEBRERO 2020-FEBRERO 2024

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2024



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.



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación
Comité de Ética en Investigación Nivel Central

Formato: FIR-3

FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MÍNIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo de cada apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación													
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2 Y NUEMONÍA BACTERIANA													
INVESTIGADORES PARTICIPANTES				INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD				FIRMA					
Nombre del Investigador principal (médico residente) Ximena Tonantzin Echeverría Mijares				Hospital General de Ticomán									
Director de Tesis Elizabeth Mendoza Portillo				Hospital General "Rubén Leñero"									
Director de Tesis José Juan Lozano Nuevo				Hospital General Ticomán									
Director de Tesis Martha Elena Rodea Rubio				Hospital General Ticomán				Martha Rodea					
Domicilio y teléfono del investigador principal Calle Violeta # 69, Barrio Santa Cruzita, Xochimilco, Código postal 16070, Ciudad de México													
Correo electrónico del investigador principal luna_xime3@hotmail.com													
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital General Tiáhuac, Hospital General Rubén Leñero, Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco													
II. Servicio dónde se realizará el estudio													
<input checked="" type="checkbox"/>	Medicina	<input type="checkbox"/>	Odontología	<input type="checkbox"/>	Nutrición	<input type="checkbox"/>	Administración	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	Enfermería	<input type="checkbox"/>	Psicología	<input type="checkbox"/>	Trabajo Social	<input type="checkbox"/>	Otra(especifique)	<input type="checkbox"/>					
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio													
<input type="checkbox"/>	Anestesiología	<input checked="" type="checkbox"/>	Medicina Interna	<input type="checkbox"/>	Medicina de Urgencias	<input type="checkbox"/>	Dermatopatología	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	Cirugía General	<input type="checkbox"/>	Medicina Familiar	<input type="checkbox"/>	Cirugía Pediátrica	<input type="checkbox"/>	Medicina Crítica	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	Ginecología y Obstetricia	<input type="checkbox"/>	Ortopedia	<input type="checkbox"/>	Cirugía Plástica y Reconstructiva	<input type="checkbox"/>	Medicina Legal	<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>	Pediatría	<input type="checkbox"/>	Dermatología	<input type="checkbox"/>	Otra(especifique)	<input type="checkbox"/>							
IV. Periodo de estudio													
DEL	0	1	0	4	2	0	AL	0	1	1	1	2	1
	Día		Mes		Año			Día		Mes		Año	
V. Datos de validación													
Jefe de Enseñanza e Investigación				Nombre				Firma					
Dr. Roberto Pérez Aguilar				Dr. Roberto Pérez Aguilar									
Director de la Unidad Operativa				Dra. María de Jesús Herver Cabrera									
Profesor Titular de la Especialidad				Dr. José Juan Lozano Nuevo									
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CAPACITACIÓN Y ÉTICA													
Aprobación y registro				Fecha de recepción				Fecha de aprobación					
				07/05/23				02/05/23					
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética del Hospital General Dr. Rubén Leñero, aprobaron por consenso la evaluación del protocolo que se indica.													
Nombre del presidente				Firma									
Dra. Elizabeth Mendoza Portillo													
Comité de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética del Hospital General Dr. Rubén Leñero de la Secretaría de Salud de la CDMX													
Dictamen				Aprobado									
				Condicionado (Hacer correcciones y volver a presentar)									
				No aprobado									
Fecha de registro				Código de registro									
02/05/23				2050102823				Unidad Clave Número Año					



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO





GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR SARS COV2 Y NEUMONÍA BACTERIANA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
CLINICO

PRESENTADO POR:
XIMENA TONANTZIN ECHEVERRÍA MIJARES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
HOSPITAL DE TICOMÁN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE LA TESIS

DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
DRA. ELIZABETH MENDOZA PORTILLO
DRA. MARTHA ELENA RODEA RUBIO

4 AÑOS
FEBRERO 2020-FEBRERO 2024



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR SARS COV2 Y NEUMONÍA BACTERIANA**

Ximena Tonantzin Echeverría Mijares

Vo.Bo

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de Especialización
En Medicina Interna

Vo.Bo

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dr. José Juan Lozano Nuevo

Director de Tesis

Profesor titular de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán

Dra. Elizabeth Mendoza Portillo

Director de Tesis

Jefe de Servicio de Terapia Intensiva
Hospital General Dr. Rubén Leñero

Dra. Martha Elena Rodea Rubio

Director de Tesis

Médico adscrito de Medicina Interna
Hospital General Xoco



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dedico mi tesis con todo amor y cariño a mi madre Luz María por el apoyo incondicional, tu paciencia, tu amor, tu esfuerzo para darme una carrera, gracias estar a mi lado siempre con tu gran ejemplo e impulsarme para ser la persona que soy, tus consejos los cuales han sido para mí crecimiento de lo más preciado, mamá este también es tu logro, te amo.

A mi abuela que siempre me dio el apoyo incondicional, que fue uno de los motivos para iniciar mi profesión, que me enseñó a vivir con todos sus matices.

A mi hermano por ser un apoyo en mi camino, saber que los nuevos comienzos nos dan un destino que podemos crear tan hermoso como nosotros decidamos formar, te amo.



ÍNDICE	
RESUMEN	1
SUMMARY	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MARCO TEÓRICO ANTECEDENTES	4
2.1 Marco teórico.....	4
2.2 Antecedentes	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
3.1 Pregunta de investigación es:	11
IV. JUSTIFICACIÓN	12
V. HIPÓTESIS.....	13
VI. OBJETIVO GENERAL.....	13
VII. OBJETIVO ESPECÍFICOS	13
VIII. METODOLOGÍA	13
8.1 Tipo de estudio.....	13
8.2 Tipo de población.....	13
8.3 Cálculo de la muestra.....	15
8.4 Tipo de muestreo	15
8.5 Variables.....	15
8.6 Mediciones e instrumento de medición	17
8.7 Análisis estadístico de los datos.....	18
IX. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	18
X. RESULTADOS	19
XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	20
XII. DISCUSIÓN.....	21
XIII. CONCLUSIONES:	23
XIV. BIBLIOGRAFIA.....	23
ÍNDICE DE TABLAS	27
Tabla 1 Características generales de casos y controles	27



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Tabla 2 Variables asociadas a muerte, análisis univariado	28
Tabla 3 Análisis multivariado, variables asociadas a muerte, regresión logística	27
Tabla 4 Frecuencia de aislamientos	29
ÍNDICE DE FIGURAS	30
Figura 1 Agentes etiológicos	30
Figura 2 Curva de Kaplan y Maier	30
ANEXO 1. ABREVIATURAS	32
ANEXO 2.MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS	33



RESUMEN

Introducción: En diciembre 2019, la pandemia de la enfermedad COVID-19 se ha esparcido desde su epicentro en Wuhan,¹ siendo una emergencia de salud pública. La coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 puede exacerbar el estado de inmunocompromiso causado por COVID-19, empeorando aún más el pronóstico clínico, existen diversos factores clínicos y bioquímicos que están asociados a severidad y mortalidad.

Objetivo general: Determinar las variables clínicas y bioquímicas (PCR, procalcitonina, ferritina, dímero D, DHL) asociadas a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana

Hipótesis: Existe diferencia significativa entre los valores de dímero D, ferritina, PCR, procalcitonina, DHL así como tener comorbilidades y la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

Metodología: Es un estudio de casos y controles relacionado, retrospectivo, transversal, analítico de 64 pacientes ingresados en el área de Medicina Interna en secretaria de salud de la ciudad de México durante el periodo de abril del 2020 a octubre del 2021 con neumonía por SARS CoV2 mayores de 18 años a 75 años, con determinación inicial de PCR, ferritina, procalcitonina, dímero D, DHL con presencia de neumonía bacteriana confirmada con cultivo y controles con cultivo negativo. La distribución de la normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados muerte por COVID-19. Se realizó un análisis de supervivencia con Kaplan- Meier.

Resultados: El análisis univariado los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en esta muestra fueron la edad OR 1.07 (1.03-1.12), IC95% y la neumonía bacteriana al momento de COVID-19 OR 28.9, (4.6 – 180) IC95%, los biomarcadores (DD, PCR, Ferritina, DHL y procalcitonina), se encuentran más elevados en la población que falleció y así mismo también el número más elevado de estos se asoció a mayor mortalidad, para Dímero D OR 1.0006 (1.0003 - 1.0009), IC95% para PCR OR 1.03 (1.01 -1.05) IC95% para Ferritina OR 1.002 (1.001 -1.003) IC95% , para DHL OR 1.003 (1.001 - 1.005) IC95% y para procalcitonina OR 1.23 (1.007- 1.52) IC95% , por cada unidad que aumente el parámetro. En el análisis de regresión logística los biomarcadores y comorbilidades tocan la unidad por lo que no se asociaron como factores de riesgo mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes con SARS CoV2 y neumonía bacteriana tuvieron una mayor mortalidad en comparación los pacientes que únicamente cursaban con neumonía por SARS CoV2. De las variables clínicas la diabetes tipo 2, e hipertensión arterial no mostraron significancia estadística en cuanto a la mortalidad para esta población. Con respecto a las variables bioquímicas PCR, Dímero D, ferritina, DHL, procalcitonina demostraron significancia estadística en la mortalidad de los pacientes que tenían infección por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.



