



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

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

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES QUE CURSARON CON
NEUMONÍA POR COVID-19 Y COINFECCIONES BACTERIANA Y MICÓTICA
EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE
MÉXICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR

ANA GABRIELA CASTILLO SÁNCHEZ

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

DR. VÍCTOR HUGO GARCÍA LÓPEZ

DR. DANIEL R. BENÍTEZ MALDONADO

Marzo 2020- Febrero 2024

CD. MX. Hospital General Ticomán



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL




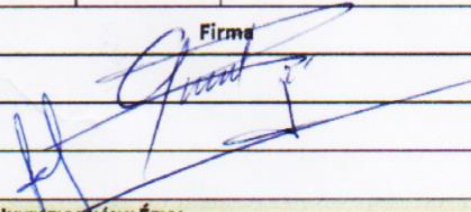
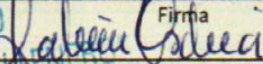
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

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

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en la 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															
Título del proyecto de investigación ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES QUE CURSARON CON NEUMONIA POR COVID 19 Y COINFECCIONES BACTERIANA Y MICOTICA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO															
INVESTIGADORES PARTICIPANTES				INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD				FIRMA							
Dr. Alberto Melchor López				hospital General de Xoco / Medicina Interna											
Dr. Víctor Hugo García López				hospital General Tláhuac/ Medicina Interna											
Dr. Daniel R. Benítez Maldonado				hospital General Ticomán / Medicina Interna											
Dr. Jose Juan Lozano Nuevo				hospital General Ticomán / Medicina Interna											
Nombre del Investigador principal (médico residente) ANA GABRIELA CASTILLO SANCHEZ				HOSPITAL GENERAL TICOMAN/MEDICINA INTERNA											
Nombre del investigador asociado, en caso de existir															
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Jose Juan Lozano Nuevo				hospital General Ticomán / Medicina Interna											
Domicilio y teléfono del investigador principal: Av. de los montes No. 56 colonia portales sur delegación Benito Juárez CP 03300															
Correo electrónico del investigador principal: gabocs290992@gmail.com															
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio: HOSPITAL GENERAL TLAHUAC															
II. Servicio dónde se realizará el estudio															
a)	<u>Medicina Interna</u>	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración								
e)	Enfermería	f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra(especifique)								
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio															
1.	Anestesiología	2.	<u>Medicina Interna</u>	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología								
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	Cirugía Pediátrica	8.	Medicina Crítica								
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica y Reconstructiva	12.	Medicina Legal								
13.	Pediatría	14.	Dermatología	15.	Otra(especifique)										
IV. Periodo de estudio		0	1	0	7	2	0	AL		0	1	1	2	2	2
DEL		Día		Mes		Año				Día		Mes		Año	
V. Datos de validación				Nombre				Firma							
Jefe de Enseñanza e Investigación				Dr. Felipe de Jesús Martínez Martínez											
Director de la Unidad Operativa				Dra. Ma de Jesús Hervey Cabrera											
Director de Tesis				DR. ALBERTO MELCHOR LOPEZ											
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA															
Aprobación y registro		1 7 0 3 2 2			2 4 0 3 2 2										
Fecha de recepción		Día		Mes		Año		Fecha de aprobación		Día		Mes		Año	
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.															
Nombre del presidente				Dra. Carolina Salinas Arredondo											
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética															
Dictamen		Aprobado <input checked="" type="checkbox"/>													
		Hacer correcciones y presentar nuevamente <input type="checkbox"/>													
		No aprobado <input type="checkbox"/>													
Fecha de registro		2 4 0 3 2 2			N. CENTRAL		1 0 1 0 1 1 0 8 2 2								
Día		Mes		Año		Código de registro		Unidad		Clave		Número		Año	
						HODRL		205-011-05-22							



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**

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

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES QUE CURSARON CON
NEUMONÍA POR COVID-19 Y COINFECCIONES BACTERIANA Y MICÓTICA
EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE
MÉXICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR

ANA GABRIELA CASTILLO SÁNCHEZ

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

DR. VÍCTOR HUGO GARCÍA LÓPEZ

DR. DANIEL R. BENÍTEZ MALDONADO

Marzo 2020- Febrero 2024

Hospital General Ticomán



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Análisis de mortalidad en pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 y coinfecciones bacteriana y micótica en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Autora: Dra. Ana Gabriela Castillo Sánchez

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. Alberto Melchor López
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Xoco

Dr. Víctor Hugo García López
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Tláhuac

Dr. Daniel R. Benitez Maldonado
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Ticomán



DEDICATORIA

A mis padres los regalos más grandes que la vida me dio, gracias a por inculcarme valores como la honestidad, la empatía, el amor por el prójimo, la responsabilidad y la integridad, gracias a ellos he logrado cada una de las metas que me he propuesto, gracias por siempre apoyarme en las decisiones buenas y no tan buenas y estar ahí para mí.

A mi hermana Rocío, gracias por ser mi respaldo y siempre impulsarme a superarme y no dejarme caer cuando estuve a punto de en más de una ocasión, por darme el ejemplo de que los sueños se cumplen cuando trabajas duro por ellos. A mi hermana Lili, gracias por tu apoyo incondicional, aún a la distancia, por las veces que me dijiste que podía y creer en mí cuando ni yo misma lo hacía. A mis hermanos y sobrinos por impulsarme a siempre ser una mejor persona.

A mi familia de la residencia, maestros y compañeros, de todos aprendí algo y estoy agradecida de haber coincidido con ustedes en estos años de formación.



ÍNDICE	PAGINA
Resumen.....	1
Resumen ingles.....	2
I. Introducción	3
II. Marco teórico y antecedentes.....	4
Marco teórico	4
Antecedentes	5
III. Planteamiento del problema	8
Pregunta de investigación	8
IV. Justificación	9
V. Hipótesis.....	10
VI. Objetivo General	10
VII. Objetivos específicos	10
VIII. Metodología	10
8.1 Tipo de estudio.....	10
8.2 Población de estudio.....	10
8.3 Muestra (cálculo de muestra).....	11
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	12
8.5 Variables	12
8.6 Mediciones e Instrumentos de medición	15
8.7 Análisis estadístico de los datos	15
IX. Implicaciones éticas	15
X. Resultados	16
XI. Análisis de resultados	17
XII. Discusión	18
XIII. Conclusiones	20
XIV. Bibliografía	21
Índice de tablas	24
Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.....	24
Tabla 2. Características clínicas de la población de estudio.....	25
Tabla 3. Asociación entre la intubación y la co-infección bacteriana y micótica.....	26
Tabla 4. Asociación entre el consumo de antibiótico previo y co-infección bacteriana y micótica.....	26
Tabla 5. Asociación entre antecedente de diabetes y la co-infección bacteriana y micótica	26
Tabla 6. Asociación entre el antecedente de hipertensión y la co-infección bacteriana y micótica	27
Índice de figuras	27
Figura 1. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con coinfecciones y sin coinfecciones.....	28
Figura 2. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con Dímero D < 2000 y mayor de 2000.....	28
Figura 3. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con Deshidrogenasa láctica menor a 380 contra y mayor a 380.....	29



Figura 4. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con saturación de oxígeno < 70% y > 70%.	29
Figura 5. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con intubación endotraqueal y pacientes sin intubación.....	30
Figura 6. Porcentaje de pacientes que presentaron Coinfecciones bacteriana, micótica o ambas.....	30
Figura 7 y 8. Porcentaje de Infecciones Bacterianas.....	31
Figura 9 y 10. Porcentaje de Infecciones Micóticas.....	32
Anexos.....	33
Anexo 1. Glosario/ Abreviaturas	33
Anexo 2. Manifiesto de confidencialidad de datos.....	34



RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La pandemia por enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) ha causado millones de muertes alrededor del mundo. Si bien muchas de estas muertes fueron atribuibles al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) causado por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), es bien sabido que las coinfecciones pueden aumentar la morbimortalidad ya que condicionan cambios en la fisiopatología.

En México actualmente existen pocos hospitales en los que se cuente con una adecuada caracterización de los patógenos más comunes relacionados con las infecciones nosocomiales. Por otro lado, se ha planteado que los pacientes con comorbilidades tales como obesidad, diabetes, hipertensión arterial sistémica (HAS), entre otras, tenían mayor riesgo de peores desenlaces. Este estudio se realizó con el objetivo de analizar la evolución clínica y mortalidad de pacientes con neumonía por COVID-19 coinfectados con patógenos bacterianos o fúngicos. Se analizó asimismo si la presencia de determinados marcadores de respuesta inflamatoria se relacionaba con un mayor riesgo de adquirir coinfecciones fúngicas o bacterianas.

MATERIAL Y MÉTODOS. El presente estudio es una cohorte retrolectiva en donde se realizó un análisis de dos grupos; uno que cursó con coinfecciones y otro sin coinfecciones. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, se realizó un análisis de correlación con prueba chi-cuadrado y tablas de mortalidad con Kaplan-Meier.

RESULTADOS. Del total de la muestra de los 60 pacientes incluidos (30 coinfectados y 30 pacientes sin coinfecciones), 36 pacientes (60%) fueron del sexo masculino, 24 (40%) fueron del sexo femenino, un total de 28 pacientes (46.7%) fueron dados de alta hospitalaria, 32 pacientes (53.3%) fueron defunciones, con una estancia hospitalaria media de 10 días. Las gráficas para mortalidad de Kaplan-Meier mostraron una p de 0.11, las tablas de chi cuadrada mostraron una significancia de 0.04 para intubación endotraqueal y coinfección, de 0.02 para consumo previo de antibióticos y de 0.001 para el antecedente de diabetes.

CONCLUSIONES. Se evidenció un mayor porcentaje de coinfecciones en pacientes del sexo masculino, la principal comorbilidad asociada a las coinfecciones fue la diabetes, la bacteria que más frecuentemente se aisló fue *Pseudomonas aeruginosa* seguido de *Stenotrophomonas maltophilia*, y la infección micótica más frecuente fue *Candida albicans*. En el análisis de chi cuadrado se encontró que existe relación entre intubación endotraqueal y coinfecciones, antecedente de diabetes y coinfecciones y uso previo de antibiótico y coinfecciones. Al realizar las curvas de mortalidad no se observó significancia para coinfecciones y mortalidad.



SUMMARY

BACKGROUND. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has caused millions of deaths around the world. Although many of these deaths were attributable to the systemic inflammatory response syndrome caused by the severe acute respiratory acute syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), it is well known that coinfections can increase morbidity and mortality since they condition changes in the physiopathology.

In Mexico there are currently few hospitals in which there is a proper characterization of the most common pathogens related to healthcare-associated infections. On the other hand, it is thought that patients with comorbidities such as obesity, diabetes, hypertension, among others, were at a higher risk of worse outcomes. This study was carried out with the objective of analyzing evolution and mortality of patients with COVID-19 pneumonia coinfecting with bacterial or fungal pathogens. This study also analyzed whether the presence of certain inflammatory markers was linked to a higher risk of acquiring fungal or bacterial coinfections.

