



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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1 “DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**TÍTULO:**

**“PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES  
CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS  
MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL  
30 DE ABRIL DEL 2021”**

**TESIS**

Para obtener el título de especialista en Medicina Interna

**Presenta:**

**VERÓNICA FLORES URIÓSTEGUI**

Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

**TUTOR DE TESIS:**

**FERNANDO LOZANO PATIÑO**

Médico Especialista en Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

CIUDAD UNIVERSITARIA, CUIDAD DE MEXICO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AGRADECIMIENTOS

*Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a mi madre, por su inquebrantable apoyo y amor a lo largo de este viaje académico. Su dedicación y sacrificio han sido la fuerza impulsora detrás de mis logros.*

*Su infinita paciencia y aliento constante me han dado la fortaleza necesaria para superar los desafíos que surgieron durante la elaboración de esta tesis. Sin su apoyo incondicional, este logro no habría sido posible.*

*Este logro no solo es mío, sino también de ella, ya que su presencia y amor han sido el cimiento sobre el cual construí cada página de esta tesis. Gracias, mamá, por ser mi mayor inspiración y mi mayor defensora.*

*Con todo mi amor y gratitud,*

*Vero*



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3609,  
H. GRAL. ZOROA I. CARLOS MAC GREGOR

Registro COFEPRIS 13 CI 09 024 180  
Registro COBEDIÉTICA CONBEDIÉTICA 09 CES 026 2017061

FECHA Martes, 16 de mayo de 2024

Licenciado (a) **FERNANDO LOZANO PATIÑO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOSMAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

<p>Número de Registro Institucional R-2024-3609-008</p>
---

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

ATENTAMENTE

**Maestro (a) arturo hernandez paniagua**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

Impreso

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**"PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021"**

Número de registro R-2024-3609-008

**HOJA DE RECOLECCION DE FIRMAS**

Doctor Arturo Hernández Paniagua  
Director HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"




Doctora María Magdalena Cavazos Quero  
Coordinador clínico de investigación y educación en salud  
HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



Doctor César Hernández Pérez  
Profesor titular del curso de especialidad en medicina interna  
HGR 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



Dr. Lozano Patiño Fernando  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
Tutor de Tesis  
Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"



## **Datos de identificación de los investigadores**

### **Investigador principal:**

**Verónica Flores Urióstegui**

Médico Residente de Medicina Interna

Matrícula: 97376228

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Teléfono: 7351131907

Correo electrónico: [veronicauriostegui20@gmail.com](mailto:veronicauriostegui20@gmail.com)

Sin Fax

### **Investigador responsable:**

**Fernando Lozano Patiño**

Médico No familiar, Medicina Interna

Matrícula: 99386445

Lugar de Trabajo: Servicio de Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Teléfono: 5521492735

Correo electrónico: [fernandolozano1@live.com.mx](mailto:fernandolozano1@live.com.mx)

Sin Fax

## ÍNDICE.

TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	7
RESUMEN .....	8
MARCO TEÓRICO.....	10
JUSTIFICACIÓN .....	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	32
OBJETIVOS.....	36
HIPÓTESIS.....	37
MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	46
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	48
LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	48
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN. ....	59
CONCLUSIONES. ....	62
ANEXOS.....	63
BIBLIOGRAFÍA .....	68

## TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COVID 19	Coronavirus Disease 19
ITU	Infección del tracto urinario
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
NAVM, NAV	Neumonía asociada a ventilación mecánica
IR	Infección respiratoria
BAL, LBA	Lavado broncoalveolar
BAS	Broncoaspirado
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Food and Drug Administration
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
RT-qPCR SARS-CoV-2	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para SARS-CoV-2
RMa	Razón de Momios ajustada



## RESUMEN

### “PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021”

Flores Urióstegui Verónica<sup>1</sup>.

Fernando Lozano Patiño<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médico residente de medicina interna de cuarto año.

<sup>2</sup> Médico de base de medicina interna

**Antecedentes:** el 8 de diciembre del 2019, se informó sobre neumonía de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China diagnosticada como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cuyo agente etiológico es SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus género  $\beta$  dentro de la familia *Coronaviridae*). Las infecciones virales respiratorias predisponen a los pacientes a sobreinfecciones bacterianas secundarias, que frecuentemente se asocian con un curso clínico más severo. Algunos estudios han reportado la prevalencia de las sobreinfecciones y coinfecciones en pacientes hospitalizados por COVID-19. Angeles-Garay y colaboradores en el Centro Médico “La Raza”, del IMSS, estudiaron a 252 pacientes con COVID-19, de los cuales el 35.3% tuvo un cultivo bacteriano de expectoración o secreción bronquial positivo y los patógenos más frecuentemente aislados fueron *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Sin embargo, no diferenció entre coinfecciones y sobreinfecciones.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, así como la clínica y los agentes patógenos más comunes.

**Material y métodos:** se realizará un estudio descriptivo, no experimental, transversal, de pacientes hospitalizados por COVID-19 y se determinará la prevalencia de sobreinfección bacteriana durante el periodo del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021. Asimismo, los patógenos más comunes y la clínica que caracterizan a esta población. La recopilación de datos será retrolectiva mediante revisión de expedientes y resultados de estudios de laboratorio.

**Resultados:** Se analizaron un total de 208 expedientes clínicos de pacientes con una mediana de edad de 60, con un rango intercuartilar (RIC) de 14.5. Del total de la población 45.19% fueron mujeres y 54.81% hombres. La prevalencia de la

sobreinfección bacteriana y/o fúngica fue de 36.1%, diagnosticándose la misma mediante cultivo de expectoración en 49 pacientes (65.3%), urocultivo en 8 pacientes (10.7%) e infección asociada a catéter en 27 pacientes (36%), predominando las infecciones respiratorias, de las cuales los patógenos más frecuentes resultaron *S. aureus* en el 18.7% (14/75), *P. aeruginosa* en el 17.3 % (13/75), *A. baumannii* en un 13.3% (10/75). Únicamente el 8.7% (18/208) de los pacientes presentaron una coinfección bacteriana. La mortalidad global fue de 37.5% en 78 pacientes siendo mayor en pacientes críticos, mientras que la mortalidad por sobreinfección fue del 73.3%. Se encontró que la hipertensión arterial sistémica está asociada a un menor riesgo de desarrollar sobreinfección (OR=0.945 [IC95% 0.531 – 1.683]  $\chi^2=0.036$ ), de igual manera el EVC se asoció significativamente con un menor riesgo de sobreinfección (OR=0.884 [IC95% 0.158 – 4.942]  $\chi^2=0.02$ ).

**Conclusiones:** Con base en lo encontrado en este estudio, podemos concluir que los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen una probabilidad del 36.1% de presentar sobreinfección, esto debido a factores relacionados con el propio huésped, así como del ambiente hospitalario. La mortalidad por sobreinfección del 73.3% enfatiza la trascendencia que tiene. Partiendo del sistema de salud del IMSS, la mejora en procesos debe ser evaluada, ya que se ha observado que los microorganismos drogo-resistentes son los que más prevalencen, provocando a su vez mayores complicaciones.

**Recursos:** Este protocolo no tendrá financiamiento externo.

**Experiencia del grupo:** El servicio de Medicina Interna del hospital general regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro cuenta con experiencia suficiente en investigación clínica, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** sars cov, superinfección, infección bacteriana.

**Tiempo a desarrollarse:** 13 meses, de enero de 2023 a enero de 2024.

## MARCO TEÓRICO

### Definiciones

- COVID-19: es una enfermedad infecciosa, causada por el virus respiratorio SARS-CoV-2.<sup>1</sup>
- Sobreinfección/ superinfección: según la CDC, es una infección que sigue a una infección anterior, es decir, se desarrolla después de la infección inicial<sup>2</sup>; es una infección adquirida a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario.<sup>3</sup>
- Coinfección: es una infección concurrente con la infección inicial. Las coinfecciones ocurren simultáneamente.<sup>4</sup> Infección adquirida en la comunidad diagnosticada en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario por COVID-19.<sup>5</sup>
- Bacteremia: aislamiento de un patógeno en uno o más hemocultivos y para microorganismos de la flora cutánea se valora el crecimiento del mismo en dos o más hemocultivos extraídos por vía diferente.<sup>5</sup>
- Bacteremia asociada a catéter: se valora el aislamiento del mismo microorganismo en sangre y en la punta catéter (recuento  $\geq 10^3$  UFC) de muestras obtenidas en paralelo o bien en dos hemocultivos extraídos de forma simultánea del catéter y por venopunción.<sup>5</sup>
- Infección respiratoria (IR): el aislamiento significativo de un microorganismo posiblemente patogénico en un lavado broncoalveolar (BAL), en un broncoaspirado (BAS) o en un esputo valorable ( $> 25$  PMN y  $< 10$  células epiteliales  $\times 100$ ).<sup>5</sup>
- Infección del tracto urinario (ITU): aislamiento significativo de un microorganismo en la muestra de orina de un paciente con signos y/o síntomas de infección.<sup>5</sup>

### Introducción

Las infecciones originadas por virus a nivel del tracto respiratorio causan significativas tasas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, de manera habitual con predominio estacional. Haciendo hincapié que en los últimos 20 años se han presentado brotes de infecciones respiratorias (es decir, SARS-CoV: 2002-2004; influenza H1N1: 2009-2010; MERS-CoV: 2012-2020; SARS-CoV-2: 2019-presente).<sup>2</sup>

Desde el 8 de diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China, se dieron a conocer varios casos de neumonía de etiología desconocida.<sup>3,6</sup> Posteriormente, diagnosticada como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cuyo agente etiológico es el SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio

agudo severo coronavirus género  $\beta$  dentro de la familia *Coronaviridae*).<sup>5</sup> Tales casos correspondían a pacientes que trabajaban o vivían en los alrededores del mercado de mariscos de Huanan, mismo lugar en el que se vendían animales vivos.<sup>7</sup> Dicha enfermedad, hasta entonces, había causado 2794 infecciones confirmadas por laboratorio, incluidas 80 muertes al 26 de enero de 2020.<sup>8</sup> Los casos llegaron a presentar características clínicas en común como fiebre, disnea e infiltrados pulmonares bilaterales en radiografías de tórax. Las autoridades decidieron poner a todos los casos bajo aislamiento, realizaron estudios de contactos, así como aplicación de medidas de higiene en el mercado que, finalmente, se cerró al público el 1° de enero de 2020. Para el 5 de enero de ese mismo año, se notificaron 32 casos adicionales de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, cuyos síntomas iniciaron entre el 12 y el 29 de diciembre de 2019. Las investigaciones de laboratorio descartaron como agentes causales a algunos virus conocidos como el de influenza estacional y aviar, adenovirus, SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>9</sup> Posteriormente, el 7 de enero, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificó (a partir de una muestra de frotis de garganta de un paciente), al agente causal que correspondió a un nuevo coronavirus y, posteriormente, la OMS lo denominó 2019-nCoV. Esta neumonía se caracterizó por síntomas de infección respiratoria aguda grave y algunos pacientes desarrollaron rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y otras complicaciones graves.<sup>3</sup>

Tras lo anterior, los CDC de EE. UU., notificaron el primer caso confirmado en la Región de las Américas en un paciente que había viajado de Wuhan a Washington, el 15 de enero de 2020.