SUMMARY

Introduction: In December 2019, the COVID-19 disease pandemic has spread from its epicenter in Wuhan,¹ being a public health emergency. Bacterial coinfection in patients with COVID-19 can exacerbate the immunocompressed state caused by COVID-19, further worsening the clinical prognosis. There are various clinical and biochemical factors that are associated with severity and mortality.

General objective: To determine the clinical and biochemical variables (PCR, procalcitonin, ferritin, D-dimer, DHL) associated with mortality in patients with SARS CoV2 pneumonia and bacterial pneumonia.

Hypothesis: There is a significant difference between the values of D-dimer, ferritin, CRP, procalcitonin, DHL, as well as having comorbidities and mortality in patients with SARS CoV2 pneumonia and bacterial pneumonia.

Methodology: It is a related, retrospective, cross-sectional, analytical case-control study of 64 patients admitted to the Internal Medicine area at the Ministry of Health of Mexico City during the period from April 2020 to October 2021 with SARS pneumonia. CoV2 over 18 years to 75 years, with initial determination of PCR, ferritin, procalcitonin, D-dimer, DHL with the presence of culture-confirmed bacterial pneumonia and culture-negative controls. The distribution of normality was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Analysis was carried out with the objective of identifying risk factors associated with death from COVID-19. A survival analysis was performed with Kaplan-Meier.

Results: The univariate analysis, the risk factors associated with higher mortality in this sample were age OR 1.07 (1.03-1.12), 95% CI and bacterial pneumonia at the time of COVID-19 OR 28.9, (4.6 - 180) 95% CI, the biomarkers (DD, PCR, Ferritin, DHL and procalcitonin) were found to be higher in the population that died and likewise the higher number of these was associated with higher mortality, for D Dimer OR 1.0006 (1.0003 - 1.0009), IC95% for PCR OR 1.03 (1.01 -1.05) IC95% for Ferritin OR 1.002 (1.001 -1.003) IC95%, for DHL OR 1.003 (1.001 - 1.005) IC95% and for procalcitonin OR 1.23 (1.007-1.52) IC9 5% , for each unit that increases the parameter. In the logistic regression analysis, biomarkers and comorbidities were close to unity, so they were not associated as mortality risk factors.

Conclusions: Patients with SARS CoV2 and bacterial pneumonia had a higher mortality compared to patients who only had SARS CoV2 pneumonia. Of the clinical variables, type 2 diabetes and arterial hypertension did not show statistical significance in terms of mortality for this population. With respect to the biochemical variables PCR, D-dimer, ferritin, DHL, procalcitonin, they showed statistical significance in the mortality of patients. who had SARS CoV2 infection and bacterial pneumonia.



I. INTRODUCCIÓN

En diciembre 2019, la pandemia de la enfermedad COVID-19 se ha esparcido desde su epicentro en Wuhan. Siendo una emergencia de salud pública. En México a principios de mayo, había millones de personas infectadas y miles de muertos, en junio del 2021 el registro de infectados era de 180,545 casos de contagio y 21,825 personas fallecieron por la enfermedad provocada por este coronavirus COVID-19

El patógeno del síndrome coronavirus 2 infectó a más de 181 millones de personas y ha provocado más de 3,9 millones de muertes en todo el mundo hasta el 1 de julio de 2021 (Adalbert et al, 2021). Además de la rápida propagación a través de altas tasas de transmisión. El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo, el patógeno responsable, es un coronavirus beta de RNA (Lu et al, 2020) el cual se encuentra relacionado filogenéticamente al virus SARS-CoV-1 (Weekly et al, 2020).

Los pacientes con COVID-19 se presentan principalmente con fiebre, mialgias o fatiga y tos seca. A pesar de que se piensa que la mayoría de los pacientes cursarán con un episodio de pronóstico favorable de la enfermedad, aquellas personas de edad avanzada y/o con comorbilidades pueden tener desenlaces negativos (Huang et al, 2020). Aquellos con enfermedad grave pueden desarrollar disnea e hipoxia en un lapso de una semana a partir del inicio de los síntomas, la cual puede progresar rápidamente a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y falla orgánica terminal (Chen et al, 2020). También la respuesta inmune no regulada puede causar coagulopatía, aumentando el riesgo de presentar trombosis venosa profunda, evento vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar, por lo que en el tratamiento en pacientes hospitalizados esta la enoxaparina.

Esta enfermedad se ha clasificado de acuerdo a diferentes escalas, una de ellas es de acuerdo a la severidad; la sintomatología leve es similar a una gripe, de los síntomas puede ser, mialgias, astenia, adinamia, fiebre, rinorrea, otros pacientes ameritan hospitalización en la enfermedad moderada y severa, 10% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos debido al curso grave de la enfermedad causada por una respuesta inmune que puede causar coagulopatía, daño alveolar masivo e insuficiencia respiratoria progresiva, todos los cuales están relacionados con resultados adversos (Batule et al, 2022).



II. MARCO TEÓRICO ANTECEDENTES

2.1 Marco teórico

Los CoV son virus de ARN de la subfamilia Coronavirinae, pertenecen a la familia Coronaviridae y al orden Nidovirales los cuales tienen genomas muy grandes para virus de ARN, son altamente replicativos debido a la organización genómica conservada, exhiben varias actividades enzimáticas únicas y tienen un extenso cambio de marco ribosómico debido a la expresión de numerosos genes no estructurales. La familia de Coronaviridae tiene dos subfamilias: Coronavirinae y Torovirinae. La subfamilia Coronavirinae consiste en alfa CoV, beta CoV, gamma CoV y delta CoV basado en la estructura genómica. Los CoV son virus de ARN monocatenario positivos envueltos que tienen los genomas de ARN viral más grandes conocidos de 8.4-12 kDa de tamaño, los genomas virales están formados por terminales 5' y 3'. El terminal 5' constituye una parte importante del genoma y contiene marcos de lectura abiertos, que codifican proteínas responsables de la replicación viral. El terminal 3' contiene las cinco proteínas estructurales, a saber, la proteína espiga, la proteína de membrana, la proteína nucleocápside, la proteína de la envoltura y la proteína hemaglutinina-esterasa. La proteína nucleocápside media una unión y fusión entre el virus y la membrana celular huésped y también entre las células infectadas y adyacentes no infectadas. Son los principales inductores de anticuerpos neutralizantes en una vacuna. La proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la transcripción y ensamblaje del virus. La proteína de membrana es la proteína estructural más abundante y también define la forma de la envoltura viral. La proteína espiga es la más enigmática y la más pequeña de las principales proteínas estructurales, que se expresa altamente dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral. La proteína hemaglutinina-esterasa es responsable de la unión al receptor y la especificidad del huésped (Umakanthan et al, 2019).

El SARS se reconoció por primera vez en la provincia de Guangdong, China, en noviembre de 2002, avanzó entre 30 países, infectando a 79 000 personas en 2003 con una mortalidad del 9,5%. El SARS-CoV se encontró en el Himalaya encontradas en un mercado de ganado en Guangdong, China. En 2012 en Arabia Saudita un paciente presentó una enfermedad respiratoria compatible con neumonía junto con características de insuficiencia renal, el análisis de esputo del paciente se realizó mediante transcriptasa inversa (qRT-PCR) utilizando cebadores pan-CoV que revelaron que el ARN viral era MERS-CoV.

En vista de la clasificación taxonómica, el SARS-CoV-2 (COVID-19) es uno entre muchos otros virus en la especie, CoV relacionado con el SARS. Sin embargo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 varían en términos de espectro de la enfermedad, modos de transmisión y también métodos de diagnóstico.



2.2 Antecedentes

En pandemias y epidemias previas en otros virus como como la influenza estacional, coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV), y el SARS CoV-1, muestran diferentes niveles de coinfección, bacteriana/fúngica/viral. Se sugiere que la infección bacteriana relacionada a Influenza de forma global, puede contribuir hasta un 28% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. (Assiri et al, 2013).

La infección por COVID-19 puede provocar complicaciones graves como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), eventos tromboembólicos, shock séptico y falla multiorgánica. En respuesta a este virus, el entorno clínico ha evolucionado para adaptarse a las complejidades de la prestación de asistencia sanitaria en el entorno pandémico, en consecuencia, un escenario particularmente desafiante para los médicos es el manejo de pacientes con infecciones comunes que pueden complicarse por una coinfección posterior con COVID-19 o, por el contrario, coinfectarse con un patógeno después de una infección primaria con COVID-19.

La coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 puede exacerbar el estado de inmunocompromiso causado por COVID-19, empeorando aún más el pronóstico clínico. Se han visto diferentes agentes etiológicos bacterianos asociados a infección por SARS CoV2, de los cuales se mencionan de algunos: Staphylococcus aureus implicado como uno de los principales patógenos bacterianos en las infecciones asociadas con la comunidad y la atención médica (Adalbert et al, 2021).

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos bacterianos que causa miles a millones de infecciones invasivas más graves en todo el mundo por año, siendo uno de los principales agentes causantes de neumonía. Una revisión de 2012 estimó que la bacteriemia por S. aureus tiene una tasa de incidencia que varía de 20 a 50 casos/100 000 por año, y del 10 al 32 % de estos pacientes morirán a causa de la infección (Van Hal, et al, 2012).