METHODS. This study was a retrospective cohort in which two groups were analyzed: one of them with bacterial or fungal coinfections and the other one without such coinfections. A descriptive analysis of the variables was carried out, a correlation analysis was performed using the chi-squared test, and survival analysis through Kaplan-Meier curve.

RESULTS. Out of the 60 patients that were included (30 coinfecting and 30 patients without coinfections), 36 (60%) of them were male, 24 (40%) were female, 28 patients (46.7%) were discharged, 32 patients (53.3%) died, the average length of hospital stay was 10 days, the Kaplan-Meier estimate showed a p of 0.11, the chi-square distribution table showed a significance of 0.04 for endotracheal intubation and coinfection, 0.02 for previous consumption of antibiotics and 0.001 for diabetes.

CONCLUSIONS A higher percentage of coinfections was found in male patients, the main comorbidity associated with coinfections was diabetes, the most frequent bacteria was *Pseudomonas aeruginosa* followed by *Stenotrophomonas maltophilia*, the most frequent fungal infection was caused by *Candida albicans*. In the chi-squared analysis, it was found that there is a relationship between endotracheal intubation and coinfections, a history of diabetes and coinfections, and previous use of antibiotics and coinfections. According to mortality curves, no significance was observed for coinfections and mortality.



I. INTRODUCCIÓN

El papel de las coinfecciones bacterianas y micóticas está siendo ampliamente estudiado para determinar el pronóstico de los pacientes hospitalizados por COVID-19. El uso de antimicrobianos ha sido muy importante ya que desde inicios de la pandemia, ante la falta de conocimiento sobre los tratamientos de este nuevo patógeno, se emplearon diferentes terapéuticas entre los que se encontraron antivirales, antiparasitarios y antimicrobianos.

La pandemia por COVID-19 impactó de una forma indescriptible al mundo en general, pues no se contaba con adecuada infraestructura en los hospitales para la atención de estos pacientes. Asimismo, pocos son los hospitales que cuentan con un registro de los patógenos más frecuentes que coinfectan a los pacientes. Actualmente hay muchos artículos a nivel mundial en donde se reportan las tasas de incidencia de las coinfecciones que se presentaron, así como el impacto que causaron en cuanto a mortalidad y morbilidad, por lo que surge la necesidad de analizar en nuestra población mexicana cómo estas comorbilidades impactaron en la mortalidad, así como caracterizar los patógenos que se presentaron más frecuentemente, esto con el objetivo de poder dirigir mejor una terapia antimicrobiana o antifúngica cuando estamos ante cuadros iniciales de infección.

Al analizar la mortalidad en las coinfecciones en pacientes con neumonía, se tendría el registro de los patógenos que prevalecen en el hospital y de cómo influyen en la mortalidad. Asimismo, sería relevante hacer la correlación con los laboratorios y las comorbilidades, pues es bien conocida la alta prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión arterial sistémica que presenta la población mexicana, por lo que se busca tener un panorama más claro sobre si las comorbilidades influyeron para que los pacientes presentaran mayor riesgo de coinfección, y en su defecto, si esto condicionó un aumento en la mortalidad.

Si bien actualmente tenemos un poco más clara la naturaleza de este virus y actualmente contamos con guías sobre el manejo de esta infección, muchos tratamientos que se emplearon al inicio fueron sin tener del todo claro los efectos secundarios que podrían implicar.

Si bien el uso de esteroides se asoció con una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, también se observaron efectos secundarios por el uso de éstos, tales como la elevación de las cifras de glucosa asociados al uso de dexametasona, por lo que, como bien se ha establecido, son muchos los factores que pudieron influir en el desenlace de los pacientes.



II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Marco teórico.

En diciembre de 2019, la ciudad de Wuhan, capital de Hubei provincia de China, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida. Para el 7 de enero de 2020, los científicos habían aislado un nuevo coronavirus, grave y agudo. El síndrome respiratorio agudo provocado por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2); anteriormente conocido como 2019-nCoV, que más tarde se denominó por la Organización Mundial de la Salud (OMS) enfermedad por coronavirus 2019 en febrero de 2020 (Zhou et al., 2020).

La mayoría de los pacientes afectados presentaron síntomas relacionados con una enfermedad respiratoria viral incluyendo fiebre, tos, cefalea y disnea, mientras que algunos otros mostraron insuficiencia respiratoria, choque y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La evaluación de células epiteliales de las vías respiratorias humanas con pruebas de laboratorio y la secuenciación del genoma llevaron a confirmar un nuevo coronavirus, que pertenecía a la familia Coronaviridae. (Hashemi et al., 2021)

Esta pandemia fue responsable de millones de casos y muertes en todo el mundo. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen mayor riesgo de sufrir infecciones asociadas a la atención médica, especialmente con estancias hospitalarias prolongadas. El desarrollo de superinfecciones bacterianas o fúngicas son factores de riesgo bien establecidos para resultados desfavorables en pacientes con neumonía por influenza, factor de riesgo para ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. También se han reportado en pacientes con síndromes respiratorios debidos a otros coronavirus, incluidos el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 1 (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). (Kubin et al., 2021)

El término infecciones concomitantes, también llamadas infecciones mixtas, tradicionalmente se refiere a una situación en que dos o más agentes infecciosos coexisten en el mismo anfitrión. Ya que este término no es tan preciso, algunos autores lo refieren como aquella situación en la que dos o más agentes infecciosos concomitantes que son genéticamente diferentes. (Cox, 2001)

Las coinfecciones con otros patógenos respiratorios, especialmente hongos y bacterias resistentes a los medicamentos pueden ser un factor importante en la mortalidad por COVID-19. En una serie de 354 pacientes se identificó que el 23% de los casos graves y el 24.4% de los casos críticos estaban coinfectados con otros patógenos respiratorios. De 40 pacientes con sospecha de coinfección con bacterias y hongos, especialmente *Acinetobacter baumannii* y *Candida albicans* se recolectaron para la detección de cultivos tradicionales, encontrándose que el 50% de los 40 pacientes estaban coinfectados con bacterias y hongos patógenos. (Lv et al., 2020)



Otros virus respiratorios, como la influenza estacional/pandémica, MERS-CoV y SARS-CoV-1, muestran diferentes niveles de coinfección bacteriana/fúngica. También se ha sugerido que las infecciones bacterianas relacionadas con la influenza en general pueden representar hasta el 30% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). (Leguía et al., 2019)

La pandemia ha requerido importantes ajustes en los sistemas de salud. El papel de los antimicrobianos ha sido muy importante en este sentido ya que a inicios de la pandemia algunos antimicrobianos como la hidroxiclороquina y la azitromicina fueron utilizados como probables terapias. Si bien hoy en día se ha demostrado que no son eficaces, la terapia antimicrobiana tiene un papel en el tratamiento de sospecha de coinfección bacteriana o fúngica de forma empírica o dirigido para el tratamiento de infección nosocomial, asociada a ventilación, o adquirida previo al ingreso hospitalario. (Rawson et al., 2020)

El utilizar terapia antimicrobiana con precaución es importante para evitar consecuencias no deseadas, incluida la toxicidad (como la prolongación del intervalo QT, diarrea asociada a antibióticos y propagación de resistencia a los antimicrobianos. (Rawson et al., 2020) En otros estudios se encontró que en la coinfección con patógenos bacterianos o fúngicos se obtuvieron valores de linfocitos y dímero D (DD) asociados a la gravedad de COVID-19. (Lv et al., 2020)

Antecedentes

Mecanismos por los cuales se puede producir una coinfección.

La respuesta inmune innata tiene un papel clave en la protección contra las infecciones virales, sin embargo, algunos aspectos de esta reacción inmunitaria también son responsables del aumento de la morbilidad y la mortalidad. Actualmente experimentamos esto con el SARS-CoV-2, donde las interacciones entre el virus y las células inmunitarias conducen a respuestas inmunitarias desreguladas, lo que finalmente acelera la progresión y la gravedad de la enfermedad, especialmente en personas mayores. (Sender et al., 2021)

El epitelio pulmonar cubierto de moco proporciona la primera línea de defensa contra los microbios que ingresan al tracto respiratorio al empujar los patógenos hacia arriba a través de la escalera mecánica mucociliar. Una vez que un virus rompe con éxito la barrera mucosa secretora, invade las células epiteliales para replicarse. La replicación del virus de la influenza en el epitelio respiratorio altera la producción de moco y reduce el latido ciliar, lo que resulta en una menor eliminación mucociliar de neumococos, el virus de la influenza reduce la secreción de Proteína 1 similar a quitinasa 3, una proteína involucrada en la respuesta antineumocócica del huésped y, por lo tanto, promueve la infección neumocócica secundaria. (Sender et al., 2021)

La mayoría de las pruebas indican que los cambios inducidos por el virus en las vías respiratorias preparan las vías respiratorias superiores y los pulmones para una infección bacteriana posterior. Las infecciones bacterianas secundarias son facilitadas por la



citopatología inducida por el virus y el deterioro inmunológico resultante, que puede ser causado en parte por la sobreproducción de citoquinas inflamatorias y la modificación de la respuesta inmune, ya sea por la disminución de la capacidad del huésped para eliminar las bacterias, o por la que la cascada inflamatoria contribuya a la gravedad de la infección resultante. (Jia et al., 2017)

Una evaluación de la microflora pulmonar e intestinal que influye en el pronóstico para determinar el resultado clínico de los pacientes con COVID-19 y la terapéutica. En este estudio analizan cómo las células epiteliales intestinales facilitan la absorción de triptófano, un péptido antimicrobiano. A medida que el SARS-CoV-2 se adhiere a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) en las células epiteliales, lo que reduce la absorción de triptófano y aumenta la supervivencia de los microbios, predisponiendo a los pacientes con COVID-19 a complicaciones graves y coinfecciones microbianas secundarias. (Mohapatra et al., 2021)

Cuando los patógenos dañinos colonizan el tracto respiratorio, el sistema inmunológico local se activa para eliminar la amenaza. Sin embargo, con el inicio de la infección por influenza, ocurren varios procesos que podrían afectar la respuesta inmune innata antibacteriana, lo que hace que tanto las vías respiratorias superiores como los pulmones sean susceptibles a la infiltración bacteriana posterior, lo que lleva a una mayor carga bacteriana y mortalidad. (Jia et al., 2017)

Infecciones por hongos

Algunas literaturas reportan que desde el brote anterior de coronavirus, el cual se presentó con síndrome respiratorio agudo severo (SARS), se encontró que la coinfección por hongos de los pacientes con coronavirus podría aumentar significativamente las tasas de mortalidad. Sin embargo, la importancia de la coinfección por hongos en pacientes con COVID-19, especialmente en pacientes con afecciones graves y críticas, aún no se comprende bien. Se conoce el uso empírico de antibióticos para la mayoría de los pacientes, sin embargo, existe evidencia de que los marcadores serológicos inflamatorios que generalmente se asocian con la infección bacteriana, como la procalcitonina (PC) y la proteína C reactiva (PCR), pueden aparecer en pacientes con COVID-19 que no tienen coinfección bacteriana. Paradójicamente, la administración de antibióticos previene la coinfección, que se ha asociado con un cuadro clínico más grave en los pacientes con COVID-19. (Peng et al., 2021)

En cuanto a las enfermedades fúngicas invasivas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 algunos estudios han planteado factores de riesgo como: ingreso en la UCI, terapia con corticosteroides, intubación/ventilación mecánica, enfermedad respiratoria subyacente y tormenta de citocinas. Esto, asociado con las características agresivas del SARS-CoV-2 al tejido pulmonar, puede ser responsable del aumento de infecciones fúngicas y mortalidad en este entorno. (Antinori et al., 2020) .