La primera defunción se comunicó por el gobierno de la República Popular China el 11 de enero de 2020.<sup>10,11</sup> La Organización Mundial de la Salud declaró esta enfermedad como pandemia el 11 de marzo de 2020. En América del Sur, específicamente en Colombia, el primer caso se reportó el 6 de marzo de 2020, en un paciente de Milán-Italia.<sup>5</sup> El 04 de abril del mismo año, en el mundo se habían identificado casos en más de 196 países distribuidos en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental, Pacífico Occidental, Europa, Mediterráneo Oriental y África, reportándose un total de 1,051,635 casos confirmados y 56,985 defunciones.<sup>6</sup> Fue así que COVID-19 se catalogó como una enfermedad altamente contagiosa cuya propagación, a lo largo del tiempo ha variado con base en las distintas áreas geográficas y las características de cada paciente que la presenta.<sup>12</sup>

En México el 27 de febrero de 2020 se detectó el primer caso y para el 30 de abril, el número de pacientes aumentó exponencialmente, alcanzando un total de 19.224 casos confirmados y 1.859 (9,67%) de decesos. Desde que arribó la pandemia nuestro país se han identificado datos epidemiológicos diversos: en el año 2020 hubo una mortalidad cuyo pico máximo ocurrió en diciembre-enero, precedida de una primera ola en mayo del 2020 con aproximadamente 33460 mil casos confirmados con mortalidad de 100.21/1,000 casos.

Múltiples factores han sido catalogados como determinantes en el pronóstico de la COVID-19, entre los cuales se encuentran la edad, riesgo de falla multiorgánica, comorbilidades (hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], etc.), valor del dímero-D y de la proteína C reactiva. La coinfección y sobreinfección bacteriana y fúngica han sido considerados como marcadores de la evolución de la COVID-19. Se sabe que en la pandemia del virus SARS-CoV-1 la coinfección bacteriana fue del 22% y en las pandemias del virus de la gripe la coinfección bacteriana osciló entre 2-65% y la fúngica entre el 15-25%. En pacientes hospitalizados por COVID-19, la coinfección y sobreinfección varió ampliamente en función de la población estudiada: del 2-27% en pacientes adultos hospitalizados, del 14-58% en severos o críticos y el 50% entre quienes fallecieron.<sup>5</sup>

Es común que los patógenos bacterianos se identifiquen en infecciones virales del tracto respiratorio, principalmente en influenza y suelen causar una importante morbilidad y mortalidad, por lo que se necesita un diagnóstico oportuno y una adecuada terapia antibacteriana. Se ha identificado que en pacientes con influenza grave es posible que llegue a un 20-30% la prevalencia de coinfección, condicionando mayor gravedad y riesgo de muerte.

### **Fisiopatología**

Se ha descrito que los coronavirus son virus de ARN monocatenario grandes, envueltos, que se encuentran tanto en humanos como en otros mamíferos, por ejemplo: perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves; son los causantes de enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que suelen originar síntomas de resfriado común en personas inmunocomprometidas. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus con propagación mundial de enfermedades graves en humanos en los últimos 20 años. El primer coronavirus que ocasionó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se pensó se originó en Foshan, en el país de China, y resultó en la pandemia de SARS-CoV

de 2002-2003. El segundo fue el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), quien se originó en el 2012, en la península arábiga y fue causado por el coronavirus.<sup>4</sup>

Dicho virus, SARS-CoV-2, tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van de 9 nm a 12 nm, lo cual da a los viriones la apariencia de una corona solar. A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar fácilmente a nuevos huéspedes. Debido a diversas investigaciones, se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con este virus a través de un huésped intermediario, como el pangolín.<sup>4</sup>

Se ha estudiado que la infección comienza cuando el virión se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y enseguida interactúa con la proteína espiga (proteína S) y TMPRSS2, la cual es una proteasa que escinde la proteína S para liberar sus dominios, siendo este un paso esencial en la infección viral para entrar en la célula huésped. Los estudios han revelado que las formas graves de la enfermedad tienden a afectar principalmente a la población anciana y a los pacientes con comorbilidades o inmunidad deficiente. Se identificó que la mortalidad así como la tormenta de citocinas son mayores en este tipo de población. Además, las características de los pacientes son fuertes predictores de los resultados de la enfermedad. Algunas enfermedades como la hipertensión, la diabetes mellitus, las enfermedades cardíacas, las enfermedades renales y los accidentes cerebrovasculares cerebrales se identificaron comúnmente en pacientes con COVID-19 quienes no sobrevivieron.<sup>4</sup>

Al estudiar al SARS-CoV-2 se ha demostrado que en las primeras etapas de la infección, el virus va hacia algunas células, como las células epiteliales nasales, bronquiales y al final hacia los neumocitos, todo esto gracias a la proteína de espiga estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), que se encuentra presente en la célula huésped, sirve para favorecer la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína S del SARS-CoV-2, que regula la entrada del coronavirus en las células huésped. TMPRSS2 al igual que ACE2 se expresan en las células diana del huésped, específicamente en las células epiteliales alveolares de tipo II. Como sucede en otras enfermedades respiratorias de origen viral, como la influenza, las personas contagiadas con COVID-19 pueden presentar una linfopenia grave cuando el SARS-CoV-2 infecta y mata las células de linfocitos T. Sin embargo, en un estudio de 4480 pacientes con COVID-19 llevado a cabo en Dinamarca, el

tratamiento previo con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina no se asoció con la mortalidad.<sup>4</sup>

Se cree que la infección ocasionada por este virus está mediada por linfocitos T activados, que, a su vez, activan varios mediadores inflamatorios, incluidas las interleucinas, el factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) y el ligando de quimiocina (motivo CC), 2 (CCL2). Las infecciones graves que se asocian al COVID-19 están reguladas en su mayoría por una tormenta de citocinas, la cual se define como una respuesta inflamatoria sistémica que genera activación excesiva de células inmunitarias y mediadores proinflamatorios como FN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 provocando a su vez lesión pulmonar, luego insuficiencia respiratoria y muerte.<sup>4</sup>

Cuando se acelera la replicación viral, es decir, en etapas posteriores de la infección, se llega a involucrar la integridad de la barrera epitelial-endotelial. Además de comprometer a las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta de igual manera a las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo que desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos y acentúa la respuesta inflamatoria. Secundario a lo anteriormente mencionado se desarrollan infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales y edema que se traducen como opacidades en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada. Seguido de edema pulmonar el cual llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con la fase temprana del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se ha identificado que el angioedema pulmonar dependiente de bradicinina puede contribuir a la enfermedad.<sup>4</sup>

Además, en diversos estudios se describe que el mayor número de células sanguíneas periféricas se asocia inversamente proporcional a la infiltración inflamatoria por macrófagos y neutrófilos. Los pacientes que desarrollan una tormenta de citocinas clínicamente se traducen a insuficiencia respiratoria aguda, sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID) y finalmente la muerte.<sup>4</sup>

Teniendo más detalle en ello se clasifica esto último en COVID-19 grave, el cual se produce una activación fulminante de la coagulación seguido de un consumo de factores de coagulación. Un informe de Wuhan, China, indicó que el 71 % de 183 personas que fallecieron de COVID-19 cumplieron con todos los criterios de coagulación intravascular difusa. El tejido pulmonar inflamado y las células endoteliales pulmonares llegan a ocasionar la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y algunas complicaciones arteriales trombóticas. El desarrollo de sepsis viral, la cual es causada por una respuesta desregulada del

huésped a la infección y es definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal , puede contribuir aún más a la falla multiorgánica.<sup>4</sup>

### **Transmisión**

El modo de transmisión más común han sido las gotitas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar. Las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidades de resultar en transmisión y del modo contrario la exposición prolongada a una persona infectada (estar a menos de 6 pies durante al menos 15 minutos) y las exposiciones más breves a personas sintomáticas (p. ej., tos) se asocian con un mayor riesgo de transmisión. Otro modo de transmisión identificado como posible puede ser la propagación por contacto con superficies con virus. También dicha transmisión puede ocurrir a través de aerosoles (gotas más pequeñas que permanecen suspendidas en el aire), pero no está claro si esta es una fuente importante de infección en humanos fuera de un entorno de laboratorio. Tanto la detección de ácido nucleico en el aire así como la existencia de aerosoles en estados fisiológicos (por ejemplo, tos) no traducen que las partículas pequeñas en el aire sean infecciosas.<sup>4</sup>

### **Factores de riesgo**

Aunque solo aproximadamente el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, se destaca que entre el 60% y el 90% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen comorbilidades. Estas últimas incluyen hipertensión (presente en 48%-57% de los pacientes), diabetes (17%-34%), enfermedad cardiovascular (21%-28%), enfermedad pulmonar crónica (4%-57% de los pacientes), enfermedad renal crónica (3 %-13 %), malignidad (6 %-8 %) y enfermedad hepática crónica (<5 %) y son más comunes en pacientes hospitalizados.<sup>4</sup>

En un estudio prospectivo, observacional de cohorte llevado a cabo en España específicamente en la provincia de Tarragona, se incluyeron a 43 pacientes (G1=28 [65,1%]; G2=10 [23,3%] y G3=5 [11,6%]), con una edad media de 65 años (rango: 52-72), 62% varones, APACHE II 18 (15-24), SOFA 6 (4-7). En él, encontraron que la hipertensión arterial (30,2%) y la obesidad (25,6%) fueron las comorbilidades más frecuentes.<sup>13</sup>

### **Presentación clínica**

La presentación clínica se iguala a una neumonía viral, y su gravedad varía de leve a grave. Es importante destacar que las características clínicas de COVID-



19 llegan a ser inespecíficas y por consiguiente no se distinguen fácilmente de otras causas de neumonía grave adquirida en la comunidad.<sup>14</sup> Se reconoce que su período de incubación medio es de aproximadamente 5 (2-7) días.<sup>4</sup>

La primera serie de casos ocurrida en China en 552 hospitales, comunicada por Guan y colaboradores, incluyó 1099 pacientes confirmados por reacción en cadena de la polimerasa, PCR. De los cuales los síntomas con mayor frecuencia fueron fiebre (43,8% al ingreso y 88,7% durante la hospitalización) y tos (67,8%).<sup>14</sup>

Los síntomas comunes en pacientes hospitalizados a manera general incluyen fiebre (70%-90%), tos seca (60%-86%), dificultad para respirar (53%-80%), fatiga (38%), mialgias (15%-44%), náuseas/vómitos o diarrea (15%-39%), dolor de cabeza, debilidad (25%) y rinorrea (7%). Cabiendo destacar que anosmia o ageusia puede ser el único síntoma de presentación con un aproximado poco frecuente de hasta el 3 % de las personas con COVID-19.<sup>4</sup>

Además de la serie de casos anteriormente mencionada en dicho país se llevó a cabo un estudio de 44 672 pacientes con COVID-19 en el cual, el 81 % de los pacientes tenían manifestaciones leves, el 14 % tenían manifestaciones graves y el 5% tenían manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica). Otro estudio en el Reino Unido, de 20 133 personas hospitalizadas con COVID-19 se informó que el 17,1 % fueron admitidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) o de alta dependencia.<sup>4</sup>