Las infecciones por S. aureus pueden ser resistente a la meticilina, este agente da infecciones pulmonares, de sitio quirúrgico, prótesis articulares, infecciones cardiovascular, cutáneas, siendo infecciones invasivas graves, las infecciones por MRSA se acompañan de un aumento de la mortalidad, la morbilidad y la estancia hospitalaria, en comparación con las causadas por S. aureus sensible a la meticilina. Las infecciones por S. aureus en el ámbito hospitalario se generan a partir de fómites infectados o transferencia de otros individuos (Desai et al, 2011).

En la pandemia los pacientes hospitalizados en la secretaría de salud de la ciudad de México se encuentran en cubículos donde se encuentran de 6 a 8 personas por cubículo, algunos otros cubículos son de 3 personas, lo cual puede contribuir a que exista riesgo de pacientes coinfectados. Las narinas se consideran tradicionalmente como el principal sitio de colonización de S. aureus, pero S. aureus puede colonizar muchos sitios de la piel además del intestino. La colonización persistente solo ocurre en un subconjunto de



la población, que varía entre 10% y 30%, esto podría deberse a contaminación por tocarse la nariz y la distribución resultante. Dentro de la fisiopatología *S. aureus* promueve activamente la ruptura epitelial, de la cual la toxina α se ha hecho responsable predominantemente por su activación de la proteína 10 que contiene el dominio de metaloproteínasa (ADAM10) para escindir las moléculas de E-cadherina (Inoshima et al, 2012). Este mecanismo rompe las uniones adherentes y compromete el citoesqueleto de actina (Popov et al, 2015).

La contaminación de los dispositivos médicos permanentes representa otra ruta de infección que ocurre con frecuencia en el ámbito hospitalario, el principal mecanismo de *S. aureus* es la capacidad para adherirse al material plástico de los dispositivos, así como a las moléculas de la matriz que recubren los dispositivos poco después de la inserción, y de formar una biopelícula en el dispositivo (Cheung et al, 2021).

S. aureus también puede aprovechar de manera oportunista el daño primario causado por otros patógenos o condiciones predisponentes. Esto ocurre, por ejemplo, en infecciones pulmonares iniciadas por una infección viral como sería la infección por SARS COV 2. En pandemias virales anteriores, *S. aureus* ha sido la principal causa de infecciones bacterianas secundarias, lo que ha aumentado significativamente las tasas de mortalidad de los pacientes (Cheung et al, 2021). Específicamente para la infección por influenza viral, la coinfección y bacteriemia por *S. aureus* se ha asociado con tasas de mortalidad de casi el 50%, en contraste con las tasas de mortalidad del 1,4% observadas en pacientes infectados solo con influenza.

Dentro de la patogénesis de las bacterias con el *S. aureus* están los "patrones moleculares asociados a patógenos" (PAMP) y normalmente activan los receptores tipo Toll. Las lipoproteínas diaciladas activan TLR2/ TLR6, mientras que las lipoproteínas triaciladas activan TLR2/ TLR1 y las secuencias CpG TLR9. En *S. aureus*, los PSM, que incluyen el δ toxina, forman una gran parte de la cantidad de proteína secretada y, al ser secretados sin un péptido señal, retienen su parte proinflamatoria N-formil metionina; *S. aureus* inhibe la extravasación, la activación y la quimiotaxis de neutrófilos utilizando una plétora de factores y mecanismos, la proteína 5 similar al superantígeno estafilocócico (SSL5) y SelX, que se unen al ligando 1 de la glicoproteína de selectina P (PSGL-1) en la superficie de los leucocitos, inhiben la extravasación a través de la inhibición de la adhesión de los neutrófilos a través del PSGL-1 a la P. -anclaje de selectina en las células endoteliales. Se ha descubierto que SelX contribuye significativamente a la patogenia en un modelo de neumonía en conejos a través de la inhibición de neutrófilos en lugar de su actividad superantigénica (Cheung et al,2021).

El aumento del riesgo de las neumonías asociadas a ventilación mecánica en las infecciones por SARS-CoV-2, en comparación con otras SDRA, puede deberse a múltiples factores, entre ellos: uso menos riguroso de estrategias de prevención estándar durante COVID-19, deterioro inmunitario asociado a la enfermedad en este caso se evidenció que la mayoría de los pacientes con COVID-19 moderado y severo



presentaban lifepenia y la terapia, duración más prolongada de la ventilación mecánica, uso prolongado de sedación y mayor riesgo de infarto pulmonar con superinfección asociada. Aunque el hacinamiento también podría haber sido un factor (Blonz et al, 2020), se realizó en una donde no tenían instalaciones adecuadas para proporcionar el nivel habitual de atención al paciente y, por lo tanto, había menos brechas potenciales en el aislamiento de contacto. Del mismo modo, en otro estudio de un solo centro, se observó una tasa que alcanzó el 74% tanto durante la primera ola de hacinamiento como durante la segunda ola, donde las camas de UCI fueron suficientes (Wicky et al, 2021).

Los pacientes con SDRA con SARS-CoV-2 tienen características clínicas diferentes a las de otros pacientes con SDRA, caracterizadas por una hipoxia más profunda, y en estudios comparativos, la duración de la ventilación mecánica fue dos veces más larga en pacientes con COVID-19 en comparación con otros tipos de SDRA. El uso extensivo de la posición prona también podría haber afectado la incidencia de VAR, y esta terapia se ha utilizado en el 67-83% de los pacientes con COVID-19, otra diferencia con COVID-19 es el alto riesgo de émbolos pulmonares iniciales, que podrían predisponer a infarto pulmonar e infecciones secundarias. Las alteraciones inmunes del pulmón observadas en pacientes con SDRA y pacientes con COVID-19 podrían amplificarse aún más en las infecciones por SARS-CoV-2 mediante el uso de corticosteroides o antagonistas de los receptores de interleucina, como sugieren algunos estudios.

Las infecciones por SARS-CoV-2 que complican la ventilación mecánica invasiva pueden ser neumonías tempranas o tardías, los patógenos identificados dependen de la epidemiología local. Enterobacteriales representó dos tercios de la NAR (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), siendo la mitad de estos organismos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, en particular, se ha informado una tasa significativamente mayor de Enterobacteriales productores de betalactamasas de espectro extendido, en comparación con los controles históricos no COVID-19 (72% frente a 47%), y *Aspergillus* parece más común en la insuficiencia respiratoria COVID-19 que en otras poblaciones. Curiosamente, las infecciones del torrente sanguíneo ocurrieron en el 10,6% de los casos, mientras que la neumonía representó el 21% de la fuente de BSI. Aunque la terapia antibiótica previa generalmente puede predisponer a organismos resistentes, Blonz et al. encontraron que la terapia empírica inicial parecía reducir el riesgo de VAP polimicrobiana.

Las infecciones causadas *Acinetobacter baumannii* representan un problema importante en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos y en la secretaria de salud de la ciudad de México, la terapia inadecuada y las opciones terapéuticas limitadas son responsables del impacto negativo. Hubo un estudio donde los niveles séricos de lactato > 2 mmol / l en el momento de la infección, la colonización por *Acinetobacter baumannii*, resultando como determinante importante de la mortalidad a los 30 días también en toda la población de estudio (Russo et al, 2022).



Además, la etiología de COVID-19, recuento de glóbulos blancos $> 11,000 \text{ mm}^3$, los niveles séricos de lactato $> 2 \text{ mmol / l}$, la colonización por *Acinetobacter baumannii* y la terapia con esteroides durante la hospitalización se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de infección con *Acinetobacter Baumannii*, cabe destacar que la colonización intestinal por *Acinetobacter baumannii* resultó como un predictor independiente de infección en pacientes con COVID-19, de hecho la asociación entre el transporte rectal por patógenos resistentes a carbapenem y el desarrollo de infección se informa como un importante predictor de infección, la microbiota intestinal de los pacientes con COVID-19 se caracteriza por el enriquecimiento de patógenos oportunistas y alteraciones en las células intestinales también en ausencia de manifestaciones gastrointestinales, estas alteraciones fueron observadas después de la hospitalización; sin embargo, la administración de antibióticos de amplio espectro es el principal determinante para la colonización intestinal (Russo et al, 2020).

Un aspecto peculiar de los pacientes con COVID-19, especialmente durante la "segunda ola", fue el uso generalizado de esteroides en dosis altas. El uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días, especialmente en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva, sin embargo, el uso prolongado de altas dosis de esteroides podría estar asociado con los conocidos efectos inmunomoduladores de estos medicamentos, pero la asociación entre el tratamiento con esteroides y las infecciones. Finalmente, algunos estudios encontraron una tasa importante de neumonía asociada a ventilador complicada con abscesos pulmonares y empiema, los defectos sustanciales de perfusión y la alteración de la difusión de antibióticos en el parénquima podrían explicar razonablemente estas fallas, debido a la concentración insuficiente de antibióticos en el pulmón, así que se sugiere una estrecha monitorización terapéutica de los fármacos en estos pacientes con aclaramiento renal aumentado, para prevenir fracasos terapéuticos, dado el alto riesgo de sobreinfecciones pulmonares y fracaso antibiótico, un esfuerzo considerable para promover e implementar políticas de prevención es de importancia clave, especialmente en caso de pandemia y saturación del sistema de salud.