Dentro de los hongos reportados con mayor frecuencia se encuentran *Candida* spp y *Aspergillus*, (Quiñones-Laveriano et al., 2021) sin embargo, esto varía mucho dependiendo de cada país, región y hospital.

En Italia, en un estudio de 61 pacientes internados en una UCI, se encontró que la coinfección por *Candida albicans* fue de 23%, por *Candida glabrata* fue de 6.6% y por *Aspergillus fumigatus* fue de 1.6%. (Intra et al., 2020)

Los factores de riesgo de enfermedad en COVID-19 también son los factores de riesgo de aspergilosis incluyendo comorbilidad subyacente como diabetes, duración prolongada de hospitalización y uso de inmunosupresores. Dentro de las pruebas que podemos realizar se encuentra el beta-D-glucano, sin embargo, en un estudio realizado se elevó en un solo caso y el galactomanano sérico no fue elevado en ninguno de los casos. Una hipótesis es que el *Aspergillus* spp puede no estar invadiendo los vasos sanguíneos para liberación de galactomanano. (Nasir et al., 2020)

Infecciones bacterianas

En algunos estudios la identificación de coinfecciones con organismos gramnegativos es consistente con los tipos de patógenos frecuentemente asociados con neumonía adquirida en el hospital también como complicación de la atención en UCI y no sugiere necesariamente una predilección por coinfecciones por gramnegativos en COVID-19. En un metaanálisis, a pesar de que no hubo datos específicos sobre patrones de resistencia a los antimicrobianos, en las bacterias identificadas en los estudios incluidos se informó la detección de *Klebsiella pneumoniae* positiva betalactamasa de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas aeruginosa* positiva para BLEE, y *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes en UCI, se aisló un *Acinetobacter baumannii* altamente resistente en otro estudio. (Lansbury et al., 2020)

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) en su guía COVID-19 recomienda la consideración de antibacterianos en pacientes donde la infección es probablemente bacteriana, si la fuente de la infección es poco clara y si los síntomas son preocupantes, o para pacientes con comorbilidades que tienen un alto riesgo de complicaciones por infección bacteriana. (Torjesen, 2020)

En otro estudio se utilizaron hisopos nasofaríngeos y orales para tomar muestras de todos los pacientes en busca de coinfecciones en pacientes que hubieran tenido alguna de las siguientes características: deterioro clínico en fisiología aguda (por ejemplo, fiebre persistente). Estas muestras se cultivaron para investigaciones microbiológicas en los medios, atmósferas y duración indicadas en el procedimiento operativo estándar correspondiente con el fin de investigar la incidencia de coinfección bacteriana y fúngica en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmado en el cual se encontró una baja frecuencia de coinfección bacteriana. Sin embargo, concluyen que la incidencia, naturaleza e impacto de las infecciones fúngicas y bacterianas secundarias tardías es menos claro y que se requieren más estudios. (Hughes et al., 2020)



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien es conocido que a inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 se desconocía todo en cuanto a tratamiento para esta patología. El uso indiscriminado de antibióticos fue ampliamente reportado, sin embargo, con las investigaciones realizadas durante la primera ola de la pandemia se establecieron mejores pautas para el tratamiento de estos pacientes. Aún así, se ha observado que aquellos pacientes que ingresan a hospitalización regularmente ya cursaron con uno, dos o hasta tres ciclos de antimicrobianos, trayendo esto consigo una mayor tasa de resistencia a los antibióticos, y cuando se dan coinfecciones hospitalarias conlleva peor pronóstico. Por otro lado, la alta tasa de infecciones micóticas en pacientes hospitalizados nos lleva a hacernos la pregunta sobre si estas coinfecciones, tanto bacterianas como micóticas, están influenciando en el pronóstico de los pacientes. Asimismo, conocer si los pacientes que cursaron con alguna coinfección presentaron un desenlace diferente a quienes cursaron sin coinfecciones.

Actualmente en la Secretaría de Salud de la Ciudad de México son pocos los hospitales que cuentan con una caracterización de los principales patógenos que infectan a los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna. Esto representa un problema ya que muchas veces se tiene que esperar hasta que los cultivos se reporten para otorgar un mejor tratamiento. Al tener una caracterización de los patógenos más comunes se podría iniciar una terapéutica más temprana y una vez teniendo los cultivos reportados redirigir la terapéutica en caso necesario.

Durante la pandemia por COVID-19, se registró una alta mortalidad. Si bien muchos de los factores asociados a tal patología ya se describieron, aún surgen algunas interrogantes sobre los factores que se asociaron a esta mortalidad. Una de las preguntas que nos planteamos es el papel que jugaron las coinfecciones y cómo éstas afectaron el pronóstico de los pacientes. La importancia de realizar este estudio es para caracterizar los patógenos que coinfectaron a pacientes con neumonía por COVID-19.

Esta pandemia nos tomó por sorpresa, no solo por ser un virus desconocido, sino también por el hecho de que no tenemos una caracterización de los patógenos que tenemos en los hospitales de la Secretaría de Salud y así poder dirigir mejor una terapia antimicrobiana o antifúngica cuando estamos ante cuadros iniciales de infección. Al analizar la mortalidad en las coinfecciones en pacientes con neumonía, se tendría el registro de los patógenos que prevalecen en el hospital y de cómo influyen en la mortalidad.

Pregunta de investigación

¿Los pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 y coinfecciones bacterianas o micóticas se asociaron a una mayor mortalidad, en comparación con aquellos pacientes que cursaron con neumonía por covid-19 sin coinfecciones?



IV. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó ya que durante la pandemia por COVID-19 se evidenció una alta tasa de mortalidad. Si bien la infección grave por COVID-19 fue en su mayoría la causante de estas muertes, se plantea la interrogante sobre si las coinfecciones impactaron en la mortalidad en estos pacientes, puesto que las coinfecciones en las pandemias han tenido un gran impacto en la mortalidad y morbilidad de los pacientes. Esto fue observado previamente en la pandemia de influenza en 2009, en brotes de SARS COV-1 en 2002 y MERS-CoV en 2012. Si bien esto está ampliamente estudiado a nivel mundial, poca es la literatura con la que se cuenta a nivel nacional.

Las coinfecciones en pacientes con neumonía por COVID-19 han jugado un papel muy importante durante toda la pandemia. En muchos estudios la presencia de coinfección se asoció a desenlaces desfavorables, sin embargo, resulta difícil extrapolar los hallazgos encontrados, ya que la frecuencia de coinfección depende en gran medida del país, ciudad y hospital en donde se realiza el estudio.

El término infecciones concomitantes o coinfecciones, también llamadas infecciones mixtas, tradicionalmente se refiere a una situación en la que dos o más agentes infecciosos coexisten en el mismo anfitrión. Las coinfecciones en neumonías de causa viral que más se han reportado son hongos y bacterias.

En México no hay mucha información acerca de las predominancia y susceptibilidad de los patógenos que coinfectan a pacientes que cursan con neumonía por COVID-19, por lo que este estudio busca identificar los factores de riesgo, prevalencia, características, y agentes etiológicos que con mayor frecuencia coinfectaron a los pacientes con infección por COVID-19.

Cuando un paciente cursa con neumonía viral o bacteriana, la evolución clínica dependerá de muchos factores, entre los que se encuentran: el tipo de patógeno, la capacidad del sistema inmune del paciente, así como de las comorbilidades con las que curse, por lo que este estudio busca identificar las principales comorbilidades que presentaron los pacientes con COVID-19 y analizar si se asociaron a mayores tasas de coinfecciones.

Al realizar esta investigación se busca tener una mejor caracterización de las coinfecciones con las que cursaron los pacientes con neumonía por COVID-19 y conocer cómo impactaron en la mortalidad, con el fin de en un futuro tener una intervención más temprana; no solo en pacientes que cursen con neumonía por COVID-19, sino también en neumonías por otros patógenos atípicos.



V. HIPÓTESIS

Nula: Los pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 y coinfecciones bacterianas o micóticas presentaron una evolución clínica y mortalidad estadísticamente igual a pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 sin coinfecciones.

Alternativa: Los pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 y que presentaron coinfecciones bacterianas o micóticas, presentaron una peor evolución clínica y mayor mortalidad que aquellos pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 sin coinfecciones.

VI. OBJETIVO GENERAL

Analizar la mortalidad y evolución clínica de los pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 coinfectados con patógenos bacterianos o micóticos.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las coinfecciones que se presentan en pacientes con neumonía por COVID-19 en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
- Describir las asociaciones con comorbilidades que se presentaron en pacientes con neumonía por COVID-19 y coinfecciones.
- Analizar si existió diferencia en cuanto al género y las coinfecciones.
- Describir si existió asociación entre el uso de antibióticos previo a la hospitalización y la presentación de coinfecciones en pacientes con COVID-19.
- Analizar si existió relación entre la elevación de marcadores de respuesta inflamatoria y coinfección.

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

- Una cohorte

(Transversal, retrospectivo, observacional, analítico, retrolectivo)

8.2 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 ingresados en un hospital de la Secretaría de Salud.



8.3 Tamaño de la muestra

TIPO CUALITATIVO:

En las investigaciones donde la variable principal es de tipo cualitativo, que se reporta mediante la proporción del fenómeno en estudio en la población de referencia, la muestra se calcula a través de las fórmulas:

a) Para población infinita (cuando se desconoce el total de unidades de observación que la integran o la población es mayor a 10,000):

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 (0.17) (0.83)}{0.15^2} = \frac{3.8 \times 0.1411}{0.0225}$$

24

$$n = \frac{0.542049}{0.0225} = 24$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra

Z = El nivel de confianza deseado indica el grado de confianza que se tendrá de que el valor verdadero del parámetro en la población se encuentre en la muestra calculada.

d = Nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio.

p = Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 -p). La suma de la p y la q siempre debe dar 1. Por ejemplo, si p= 0.8 q= 0.2.