### **Evaluación inicial**

Dentro de la evaluación diagnóstica no se debe olvidar a la prueba de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con transcripción reversa (RT-PCR) para el SARS-CoV-2 ya que es el diagnóstico estándar. La organización mundial de la salud recomienda que la muestra sea tomada del tracto respiratorio inferior, por ejemplo el esputo y aspiraciones endotraqueales. Si la prueba diera negativo y se sospecha fuertemente la presencia de la enfermedad, se debe repetir la prueba en diversas mucosas del tracto respiratorio.<sup>14,4</sup>

Sin embargo, como la mayoría de las patologías de origen infeccioso la sensibilidad de las pruebas varía según el momento de la prueba en relación con la exposición. Un estudio de modelado estimó la sensibilidad en 33 % 4 días después de la exposición, 62 % el día del inicio de los síntomas y 80 % 3 días después del inicio de los síntomas.<sup>4</sup>

Las muestras de las vías respiratorias inferiores, como el líquido de lavado broncoalveolar, llegan a ser más sensibles que las muestras de las vías respiratorias superiores. Se estipuló en China, que de 1070 muestras recolectadas de 205

pacientes con COVID-19, las muestras de líquido de lavado broncoalveolar tuvieron las tasas positivas más altas de resultados de pruebas de PCR de SARS-CoV-2 (93 %), seguidas de esputo (72 %), hisopos nasales (63 %) y frotis faríngeos (32%). El SARS-CoV-2 también puede detectarse en otros sitios como en las heces, pero no en la orina. La saliva puede ser una fuente alternativa de muestras que requiere menos equipo de protección personal y menos hisopos, aunque se sabe que siempre requerirá de una validación adicional.<sup>4</sup>

Algunas pruebas serológicas también pueden ayudar en el diagnóstico. Dentro de los 5 días posteriores a la infección los anticuerpos IgM son detectables, con niveles más altos durante las semanas 2 a 3 de la enfermedad, mientras que la respuesta de los anticuerpos IgG llegar a observarse aproximadamente a los 14 días después del inicio de los síntomas. Los títulos de anticuerpos más altos ocurren con una enfermedad más grave.<sup>4</sup>

Existen otras anomalías identificadas en el laboratorio por ejemplo: incluida la proteína C reactiva sérica elevada (aumentada en >60% de los pacientes), lactato deshidrogenasa (aumentada en aproximadamente 50%-60%), alanina aminotransferasa (elevada en aproximadamente 25%) y aspartato aminotransferasa (aproximadamente 33%). Se describe que aproximadamente el 75% de los pacientes tenían albúmina baja. La alteración hematológica más común es la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos  $<1,0 \times 10^9$  /L), que está presente hasta en el 83 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19, junto con la coagulopatía, son comunes la prolongación modesta de los tiempos de protrombina (prolongada en >5 % de los pacientes), la trombocitopenia leve (presente en aproximadamente el 30 % de los pacientes) y los valores elevados de dímero D (presente en el 43 %-60 % de los pacientes). Parecen tener mayor relación pronóstica tanto el dímero D como la linfopenia.<sup>4</sup>

La mayoría de los pacientes reportan como hallazgos en las radiografías de tórax infiltrados pulmonares bilaterales (75%) e infiltrados pulmonares unilaterales (25%).<sup>14</sup>

Llegan a identificarse las opacidades periféricas difusas en vidrio esmerilado como las anomalías características de las imágenes tomográficas computarizadas de tórax para COVID-19. Dichas opacidades en vidrio esmerilado tienen márgenes mal definidos, broncograma aéreo, engrosamiento interlobulillar o septal liso o irregular y engrosamiento de la pleura adyacente. Al inicio de la enfermedad pueden ser normales los hallazgos de tomografía computarizada de tórax en aproximadamente el 15 % de los individuos y los hallazgos de la radiografía de tórax en aproximadamente el 40 % de los individuos. La evolución rápida de las anomalías

puede ocurrir en las primeras 2 semanas después del inicio de los síntomas, después de lo cual desaparecen gradualmente.<sup>4</sup>

Sin embargo, los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax son inespecíficos y se superponen con otras infecciones, dentro de ellas identificamos a las infecciones bacterianas, por lo que el valor diagnóstico llega a ser limitado mediante la tomografía computarizada de tórax para COVID-19<sup>4</sup>. De hecho, existe el riesgo de coinfección bacteriana/fúngica. En el 2020, en una revisión llevada a cabo en los primeros meses de la pandemia, se estudiaron algunos artículos que informaron sobre coinfección bacteriana/fúngica. Para COVID-19, se informó que 62/806 (8%) pacientes experimentaron coinfección bacteriana/fúngica durante el ingreso hospitalario. En el análisis secundario, 1450/2010 (72%) de los pacientes reportados recibieron terapia antimicrobiana.<sup>15</sup>

## **Manejo**

Como único y mejor tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados que requieren aporte de oxígeno es el remdesivir, un antiviral de efecto directo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) .<sup>14</sup>

Se demostró que en un estudio que los pacientes aleatorizados para recibir remdesivir tuvo un tiempo de recuperación más corto que los pacientes en el grupo de placebo (11 frente a 15 días), esto dado en resultados preliminares de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 1063 adultos hospitalizados con COVID-19 y evidencia de afectación de las vías respiratorias inferiores que fueron asignados al azar para recibir remdesivir intravenoso o placebo durante un máximo de 10 días.<sup>4</sup>

El Instituto Mexicano del Seguro Social, en México, emitió en 2021 una guía clínica para el tratamiento de la COVID-19, en la cual se mencionaban los criterios de elegibilidad de los pacientes para administrar remdesivir:<sup>16</sup>

- Pacientes hospitalizados con enfermedad moderada.
- Menos de 8 días desde el inicio de los síntomas.
- Mayores de 12 años, con peso mayor a 40 kilos.
- Requerimientos mínimos de oxígeno, menos de 15 litros por minuto, no en ventilación mecánica.
- Unidades de salud de segundo y tercer nivel de atención.
- Tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- ALT y AST < 5 veces lo normal.

Por otra parte, está indicada la dexametasona, en pacientes que requieren aporte de oxígeno que no se encuentran en ventilación mecánica en su presentación intravenosa u oral en dosis de 6 miligramos al día por 10 días o hasta el alta.<sup>14</sup>

Estudios asociados con corticosteroides para la neumonía viral y el SDRA han arrojado resultados mixtos. Sin embargo, el ensayo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY), que aleatorizó a 2104 pacientes con COVID-19 para recibir 6 mg diarios de dexametasona durante un máximo de 10 días y 4321 para recibir la atención habitual, encontró que la dexametasona redujo 28 % de mortalidad por todas las causas durante el día (21,6 % frente a 24,6 %; razón de tasas ajustada por edad, 0,83 [IC del 95 %, 0,74-0,92];  $P < 0,001$ ). El resultado positivo fue mayor en pacientes con síntomas durante más de 7 días y pacientes que requirieron ventilación mecánica. De manera opuesta, no hubo beneficio (ni posibilidad de daño) entre los pacientes con una duración más corta de los síntomas y sin requerimiento de oxígeno suplementario.<sup>4</sup>

Se recomienda la aplicación de heparina de bajo peso molecular subcutánea para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 como profilaxis tromboembólica. Se están realizando estudios para evaluar si ciertos pacientes (es decir, aquellos con dímero D elevado) llegaron a beneficiarse de la anticoagulación terapéutica.<sup>4</sup>

Se habla de que más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxigenoterapia suplementaria. Puede administrarse oxígeno por cánula nasal de alto flujo calentado para los pacientes que no responden a la oxigenoterapia convencional. Para los que requieren ventilación mecánica invasiva, se recomienda la ventilación de protección pulmonar con volúmenes corrientes bajos (4-8 ml/kg, peso corporal previsto) y una presión meseta inferior a 30 mg Hg. Además, la posición prona, una estrategia de presión espiratoria final positiva más alta y el bloqueo neuromuscular a corto plazo con cisatracurio u otros relajantes musculares pueden facilitar la oxigenación.<sup>4</sup>

## **Complicaciones**

Dentro de las complicaciones de COVID-19 están incluidas el deterioro de la función del cerebro, el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y el sistema de coagulación. Esta enfermedad puede provocar miocarditis, cardiomiopatía, arritmias ventriculares y a su vez inestabilidad hemodinámica. Hasta en un 8% de los pacientes, la enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave. Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en 10% a 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se ha determinado en la UCI,

que los eventos tromboembólicos venosos y arteriales pueden ocurrir en hasta el 31% al 59% de los pacientes infectados.<sup>4</sup>

### **COVID-19 y sobreinfección bacteriana**

Es de suma importancia cuantificar la prevalencia y el riesgo de coinfección y sobreinfección en este hospital, especialmente de infecciones bacterianas, para abordar adecuadamente el papel de los antibióticos profilácticos en los protocolos de manejo de pacientes con COVID-19, más en nuestra población adulta y con comorbilidades. El uso de agentes antimicrobianos ahora se reconoce como ineficaz en el contexto de COVID-19, siempre y cuando no hay evidencia de sobreinfección.<sup>4</sup>

Con relación a la tasa de coinfecciones bacterianas, se evidenció en un estudio llevado a cabo en el país de Italia de tipo retrospectivo quien recuperó los datos de 16 654 pacientes fallecidos con COVID-19 durante el pico temprano de la pandemia (abril de 2020) y encontró que casi el 11 % de los pacientes tenían sobreinfecciones bacterianas. Este informe fue seguido por evidencia de China que mostró que las incidencias de coinfección bacteriana entre pacientes adultos con COVID-19 fueron del 0% al 16,7%.<sup>4</sup>

De acuerdo ciertos datos, aproximadamente el 8 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en estudios observacionales, experimentan una coinfección bacteriana o fúngica, pero el 72 % son tratados con antibióticos de amplio espectro. En espera de más datos en especial para esta unidad, puede ser prudente suspender los medicamentos antibacterianos en pacientes con COVID-19 y reservarlos para aquellos casos más complicados o que presenten hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con la coinfección/sobreinfección o que estén inmunocomprometidos y/o en estado crítico.<sup>4</sup>

### **Fisiopatología de las sobreinfecciones**

Se ha descrito un posible mecanismo de la fisiopatología de las sobreinfecciones, tema primordial para esta investigación: después de una infección viral, los mecanismos mecánicos e inmunológicos deterioran y destruyen las defensas del tracto respiratorio del huésped, lo que puede dejar parcial o completamente al paciente vulnerable a la proliferación bacteriana (y también fúngica). Dos mecanismos no exclusivos que predisponen a un paciente a la sobreinfección son: 1. la ventilación mecánica y, 2. la desregulación del sistema inmunológico del huésped. La interacción entre el virus y la célula huésped genera una respuesta inmune que resulta en la síntesis de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6, la

interleucina-2, el receptor de interleucina-2 soluble, el factor de necrosis tumoral alfa y citocinas antiinflamatorias, que resulta ser perjudicial para las células huésped. Este síndrome ya antes mencionado como tormenta o liberación de citocinas junto con el agotamiento del sistema inmunológico y el daño pulmonar pueden predisponer a contraer una sobreinfección principalmente de microorganismos bacterianos. En casos ya graves, la tormenta de citocinas inducida acompañado de la disminución de las células T CD4 y CD8 y la supresión de la producción de interferón gamma por parte de las células T CD4 se han asociado con la gravedad de la enfermedad.<sup>17</sup>