En sujetos con COVID 19, se han evaluado diversos biomarcadores los cuales se pueden asociar a mortalidad, así como diversas comorbilidades, se ha identificado que los pacientes con COVID-19 con hiperglucemia o DT2 tienen una alta liberación de citoquinas inflamatorias o el síndrome de tormenta de citoquinas, lo que conduce a la inmunosupresión, así como a falla multiorgánica (Ye Q et al, 2020).

En un estudio de predictores clínicos y de laboratorio para ingresar a unidad de cuidados coronarios que afecten el curso de la enfermedad y la tasa de mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV2, aquí incluyeron las siguientes variables de laboratorio alanina transaminasa, gamma-glutamil transferasa, función lipídica incluyendo colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos; parámetros inflamatorios que incluyen fibrinógeno,



troponina, dímero D, ferritina, IL-6, proteína C reactiva, procalcitonina y albúmina, HbA1c, los cuales fueron tratados con dexametasona a su ingreso, también se identificó a los pacientes con diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, en donde se identificó que los pacientes con diabetes requirieron mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos así como ventilación mecánica invasiva y mortalidad, dentro de las variables de laboratorio que se asociaron a mayor mortalidad fueron los niveles altos de dímero D, leucocitosis, PCR y concentraciones bajas de albúmina (Batule et al, 2022).

El dímero D con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo, la infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, así explicando los niveles elevados de dímero D, así como activación de la cascada de coagulación, con la subsecuente formación de depósitos de fibrina intraalveolares (Moreno et al, 2021).

La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro, hace que el hierro esté disponible para actividades celulares esenciales, incluida la protección del ADN y las proteínas de los efectos potencialmente tóxicos del hierro (Mahroum et al, 2022).

Los niveles elevados de ferritina en pacientes con COVID-19 se evidenciaron elevados esto combinado con una inflamación potencialmente mortal que eventualmente conduce a una falla multiorgánica, aquí se proponen 3 etapas. En la primera etapa, el SARS-CoV-2 invade los pulmones y entra en las células pulmonares al unirse al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina, un receptor abundante en los pulmones humanos, el epitelio intestinal y el epitelio vascular. Durante la primera etapa de la enfermedad, los síntomas son inespecíficos la ferritina en esta etapa no parece tener un papel notable. Los pacientes que progresan a la segunda etapa de la infección por SARS-CoV-2 sufren los efectos de la replicación viral y la inflamación local, la infección del pulmón se manifiesta por neumonía y se caracteriza por tos, fiebre y, en algunos casos, hipoxia, mientras que los análisis de sangre pueden revelar un aumento de la linfopenia y niveles elevados de transaminasas. En la tercera y más grave etapa, la inflamación anteriormente localizada de los pulmones se convierte en un síndrome de hiperinflamación sistémica y extrapulmonar donde en muestras de sangre en esta etapa se observa una disminución del recuento de linfocitos T y un enorme aumento de citoquinas inflamatorias y biomarcadores, incluida la ferritina (Mahroum et al, 2022).

De hecho, cuando se trata del nivel celular, la interacción exacta de la ferritina en la fisiopatología de COVID-19 aún no se ha establecido completamente. Sin embargo, el conocimiento actual es que, en respuesta a una lesión, las citoquinas estimulan la producción de proteínas de defensa por el hígado, incluida la proteína C reactiva y la ferritina. La transcripción y traducción de la ferritina es inducida principalmente por IL-1 β , IL-6 y moléculas de IFN- γ (Li et al, 2021).



Los macrófagos, así como las células dañadas, constituyen una vía adicional que explica los altos niveles de ferritina. Es importante destacar que la ferritina promueve una mayor liberación de mediadores proinflamatorios, aumentando la carga inflamatoria y dando como resultado un círculo vicioso. La ferritina logra esto mediante la activación de NF- κ B que conduce a la regulación positiva de la transcripción del gen de la ferritina (Mahroum et al, 2022).

En COVID-19 se informó un aumento de los niveles de ferritina entre la primera serie de pacientes con COVID-19 como parte de los hallazgos de laboratorio paralelos a la disminución del recuento de linfocitos y los niveles altos de PCR (Li et al, 2021). El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que surge de 3 reacciones: la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, la reticulación de fibrina por factor XIII activado y por degradación de fibrina por plasmina (Semeraro et al, 2019).

Esto implica que los niveles dependen tanto de la coagulación como de la activación de la fibrinólisis. El dímero D tiene una elevada sensibilidad en la presencia de enfermedad tromboembólica, pero su especificidad es pobre, ya que se encuentra elevado en otras situaciones. La sepsis se caracteriza por una marcada inhibición de la fibrinólisis, por lo que es probable que los niveles de dímero D en pacientes sépticos no reflejen de forma adecuada el grado de formación de fibrina (Semeraro et al, 2012).

La proteína C reactiva es una proteína de fase inflamatoria aguda producida por el hígado y aumenta en respuesta a la inflamación, En el estudio mexicano que se realizó en el IMSS la Hubo diferencias significativas entre el grupo ambulatorio (3,4 mg/L) en comparación con el grupo hospitalizado (10,0 mg/L) y ambulatorio versus muerte (13,4 mg/L). Este estudio mostró niveles significativamente más altos términos de los resultados de gravedad, lo que sugirió que es un biomarcador sérico para el agravamiento de la enfermedad en pacientes adultos jóvenes con COVID-19 (Maldonado et al, 2021).

En COVID-19 grave se ha relacionado diversos antecedentes a nivel mundial, en México se han reportado, en México se realizó un estudio descriptivo de las características demográficas y medicas que influyen para la progresión del COVID 19, las cuales son la obesidad, diabetes, la hipertensión y la edad han sido señaladas como factores que influyen en la progresión de la enfermedad, en nuestro país existe una alta prevalencia de obesidad en la actualidad en jóvenes como en adultos mayores, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, en 2016, la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes en adultos mexicanos fue de 31.5 % y 12.9 % (Pérez et al, 2020). Además, la edad avanzada, las afecciones comórbidas, la linfopenia, los niveles más altos de LDH y el dímero D se han correlacionado con un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y muerte. Por lo tanto, es esencial encontrar un biomarcador o puntuación precisa y práctica que pueda ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte, especialmente entre los pacientes con COVID-19 grave (Li et al, 2021).



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la pandemia por COVID-19, los pacientes con neumonía por SAR CoV 2 se clasificaron como leve, moderada y severa, las dos últimas categorías con indicación de hospitalización y requerimiento de oxígeno suplementario, esto conlleva un riesgo de infecciones hospitalarias principalmente por neumonías, por lo que es adecuado evaluar las coinfecciones bacterianas. Hasta el momento en la neumonía por SARS CoV 2 se han descrito biomarcadores asociados a severidad entre ellos el dímero D, ferritina, PCR, interleucina 6, la procalcitonina, DHL estos biomarcadores se han asociado como factores pronósticos de severidad asociado a la tormenta de citocinas, durante la pandemia parte del tratamiento para disminuir la tormenta de citocinas es el esteroide sistémico, que disminuye la estancia hospitalaria, así como mortalidad. Se ha identificado que un 32% de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos con coinfecciones principalmente bacteriana, adicionalmente algunos autores han demostrado que la mortalidad se incrementa con neumonías bacterianas por lo cual es importante conocer los niveles biomarcadores en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS CoV2 y como conocer los niveles en pacientes con neumonía bacteriana agregada.

También diversas comorbilidades se han asociado a COVID severo, de las más estudiadas han sido la Hipertensión arterial sistémica ya que se asocia con la enzima angiotensina aldosterona, así como descontrol glucémico o diabetes tipo 2, tienen una alta liberación de citoquinas inflamatorias lo que conduce a la inmunosupresión, aumento de la severidad llegando en ocasiones a falla multiorgánica.

3.1 Pregunta de investigación es:

¿Se asocian los biomarcadores dímero D, ferritina, PCR, DHL, procalcitonina, y las comorbilidades como factores pronósticos de mortalidad en neumonía por SARS CoV 2 y neumonía bacteriana en población de la ciudad de México?



IV. JUSTIFICACIÓN

El presente proyecto está enfocado en biomarcadores de severidad en pacientes con infección por neumonía por SARS CoV2 severa en hospitalizados con requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica invasiva, y coinfecciones bacterianas, estos biomarcadores son ferritina, dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva, DHL, algunos otros estudios han evaluado la interleucina 6 que aumenta en la tormenta de citocinas, así como en pacientes con neumonía por SARS CoV2 severa se ve elevada, estos se han descrito en diferentes poblaciones, en los pacientes con neumonía por SARS CoV2 se sabe de la cascada de citocinas aumenta en los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas, que da más riesgo de tormenta de citocinas y severidad de la enfermedad. Hay evidencia de que los marcadores inflamatorios serológicos que usualmente están asociados con infección bacteriana, como procalcitonina y la PCR, pudieran aparecer en pacientes con COVID 19 sin tener una infección bacteriana.