El valor p se calculó de un estudio llevado a cabo en pacientes con COVID-19 y coinfecciones en donde se calculó esa proporción aproximada del fenómeno. (Kubin et al., 2021)



8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

- Muestreo no probabilístico intencionado.
- Por conveniencia.
- Independiente relacionado.
- No pareado.

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México con prueba confirmatoria para COVID-19 (reacción en cadena de la polímera o prueba rápida de antígeno de SARS-CoV-2).
- Pacientes con coinfección bacteriana o micótica confirmada mediante cultivo de secreción bronquial positivo.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes que a su ingreso presenten una procalcitonina mayor a 0.5 ng/mL.
- Pacientes con diagnóstico previo al ingreso de neumonía adquirida en la comunidad.
- Pacientes con diagnóstico previo de bronquiectasias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes el seguimiento durante hospitalización no haya sido posible.
- Pacientes sin cultivos.

8.5 Variables

VARIABLE DEPENDIENTE: Mortalidad.

VARIABLES INDEPENDIENTES: (edad, sexo, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, DD, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PC, PCR, deshidrogenasa láctica (DHL), cultivos bacterianos o micóticos, HAS, diabetes, uso de antibióticos previo a la hospitalización).



VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE MEDICION
Edad	Independiente Intervalo cuantitativa discontinua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años	Cuestionario
Sexo	Independiente cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina.	Masculino, Femenino	Cuestionario
Talla	Independiente Intervalo cuantitativa Continua	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Metros	Báscula
IMC	Independiente Intervalo cuantitativa discontinua	El índice de masa corporal es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo, clasifica a las personas en infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad	Kilogramos por metro cuadrado (Kg/m ²)	Calculadora
Peso	Independiente Intervalo cuantitativa Continua	Parámetro cuantitativo imprescindible para la valoración del crecimiento, el desarrollo y el estado nutricional del individuo.	Kilogramos	Báscula
Mortalidad	Dependiente Cualitativa nominal dicotómica	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Muerto/vivo	Destino al egreso en expediente clínico
Toma previa de antibióticos	Independiente cualitativa nominal dicotómica	Tomar medicamentos que combaten las infecciones bacterianas en personas previo a ser diagnosticados con COVID-19.	Sí/No	Cuestionario
Presión arterial sistólica	Independiente Intervalo cuantitativa continua	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón	Milímetros de mercurio (mmHg)	Baumanómetro
Presión arterial diastólica	Independiente intervalo cuantitativa discontinua	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón.	mmhg	Baumanómetro
Frecuencia cardíaca	Independiente Intervalo cuantitativa discreta	La frecuencia cardíaca es el número de veces que se contrae el corazón durante un minuto.	Latidos por minuto	Saturómetro
Saturación de oxígeno	Independiente Intervalo cuantitativa discontinua	Prueba que mide la cantidad de oxígeno que llevan los glóbulos rojos.	Porcentaje	Saturómetro



VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO DE MEDICION
Dímero D	Independiente cuantitativa discontinua	El dímero D es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.	Microgramo por mililitro ($\mu\text{g/ml}$)	Analizador de química sanguínea
Leucocitos	Independiente cuantitativa discontinua	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	$10^3/\mu\text{L}$	Analizador de biometría hemática
Neutrófilos	Independiente cuantitativa discontinua	Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares (PMN)	$10^3/\mu\text{L}$	Analizador de biometría hemática
Linfocitos	Independiente cuantitativa discontinua	Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune.	$10^3/\mu\text{L}$	Analizador de biometría hemática
Procalcitonina	Independiente cuantitativa discontinua	La procalcitonina es un marcador útil para apoyar el diagnóstico de infecciones graves.	Nanogramos por decilitro (ng/dl)	Analizador de química sanguínea
PCR	Independiente cuantitativa discontinua	La proteína C reactiva es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Miligramos por litro (mg/l)	Analizador de química sanguínea
DHL	Independiente cuantitativa discontinua	Es un enzima que interviene en reacciones metabólicas que conducen a la obtención de energía.	Unidades por litro (U/L)	Analizador de química sanguínea
Cultivo bacteriana	Independiente Cualitativa nominal Dicotómica	Proceso de proliferación de microorganismos al proporcionarles un entorno con condiciones apropiadas.	Positivo/negativo (microorganismo)	Equipo para toma y presesamiento de cultivos
Cultivo micótico	Independiente Cualitativa nominal Dicotómica	Proceso de proliferación de microorganismos al proporcionarles un entorno con condiciones apropiadas.	Positivo negativo (microorganismo)	Equipo para toma y presesamiento de cultivos
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Independiente cualitativa nominal	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. (OMS)	Sí/ No	Cuestionario
Diabetes	Independiente cualitativa nominal	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. (OMS)	Sí/ No	Cuestionario



8.6 Mediciones e instrumentos de medición.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos electrónicos, de donde se obtuvieron los datos clínicos, y sociodemográficos, los instrumentos de medición de los estudios de laboratorios. La citometría hemática de ingreso se realizó con el analizador Beckman Coukter DxH900 y analizador de químicas sanguíneas, así como equipo para toma y pesamiento de cultivos. Todos los ensayos de laboratorio habían completado el programa de normalización y certificación.

8.7 Análisis estadístico de los datos

Se realizó estadística descriptiva calculando la frecuencias y porcentajes, Se llevó a cabo descripción de los resultados obtenidos, reportado mediante gráficas y cuadros de frecuencia. Al hacer un el análisis descriptivo se realizó graficas de porcentajes con los microorganismos bacterianos y micóticos más frecuentes. Los datos sociodemográficos se presentan utilizando (porcentajes) o mínimo-máximo y media según corresponda de acuerdo con la naturaleza de las variables. El análisis estadístico se realizó con los datos obtenidos por medio de análisis de expedientes clínicos electrónicos. Se formó una base de datos a la cual se registraron datos y se analizó con el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.22.0. Lo primero que se analizó fue la distribución de datos mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov, así como un análisis bivariado con la prueba de chi-cuadrada para variables categóricas considerando como significativos aquellos resultados con una $p < 0.05$. y t de student para variables cuantitativas. Se analizó mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

Investigación con riesgo mínimo, según lo descrito en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud: “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. (Decreto, 2014).



X. RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 pacientes. Se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes (Tabla 1 y Tabla 2) en donde los datos se muestran utilizando porcentajes o mínimo-máximo y media según corresponda de acuerdo con la naturaleza de las variables. Del total de la muestra, 36 pacientes (60%) fueron del sexo masculino, 24 pacientes (40%) fueron del sexo femenino. Un total de 28 pacientes (46.7%) fueron dados de alta, 32 pacientes (53.3%) fueron defunciones. La edad mínima de ingreso fue de 23 años, la edad máxima fue 82 años, la media de edad fue 53.5 años. El peso mínimo fue de 50 kilogramos con un máximo de 120 kilogramos y con una media de 80.4 kilogramos. La talla mínima fue de 1.45 centímetros y la máxima de 1.78 centímetros con una media de 1.62 centímetros, con un IMC mínimo de 19.2 kg/m² y un máximo de 44.4 kg/m² con una media de 30.0 kg/m². La máxima de días de estancia intrahospitalaria fue de 62 días, con una media de 10 días. Del total de los pacientes, 27 (45%) fueron pacientes intubados. Dentro de las comorbilidades del total de los pacientes 23 (38.3%) ingresaron con antecedente de diabetes, 23 (38.3%) tenía antecedente de hipertensión arterial, 13 (21.7%) pacientes tenían antecedente de tabaquismo, 11 (18.3%) pacientes presentaban otra comorbilidad; dentro de las más frecuentes fueron asma y artritis. 29 pacientes (48.3%) habían consumido antibióticos previo a la hospitalización. La tensión arterial sistólica mínima fue de 50 mmHg, la máxima de 170 mmHg con una media de 134.3 mmHg. La tensión arterial diastólica mínima fue de 60 mmHg, máxima de 110 mmHg con una media de 83.2 mmHg. La frecuencia cardiaca mínima de ingreso fue de 60 latidos por minuto, la máxima de 124 latidos por minuto con una media de 97 latidos por minuto. La saturación de oxígeno mínima fue de 50% la máxima de 88% con una media de 71.2%. La mínima de hemoglobina glucosilada fue de 5.5% con una máxima de 16.7% y una media de 7.4%. En cuanto a la albúmina, se registró una mínima de 1.7 g/dL, máxima de 4.1 g/dL, con una media de 2.7 g/dL. La media de leucocitos al ingreso estuvo en 8.1 10³/μL, y de linfocitos en 0.9 10³/μL. De los marcadores de inflamación aguda tenemos el DD con un mínimo de 100 μg/ml y un máximo de 5000 μg/ml con una media de 1830 μg/ml. En cuanto a la PCR con un mínimo de 0.8 μg/ml, máximo de 170 μg/ml y una media de 24.5 μg/ml. La DHL mostró un mínimo de 101 U/L con un máximo de 1500 U/L y una media de 380 U/L, la ferritina con un mínimo de 73 U/L y un máximo de 2337 U/L, con una media de 766 U/L. El colesterol total, mostró un mínimo de 68 mg/dl un máximo de 345 mg/dl con una media de 183 mg/dl. Los triglicéridos con un mínimo de 95 mg/dl y un máximo de 1155 mg/dl con una media de 289 mg/dl. Del total de los 60 pacientes, 30 fueron del grupo con coinfección y 30 sin coinfección.

Se realizaron pruebas de chi cuadrada para variables no paramétricas con las variables intubación, coinfección bacteriana y micótica (Tabla 3). Comparando ambos grupos, encontrando en el grupo de paciente coinfectados un 31.7% contra 13% sin coinfección con una significancia de 0.004. Para el consumo previo de antibiótico y coinfección bacteriana y micótica (Tabla 4) se encontró 19 pacientes versus 10 de grupo de sin coinfección con una significancia de 0.02. En cuanto a las comorbilidades y el diagnóstico previo de diabetes y coinfecciones (Tabla 5) se encontró que 18 pacientes del grupo de los coinfectados vs 5 pacientes de grupo de sin coinfección tenían el antecedente de diabetes con una significancia estadística de 0.001. En cuanto al antecedente de HAS (Tabla 6) y coinfecciones se encontró 14 pacientes en el grupo de coinfecciones contra 9 del grupo sin



coinfecciones; no se encontró significancia con una p de 0.18. Se realizaron curvas de mortalidad con Kaplan Meier para analizar la mortalidad en el grupo de pacientes con coinfección contra el grupo sin coinfección (Figura 1) en donde se encontró una p de 0.11 no significativa. Para analizar si en la población mexicana los marcadores de inflamación se comportaron de forma similar al resto de la población mundial se realizaron curvas de mortalidad para los marcadores más importantes analizando mortalidad con Kaplan Meier en donde se encontró para DD (Figura 2) una significancia de 0.001, para DHL (Figura 3) significancia de 0.001, también se realizaron curvas de mortalidad para valorar la mortalidad con referente a la saturación al ingreso (Figura 4). Se tomó como punto de corte una saturación de 70%, encontrando una significancia de 0.001, al igual para el estatus de intubación y mortalidad (Figura 5) con una significancia de 0.001. En cuanto al análisis descriptivo, se realizaron gráficas de porcentajes con los microorganismos bacterianos y micóticos más frecuentes (Figura 6), se encontró que del grupo de pacientes coinfectados 20% fueron infecciones bacterianas, 20% fueron infecciones micóticas y 60% tuvieron tanto infecciones bacterianas como micóticas. En cuanto a las coinfecciones bacterianas (Figura 7 y 8), se observó en primer lugar *Pseudomonas aeruginosa* en un 27%, en segundo lugar *Stenotrophomonas maltophilia* en un 20%, en tercer lugar *Klebsiella pneumoniae* con un 17%, seguido de *Acinetobacter baumannii*. En cuanto a las coinfecciones micóticas (figura 9 y 10) se encontró en primer lugar *Candida albicans* con un 72%, en segundo lugar *Candida glabrata* con un 12% en tercer lugar *Candida krusei* 8% y *Candida tropicalis* en un 8%.