### **Uso de antibióticos en pacientes con diagnóstico de SARS-COV-2**

En diversos países se realizaron guías para establecer pautas sobre el uso de antibióticos de manera empírica. Argentina es un ejemplo, en su guía del 2021 se determinó este uso con base en la severidad del cuadro y mencionan que no se recomienda el uso de antibioticoterapia en los pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-COV-2 con cuadros leves. En los casos moderados de neumonías sin criterios de gravedad, no estaría indicado el tratamiento antibiótico, excepto aquellas con sospecha de coinfección bacteriana, es decir, neumonía lobar y leucocitosis con neutrofilia, y en huéspedes inmunocomprometidos. De acuerdo a las formas severas y/o recomiendan considerar el inicio del tratamiento antibiótico empírico para neumonía adquirida en la comunidad ante la sospecha de coinfección bacteriana. Además, ellos refieren que en caso de iniciar tratamiento antibiótico, se sugiere la toma de hemocultivos, cultivo de esputo, antígeno urinario para Neumococo y procalcitonina (en caso de tener disponibilidad) para evaluar la suspensión a las 48 horas, esto antes mencionado sirve mucho para nuestro hospital y un adecuado manejo empírico o no de antibióticos siempre y cuando tengamos datos fidedignos y establecidos sobre la prevalencia de la sobreinfección en nuestra unidad y poder así seguir investigando y teniendo un amplio panorama de la enfermedad en estudio.<sup>18</sup>

Respecto a lo anterior, Argentina coincide, pues el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria del país antes mencionado, emitió un documento en el que sugieren, en pacientes con neumopatía severa, realizar cultivos bacterianos e indicar tratamiento antibiótico empírico hasta tener resultados y que luego éste se ajuste o se suspenda, de acuerdo con los gérmenes detectados en dichos cultivos, datos que también se obtendrán en este estudio de investigación. La elección de antibiótico empírico debe ajustarse de acuerdo con las sugerencias del comité de infecciones de cada institución y a la caracterización de los gérmenes prevalentes de cada hospital.<sup>19</sup>

## **ANTECEDENTES**

Los pacientes que son ingresados por COVID-19 presentan varios factores, no excluyentes entre sí, que predisponen a la infección bacteriana principalmente, pero también fúngica, de acuerdo a sus mecanismos así como las comorbilidades en general; primero, debido a la acción del virus SARS-CoV-2: destrucción tisular, infección de los enterocitos y alteración de la hemostasia intestinal; segundo, por la liberación elevada de citocinas, generando tormenta y desregulación del sistema inmune; tercero, por las características del paciente y sus comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, cardiopatías), dispositivos médicos invasivos, estancias prolongadas, etc.<sup>5</sup>

Si bien hemos reconocido que los antibióticos no son efectivos para el tratamiento de la COVID-19, se prescriben en pacientes con COVID-19 sospechada o documentada por una variedad de razones tales como la dificultad para descartar una coinfección bacteriana en el momento de la presentación, pero también debido a la posibilidad de una infección bacteriana secundaria durante el curso de la enfermedad (sobreinfección), desconociendo así la prevalencia de la misma. Como resultado extrapolamos las preocupaciones de un aumento en la mortalidad en pacientes con sobreinfección bacteriana durante las previas pandemias de influenza, varias pautas recomiendan ahora el uso de antibióticos empíricos para pacientes con COVID-19 grave.<sup>4</sup>

### **A nivel mundial**

Con base en una revisión de los estudios publicados de COVID-19, las infecciones adquiridas en la comunidad fueron menos comunes, también se informó sobre las sobreinfecciones bacterianas en ~8 % y ~16 % de los pacientes hospitalizados y en estado crítico, respectivamente. De igual manera las infecciones de origen pulmonar, específicamente las neumonías, se relacionaron con la asistencia sanitaria y los ventiladores representando la mayoría de los casos, seguidas de otros tipos de infecciones nosocomiales.<sup>20</sup>

Existe evidencia de algunos estudios acerca de sobreinfección bacteriana y la relación estrecha con COVID-19, por ejemplo, Nebreda *et al.*, realizaron en Castilla y León, España un estudio retrospectivo observacional de todos los pacientes ingresados por COVID-19 e infección bacteriana/fúngica en el Hospital Clínico de Valladolid (del 1º marzo al 31 mayo, 2020). En sus resultados se observó

que de 712 pacientes con COVID-19, 113 (16%) presentaron coinfección / sobreinfección bacteriana/ fúngica. Los participantes tenían una mediana de edad de 73 años, siendo el 59% hombres. *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue el principal agente de la IR y la bacteriemia. En dicho estudio los casos de COVID se confirmaron por PCR y la confirmación de las infecciones concomitantes fue mediante clínica y/o cultivos; durante el periodo de estudio 712 pacientes ingresaron en el HCUV por COVID-19 con una mortalidad del 25% (178/712) durante su hospitalización. De todos los pacientes, 113 (16%) presentaron infección bacteriana o fúngica como ya se mencionó y 17 (2%) se desestimaron por no cumplir los criterios de infección, mientras que el 51% de los pacientes con sobreinfección habían recibido uno o varios tratamientos inmunomoduladores. Dentro de sus resultados se identificó que el 5% (39/712) de los pacientes presentó una coinfección bacteriana/fúngica. *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*<sup>3</sup> fueron los principales patógenos de las coinfecciones respiratorias<sup>21</sup> Un 11% (80/712) de los pacientes se sobreinfectó diagnosticándose 134 infecciones, de las cuales el 94% fueron bacterianas y en su minoría el 6% fúngicas. Dentro de este último rubro que es en el cual nos centraremos más predominaron las ITUs (49), seguido de las IRs (39) y las bacteriemias (21); así mismo los agentes más frecuentes fueron *E. faecium* y *A. baumannii*. Solo hubo un caso de candidemia por *C. glabrata*. Todas las cepas de *A. baumannii* eran multidrogorresistentes (MDR), únicamente sensibles a colistina. Por último el 75% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro al ingreso, principalmente ceftriaxona, y aproximadamente el 80% tratamiento dirigido.<sup>5</sup>

En una revisión de Bradley y Miranda, analizaron estudios de pacientes con COVID-19 así como coinfección y sobreinfección, de diversos países, tales como España, Tailandia, Singapur, Porcelana y Estados Unidos. Incluyeron 24 estudios en los cuales resultó: coinfección en el 3,5 % de los pacientes y una sobreinfección en el 14,3 % de los pacientes con COVID-19. En general, la infección bacteriana notificada fue del 6,9 %, pero varió ligeramente según la población de pacientes, desde el 5,9 % en pacientes hospitalizados hasta el 8,1 % en pacientes en estado crítico. A pesar de obtener una baja tasa general de infecciones bacterianas, más del 70 % de los pacientes recibieron antibióticos, y la mayoría eran agentes de amplio espectro, como ejemplo las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.<sup>22</sup>

En un metaanálisis los investigadores Bradley y Leung, se dieron a la tarea de realizar una revisión sistemática rápida guiada por las recomendaciones del “Grupo Cochrane de Métodos de Revisión Rápida” para así determinar la



prevalencia de infecciones bacterianas respiratorias entre personas con infección activa confirmada por COVID-19. Se consideraron ensayos controlados aleatorios, estudios de cohortes y series de casos con más de diez pacientes, pero se excluyeron revisiones, editoriales, cartas y estudios de casos. Incluyeron 24 estudios con 3 506 pacientes con COVID-19, diseños de cohortes retrospectivos, principalmente en países de Asia por tres meses, en el que se incluían a más pacientes hospitalizados y en estado crítico, el cual dio como resultado coinfección bacteriana en el 3,5 % de los pacientes y sobreinfección secundaria en el 14,3 % de los pacientes siendo más común esta última. Los organismos más comunes informados fueron especies de *Mycoplasma* ( $n = 11$  pacientes,  $n = 3$  informados como *M. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* ( $n = 5$  pacientes) y *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 5$  pacientes).<sup>4</sup>

En Tarragona, España, en 2020, Rodríguez *et al.*, estudiaron pacientes exclusivamente críticos, sobre una cohorte de 46 pacientes, de manera prospectiva observacional, se obtuvo que diecisiete pacientes (39,5%) fueron ingresados desde el servicio de medicina interna, al momento del análisis 28 pacientes fueron dados de alta vivos (65,1%), 10 pacientes fallecieron (23,3%) y 5 (11,6%) permanecieron ingresados. De todos ellos el 11,6% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano al ingreso en la UCI por sospecha clínica de coinfección bacteriana. Cuatro pacientes recibieron ceftriaxona más macrólido y un paciente, piperacilina / tazobactam más macrólido. Por otro lado, 13 de los 43 pacientes (30,2%) desarrollaron neumonía asociada a ventilación, de los microorganismos más frecuentes fueron *S. anginosus* ( $n=3$ ), *P. aeruginosa* ( $n=3$ ), *S. aureus* sensible a la meticilina ( $n=2$ ), *E. coli* ( $n=1$ ), *S. oralis* ( $n=1$ ), *K. pneumoniae* ( $n=1$ ), *E. faecalis* ( $n=1$ ) y *Corynebacterium* sp ( $n=1$ ).<sup>23</sup>

En España, García Vidal y colaboradores realizaron un estudio observacional de cohortes de todos los pacientes consecutivos ingresados  $\geq 48$  horas en el Hospital Clínic de Barcelona por COVID-19 (28 de febrero al 22 de abril de 2020) que fueron dados de alta o fallecieron. De un total de 989 pacientes consecutivos con COVID-19, 72 (7,2%) tenían otras 88 infecciones microbiológicamente confirmadas: 74 bacterianas, 7 fúngicas y 7 virales. La coinfección adquirida en la comunidad en el momento del diagnóstico de COVID-19 fue poco frecuente (31/989, 3,1 %) y principalmente causada por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Se diagnosticaron un total de 51 sobreinfecciones bacterianas adquiridas en el hospital, en su mayoría causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, en 43 pacientes (4,7 %), lo cual resulta impactante, con un tiempo medio desde el ingreso

hospitalario hasta el diagnóstico de la sobreinfección de 10,6 (6,6) días. Se corroboró que la mortalidad global fue del 9,8% (97/989). Los pacientes con coinfecciones adquiridas en la comunidad y superinfecciones adquiridas en el hospital tuvieron peores resultados.<sup>24</sup>

Otro estudio llevado a cabo en Austria, siendo un análisis retrospectivo de todos los pacientes ingresados en la UCI del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Clínica Favoriten, Viena, de enero a junio de 2021. En dicho estudio, se incluyeron 117 pacientes en total ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 grave. Obteniendo que el 55% de los pacientes desarrolló una sobreinfección bacteriana y el 13,6 % desarrolló una sobreinfección fúngica. La tasa de neumonía asociada al ventilador fue del 65,2%. Si se detectaba sobreinfección, la duración de la estancia hospitalaria era significativamente mayor y la mortalidad aumentaba especialmente si se detectaba candidemia. Se observó un mayor riesgo de sobreinfección en pacientes con diabetes mellitus preexistente o con cardiopatía, principalmente insuficiencia cardíaca crónica.<sup>25</sup>