En los pacientes con infección por SARS CoV2 y neumonía bacteriana, no se han evaluado estos biomarcadores por lo que es importante evaluarlos como factores de mortalidad; estudios identifican que el uso de esteroide sistémico al inicio para disminuir la cascada de inflamación ha dado un impacto en disminución de la mortalidad, esto ha llevado a hiperglucemia que ha tenido un impacto importante en el desenlace de la enfermedad, se han visto comorbilidades en pacientes con neumonía por SARS CoV 2 severa, en México la población tiene una alta tasa de prevalencia de Diabetes tipo 2 en datos reportados de INEGI en el 2021 reportaron que el 25.8% de la población mexicana mayor a 60 años tienen Diabetes tipo 2 y de Hipertensión arterial en la población mexicana en la ENSANUT reportan 49%, por lo que es importante evaluar si los biomarcadores y comorbilidades son factores de riesgo asociados a mortalidad.

Con los resultados obtenidos se espera que los marcadores inflamatorios al ingreso nos proporcionen probabilidad de mortalidad, así como dar el tratamiento óptimo para frenar la cascada de inflamación, siendo un protocolo factible de realizar en la secretaría de salud ya que se midieron todos los parámetros al su ingreso, tomando en cuenta la fecha de inicio de los síntomas y evaluando la mortalidad a 28 días, también dentro de la historia clínica se tomaron los antecedentes de cada uno de los pacientes, así identificando la prevalencia de las comorbilidades de los pacientes infectados con SARS CoV2.



V. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa: Existe diferencia significativa entre los valores de dímero D, ferritina, PCR, procalcitonina, DHL así como tener comorbilidades y la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

Hipótesis nula: No existe diferencia significativa entre los valores de dímero D, ferritina, PCR, procalcitonina, DHL así como tener comorbilidades y la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

VI. OBJETIVO GENERAL

Determinar las variables clínicas y bioquímicas (dímero D, ferritina, PCR, procalcitonina, DHL) asociadas a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

VII. OBJETIVO ESPECÍFICOS

Conocer la media de los biomarcadores (dímero D, ferritina, PCR, procalcitonina, DHL) de todos los pacientes con neumonía por SARS CoV2 así como en los pacientes con neumonía bacteriana agregada.

Identificar la edad entre los casos y controles

Identificar las comorbilidades más frecuentes en el grupo de casos y en el grupo control

Evaluar la mortalidad de los pacientes con infección por el virus de SARS-CoV-2 y neumonía bacteriana.

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

Es un estudio de casos y controles relacionado, retrospectivo, transversal, analítico de pacientes ingresados en el área de Medicina Interna en secretaría de salud de la ciudad de México durante el periodo de abril del 2020 a octubre del 2021

8.2 Tipo de población

Diseño de estudio:

- Objeto del estudio: clínico



Casos y controles, retrospectivo

- Fuente de obtención de datos: primarios
- Tiempo en el que se estudia el problema: transversal
- Control de variables: observacional
- Fin o propósito: analítico
- Enfoque de la investigación: Cualitativo

Criterios de inclusión

- Casos: Pacientes hospitalizados en secretaria de salud de la ciudad de México con neumonía por SARS CoV2 confirmados mediante prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) de muestras de hisopado nasofaríngeo, mayores de 18 años a 75 años, que tengan determinación inicial de proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, dímero D, DHL con presencia de neumonía bacteriana confirmada con cultivo.
- Controles: Pacientes hospitalizados en secretaria de salud de la ciudad de México con neumonía por SARS CoV2 confirmados mediante prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) de muestras de hisopado nasofaríngeo, mayores de 18 años a 75 años, que tengan determinación inicial de proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, dímero D, DHL, sin presencia de neumonía bacteriana por cultivo.

Criterios de exclusión

- Casos: Pacientes con neumonía por SARS CoV2 que no cuenten con confirmación mediante prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR), pacientes que no cuenten con cultivo positivo a crecimiento bacteriano, menores de 18 años o mayores de 75 años.
- Controles: Pacientes con neumonía por SARS CoV2 que no cuenten con confirmación mediante prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR), menores de 18 años o mayores de 75 años.

Criterios de eliminación

- No contar con determinación inicial al ingreso de proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina y dímero D



8.3 Cálculo de la muestra

Se realizó el cálculo de la muestra con la siguiente fórmula

$$n = \frac{Z^2 P(1 - P)}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 (0.32 \times 0.64)}{(0.15)^2} = 33.4$$

$$n = \frac{3.84 (0.8355)}{0.0225} = 33.4 \text{ 34}$$

La muestra se redondeó a 34 pacientes

n: Tamaño de la población o universo.

Z: Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza.

P: Es la prevalencia esperada.

d: Es la precisión (correspondiente al tamaño del efecto).

Se obtiene un total de 34 pacientes.

8.4 Tipo de muestreo

- Muestreo no probabilístico intencionado
 Por conveniencia
 Independiente, relacionado.
 Variable dependiente: Mortalidad
 Variables independientes: Dímero- D, PCR, DHL, procalcitonina, ferritina, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica.

8.5 Variables

Variable	Tipo de variable	Definición Operacional	Unidad de medida	Instrumento de medición
----------	------------------	------------------------	------------------	-------------------------



Mortalidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	número y causa de defunciones producidas en un lugar y un intervalo de tiempo.	Sí /No	Cuestionario
Infección por SARS CoV2	Cualitativa Nominal Dicotómica	Pacientes con neumonía con prueba PCR positiva para SARS CoV2	Sí/No	PCR
Neumonía bacteriana	Cualitativa Nominal Dicotómica	Infección bacteriana de vías respiratorias confirmada por cultivo.	Agente etiológico	Cultivo de expectoración y hemocultivos
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	Características fenotípicas del sujeto	Femenino Masculino	Cuestionario
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años	Cuestionario
Procalcitonina	Cuantitativa Continua	Precursor de la calcitonina, Reactante de fase aguda, biomarcador de infecciones bacterianas	ng/L	Análisis de sangre
dímero D	Cuantitativa Continua	Producto de degradación de la fibrina	ng/ml	Análisis de sangre
PCR Reacción en Cadena de la Polimerasa	Cuantitativa Continua	pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, detectan el ADN o el ARN de un patógeno	mg/L	Análisis de sangre



Ferritina	Cuantitativa Continua	Proteína especializada en el depósito del hierro. Reactante de fase aguda	mg/L	Análisis de Sangre
DHL Lactato deshidrogenasa	Cuantitativa Continua	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos, marcador de inflamación.	UI/L	Análisis de Sangre
Diabetes tipo 2	Cualitativa Nominal Dicotómica	Enfermedad referida en el expediente clínico electrónico como diabetes tipo 2	Sí/ No	Cuestionario
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Enfermedad referida en el expediente clínico electrónico como diabetes tipo 2	Sí/ No	Cuestionario

8.6 Mediciones e instrumento de medición

Se realizó un estudio observacional analítico, retrospectivo que incluyó pacientes ingresados en Medicina interna de secretaría de salud de la ciudad de México con COVID-19 con prueba positiva PCR para SARS CoV2 la cual se tomó de hisopado nasofaríngeo acorde a los protocolos hospitalarios, para la toma de muestras, para el análisis por rRT-PCR para SARS CoV2 se obtuvo el resultado recopilándolo del expediente clínico. Las variables tomadas del expediente clínico registradas fueron 2 características demográficas: Sexo y la edad, presencia de comorbilidades (Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica), los siguientes parámetros de laboratorio al ingreso en Medicina Interna dímero D sérico (mg/L), ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$), procalcitonina sérica (ng/ml), (PCR) proteína C reactiva sérica (mg/L), DLH (UI/L) recuento de glóbulos blancos (leucocitos, $\times 10^9 / \text{L}$), neutrófilos absolutos y linfocitos absolutos, albúmina. Se registraron los datos de los pacientes y las variables a estudiar de acuerdo a instrumento de recolección de datos y posteriormente se concentraron los datos en el programa Microsoft Excel v.16.68.



8.7 Análisis estadístico de los datos.

Se realizó una recopilación de datos sociodemográficos, características clínicas y desenlaces a partir de registros en el expediente clínico electrónico de secretaría de salud de la ciudad de México de pacientes con infección por SARS CoV2 con neumonía grave, en el periodo de abril 2020 a octubre del 2021.

Se reportaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Las características entre los grupos de casos (pacientes con COVID-19 y neumonía bacteriana agregada) y controles (pacientes con COVID-19). Las variables continuas se muestran como media y desviación estándar o mediana con amplitud intercuartil para datos que no siguen la distribución normal. La distribución de la normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se evaluaron mediante prueba de Chi 2 o prueba exacta de Fisher para contrastar variables categóricas y U de Mann Whitney o t de student para variables continuas, según procediera. Se realizó un análisis univariado con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados muerte por COVID-19, posteriormente se realizó un modelo de regresión múltiple con aquellas variables con un valor P inferior a 0.2. en el análisis univariado para calcular la odds ratio (OR) ajustada con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de supervivencia con Kaplan- Meier, retirando a los pacientes que hayan fallecido después del punto de corte (muerte a los 28 días).

Para la elaboración del análisis estadístico, tablas y figuras se utilizó el programa estadístico STATA v.16 y Microsoft Excel v.16.68.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la declaración de Helsinki de los principios éticos para la investigación médica de los seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificable.