XI. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Al realizar la separación de las variables por grupos, se observó que en grupo de los pacientes con coinfección fue predominante el sexo masculino. En cuando el destino al egreso se evidenció que el grupo de los pacientes sin coinfección presentó un menor porcentaje de defunciones, sí hubo diferencia en cuanto a la estancia hospitalaria siendo ésta más prolongada en los pacientes infectados, así como un mayor porcentaje de pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea. Dentro de las comorbilidades todas se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con coinfecciones, al igual que el antecedente de tabaquismo, de los marcadores de inflamación, DD, la ferritina y DHL se encontraron más elevados en el grupo de pacientes con coinfección, no así para la PCR. En cuanto a los análisis de la mortalidad al comprar por grupos no se evidenció significancia estadística. Para el antecedente de comorbilidades como diabetes e hipertensión se observó asociación al presentarse en mayor porcentaje en el grupo de pacientes coinfectados. Respecto al antecedente de uso previo de antibióticos se observó un mayor porcentaje en el grupo de pacientes coinfectados. Se observó mayor porcentaje de pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea en pacientes del grupo coinfectados. Al realizar tablas de mortalidad sin separar los grupos se observó mayor mortalidad en pacientes con cifras más altas de DD, DHL y haber cursado con manejo avanzado de la vía aérea. En cuanto a la distribución de las coinfecciones, el mayor porcentaje presentó tanto coinfección bacteriana como micótica y los dos patógenos que más se aislaron fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.



XII. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó analizando pacientes con COVID-19 que cursaron con coinfecciones micóticas y bacterianas respiratorias, caracterizando los patógenos responsables en un hospital de la Secretaría de Salud en población mexicana. Esto se considera importante pues se sabe que la mortalidad se asoció a diferentes factores, los cuales la mayoría ya están descritos. En nuestro estudio se analizaron la mortalidad y las características de los pacientes. El objetivo principal fue analizar la mortalidad en pacientes con coinfección en comparación a aquéllos sin coinfección. Pese a que al analizar solo se reportaron porcentajes, se evidenció un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes coinfectados (60.7% contra 40%) que aquéllos sin coinfección. Al realizar el análisis de mortalidad con Kaplan-Meier, no se encontró significancia. Al realizar la comparación de nuestros resultados con estudios realizados a nivel mundial sí encontramos algunas diferencias notorias, puesto que en otros artículos como en el reportado por (Kumar et al., 2021) en donde encontró una mortalidad de pacientes con coinfección del 20% a diferencia de nuestro estudio en donde se registró una mortalidad mucho más alta de un 66.7%.

En cuanto a los patógenos más frecuentes esto sí es muy diverso; varía de acuerdo al país y hospital en algunos estudios. Por ejemplo, en un estudio que se realizó en Irán (Rafat et al., 2020) en cuanto a coinfecciones micóticas mostró una prevalencia de *Candida albicans* en un 37.22% seguida de *Candida tropicalis* (21.89%), esto es muy diferente a lo reportado en el artículo Coinfecciones fúngicas y bacterianas de las vías respiratorias en pacientes con COVID-19 hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (Kumar et al., 2021) en donde se reporta *Candida albicans* en un 61,53%, siendo esto más parecido a nuestra población en donde encontramos *Candida albicans* en un 72%.

En cuanto a las infecciones bacterianas en este mismo artículo la más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* en un 38.46%, a diferencia de nuestro estudio en donde se observó más frecuente *Pseudomonas aeruginosa* seguido de *Stenotrophomonas maltophilia* y hasta en tercer lugar encontramos a *Klebsiella pneumoniae*. Definitivamente esto se comportó de acuerdo a lo referido en la mayoría de la literatura. Los patógenos y la frecuencia en la que se aíslan va a variar de acuerdo al hospital, esto es muy importante pues con este estudio hoy podemos tener más claro a qué patógenos nos enfrentamos en nuestro hospital con mayor frecuencia.

A nivel de biomarcadores se reporta que los marcadores de inflamación como DD, DHL, ferritina y PCR elevados se asocian con mayor mortalidad, por lo que decidimos analizar estos marcadores en nuestra población encontrando al igual que en la literatura elevación en ambos grupos de estudio, con mayor diferencia en el DD, ferritina y DHL, por lo que se decidió analizar por separado para estudiar si estos marcadores se asociaban a mortalidad encontrando en literatura como punto de corte para DHL 450 U/L en algunos artículos como lo reportó (Poggiali et al., 2020); en otros fue más baja hasta 350 U/L. En nuestro estudio la media fue de 380 U/L, por lo que se tomó ésta como punto de corte se realiza análisis de mortalidad encontrando significancia estadística.

En cuanto al DD, también está asociado con mayor mortalidad como punto de corte teniendo desde 1500 a 2000 µg/ml. En este estudio se realizó un análisis de mortalidad tomando como corte lo reportado por (Varikasuvu et al., 2021), al realizar el análisis de



mortalidad sí se encontró asociación con mayor mortalidad en pacientes que llegaron con cifras de DD más elevadas.

De acuerdo a las características de los pacientes de las principales diferencias observadas en cuanto a las características de la población llama la atención la diferencia en cuanto a la distribución en relación con el género, pues se observó un mayor porcentaje en general de pacientes del sexo masculino, así como mayor porcentaje en el grupo de coinfecciones, por lo que buscando en la literatura se encontró que en la mayoría de las series de casos ocurrió de forma similar (Kumar et al., 2021) en su artículo “Diferencia de sexo en la enfermedad por coronavirus” encontró que la prevalencia de COVID-19 sintomático fue mayor en hombres que en mujeres, en este artículo se considera que quizá esto se deba a la alta prevalencia de consumo de tabaco y alcohol en pacientes del sexo masculino. En nuestra población son muchos los factores que podrían contribuir a una mayor prevalencia en el sexo masculino, por ejemplo: la ocupación, la frecuencia con la que se expusieron al virus los pacientes, las comorbilidades por grupo.

En referencia a la edad de presentación de la infección de los pacientes, los primeros artículos que reportaron su serie de casos al inicio de la pandemia reportan medianas de edad de 53 a 58 años, todos dentro de la sexta década de la vida como por ejemplo lo reportado en el artículo “Características clínicas de 116 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan” (Xiong et al., 2020) en donde se observó una mediana de edad de 58 años. Al comparar esto con nuestra población no mostró mucha diferencia, puesto que nosotros encontramos una mediana de edad de 53.5 años.

El impacto de las comorbilidades en la mortalidad por COVID-19 en general, fue observado durante la atención de los mismos y está ampliamente documentada (Nzinnou Mbiaketcha et al., 2023), en su artículo “Enfermedades crónicas y mortalidad entre pacientes hospitalizados con COVID-19 en Bafoussam”, encontró que los pacientes que presentan alguna comorbilidad están expuestos a una mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. En cuanto a qué comorbilidad se asocia con peor desenlace, (Kastora et al., 2022) en su artículo “Impacto de la diabetes en la mortalidad por COVID-19 y los resultados hospitalarios desde una perspectiva global” encontró que los pacientes con diabetes tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con la COVID-19, esto se comportó de la misma forma en nuestra población en donde se encontró que del total de los pacientes la diabetes fue la principal comorbilidad y del total de los pacientes coinfectados un 60% tenía el antecedente de diabetes.

La Obesidad se ha reportado en varios estudios como factor de riesgo para mortalidad, En un metaanálisis (Huang et al., 2020) realizado sobre el impacto de la obesidad y el COVID-19 se encontró que la obesidad aumenta el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI, requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y muerte entre pacientes con COVID-19. En nuestro estudio se encontró que la media de IMC fue de 30.2 kg/m², clasificado como obesidad grado 1, esto se comportó de forma similar a lo reportado en literatura mundial.



En cuanto al antecedente de uso de antibióticos, en el contexto de una pandemia global y dados los riesgos potenciales del tratamiento con antibióticos para los pacientes y para la salud pública, es esencial que la mejor evidencia disponible se utilice para ayudar a los médicos en primera línea a equilibrar adecuadamente los riesgos para los pacientes, (Calderón et al., 2023) encontró que el uso general de antibióticos en pacientes con COVID-19 es alta en comparación con la prevalencia estimada de coinfección bacteriana, identificando una prevalencia del uso de antibióticos de forma empírica del 62%. Esto, comparándolo con nuestro estudio, no difiere mucho pues nosotros encontramos que en los pacientes con coinfección el uso previo de antibiótico fue de un 63.3%; éste es un porcentaje alto por lo que se ve reflejado el impacto que se puede encontrar en el uso inadecuado de los mismos. El uso adecuado de antimicrobianos como parte de la respuesta a la pandemia de COVID-19, sería de vital importancia; no solo para esta infección, sino para el impacto de otros patógenos respiratorios.

Limitaciones del estudio

El presente estudio atravesó con algunas limitaciones. Al inicio de la pandemia al ser una patología desconocida, se implementaron medidas muy estrictas de aislamiento, esto si bien favoreció la limitación de los contagios, también produjo inconvenientes como no tener tan rápido acceso a toma de cultivos las 24 horas del día. Por otro lado, no se estableció un día corte de la toma de cultivos, lo que podría tener impacto, ya que se esperaba que los pacientes con mayor estancia intrahospitalaria se encontraron en mayor riesgo de coinfección, y esto no se pudo determinar en el análisis.

Perspectivas

Tener una mejor caracterización de los patógenos más frecuentes encontrados para realizar una guía de intervención médica más temprana. Analizar los antibiogramas de los cultivos para tener una mejor caracterización de las principales resistencias bacterianas.