Siguiendo con más evidencia, un estudio transversal, realizado en Irán en el hospital AL-Zahra en Isfahan, se llevó a cabo del 11 de abril al 17 de mayo de 2021. Se incluyeron a todos los pacientes adultos intubados mayores de 18 años que padecían COVID-19 y estaban ingresados en tres unidades de cuidados intensivos. El COVID-19 fue confirmado por una prueba de PCR en tiempo real positiva y/o signos clínicos. Además, tomaron muestras de aspirado traqueal en dos etapas: 1, cuando el paciente estaba intubado en la UCI o llegaba intubado a la UCI, y 2, una semana después si el paciente aún estaba intubado y vivo. Las muestras traqueales fueron cultivadas en Agar sangre, Agar MacConkey y Agar chocolate para identificar crecimiento bacteriano. Incluyeron 40 hombres y 33 mujeres con una edad media de  $64,78 \pm 13,90$  en el estudio. Como resultado se obtuvo que el tiempo medio de hospitalización y estancia en UCI fue de  $18,77 \pm 12,94$  y  $13,51 \pm 9,83$  días, respectivamente; falleció el 84,9% de los casos. Treinta y tres pacientes tenían una sobreinfección bacteriana causada principalmente por *Klebsiella spp* y *Acinetobacter spp*; El 21,2 % de los pacientes consumidores de piperacilina/tazobactam sobrevivieron; las diferencias fueron significativas ( $p = 0,034$ ). Se observó una relación significativa entre la sobreinfección y la estancia hospitalaria hasta la intubación ( $p = 0,033$ ).<sup>26</sup>

Alexandru Noris Novacescu y colaboradores, en Rumania realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, no intervencionista, en el cual analizaron las historias clínicas de 302 pacientes consecutivos con neumonía por SARS-COV-2

ingresados en la UCI de COVID-19 del hospital universitario más grande del oeste de Rumanía entre octubre de 2020 y mayo de 2021. En el estudio fueron incluidos 236 pacientes y encontraron que 119 de ellos desarrollaron una sobreinfección después de 48 h de su ingreso al hospital. La tasa de sobreinfección en la UCI fue del 50,42%. *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* spp. Se aislaron en aspirados traqueobronquiales mientras que *Staphylococcus coagulasa* negativos y *Enterococcus* spp. se aislaron principalmente en hemocultivos. Se obtuvieron factores de riesgo independientes significativos respecto a la sobreinfección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 para las siguientes variables: número de días de catéter venoso central (HR = 1,13 [1,07-1,20],  $p < 0,001$ ) y administración previa de corticoides (HR = 2,80 [1,33-5,93],  $p = 0,007$ ). Cuatro factores de riesgo predictivos independientes se asociaron con un resultado desfavorable, siendo estos: edad (HR = 1,07 [IC 95% 1,03-1,12],  $p = 0,001$ ); Puntuación de Carmeli (HR = 6,09 [1,18-31,50],  $p = 0,031$ ); índice de masa corporal (HR = 1,11 [1,02-1,21],  $p = 0,011$ ) y presencia de catéter venoso central (HR = 6,49 [1,93-21,89],  $p = 0,003$ ).<sup>27</sup>

En una revisión bibliográfica de estudios llevados a cabo en diversos países, durante el período comprendido entre diciembre de 2019 y enero de 2022, realizada por Samya A. Omoush y Jihad A. M. Alzyoud, encontraron lo siguiente: los informes de China mostraron que la tasa de superinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2 puede llegar al 42,2 %. En España, la proporción de sobreinfección bacteriana entre 989 pacientes hospitalizados era del 4,7%; los agentes causales fueron principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *E. Coli*. Asimismo, encontraron otro informe del Reino Unido en el cual la tasa de sobreinfección bacteriana fue del 9,3 %, atribuida en gran parte a los estafilococos coagulasa negativos. Cuando estos estudios se combinaron con otros informes, las estimaciones del efecto agrupado mostraron una prevalencia de sobreinfección bacteriana que oscilaba entre el 14,3 y el 24 %.<sup>4</sup>

En Irán se llevó a cabo una cohorte retrospectiva de adultos con COVID-19 grave admitidos en dos UCI del 6 de marzo al 7 de septiembre de 2020 en un centro médico académico en Isfahan. Para detectar COVID-19, se realizó la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real de transcripción inversa y también se utilizó el patrón típico de tomografía computarizada para el diagnóstico. Durante el período de estudio, 553 pacientes fueron derivados a ambas UCI por COVID-19 con neumonía grave. Se identificó infección bacteriana secundaria en 65 (11,9%) pacientes. La mediana de edad fue de 69,4 (rango 21-95) años; 42 (63,6%) eran hombres. Cabe destacar que al 100% (n=65) de los pacientes con sobreinfección se

les prescribieron antibióticos empíricos antes del primer cultivo positivo, predominantemente meropenem (86,2%) con una mediana de duración de 12 (rango 2-32) días y levofloxacino (73,8%) con una duración media de nueve (rango 2-24) días. Los agentes causales más frecuentes de infección bacteriana secundaria fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=44) y *Acinetobacter baumannii* (n=33). La mayoría de los pacientes con infección bacteriana secundaria mostraron una gran resistencia a los medicamentos. Encontraron una alta prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos en pacientes con COVID-19 ingresados las UCI, con una alta proporción de *K. pneumoniae* seguida de *A. baumannii*. La mortalidad entre los pacientes que adquirieron sobreinfecciones fue del 83% frente a una mortalidad global del 38,1 % en el total de pacientes ingresados con COVID-19.<sup>11</sup>

En Francia se realizó un estudio retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Méditerranée Infection en Marsella. Compararon la frecuencia de sobreinfecciones en pacientes con COVID-19 con las encontradas en pacientes con influenza positiva y con controles sin infección viral. En el estudio incluyeron 42 468 pacientes que habían sido diagnosticados con COVID-19 y 266 261 sujetos que habían dado negativo en la prueba de COVID-19 entre el 26 de febrero de 2020 y el 1 de mayo de 2021. Las infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 se asociaron con mayor frecuencia a la atención médica y se adquirieron en las UCI, se asociaron con estadías más prolongadas en dichas unidades y ocurrieron en pacientes mayores y de sexo masculino en comparación con los controles y con los pacientes con influenza ( $p < 0,0001$  para todos). Los patógenos más comunes demostraron ser menos frecuentes en pacientes con COVID-19, incluidos menos casos de bacteriemia por *E. coli* ( $P < 0,0001$ ) y *Klebsiella pneumoniae* ( $p = 0,027$ ) en comparación con los controles. En muestras respiratorias, *Haemophilus influenzae* ( $p < 0,0001$ ) fue más frecuente en los controles, mientras que *Streptococcus pneumoniae* ( $P < 0,0001$ ) fue más frecuente en pacientes con influenza. Asimismo, especies asociadas a transmisión nosocomial, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis*, fueron más frecuentes entre los pacientes con COVID-19. Se integraron 4059 pacientes que habían dado positivo por el virus de la influenza entre el 1 enero de 2017 y 31 de diciembre de 2019. Finalmente, observaron una alta frecuencia de bacteriemia por *Enterococcus faecalis* entre los pacientes con COVID-19, que se adquirieron principalmente en la UCI y se asociaron con una escala de tiempo más prolongada hasta la adquisición.<sup>28</sup>

Manuela Ceccarelli y colaboradores estudiaron las coinfecciones y superinfecciones bacterianas y fúngicas en una cohorte de pacientes con COVID-19

en un hospital de tercer nivel en Italia, entre el 1 de octubre de 2020 y el 28 de febrero de 2021. Incluyeron un total de 589 adultos con COVID-19, se documentaron un total de 88 infecciones en diferentes sitios entre 74 pacientes (12,6%). En su mayoría, los pacientes varones se vieron afectados por coinfecciones (45; 60,8%). En cuanto a la etiología, 84 aislamientos fueron bacterianos (95,5%), mientras que solo 4 fueron fúngicos (4,5%). Se encontraron un total de 51 episodios de infecciones nosocomiales (sobreinfecciones) en 43 pacientes, de etiología bacteriana en 47 casos (92,2%). La infección más frecuente fue la neumonía, diagnosticada en 40 pacientes. De estas infecciones, 25 episodios ocurrieron en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos.<sup>29</sup>

Por otro lado, en Egipto, Takwa E. Meaed *et al.*, estudiaron la presencia de neumonía bacteriana y fúngica asociada a ventilador en pacientes críticos con COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia. Recolectaron muestras respiratorias de 197 pacientes críticos con COVID-19 bajo ventilación mecánica. Las superinfecciones bacterianas y fúngicas se diagnosticaron mediante cultivos microbiológicos con pruebas de susceptibilidad antimicrobiana posteriores de los aislamientos utilizando los kits disponibles. Todos los especímenes 197/197 (100%) fueron positivos para infecciones bacterianas, mientras que se detectaron elementos fúngicos en 134/197 (68%) de los especímenes. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* pan resistente a los medicamentos (41,1 %), seguida de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (27,4 %). Las especies de *Candida* representaron los hongos aislados con mayor frecuencia (75,4 %), seguidos de los mohos, incluidas las especies *Aspergillus* (16,4 %) y *Mucor* (8,2 %). Los posibles factores de riesgo para NAVM fúngica incluyeron diabetes mellitus subyacente (95% intervalo de confianza [IC] 1,09-3,31; p=0,02), enfermedad torácica (95% IC 1,01-3,32; p = 0,05), hipotiroidismo (95% IC 1,01-4,78; p=0,05), y mayor duración de la ventilación mecánica (p<0,001). Además, todos los pacientes 134/134 (100%) que desarrollaron NAVM fúngica, ya estaban en tratamiento con corticoides y tocilizumab.<sup>30</sup>

En una revisión sistemática llevada a cabo por Musuuzza JS y colaboradores, encontraron una prevalencia agrupada de coinfección del 19 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 14 %-25 %, I<sup>2</sup>= 98%) y de sobreinfección del 24% (IC 95%: 19%-30%). La prevalencia agrupada del tipo de patógeno estratificada por co- o sobreinfección fue: coinfecciones virales, 10% (IC 95%: 6%-14%); sobreinfecciones virales, 4% (IC 95%: 0%-10%); coinfecciones bacterianas, 8% (IC 95%: 5%-11%); sobreinfecciones bacterianas, 20% (IC 95%: 13%-28%); coinfecciones por hongos, 4% (IC 95%: 2%-7%); y sobreinfecciones fúngicas, 8% (IC 95%: 4%-13%). Los

pacientes con coinfección o sobreinfección tenían mayores probabilidades de morir que aquellos que solo tenían infección por SARS-CoV-2 (*Odds ratio*=3,31; IC del 95 %: 1,82–5,99).<sup>31</sup>

### **A nivel continental**

En Medellín, Colombia, Cataño Correa *et al.*, llevaron a cabo un estudio transversal sobre la sobreinfección bacteriana en adultos infectados con COVID-19 quienes estaban hospitalizados en dos clínicas de tercer nivel de atención de dicha ciudad. Incluyeron a un total de 399 pacientes adultos ingresados con diagnóstico de COVID-19 entre marzo y agosto de 2020. El diagnóstico de sobreinfección bacteriana en pacientes ingresados con COVID-19 se basó en la presencia simultánea de los siguientes tres criterios diagnósticos que debían presentarse 48 horas o más después del ingreso (representar como de nueva aparición, sin inicio o antes del ingreso), para asegurarse de que se trataba de una sobreinfección (infección emergente durante el curso de la enfermedad) estos incluyeron:

1. Criterios clínicos: esputo purulento, fiebre persistente (> 38,3 C), inestabilidad hemodinámica que requiere soporte vasopresor y deterioro de los parámetros ventilatorios.
2. Criterios paraclínicos: empeoramiento de leucocitosis o leucopenia y aumento de procalcitonina o de la proteína C reactiva.
3. Criterios radiológicos: empeoramiento del patrón radiológico de tórax, o patrón no característico de la COVID-19 (consolidación basal, nódulos, cavitación o derrame pleural).