El progreso de la medicina se basa en la investigación, el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución, y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Rubén Leñero de la secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA) con número de registro **2050102823**, se resguarda la privacidad y confidencialidad de los pacientes en este estudio, considerando que fue un estudio de riesgo mínimo de tipo observacional por lo que no tiene intervención por parte del investigador, por lo que no se requirió firma de consentimiento informado.



X. RESULTADOS

La población de estudio fue un total de 68 pacientes de los cuales 34 fueron casos y 34 controles, todos los pacientes con infección por SARS CoV2, con síndrome respiratorio agudo severo hospitalizados en el servicio de Medicina interna de secretaría de salud de la ciudad de México con requerimiento de oxígeno suplementario, con prueba PCR positiva para SARS CoV 2.

De acuerdo a la tabla 1 comparativa de variables entre grupos de un total de 68 pacientes, 35 pacientes son hombres que representa el 51% y 33 mujeres que representa 49%. Para los casos (n =34) 22 fueron hombres que representó el 65%, y 12 mujeres que representan el 35%. Para los controles (n=34) 13 fueron hombres que representa 38% y 21 fueron mujeres que representa 62%.

En el grupo de casos se presenta mayor proporción de comorbilidades, diabetes de los casos 14 (41%) pacientes tenían diabetes a comparación los controles 5 pacientes (15%) ($p= 0.015$), y en cuanto a hipertensión 17(50%) pacientes de los casos y 9 (26%) de los controles ($p=0.046$) La ventilación mecánica invasiva se presentó mayormente en los casos 18 tuvieron ventilación mecánica invasiva que representa 55% y de los controles 1 que representa un 3%. Al realizar el análisis se demostró significancia estadística con $p < 0.001$ entre casos y controles. Del total de 68 pacientes 37 pacientes fallecieron que representa 54%, para los casos la mortalidad fue de un 30 pacientes que representa 88%, para los controles fue de 7 pacientes que representa 21%.

Resultados de los biomarcadores:

Del total de los 68 pacientes la mediana del dímero D fue de 2930 (RIQ 743-4340), para casos fue de 3815 (RIQ 3192-5000) y para los controles de 743 (RIQ 381-2438) teniendo entre estos grupos una diferencia significativa con una p de < 0.001 . La PCR tuvo una mediana de 21 en el total de 68 pacientes (RIC 9-37), para los casos fue de 27 (RIQ 18-70), en los controles de 14 (RIQ de 6-23), teniendo significativa con una p de < 0.001 . La ferritina tuvo una mediana en el total de la población estudiada de 819 (RIQ 571-1404), para los casos fue de 1265 (RIQ 780-1500) y para los controles de 580 (RIQ 270-824) con significancia estadística p de < 0.001 . La DHL tuvo una mediana en el total de la población estudiada de 401 (RIQ 193-585), para los casos fue de 483 (RIQ 370-670) y para los controles 238 (RIQ 146-415), con significancia estadística con una p de < 0.001 . La procalcitonina tuvo una mediana en el total de la población estudiada 0.5 (RIC 0.5-2), para los casos de 1.15 (RIQ 0.5-2) y para los controles de 0.5 (RIQ 0.5-0.5) con p de < 0.001 .

El análisis univariado se muestra en la tabla 2, los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en esta muestra fueron la edad OR 1.07 (1.03-1.12), IC95% y la neumonía bacteriana al momento de COVID-19 OR 28.9, (4.6 – 180) IC95%, los biomarcadores (DD, PCR, Ferritina, DHL y procalcitonina), se encuentran más elevados en la población que falleció y así mismo también el número más elevado de estos se asoció a mayor



mortalidad, para Dímero D OR 1.0006 (1.0003 - 1.0009), IC95% para PCR OR 1.03 (1.01 -1.05) IC95% para Ferritina OR 1.002 (1.001 -1.003) IC95% , para DHL OR 1.003 (1.001 - 1.005) IC95% y para procalcitonina OR 1.23 (1.007- 1.52) IC95% , por cada unidad que aumente el parámetro.

De acuerdo a la figura 1.

Del total de los casos 34 pacientes con neumonía bacteriana se reportan los siguientes asilamientos siendo el más común *S. aureus* fueron 12 pacientes representando un 35%, seguido de *acinetobacter baumannii* fueron 7 pacientes representando un 21%, *Pseudomonas aureuginosa* fueron 5 pacientes representando un 15%, *E. Coli* BLEE fueron 4 pacientes representando el 12%, *S pneumoniae* fueron 3 pacientes representando un 8%, *E. Coli* fueron 2 pacientes representando el 6%, *Chlamydia pneumoniae* fue 1 paciente 3%.

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a la tabla 1 al realizar el análisis se demostró significancia estadística con respecto al género con p de 0.029 entre casos y controles. La mediana de edad del total de la población fue de 51 años (RIQ 38-53), hay diferencia de edad entre los 2 grupos, los casos tuvieron una mediana de edad mayor entre casos y controles: 59, (RIQ 61-67) 49 (RIQ 38-53), respectivamente, $p=0.001$. se vio una diferencia entre la mortalidad de los dos grupos siendo más en los casos al realizar el análisis se demostró significancia estadística con $p < 0.001$.

En cuanto a los biomarcadores estudiados se encontró diferencia significativa entre el grupo de casos y el grupo control en cuanto identificando valores más elevados de todos en los pacientes con neumonía bacteriana.

De acuerdo a la tabla 2 en el análisis univariado se vio que los biomarcadores de acuerdo al OR se muestran como factores de riesgo para mortalidad y todos con significancia estadística.

De acuerdo a la tabla 3 en el análisis de regresión logística los biomarcadores y comorbilidades tocan la unidad por lo que no se asociaron como factores de riesgo mortalidad y ningún valor de p de estas variables alcanza la significancia estadística.

De acuerdo a la figura 2 en la curva de Kaplan Meier no hubo diferencia significativa en cuanto a mortalidad comparando pacientes con infección por SARS CoV2 e infección por SARS CoV2 y neumonía bacteriana tomando el inicio de la sintomatología a los 28 días, evaluando la mortalidad, 5 pacientes fueron eliminados ya que fallecieron después de los 28 días en la hospitalización.



XII. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio observacional, analítico, retrospectivo fue determinar variables clínicas y bioquímicas (PCR, procalcitonina, ferritina, dímero D, DHL) como factores de riesgo para mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

Las coinfecciones bacterianas que se han descrito en pacientes hospitalizados no solo en la pandemia de COVID-19, sino también con influenza H1N1, H3N2, Y MERS. En el proceso inflamatorio de COVID-19 el equilibrio de las células T, las células T CD4 y las células T CD8 es crucial contra los patógenos y el desarrollo de la autoinmunidad, los linfocitos, neutrófilos y monocitos actúan dinámicamente para producir neumonitis intersticial mediada por el sistema inmunitario, con inflamación y activación de citoquinas, con aumento de los marcadores inflamatorios.

El inicio de la ventilación mecánica invasiva es factor que se asocia con mayor mortalidad en unidad de cuidados intensivos reportados en la literatura, en este estudio el análisis reportó la ventilación mecánica invasiva en de 28% de la población total; en los casos de 55%, con una significancia estadística de 0.001 en comparación con los controles que es de 3%, la ventilación mecánica invasiva puede ser un reservorio de bacterias lo que influye en el desarrollo de neumonías bacterianas. Los pacientes con infección por SARS CoV2 y neumonías bacterianas tuvieron una mortalidad de 88% en relación a la población estudiada con una significancia estadística de < 0.001 , también se vio asociado mayor el número de pacientes con ventilación mecánica invasiva en este grupo, la variable de la edad tuvo diferencia de 13 años entre los casos con mediana de 59 (RIQ 51-67) y controles 46 (RIQ 38-53) con significancia estadística con p de 0.001.

En nuestro estudio las infecciones bacterianas en el análisis univariado se identificaron como factor de riesgo para mortalidad, evaluamos ferritina, dímero D, PCR, procalcitonina, DHL los cuales se vieron elevados en los dos grupos, sin embargo, en el grupo con infección bacteriana elevaron más en comparación al grupo control, también en el análisis univariado se identificaron todos como factor de riesgo con OR >1 y con significancia estadística con p <0.001 . Esto se debe a la hiperactivación del sistema del complemento, niveles circulantes de citocinas, tales como TNF, IL-6, proteína C-reactiva, daño endotelial, así como una desregulación con aumento del metabolismo, y los productos de degradación, con riesgo de mayores eventos trombóticos. Siendo específicos con los biomarcadores el dímero D tiene concentraciones elevadas en pacientes con COVID-19, es un signo del estado protrombótico de la sangre y la presencia de trombosis, así provocando hipoxemia, insuficiencia respiratoria, en este estudio retrospectivo los valores de dímero D elevaron más en el grupo de casos con una mediana de 3815 ng/ml siendo 3072 ng/ml mayor en comparación con los controles de 743 ng/ml, los niveles de ferritina en el grupo de casos también se vio más elevada en los casos con una mediana de 1265 mg/L en comparación con 580 mg/L. El principal mecanismo de acción de la proteína C reactiva es activar el complemento y mejorar la



fagocitosis, los niveles se correlacionan con inflamación y gravedad, en nuestro estudio la proteína C reactiva también fue mayor con una mediana de 27 en los casos con comparación con 14 mg/L en los controles mg/L. La procalcitonina con valores más elevados en los casos con mediana de 1.15 ng/L comparado con los controles en 0,5 ng/L. La LDH es una enzima que está presente en casi todos los órganos y tejidos principales, especialmente el miocardio, los músculos esqueléticos y los eritrocitos, y sirve como un indicador de alteraciones en la integridad celular y la viabilidad debido a la inflamación en pacientes con COVID-19 presentan niveles elevados de LDH, en nuestro estudio los niveles de DHL se vieron elevados en todos los pacientes por lo que podemos proponer que podría reflejar lesión orgánica, también se elevó más en los casos que nos podría hablar de mayor gravedad en los pacientes con neumonía bacteriana con mediana de 483UI/L contra 238 UI/L todos con una diferencia significativa.