XIV. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados al realizar las curvas de mortalidad no se observó significancia para coinfecciones y mortalidad, por lo que se concluye que los pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 y coinfecciones bacterianas o micóticas presentaron una mortalidad igual a pacientes que cursaron con neumonía por COVID-19 sin coinfecciones. Se evidenció un mayor porcentaje de coinfecciones en pacientes del sexo masculino, la principal comorbilidad asociada a las coinfecciones fue la diabetes, se encontró una asociación entre el uso de antibióticos previo a la hospitalización con coinfecciones bacterianas y micóticas. La bacteria que más frecuentemente se presentó fue *Pseudomonas Aeruginosa*, seguido de *Stenotrophomonas maltophilia*. En cuanto a las infecciones micóticas la más frecuente fue *Candida Albicans*. En relación con los marcadores de inflamación fue concordante con la población mundial al encontrarse niveles más elevados en pacientes con peor desenlace, y al analizarlo por grupos se evidenció que los pacientes con coinfecciones ingresaron con niveles más altos en comparación con el grupo sin coinfecciones.



XIII. BIBLIOGRAFIA

- Antinori, S., Galimberti, L., Milazzo, L., & Ridolfo, A. L. (2020). Bacterial and fungal infections among patients With SARS-COV-2 pneumonia. *Infezioni in Medicina*, 28.
- Calderon, M., Gysin, G., Gujjar, A., McMaster, A., King, L., Comandé, D., Hunter, E., & Payne, B. (2023). Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 23(1). doi: 10.1186/s12879-022-07942-x
- Cox, F. E. G. (2001). Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology*, 122(SUPPL.). doi: 10.1017/s003118200001698x
- Decreto, P. E. F. (2007). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. In Diario Oficial de la Federación.
- Hashemi, S. A., Safamanesh, S., Ghasemzadeh-moghaddam, H., Ghafouri, M., & Azimian, A. (2021). High prevalence of SARS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) coinfection in dead patients in Northeastern Iran. *Journal of Medical Virology*, 93(2). doi: 10.1002/jmv.26364
- Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y. M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H. L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 113. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154378
- Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. S. P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10). doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
- Intra, J., Sarto, C., Beck, E., Tiberti, N., Leoni, V., & Brambilla, P. (2020). Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected. In American Journal of Infection Control (Vol. 48, Issue 9). doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.185
- Kastora, S., Patel, M., Carter, B., Delibegovic, M., & Myint, P. K. (2022). Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. In Endocrinology, Diabetes and Metabolism (Vol. 5, Issue 3). doi: 10.1002/edm2.338
- Kubin, C. J., McConville, T. H., Dietz, D., Zucker, J., May, M., Nelson, B., Istorico, E., Bartram, L., Small-Saunders, J., Sobieszczyk, M. E., Gomez-Simmonds, A., & Uhlemann, A. C. (2021). Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated with Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(6). doi: 10.1093/ofid/ofab201



- Kumar, A., Narayan, R. K., Kulandhasamy, M., Prasoon, P., Kumari, C., Kumar, S., Pareek, V., Sesham, K., Shekhawat, P. S., Kant, K., & Kumar, S. (2021). COVID-19 Pandemic: Insights into Molecular Mechanisms Leading to Sex-based Differences in Patient Outcomes. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. doi: 10.1017/erm.2021.9
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2). doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- Leguía, E., Montero, J., & Quino, M. (2019). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). *Revista Médica Carriónica*, 1(1).
- Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and Infection*, 22(4–5). doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.007
- Nasir, N., Farooqi, J., Mahmood, S. F., & Jabeen, K. (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*, 63(8). doi: 10.1111/myc.13135
- Nzinnou Mbiaketcha, I. S., Buh Nkum, C., Tchio-Nighie, K. H., Njoudap Mfopou, I., Nguegoue Tchokouaha, F., & Ateudjieu, J. (2023). Chronic diseases and mortality among hospitalised COVID-19 patients at Bafoussam Regional Hospital in the West region of Cameroon. *PLOS Global Public Health*, 3(2). doi: 10.1371/journal.pgph.0001572
- Peng, J., Wang, Q., Mei, H., Zheng, H., Liang, G., She, X., & Liu, W. (2021). Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 13(6). doi: 10.18632/aging.202742
- Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*, 509. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.012
- Quiñones-Laveriano, D. M., Soto, A., & Quilca-Barrera, L. (2021). Frecuencia de coinfección por patógenos respiratorios y su impacto en el pronóstico de pacientes con COVID-19. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 21(3).
- Rafat, Z., Hashemi, S. J., Ashrafi, K., Nikokar, I., Jafari, A., Foroushani, A. R., Roohi, B., Boroujeni, Z. B., & Najar-Shahri, N. (2020). Epidemiology, laboratory diagnosis and clinical aspects of fungal pulmonary infections in 384 patients hospitalized in pulmonary units in Guilan province, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*, 12(4). doi: 10.18502/ijm.v12i4.3940



- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9). doi: 10.1093/cid/ciaa530
- Torjesen, I. (2020). Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. In *The BMJ* (Vol. 369). doi: 10.1136/bmj.m1409
- Varikasuvu, S. R., Varshney, S., Dutt, N., Munikumar, M., Asfahan, S., Kulkarni, P. P., & Gupta, P. (2021). D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-01462-5
- Xiong, S., Liu, L., Lin, F., Shi, J., Han, L., Liu, H., He, L., Jiang, Q., Wang, Z., Fu, W., Li, Z., Lu, Q., Chen, Z., & Ding, S. (2020). Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). doi: 10.1186/s12879-020-05452-2
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3



Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

Tabla 2. Características clínicas de la población de estudio

Tabla 3. Asociación entre la intubación y la co-infección bacteriana y micótica.

Tabla 4. Asociación entre el consumo de antibiótico previo a hospitalización con co-infección bacteriana y micótica.

Tabla 5. Asociación entre antecedente de diabetes y la co-infección bacteriana y micótica

Tabla 6. Asociación entre el antecedente de hipertensión y la co-infección bacteriana y micótica

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio

	Población total	Co-infectados	Sin infección	
	n=60	n=30	n=30	P
Sexo				
Hombre	60%	73.3%	46%	0.035
Mujer	40%	26.7%	53.3%	
Destino al egreso				
Alta	46.7%	33.3%	60%	0.038
Defunción	53.3%	66.7%	40%	
Edad	(53.5)	(55.7)	(51.3)	0.200
IMC	(30)	(30.2)	(29.8)	0.200
Peso	(80.4 Kg)	(83.5 Kg)	(77.3 Kg)	0.200
Talla	(1.62 cm)	(1.65 cm)	(1.60 cm)	0.006
Hospitalización en días	(10)	(15)	(5)	0.001

Variables sociodemográficas y clínicas de la población de estudio, se muestran los datos sociodemográficos de la población estudiada, se consideró que existió diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$ los datos están expresados en promedios () y % de acuerdo al caso. Las variables cualitativas se analizaron con χ^2 de Pearson. Mientras que las variables cuantitativas se analizaron con t de student. IMC= índice de masa corporal



Tabla 2. Características clínicas de la población de estudio

	Población total n=60	Co-infectados n=30	Sin infección n=30		p
Intubación	45%	63.3%	26.7%	-	0.014
Diabetes	38.3%	60%	16%	-	0.001
HAS	38.3	46%	30%	-	0.200
Tabaquismo	21.7%	36%	6.7%	-	0.005
Otra comorbilidad	18.3%	20%	16.7%	-	0.500
Uso previo antibiótico	48.3%	63.3	33.3%	-	0.020
TA sistólico	(134.3)	(139.5)	(129)	mm Hg	0.002
TA diastólico	(83.2)	(84.7)	(81.1)	mm Hg	0.180
Frecuencia cardiaca	(97)	(100)	(74)	lpm	0.070
Saturación de oxígeno	(71.2)	(67)	(74)	-	0.001
Hemoglobina glucosilada	(7.4)	(8.2)	(6.7)	-	0.001
Albumina	(2.7)	(2.4)	(3.1)	g/dl	0.020
Leucocitos	(8.1)	(8.2)	(9.9)	10 ³ µl	0.004
Neutrófilos	(8.1)	(7.7)	(8.5)	10 ³ µl	0.005
Linfocitos	(0.9)	(0.9)	(0.9)	10 ³ µl	0.041
Dímero D	(1830)	(1918)	(1742)	µg/ml	0.140
Proteína C reactiva	(24.5)	(24.6)	(24.5)	mg/L	0.001
DHL	(380)	(660)	(421)	U/L	0.004
Ferritina	(766.8)	(853)	(680)	µl/mL	0.190
Colesterol total	(183.4)	(160)	(121)	mg/dl	0.200
Triglicéridos	(289)	(350)	(229)	mg/dl	0.001

Variables sociodemográficas y clínicas de la población de estudio, se muestran los datos sociodemográficos de la población estudiada, se consideró que existió diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$, () promedio, HAS =hipertensión arterial sistémicas, TA= tensión arterial, DHL =deshidrogenasa láctica, lpm = latidos por minuto



Tabla 3. Asociación entre la intubación y la co-infección bacteriana y micótica.

	Co-infectado	Sin coinfección	Total	p
Intubado	19/27	8/27	27	
No intubado	11/33	22/33	33	
Total	30	30	60	0.004

Los valores fueron obtenidos usando análisis de Pearson Chi-cuadrada.

Tabla 4. Asociación entre el consumo de antibiótico previo a hospitalización con co-infección bacteriana y micótica.

	Co-infectado	Sin coinfección	Total	p
Tratamiento previo de antibiótico	19/29	10/29	29	
No hay tratamiento previo del antibiótico	11/31	20/31	31	
Total	30	30	60	0.020

Los valores fueron obtenidos usando análisis de Pearson Chi-cuadrada.

Tabla 5 Asociación entre el antecedente de diabetes y la co-infección bacteriana y micótica

	Co-infectado	Sin coinfección	Total	p
Diabético	18/23	5/23	23	
No diabético	12/25	25/37	37	
Total	30	30	60	0.001

Los valores fueron obtenidos usando análisis de Pearson Chi-cuadrada.



Tabla 6. Asociación entre el antecedente de hipertensión y la co-infección bacteriana y micótica

	Co-infectado	Sin coinfección	Total	<i>p</i>
Hipertensión	14/23	9/23	23	
No hipertensión	16/37	21/37	37	
Total	30	30	60	0.184

Los valores fueron obtenidos usando análisis de Pearson Chi-cuadrada.

Índice de figuras

Figura 1. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con coinfecciones y sin coinfecciones.

Figura 2. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con Dímero D < 2000 y mayor de 2000.

Figura 3. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con Deshidrogenasa láctica menor a 380 contra y mayor a 380.

Figura 4. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con saturación de oxígeno < 70% y > 70%.

Figura 5. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con intubación endotraqueal y pacientes sin intubación.