De acuerdo a lo anterior encontraron que, del total de pacientes, el 41,9% eran adultos mayores de 59 años y el 58,9% eran hombres; las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial (41,6%), diabetes mellitus (23,8%), obesidad (15,0%) e hipotiroidismo (13%); la principal complicación fue la insuficiencia renal (20,8%). Además, el 28,8% de los pacientes requirieron UCI, y el 26,6% ventilación mecánica invasiva, con una mortalidad del 10,5%. La prevalencia de sobreinfección bacteriana en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 49,6% (n=198), identificándose 16 especies diferentes de bacterias, siendo las más frecuentes *Klebsiella (pneumoniae y oxytoca)* con un 32% y *Staphylococcus aureus* con un 24%.<sup>5</sup>

Por otra parte, al norte del continente americano, en Chicago, se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Northwestern Memorial Hospital Illinois, en el cual se determinó la prevalencia y etiología de la

sobreinfección bacteriana en el momento de la intubación inicial y la incidencia y etiología de la neumonía bacteriana posterior en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2. Se incluyeron pacientes quienes fueron ingresados en UCI por motivo de insuficiencia respiratoria inducida por neumonía por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, recibieron ventilación mecánica y fueron dados de alta del hospital o fallecieron entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2020. Definieron la sobreinfección bacteriana como la detección mediante cultivo cuantitativo o PCR multiplex de una bacteria respiratoria que se sabe que causa neumonía en una muestra de LBA. Analizaron alrededor de 386 muestras de LBA de 179 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que requerían ventilación mecánica. Se detectó sobreinfección bacteriana dentro de las 48 horas posteriores a la intubación en el 21% de los pacientes. Al menos setenta y dos pacientes (44,4%) desarrollaron un episodio de NAV (tasa de incidencia de NAV=45,2/1000 días de ventilación); 15 (20,8%) de las NAV iniciales fueron causadas por patógenos difíciles de tratar. Se concluyó que los criterios clínicos no distinguieron entre pacientes con o sin sobreinfección bacteriana y que el tratamiento basado en el BAL se asoció con una reducción significativa del uso de antibióticos en comparación con las recomendaciones de las guías.<sup>32</sup>

### **A nivel nacional**

En México, Angeles-Garay y colaboradores realizaron un estudio transversal analítico con información recolectada del 1° de junio de 2020 al 28 de febrero de 2021, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, del IMSS. Incluyeron a 252 pacientes mayores de 18 años con COVID-19 confirmado por RT-qPCR SARS-CoV-2, que presentaron sintomatología sugestiva de neumonía con diagnóstico radiológico y a quienes se les realizó cultivo para bacterias de secreción bronquial o expectoración. De los 252 participantes, encontraron lo siguiente: hubo predominio del sexo masculino con 57.1%. Al analizar por grupo de hallaron predominio de pacientes de 51 a 60 años de edad (25.8%), seguido del grupo de 61 a 70 años (23.0%), 41 a 50 años (19.4%) y de 20 a 30 años (4.8%). Al evaluar los antecedentes de comorbilidades y factores sociodemográficos se observó: antecedentes de diabetes mellitus, 50.4%; hipertensión arterial sistémica, 46.4%; obesidad, 36.1%; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 7.1%; cáncer, 4.8%, y enfermedad renal, 4.8%. **El cultivo bacteriano resultó positivo en 89 pacientes (35.3%).** Los patógenos más frecuentemente aislados fueron *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%); se

obtuvo un riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19 y neumonía con razón de momios de 5.50 (IC95%: 3.13-9.67)  $p < 0.001$ , si el cultivo de expectoración o secreción bronquial resultó positivo. El daño pulmonar mayor al 50% en la radiografía de tórax tuvo una razón de Momios ajustada (RMa) 2.25 (IC95%: 1.01-5.11)  $p = 0.04$  para mortalidad; cultivo positivo RMa 9.04 (IC95%: 3.06-26.74)  $p = 0.000$ ; resistencia antimicrobiana RMa 7.57 (IC95%: 1.34-42.79)  $p = 0.02$ ; *S. aureus* RMa 1.24 (IC95%: 0.36-4.23)  $p = 0.73$ ; *A. baumannii* RMa 3.74 (IC95%: 1.41-9.91)  $p = 0.008$ ; *K. pneumoniae* RMa 4.12 (IC95%: 1.55-10.97)  $p = 0.005$ , y *P. aeruginosa* RMa 6.89 (IC95%: 1.62-17.61)  $p = 0.01$ . Diabetes Mellitus descontrolada RMa 1.61 (IC95%: 1.1-2.9)  $p = 0.018$ .<sup>9</sup>

López Carrillo y Villafuerte Toral realizaron otro estudio sobre la supervivencia en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 con sobreinfección en una Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ISSEMyM Toluca, México. Estudiaron a 82 pacientes y encontraron lo siguiente: 59 hombres (72%) y 23 mujeres (28%), relación 2.5:1, la edad osciló entre los 25 y 65 años, con una media de 45.8 y una mediana de 46.5 años, 47.6% de la población estudiada padecía algún grado de obesidad, 37.8% diabetes mellitus tipo 2, 15.9% hipertensión arterial sistémica, 8.5% tenían antecedente de tabaquismo y 3.7% una enfermedad pulmonar previa. Con respecto a la gravedad con la que ingresaron a cuidados intensivos, la media en la puntuación de la escala SOFA fue de 5.8, con una mediana de 6 y una desviación estándar de 1.639, con un mínimo de 3 y un máximo de 11. Con respecto a los días de ventilación mecánica, la media se ubicó en 13.3 días, con una mediana de 11 días, con un mínimo de tres y un máximo de 35 días; con respecto a la estancia en terapia intensiva, la media fue de 15.4 días con una mediana de 12 días, con un mínimo de cinco y un máximo de 45 días, con una estancia hospitalaria final que osciló entre seis y 61 días (media de 24.7 y mediana de 22.5 días). Además, del total de pacientes estudiados, 61 (74.3%) no tuvieron desarrollo de microorganismos en los cultivos de secreción bronquial, mientras que 21 (25.6%) sí desarrollaron crecimiento bacteriano o fúngico, 21 (25.6%) presentaron crecimiento bacteriano o fúngico en cultivos de secreción bronquial, ocho (9.7%) presentaron crecimiento bacteriano en hemocultivos periféricos, cinco (6%) tuvieron desarrollo bacteriano en hemocultivos centrales, y 16 (19.5%) presentaron crecimiento bacteriano o fúngico en urocultivos. La supervivencia en estos pacientes fue menor, sin ser significativa, con respecto a quienes no tuvieron sobreinfección ( $p = 0.352, 0.280, 0.119, 0.302$  respectivamente).<sup>33</sup>



## JUSTIFICACIÓN

Comprender la proporción de pacientes con COVID-19 con sobreinfección bacteriana respiratoria aguda y los patógenos culpables es crucial para tratar a los pacientes con COVID-19 y para ayudar a garantizar el uso responsable de antibióticos y minimizar las consecuencias negativas del uso excesivo de los mismos.<sup>4</sup>

El SARS-CoV-2 ha sido responsable de un gran número de hospitalizaciones y muertes en todo el mundo. Aunado a lo anterior, es sabido que las infecciones virales respiratorias predisponen a los pacientes a sobreinfecciones bacterianas secundarias, que frecuentemente se asocian con un curso clínico más severo.<sup>34</sup>

También se ha demostrado que la enfermedad grave por COVID-19 está impulsada por respuestas inflamatorias agresivas<sup>7</sup> como resultado de una interacción compleja de la carga viral, la respuesta inmunitaria y las comorbilidades del paciente. Además, la infección, y el daño asociado, determinan la alteración de la comunidad de microorganismos (microbioma) que residen en las vías áreas dejando lugar a la proliferación de patógenos bacterianos y fúngicos oportunistas.<sup>35</sup> Entre las muchas complicaciones que pueden desarrollarse en pacientes críticos con COVID-19, las neumonías secundarias pueden diagnosticarse etiológicamente y tratarse de manera oportuna.<sup>36</sup>

El conocimiento de los factores antes mencionados es de suma importancia puesto que permitirá realizar en los pacientes hospitalizados por COVID-19 la prevención de las sobreinfecciones bacterianas o bien, en caso de que estas se instauren, el conocimiento de los patógenos más frecuentes locales apoyará fuertemente a lograr un diagnóstico más certero y, consecuentemente, poder proporcionar un tratamiento eficaz, basado en la evidencia de los patógenos nosocomiales locales más comunes. De esa forma, en última instancia, se logrará reducir la morbilidad y la mortalidad debida a las complicaciones causadas por las sobreinfecciones bacterianas y se reducirán costos en el uso de antibióticos innecesarios.

Asimismo, es trascendental identificar los factores demográficos y clínicos que caracterizan a nuestra población, pues será la base para, posteriormente, identificar asociación entre estas características y la presencia de los patógenos bacterianos, de tal manera que se proporcione un tratamiento eficaz y oportuno a aquellos con la presencia de los factores con mayor asociación.