Las comorbilidades han estado fuertemente relacionadas con la gravedad de COVID-19 en nuestro estudio se observó que las más frecuentes fueron diabetes tipo 2 en 41%, hipertensión arterial sistémica en 50%. Estas últimas son clave en la tormenta de citocinas que perpetua el daño pulmonar, que se ha asociado a mayor severidad.

También encontramos que, en sujetos con diabetes puede predisponer a coinfecciones bacterianas, además, la prevalencia de diabetes en nuestro estudio fue mayor en los pacientes con infección bacteriana (41%) en comparación con el grupo control (15%). Nosotros planteamos que estas dos comorbilidades pudieran estar asociados a mayor mortalidad sin embargo no mostraron significancia estadística en cuanto a la mortalidad para esta población

En el análisis univariado con el desenlace de la mortalidad se identificó que el dímero D, proteína C reactiva, DHL y ferritina como factores de riesgo para mortalidad, con significancia estadística <0.001 excepto con la procalcitonina.

A partir de los resultados del modelo de regresión lineal las variables no demostraron significancia estadística como factor de riesgo para mortalidad hospitalaria, esto puede deberse a que la regresión logística asume la relación logarítmica entre las variables independientes y la probabilidad de presentar el desenlace (variable dependiente) que es la mortalidad en nuestro estudio, todos los biomarcadores estudiados son marcadores de inflamación lo que pudiera hablar de colinealidad, ya que nuestros pacientes tienen todos los marcadores estudiados elevados reduciendo su significancia estadística. Por lo que sería adecuado marcar un valor específico para todos biomarcadores establecido, en nuestro estudio se pueden asociar los niveles más altos de los biomarcadores con severidad, sin embargo, no nos puede predecir muerte hospitalaria.



Perspectivas

- Dado que este fue un estudio trasversal, en un estudio longitudinal se podría investigar los cambios dinámicos de los biomarcadores a lo largo de la enfermedad.
- Una de las principales limitaciones de los biomarcadores fue trabajar con datos no estandarizados para cada uno como corte para ser factor de riesgo por lo que se podría poner un valor corte para poder evidenciar si a partir de valor podría ser marcador de severidad o de mortalidad
- Se podría evaluar biomarcadores como predictor de uso de ventilación mecánica invasiva.

XIII. CONCLUSIONES:

Los pacientes con SARS CoV2 y neumonía bacteriana tuvieron una mayor mortalidad en comparación los pacientes que únicamente cursaban con neumonía por SARS CoV2

La edad tuvo significancia estadística entre los casos y controles y con los análisis de las variables realizadas también demostró significancia estadística en cuanto a la mortalidad.

De las variables clínicas la diabetes tipo 2, e hipertensión arterial sistémica no mostraron significancia estadística en cuanto a la mortalidad para esta población.

Con respecto a las variables bioquímicas PCR, Dímero D, ferritina, DHL, procalcitonina no demostraron significancia estadística en la mortalidad de los pacientes que tenían infección por SARS CoV2 y neumonía bacteriana.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Lu R, Zhao X. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
2. Weekly CC. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8):113–22.
3. Huang C, Wang Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.



4. Chen N, Zhou M. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
5. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013;7:105–13.
6. Assiri A, Al-Tawfiq JA. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(9):752–61.
7. Zahariadis G, Gooley TA. Risk of Ruling out Severe Acute Respiratory Syndrome by Ruling in another Diagnosis: Variable Incidence of Atypical Bacteria Coinfection Based on Diagnostic Assays. *Canadian Respiratory Journal*. 2006;13(1):17–22.
8. Adalbert JR, Varshney K, Tobin R, Pajaro R. Clinical outcomes in patients co-infected with COVID-19 and *Staphylococcus aureus*: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 21;21(1):985.
9. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547-569.
10. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362–386
11. Desai R, Pannaraj PS, Agopian J, et al. Survival and transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from fomites. *Am J Infect Control*. 2011;39(3):219–225.
12. Inoshima N, Wang Y, Bubeck Wardenburg J. Genetic requirement for ADAM10 in severe *Staphylococcus aureus* skin infection. *J Invest Dermatol*. 2012;132(5):1513–1516.
13. Popov LM, Marceau CD, Starkl PM, et al. The adherens junctions control susceptibility to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(46):14337–14342.
14. Batule S, Soldevila B, Figueredo C, Julián MT, Et al, Factores asociados a requerimientos de cuidados críticos en pacientes diabéticos tratados con



dexametasona para la infección por COVID-19 en la primera ola de la pandemia. *Frente Endocrinol (Lausana)*. 2022 150: 114-126

15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine storm' in COVID-19. *J Infect* (2020) 80:607–13
16. Pérez Sastré MA, Valdés J, Ortiz-Hernández L. Características clínicas y gravedad del COVID-19 en adultos mexicanos. 2020;156(5):373-381
17. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec; 96(1142):753-758
18. Wicky PH, Niedermann MS, Timsit JF. Neumonía asociada al ventilador en la era de la pandemia de COVID-19: ¿Qué tan común y cuál es el impacto? *Unidad de cuidados críticos*. 2021 Abril 21;25(1):153.
19. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, Magnanini E, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection*. 2022 Feb;50(1):83-92
20. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):42-55.
21. Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, Masson S, Latini R, Panigada M, et al. Low D-dimer levels in sepsis: Good or bad. *Thrombosis Research*, volumen 174, 2019 Feb,(1) 13-15
22. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis Research*, Mendeley Volumen 129, capitulo 3. 2012 Pag 290-295.
23. Mahroum, N., Alghory, A., Kiyak, Z., Alwani, A., Seida, R., Alrais, M., & Shoenfeld, Y. (2022). Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *Journal of autoimmunity*, 126, 102778.
24. Maldonado Cabrera, A., Angulo-Molina, A., Haque, U., Velazquez, C., Álvarez-Villaseñor, (2021). Acute Inflammatory Mediators in Young Adult Patients with COVID-19 in Mexico. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1056.



25. Li, G., Xu, F., Yin, X., Wu, N., Li, Y., Zhang, T., Chen, D., Liu, K., & Qiu, Q. (2021). Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. *Medicine*, 100(4), 244-41.
26. Gomez-Pastora, M. Weigand, J. Kim, X. Wu, J. Strayer, A.F. Palmer, *et al.* Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta*, 509 (2020), pp. 249-255.
27. Goyal, J.J. Choi, L.C. Pinheiro, E.J. Schenck, R. Chen, A. Jabri, *et al.* Clinical characteristics of covid-19 in New York city *N. Engl. J. Med.*, 382 (24) (2020), pp. 2372-2374



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características generales de casos y controles

Tabla 2 Variables asociadas a muerte, análisis univariado

Tabla 3 Análisis multivariado, variables asociadas a muerte, regresión logística

Tabla 4 Frecuencia de aislamientos

Tabla No 1

Características generales de casos y controles				
Característica	Total n= 68 (%) (RIQ)	Controles n =34 ¹ (%) (RIQ)	Casos 34 ¹ (%) (RIQ)	Valor de P ²
Edad	51 (43-60)	46 (38- 53)	59 (51- 67)	<0.001
Sexo				
Masculino	35 (51)	13 (38)	22 (65)	0.029
Femenino	33 (49)	21 (62)	12 (35)	
Comorbilidades				
DT2	19 (28)	5 (15)	14 (41)	0.015
HAS	26 (38)	9 (26)	17 (50)	0.046
VMI	19 (28)	1 (3)	18 (55)	<0.001
Muerte	37 (54)	7 (21)	30 (88)	<0.001
Días de muerte =37	16 (10-24)	14 (6 - 16.5)	16.5 (11 - 24)	0.0547
Dímero D	2,930(743-4340)	743 (381- 2438)	3,815 (3193- 5.000)	<0.001
PCR	21 (9 -37)	14 (6 - 23.8)	27 (18 -70)	<0.001
Ferritina	819 (571 -1404)	580 (270 - 824)	1265 (780- 1500)	<0.001
DHL	401 (193 -585)	238 (146 - 415)	483 (370 -670)	<0.001
Procalcitonina	0.5 (0.5 - 2)	05. (0.5-0.5)	1.15 (0.5 - 2)	<0.001
Leucocitos	13.6 (9.4 -17.8)	10.9 (6.7 - 14.)	17.0 (12.9 - 19.4)	<0.001



Neutrófilos	11.3 (7.8 - 15.4)	9.4 (5.3 - 11.5)	14.5 (10.8 - 17.2)	<0.001
Linfocitos	1.1 (0.7 - 1.45)	1.1(0.8 - 1.6)	1 (0.7 - 1.3)	0.27
Hemoglobina	13 (11.8, 14.6)	12.7 (11.7 - 14.6)	13.1 (12 - 14.6)	0.543
Hematocrito	39 (35 - 43)	38 (35 - 43.8)	39 (36.2- 43)	0.82
Plaquetas	248 (177 -332)	242 (179 -308)	260 (170 - 380)	0.355
Albúmina	3.4 (2.8- 3.8)	3.60 (3.33 - 4.1)	3.1 (2.53 -3.48)	<0.001

¹ Mediana, Rango intercuartil (RIQ); n (%)² Prueba U de Mann-Whitney; Prueba de chi² y prueba exacta de Fisher según corresponda.