Figura 6. Porcentaje de pacientes que presentaron Coinfecciones bacteriana, micótica o ambas.

Figura 7 y 8. Porcentaje de Infecciones Bacterianas.

Figura 9 y 10. Porcentaje de Infecciones Micóticas.



Figura 1. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con coinfecciones y sin coinfecciones.

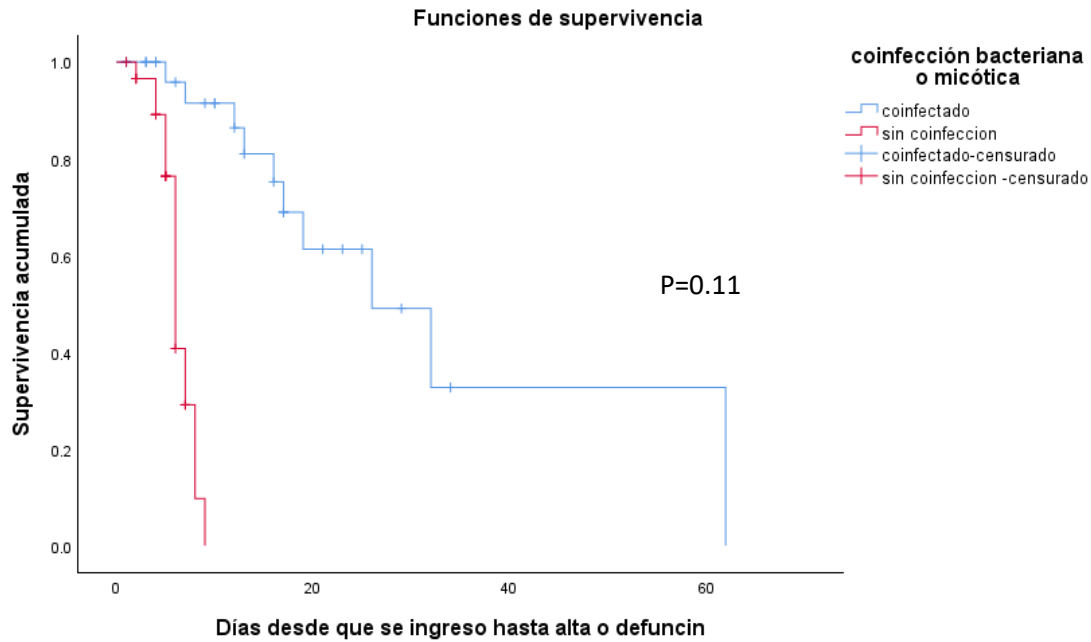


Figura 2. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con Dímero D < 2000µg/ml contra mayor de 2000µg/ml.

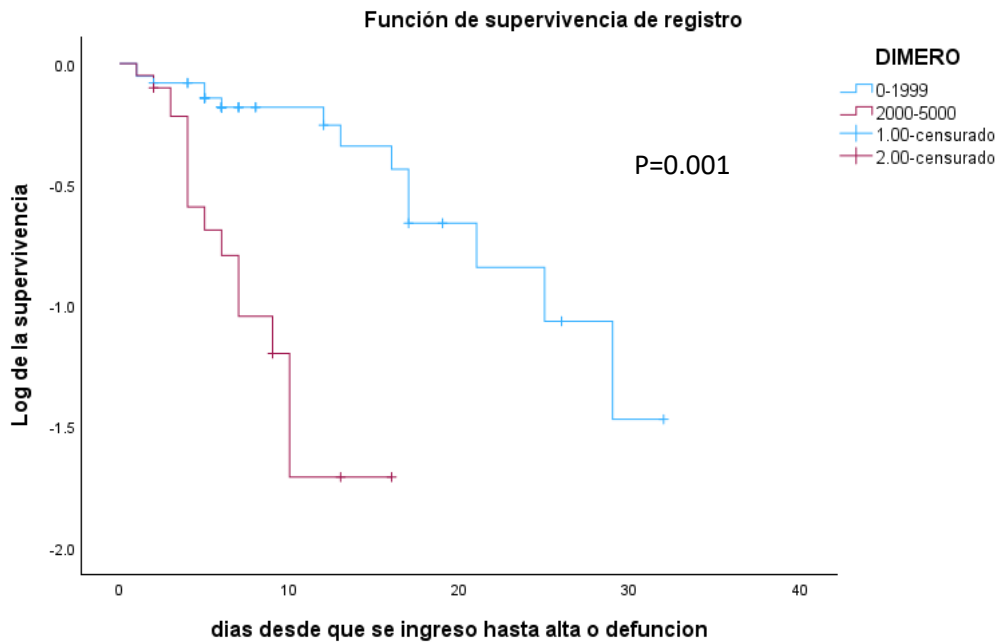




Figura 3. Grafica de Kaplan- Meier análisis de mortalidad pacientes con Deshidrogenasa láctica menor a 380 U/L y mayor a 380 U/L.

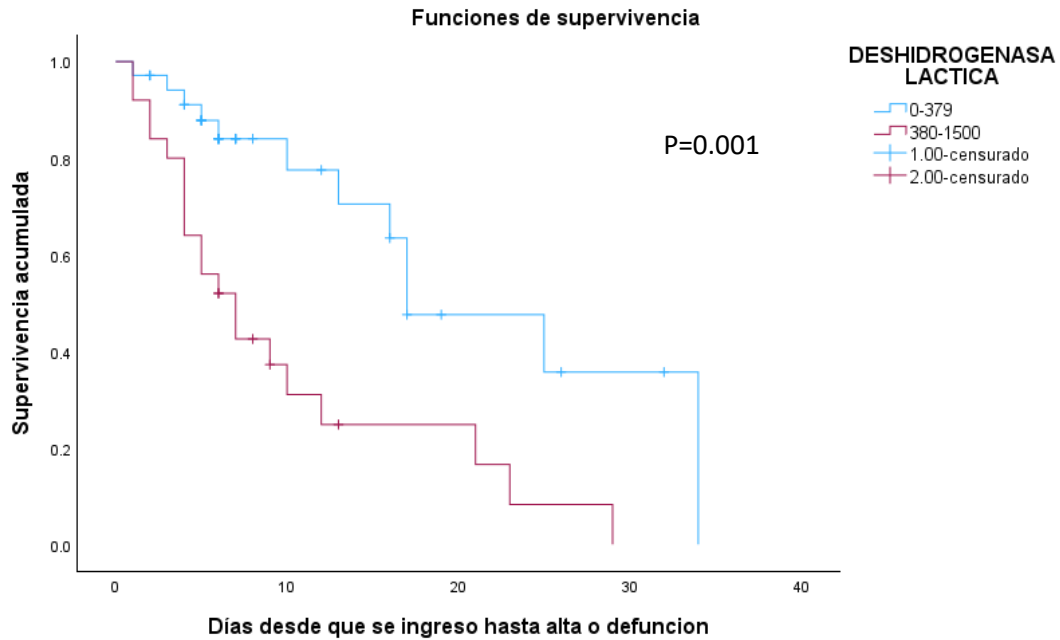


Figura 4. Grafica de Kaplan y Meier análisis de mortalidad pacientes con saturación de oxígeno < 70% contra > 70%.

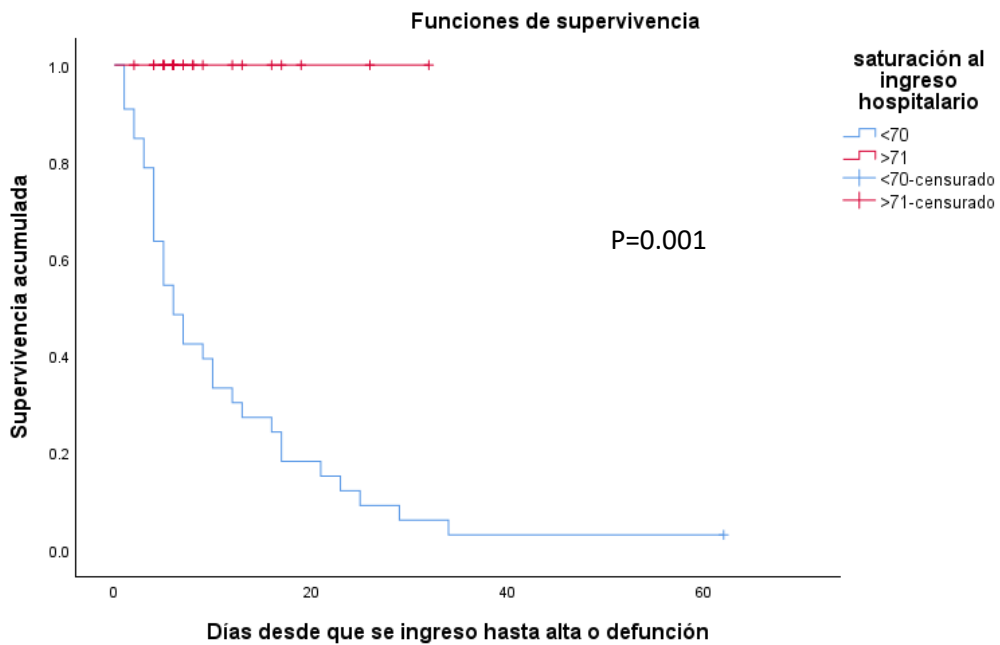




Figura 5. Grafica de Kaplan-Meier análisis de mortalidad pacientes con intubación endotraqueal y pacientes sin intubación.

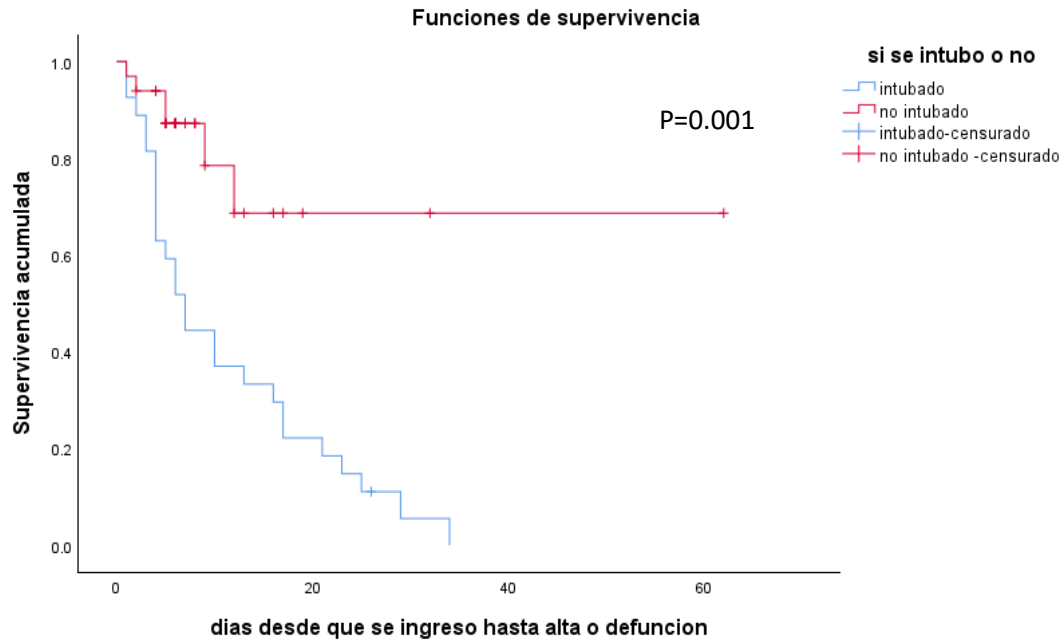


Figura 6. Porcentaje de pacientes que presentaron Coinfecciones bacteriana, micótica o ambas.