Por lo anterior, es imperativo que nuestro hospital cuente con investigación en este tema de gran impacto para la salud pública. Los resultados que arroje este protocolo, serán sumamente convenientes al IMSS, pues proporcionarán las bases a los tomadores de decisiones para encaminar sus estrategias hacia la detección y manejo oportuno de las sobreinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados por COVID-19, con lo cual se reducirán los gastos tanto en su detección tardía, como en los insumos antibióticos y en el material médico que amerita una hospitalización de un paciente en condición de salud grave por COVID-19.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conocen varios factores de riesgo que se asocian a mayores complicaciones para la historia natural de la enfermedad de COVID-19, tales como: obesidad, dislipidemias, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, situaciones autoinmunes, entre otros. Asimismo, se sabe que las sobreinfecciones bacterianas, en particular las neumonías, pueden complicar el curso de la enfermedad de quienes padecen COVID-19. Sin embargo, en nuestro país los datos sobre la frecuencia de las sobreinfecciones y su microbiología, tratamiento y resultados son aún incompletos pues no hay datos suficientes en los que se evidencie la prevalencia de bacterias patógenas que se sobre-agreguen a la infección por SARS-CoV-2. De hecho, la prevalencia, la incidencia y las características de la infección bacteriana en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 no se conocen completamente y se han planteado como una brecha de conocimiento importante.<sup>22, 37</sup>

Al inicio de la pandemia hubo un abuso de antibióticos ya que se prescribían en pacientes con COVID-19 sospechada o documentada, sin embargo, actualmente el uso de estos se reconoce como ineficaz si no hay justificación de infección bacteriana. No obstante, cabe destacar que, si la población presenta un riesgo de coinfección o sobreinfección alto, los agentes antimicrobianos empíricos pueden desempeñar un papel esencial. Como antecedente tenemos el estudio llevado a cabo en nuestro país por Angeles-Garay *et al.*, en el Centro Médico “La Raza”, del IMSS, en el que se estudiaron a 252 pacientes con COVID-19, de los cuales el 35.3% tuvo un cultivo bacteriano de expectoración o secreción bronquial positivo y los patógenos más frecuentemente aislados fueron *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%); además, se obtuvo un riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19 y neumonía con razón de momios de 5.50 (IC95%: 3.13-9.67)  $p < 0.001$ , si el cultivo de expectoración o secreción bronquial fue positivo<sup>9</sup>. Lo anterior refleja el alto impacto en la mortalidad de los pacientes con COVID -19 y una infección bacteriana agregada. Sin embargo, en el estudio citado, no se hace una diferenciación entre la infección y la sobreinfección bacteriana en los pacientes hospitalizados por COVID-19, lo cual plantea una laguna en el conocimiento.

En este sentido, es destacable mencionar a las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), las cuales se definen de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), como aquellas infecciones que afectan a un paciente durante el proceso de asistencia en un hospital o Centro Sanitario, que no estaba presente, ni en período de incubación al momento de su ingreso y que pueden

inclusive llegar a manifestarse después del alta del paciente. Las IAAS se consideran uno de los mayores problemas a nivel mundial, para la seguridad del paciente, afectando directamente la calidad en la prestación de servicios en las Unidades para la Atención Médica.<sup>38</sup> Pese a lo anterior, se desconoce a nivel nacional y, más aún a nivel local, en nuestro Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, una cifra confiable de la proporción de sobreinfecciones bacterianas, es decir, de IAAS causadas por bacterias en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por ende, se desconoce también cuáles son los microorganismos de mayor frecuencia en dichos pacientes. Esta laguna del conocimiento impacta directamente en el abordaje adecuado del paciente, pues la administración de antibióticos profilácticos en el manejo de pacientes con COVID-19 se lleva a cabo desde un sesgo por falta de conocimiento de la frecuencia de estas coinfecciones y de los agentes causales más comunes. Lo anterior refleja un problema a todas luces pues, pese a que se ha declarado fin a la emergencia sanitaria, es sabido que la enfermedad causada por SARS-CoV-2 llegó para quedarse y seguirá presente,<sup>39</sup> generando hospitalizaciones y con ellas, coinfecciones bacterianas.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar los principales agentes patógenos bacterianos en la sobreinfección de pacientes con COVID-19 confirmado.
2. Determinar las características demográficas y clínicas, en aquellos pacientes que desarrollaron sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2.

## HIPÓTESIS

**Nula:** la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021 es igual a 35.3% (prevalencia encontrada por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el “CMN La Raza”.<sup>9)</sup>

**Alternativa:** la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021 es diferente a 35.3% (prevalencia encontrada por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el “CMN La Raza”.<sup>9)</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Tipo de estudio: transversal, descriptivo.

Participación del investigador: observacional.

Tiempo en que suceden los eventos: retrospectivo.

### Universo de estudio:

**Participantes:** Pacientes hospitalizados por COVID 19 en el HGR1, Mac Gregor, que cumplan con los criterios de inclusión.

**Lugar donde se desarrollará la investigación:** Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México.

**Tiempo:** del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021 (se recolectará la información de expedientes de pacientes).

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### De inclusión:

- Pacientes hospitalizados en el HGR1 Mac Gregor con diagnóstico confirmado por PCR o prueba rápida de COVID 19.
- Pacientes mayores de 40 años y menores de 75 años de edad.
- Que cuenten con cultivos bacterianos realizados posterior a las 48 horas a su ingreso.
- Pacientes que cuenten en su expediente clínico con: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, dímero D, ferritina y procalcitonina a su ingreso y 48 horas posteriores.
- Pacientes con expediente clínico completo.

#### De exclusión

- Pacientes con resultado de cultivos microbiológicos considerados como contaminantes.
- Pacientes con enfermedad renal crónica KDIGO G5.
- Pacientes con enfermedades oncológicas en fase terminal.
- Pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal.

- Pacientes quienes identificaron o fueron diagnosticados con neumonía bacteriana 3 días previos a su diagnóstico por COVID-19.
- Enfermos que ingresan a unidad de cuidados intensivos durante su estancia o desde su ingreso.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con estancia menor de 48 horas.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó la muestra, utilizando la fórmula para una proporción, partiendo de que la frecuencia estimada con que se presenta el evento es de 35.3% (con base en la prevalencia encontrada por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el “CMN La Raza”<sup>9</sup>) con margen de error de: 0.05, con nivel de potencia de la prueba de 95%. Se calculó como sigue:

Para población finita:

$$n = \frac{N pq}{(N - 1)D + pq} \qquad D = \frac{B^2}{4}$$

En donde:

**n** = tamaño de la muestra que deseamos calcular.

**N** es el total de la población = 479 pacientes hospitalizados por COVID 19 en el HGR1, MacGregor, del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021 (dato obtenido de la plataforma SINOLAVE del IMSS).<sup>40</sup>

**p** es la proporción del fenómeno = 35.3% = 0.353 (valor encontrado por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el “CMN La Raza”<sup>9</sup>).

**q** = 1-p = 0.647

**B** es la magnitud del límite de error = 0.05.

Sustituyendo:

$$D = \frac{0.05^2}{4} = 0.000625 \qquad n = \frac{479 * 0.353 * 0.647}{(479 - 1)0.000625 + 0.353 * 0.647}$$

**n** = 207.53.

Redondeando, la muestra sería de 208 participantes.

Para seleccionar a estos pacientes, se realizará muestreo aleatorio sistemático.



TABLA DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>Sobreinfección bacteriana en los pacientes Con covid-19</b>	Esta variable se define mediante la presencia simultánea de 3 variables (cuadro clínico, criterios de laboratorio y criterios microbiológicos) que deberán presentarse 48 horas o más después del ingreso (representar nueva aparición, sin inicio o antes del ingreso), para asegurarse de que se trata de una sobreinfección.	Esta variable se construirá con la presencia simultánea de las tres variables previas: 1. Cuadro clínico sustentado en el expediente de una infección bacteriana que se presenta 48 horas o más después del ingreso al hospital. 2. Criterios de laboratorio: empeoramiento de leucocitosis o leucopenia y aumento de procalcitonina o de la proteína C reactiva. 3. Criterios microbiológicos: presencia de un cultivo bacteriano positivo de un agente patógeno para el organismo de los siguientes fluidos corporales: sangre, orina, expectoración o líquido de aspirado bronquial o lavado bronquio-alveolar.	Cualitativa (dicotómica)	1. Sí. 2. No.
<b>Cuadro clínico compatible con sobreinfección bacteriana.</b>	Presencia de signos y síntomas que conforman una infección bacteriana en determinado sitio	Cuadro clínico de una infección bacteriana registrada en el expediente electrónico del paciente.	Cualitativa (nominal).	1. Sí: de infección de vías urinarias. 2. Sí de bacteriemia. 3. Sí, de neumonía asociada a

	anatómico del cuerpo que debieron presentarse 48 horas o más después del ingreso.			ventilación mecánica. 4. No.
<b>Criterios de laboratorio que sustenten sobreinfección bacteriana</b>	Valores de los siguientes estudios de laboratorio que ayudan a diagnosticar una infección bacteriana: leucocitosis o leucopenia, aumento de procalcitonina, aumento de la proteína C reactiva, que debió tomarse 48 horas o más después del ingreso.	Evaluación de los siguientes estudios de laboratorio tomados 48 horas o más después del ingreso del paciente al hospital: leucocitos, o procalcitonina, o proteína C reactiva en la plataforma del IMSS de estudios de laboratorio.	Cualitativa (nominal).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presencia de leucocitosis.</li> <li>2. Presencia de leucopenia.</li> <li>3. Aumento de procalcitonina.</li> <li>4. Aumento de proteína C reactiva.</li> </ol>
<b>Cultivos bacterianos</b>	Presencia de uno o más de los siguientes cultivos: de expectoración o de líquido de lavado broncoalveolar, urocultivo o hemocultivo que debieron tomarse 48 horas o más después del ingreso.	En el expediente se buscará el resultado de cultivos realizados al paciente tras 48 horas posteriores a su ingreso hospitalario.	Cualitativa (Nominal).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultivo de expectoración o de lavado broncoalveolar positivo (especificar bacteria [s] aislada[s]).</li> <li>2. Cultivo de expectoración o de lavado broncoalveolar negativo.</li> <li>3. Urocultivo positivo (especificar</li> </ol>

				bacteria [s] aislada[s]). 4. Urocultivo negativo 5. Hemocultivo positivo (especificar bacteria [s] aislada[s]). 6. Hemocultivo negativo.
--	--	--	--	--

### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>Edad</b>	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento del paciente hasta el momento de ingresar al hospital.	En el expediente se buscará la edad registrada del paciente al momento de su ingreso al hospital.	Cuantitativa (continua).	Número de años.
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Sexo registrado en el expediente clínico.	Cualitativa (dicotómica).	1. Masculino. 2. Femenino.
<b>Hospitalizaciones previas</b>	Antecedente del paciente de internamiento en un hospital en los últimos 30 días.	De acuerdo a lo referido en el expediente electrónico.	Cualitativa (nominal).	1. No. 2. Sí, hace más de 30 días. 3. Sí, hace menos de 30 días.
<b>Comorbilidades</b>	Estado producido en un ser vivo por la alteración de la función de uno de sus órganos o de todo el organismo, aunada a otras enfermedades.	Enfermedades crónicas degenerativas registradas en el expediente clínico.	Cualitativa (nominal).	1. Diabetes tipo 2. 2. Hipertensión Arterial sistémica. 3. Obesidad. 4. Enfermedad renal crónica. 5. EPOC. 6. Leucemia/Linfo

				<p>ma.</p> <p>7. Hepatopatías.</p> <p>8. Cardiopatía.</p> <p>9. Dislipidemias.</p> <p>5. Hipo/hipertiroidismo.</p>
<b>Consumo de esteroides</b>	Consumo de medicamentos que se usa para reducir la inflamación y la respuesta inmunitaria del cuerpo.	Inicio de dexametasona referido en el expediente clínico.	Cualitativa (dicotómica).	<p>1. Sí.</p> <p>2. No.</p>
<b>Consumo de biológicos</b>	<p>Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de interleucina 6 (IL-6)</p> <p>Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana.</p>	Inicio de rituximab o tocilizumab referido en el expediente clínico.	Cualitativa (dicotómica).	<p>1. Si.</p> <p>2. No.</p>
<b>Antibiótico administrado en esta hospitalización.</b>	Medicamentos que combaten infecciones causadas por bacterias en los seres humanos y los animales ya sea matando las bacterias o dificultando su crecimiento y multiplicación.	Inicio de antibiótico referido en el expediente clínico.	Cualitativa (nominal).	<p>1. Penicilina.</p> <p>2. Aminoglucósido.</p> <p>3. Cefalosporinas.</p> <p>4. Quinolonas.</p> <p>5. Tetraciclinas.</p> <p>6. Carbapenémicos.</p> <p>7. Glicopéptidos.</p> <p>8. Monobactams.</p> <p>9. Otros.</p>
<b>Colocación de dispositivos invasivos en esta</b>	Presencia de tubo endotraqueal, catéter	Pacientes quienes requirieron	Cualitativa (nominal).	1. Intubación endotraqueal.