Tabla No 2

Variables asociadas a muerte, análisis univariado

Característica	Sobreviviente n =31 (%)(RIQ)	Muerte n =37 (RIQ)/(%)	OR (IC 95%)	Valor de P
Edad	44 (36 -56)	56 (49 -67)	1.07 (1.03-1.12)	<0.001
Sexo Masculino	16 (52)	17 (46)	1.25 (0.47 - 3.29)	0.64
DT2	7 (23)	12 (32)	1.64 (0.54 - 4.95)	0.37
HAS	9 (29)	17 (46)	1.07 (0.73 - 5 .83)	0.155
Neumonía bacteriana	4 (13)	30 (81)	28.9 (4.63 - 180)	<0.001
Dímero D	736 (358 - 1,855)	3-830 (3,187- 5.000)	1.0006 (1.0003 - 1.0009)	<0.001
PCR	11 (7, 21)	30 (19- 45)	1.03 (1.01 -1.05)	<0.001
Ferritina	572 (284- 794)	1230 (780- 1.500)	1.002 (1.001 -1-003)	<0.001
DHL	230 (135- 407)	467 (370 - 650)	1.003 (1.001 - 1.005)	<0.001
Procalcitonina	0.5 (0.5 - 0.5)	0.5 (0.5 - 2)	1.23 (1.007- 1.52)	0.042



Tabla No 3

Análisis multivariado, variables asociadas a muerte, regresión logística

Característica	Sobreviviente n =31 (%) (RIQ)	Muerte n =37 (RIQ)/(%)	OR (IC 95%) ajustado	Valor de P
Edad	44 (36 -56)	56 (49 -67)	1.05 (0.99 - 1.15)	0.084
HAS	9 (29%)	17 (46%)	0.33 (0.04 - 2.7)	0.423
Neumonía bacteriana	4(13%)	30 (81%)	5.18 (0.9-29.6)	0.64
Dímero D	736 (358-1855)	3839(3187-5000)	1.0 (0.99 - 1.00)	0.153
PCR	11 (7- 21)	30 (19- 45)	1.01 (0.96 . 1.05)	0.676
Ferritina	572 (284- 794)	1230 (780- 1.500)	1.0 (0.99 - 1.003)	0.236
DHL	230 (135- 407)	467 (370 - 650)	1.0 (0.99 - 1. 004)	0.688
Procalcitonina	0.5 (0.5 - 0.5)	0.5 (0.5 - 2)	1.06 (0.70 -1.5)	0.777

Tabla No 4

Frecuencia de aislamientos n=34

<i>Acinetobacter Baumannii</i>	7 (21)
<i>Escheriquia coli</i>	2 (6)
<i>Pseudomonas aureuginosa</i>	5 (15)



<i>Escheriquia coli BLEE</i>	4 (12)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (35)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (8)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1 (3)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Agentes etiológicos

Figura 2 Curva de Kaplan y Maier

Figura 1

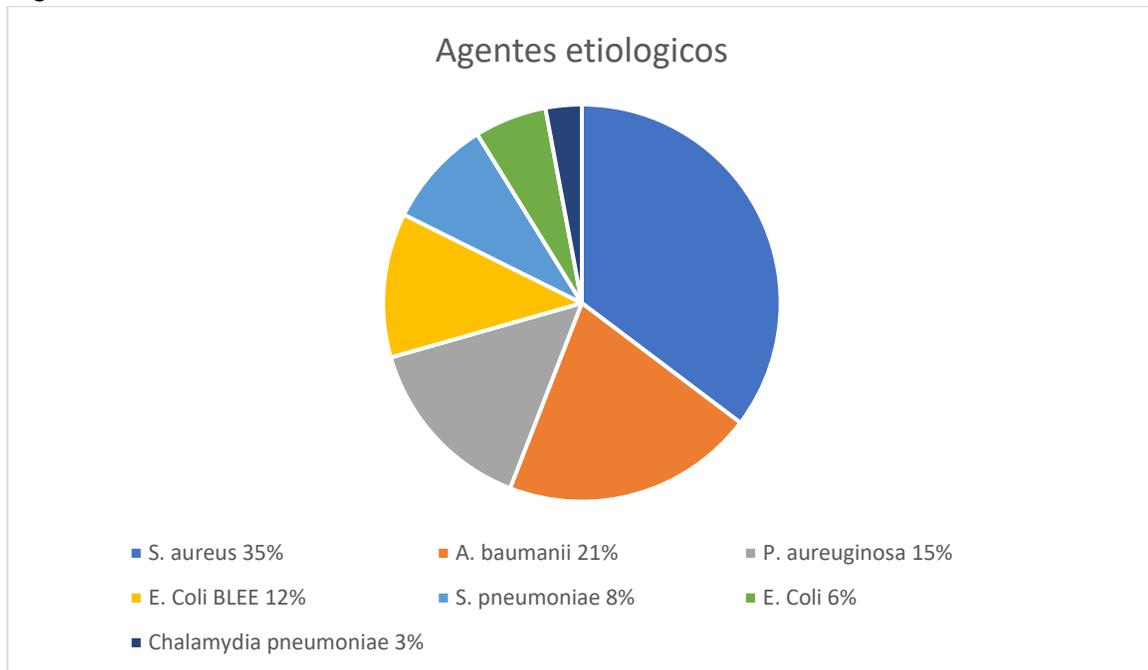
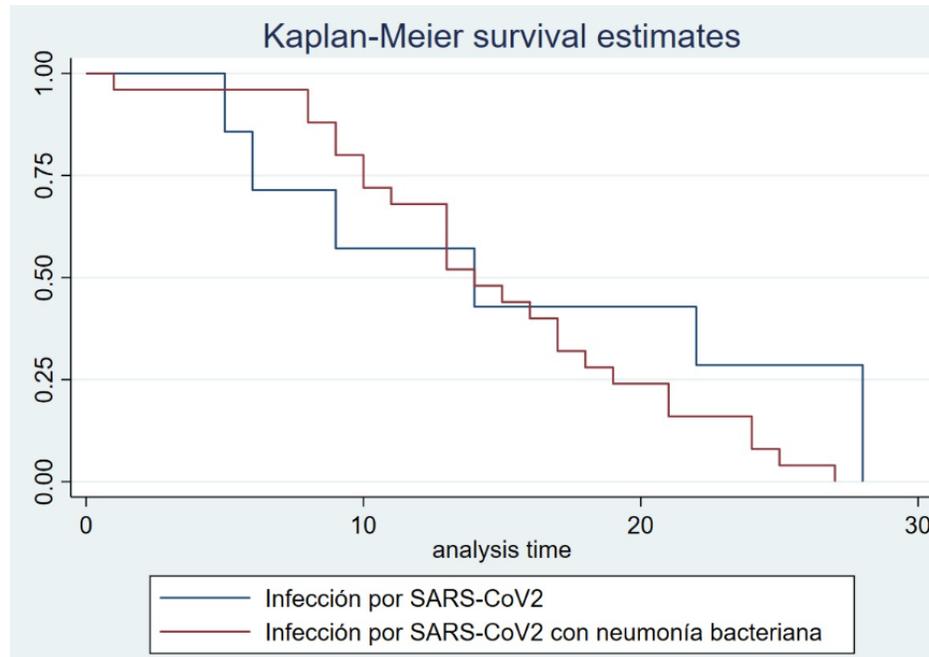




Figura 2



p= 0.232



ANEXO 1. ABREVIATURAS

SARS CoV2	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus
qRT-PCR	Prueba reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
MRSA	Síndrome respiratorio de oriente medio
TLR	Receptores tipo toll
PSGL-1	Glicoproteína de selectina p1
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IL	Interleucina
PCR	Proteína C reactiva
DD	Dímero D
DT2	Diabetes tipo 2
HAS	Hipertensión arterial Sistémica
VMI	Ventilación mecánica invasiva
OR	Odds ratio, razón de momios.
RIQ	Rango intercuartil



ANEXO 2. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Manifiesto de confidencialidad de datos

Yo Ximena Tonantzin Echeverría Mijares en calidad de investigador principal de este estudio titulado: **Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV2 y neumonía bacteriana..** Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios tanto físicos como electrónicos de información recabada o bien cualquier otro registro o información relacionada con el estudio antes mencionado a mi cargo, así como no difundir distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución de este. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se considere para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo que dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México.

ATENTAMENTE

Ximena Tonantzin Echeverría Mijares
(Firma y Nombre del investigador)