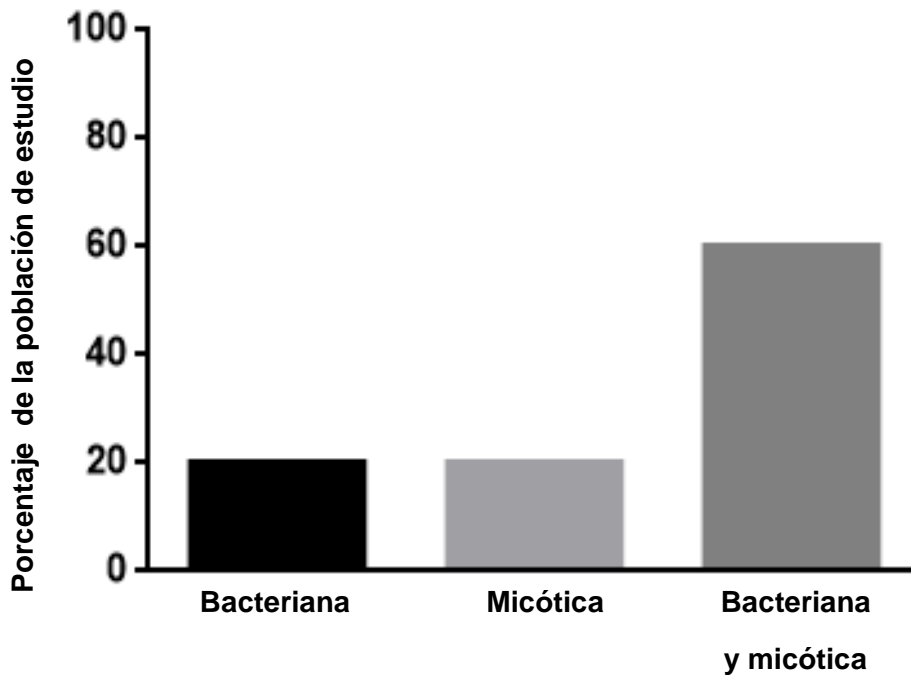
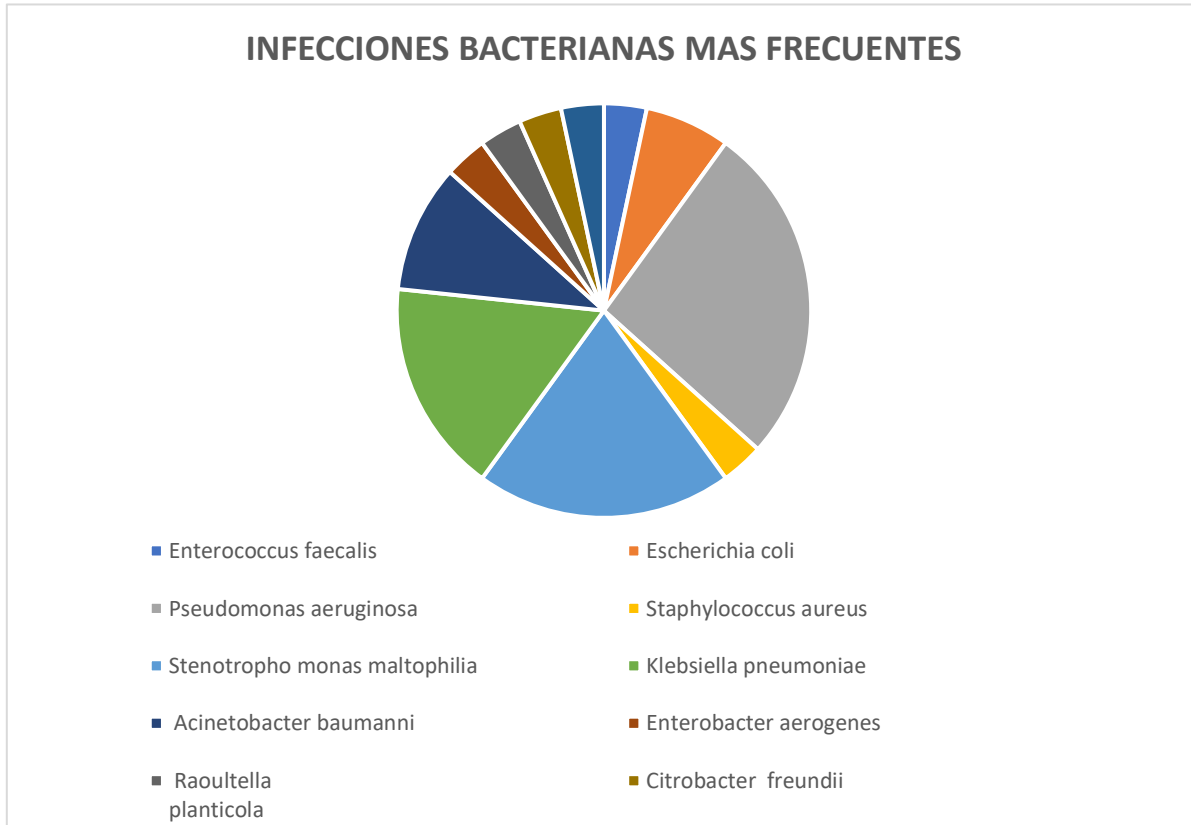




Figura 7 y 8. Porcentaje de infecciones bacterianas

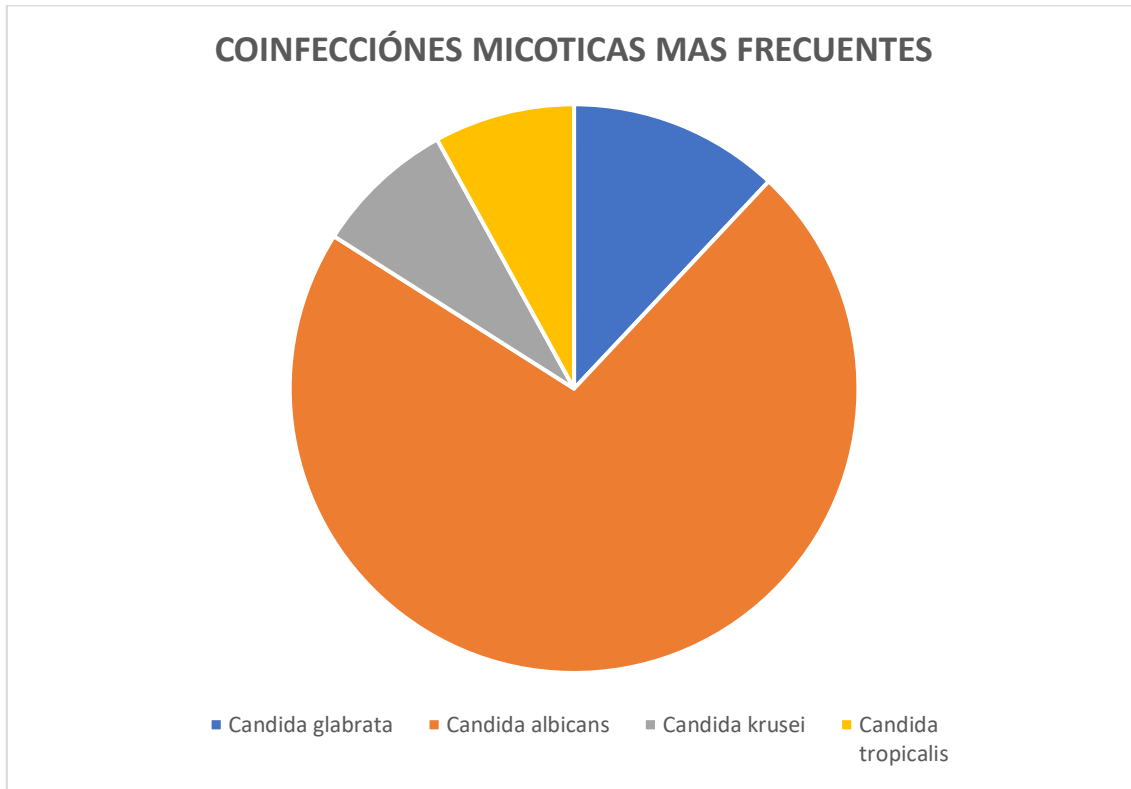


PORCENTAJE COINFECCIONES BACTERIANAS

Escherichia coli	7%
Pseudomonas Aeruginosa	27%
Stenotrophomonas Maltophilia	20%
Klebsiella Pneumoniae	17%
Acinetobacter Baumannii	10%
Enterobacter aerogenes	3%
Staphilococcus haemolitycus	3%
Raoultella Planticola	3%
Citrobacter Freundii	3%
Staphylococcus Aureus	3%
Enterococcus Faecalis	3%



Figura 9 y 10. Porcentaje de infecciones micóticas



PORCENTAJE DE INFECCIONES MICOTICAS

Candida Glabrata	12%
Candida Albicans	72%
Candida Krusei	8%
Candida Tropicalis	8%



ANEXOS

ANEXO 1. INDICE DE ABREVIATURAS

ACE-2	Enzima convertidora de angiotensina 2
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 19
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
DD	Dímero D
DHL	Deshidrogenasa láctica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IMC	Índice de masa corporal
Kg/m ²	Kilogramos por metro cuadrado
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i> / Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
ng/dL	Nanogramos por decilitro
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención
mmHg	Milímetros de mercurio
mg/L	Miligramos por litro
µg/ml	Microgramo por mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Procalcitonina
PCR	Proteína C reactiva
PMN	Polimorfonucleares
SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i> / Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV-1	<i>Severe acute respiratory syndrome virus 1</i> / Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 1
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> / Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
U/L	Unidades por litro



ANEXO 2. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Manifiesto de confidencialidad de datos

Yo Ana Gabriela Castillo Sánchez en calidad de investigador principal de este estudio titulado: ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES QUE CURSARON CON NEUMONÍA POR COVID-19 Y COINFECCIONES BACTERIANA Y MICÓTICA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideran 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 las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo 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 y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Ana Gabriela Castillo Sánchez

(firma y nombre del Investigador/a)