<b>hospitalización</b>	venoso central, sonda urinaria.	intubación endotraqueal, catéter venoso central, sonda urinaria. de acuerdo al expediente.		2. Catéter venoso central. 3. Sonda urinaria. 4. Ninguno.
<b>Días de estancia intrahospitalaria</b>	Número de días que permanece un paciente hospitalizado, desde su fecha de ingreso hasta su fecha de egreso.	Días que estuvieron los pacientes hospitalizados de acuerdo al expediente clínico.	Cuantitativa (discreta).	Número de días.
<b>Motivo de egreso</b>	Razón por la cual el paciente fue egresado del hospital	Motivo de egreso plasmado en el expediente clínico.	Cualitativa (nominal).	1. Alta a su domicilio por mejoría. 2. Traslado a otra unidad por referencia. 3. Defunción. 4. Alta voluntaria.

## DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

1. Solicitud de permiso: se solicitará permiso a las autoridades hospitalarias correspondientes para el uso de expedientes clínicos de mayo de 2020 a abril de 2021.
2. Recolección de la muestra y registro de los datos: mediante muestreo aleatorio sistemático se seleccionará a los participantes de los censos administrativos resguardados en la jefatura del servicio de medicina interna y de epidemiología de los casos confirmados de COVID -19 en dicho período. Se elegirán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se recabará la información de cada variable a través de un instrumento de recolección de datos para cada paciente (adjunto en anexos). La información se obtendrá de las plataformas electrónicas del IMSS: "PHEDS" y plataforma de laboratorio.

3. Registro de los datos: la información recabada en los instrumentos de recolección se registrará en una base de datos en Excel.
4. Realizar el análisis estadístico de la información.
5. Redacción de discusión y conclusiones.
6. Divulgación de los resultados mediante la publicación de tesis y de un artículo científico.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: de acuerdo con la distribución de datos:

- En caso de distribución simétrica se utilizarán media y desviación estándar.
- En caso de curva no simétrica se utilizarán medianas y rangos (mínimo y máximo).

### **MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SEGOS**

#### **CONTROL DE SEGOS DE INFORMACIÓN:**

- Se limitarán las características de los pacientes incluidos en dicho estudio.
- Se corroborará la recopilación de datos por una segunda persona.

#### **CONTROL DE SEGOS DE SELECCIÓN:**

- Se calculó el tamaño de la muestra para un estudio descriptivo con un grupo control, abierto e intervalo de confianza de 95%.
- Se elegirán los pacientes con base en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

#### **CONTROL DE SEGOS DE ANÁLISIS:**

- No deberán manipularse los resultados del protocolo a fin de corroborar o no la hipótesis.
- Serán verificados los datos recolectados para tener un margen de error mínimo.

#### **CONTROL DE SESGO POR CONFUSIÓN:**

- Se realizará una estratificación de los pacientes ingresados con cultivos al inicio y a las 48 horas de su ingreso, así como análisis de antibioterapia entendiendo que durante la pandemia no había directrices de acuerdo al uso justificado o no de los mismos.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este protocolo considera los aspectos éticos de la declaración de Helsinki en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, apegándose a lo señalado en los principios generales, los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

De la misma manera, se consideran los Principios Básicos Éticos señalados en el informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Todos los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF- 22-11-2021), en su título quinto, Investigación para la Salud, Capítulo único, artículos 96, 100 y 101.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014), en su Título Segundo, “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo I “Disposiciones Comunes”, Artículo 17, esta investigación se clasifica en la **categoría I, . Investigación sin riesgo, ya que es un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio. Únicamente se realizará revisión de expedientes clínicos y plataformas de estudios de laboratorio en las que no se identifica al paciente, ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta.**

Respecto a la confidencialidad de los participantes, en todo momento se conservará la privacidad de los datos de identificación del paciente. Para el proyecto de investigación no se utilizarán nombres ni apellidos de los participantes; los datos de cada participante se registrarán por medio de folios consecutivos para evitar el uso de nombres. En ningún momento se registrará la identidad de los pacientes en las publicaciones o presentaciones que deriven del estudio.

Una vez reunida la información en los instrumentos de recolección de datos, se resguardará en la Coordinación de Educación e Investigación del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

## **DECLARACIÓN DE NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS**

Yo, Verónica Flores Urióstegui, investigadora del protocolo: “Prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19 del Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021”, declaro que no me encuentro en una situación de conflicto de intereses de índole económica, política, familiar, sentimental o de otra naturaleza que puedan afectar la ejecución del presente protocolo de investigación.



## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

- Recursos Humanos:
  - Investigador.
- Recursos Materiales:
  - Computadora, expediente clínico, sistema electrónico de laboratorios y gabinete, Microsoft Word y Microsoft Excel.
- Recursos Físicos:
  - Instalaciones y servicios del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
- Recursos Financieros:
  - Sin necesidad de requerimiento financiero extra.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Acerca de las limitaciones que se originaron en la realización de este estudio, aunque se hizo una revisión exhaustiva de expedientes, no fue posible controlar la veracidad o disponibilidad de la información, lo que pudo influir en variables como antecedentes y clasificación de infecciones, lo cual se encuentra propenso a múltiples sesgos y limitaciones, afectando así los resultados. Además, durante el análisis estadístico se observaron valores de p no significativos.

## RESULTADOS.

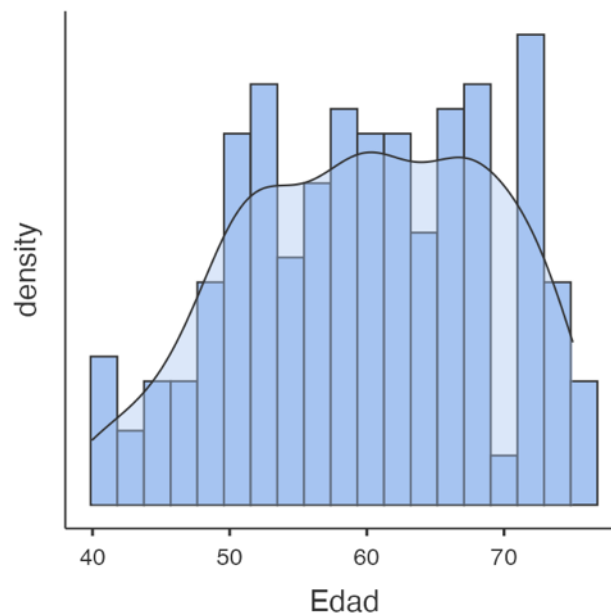
Se analizaron un total de 208 expedientes clínicos de pacientes que ingresaron por COVID-19 al Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021, con las siguientes características:

**Tabla 1. Características de los sujetos: edad**

	N	Media	Mediana	Moda	DE	Varianza	RIC	Mínimo	Máximo	Shapiro-Wilk	
										W	p
Edad	208	59.9	60.0	68.0	9.10	82.8	14.5	40	75	0.970	<.001

Se realizó prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de la población de acuerdo a la edad, encontrando una distribución no paramétrica (Gráfico 1), prosiguiendo al cálculo de medidas de tendencia central, obteniendo una mediana de edad de 60, con un rango intercuartilar (RIC) de 14.5. (Tabla 1).

**Gráfico 1. Distribución de la población de acuerdo a la edad**



De las características generales estudiantales, 94 (45.19%) fueron mujeres y 114 (54.81%) fueron hombres; un 53% tuvo una estancia hospitalaria entre 5 y 10 días representado con 110 pacientes. Presentaron una mortalidad durante su hospitalización del 37.5% (78/208). Del total de los pacientes 75 (36.1%) presentaron sobreinfección bacteriana o fúngica y solo el 18 (8.7%) se evidenció con

coinfeción. La enfermedad por Sars-CoV 2 se confirmó mediante PCR en 184 pacientes y mediante detección de anticuerpos IgG e IgM en 24 pacientes.

De los 208 pacientes, 115 (55.3%) tenían el diagnóstico principal de neumonía por SARS-CoV-2 es decir que no desarrollaron sobreinfección ni coinfección; la comorbilidad más frecuente en la población fue diabetes con un 48.6%, seguida de obesidad en un 41.3% e hipertensión arterial en un 40.9%.

Con respecto a los dispositivos invasivos el 21.6% (n= 45) requirieron durante su hospitalización intubación orotraqueal, el 25.5% (n= 53) requirió catéter venoso central y el 19.7% (n=40) necesitó colocación de sonda urinaria.

Del total de los pacientes, 6 (2.88%) se les dió manejo con biológicos, de los cuales, 5 (2.4%) pacientes fueron tratados con rituximab y 1 (0.5%) paciente con tocilizumab. En la tabla 2 se muestran las características de los pacientes estudiados.

<b>Tabla 2. Características demográficas, clínicas y microbiológicas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Total de pacientes (n= 208)</b>	<b>Sobreinfección (n=75)</b>	<b>Coinfección (n=18)</b>
<b>Hemocultivo</b>			
Positivo	30 (14.4)	27 (36)	3 (16.7)
Negativo	178 (85.6)	48 (64)	15 (83.3)
<b>Hemocultivo microorganismo</b>			
Ninguno	178 (85.6)	48 (64)	15 (83.3)
A. baumannii	4 (1.9)	3 (4)	1 (5.6)
S. aureus	17 (8.2)	16 (21.3)	1 (5.6)
S. epidermidis	1 (0.5)	1 (1.3)	0
S. haemolyticus	3 (1.4)	3 (4)	0
S. hominis	2 (1)	2 (2.7)	0
S. pyogenes	3 (1.4)	2 (2.7)	1 (5.6)

<b>Tabla 2. Continuación de Características demográficas, clínicas y microbiológicas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Total de pacientes (n= 208)</b>	<b>Sobreinfección (n=75)</b>	<b>Coinfección (n=18)</b>
<b>Diagnóstico de Covid</b>			
PCR	184 (88.5)	66 (88)	16 (88.9)
Ag COVID	24 (11.5)	9 (12)	2 (11.1)
<b>Hospitalizaciones previas</b>			
Sí	18 (8.7)	7 (9.3)	4 (22.2)
No	190 (91.3)	68 (90.7)	14 (77.8)
<b>Diabetes</b>			
Sí	101 (48.6)	41 (54.7)	9 (50)
No	107 (51.4)	34 (45.3)	9 (50)
<b>Hipertensión</b>			
Sí	85 (40.9)	30 (40)	7 (38.9)
No	123 (59.1)	45 (60)	11 (61.1)
<b>Obesidad</b>			
Sí	86 (41.3)	39 (52)	8 (44.4)
No	122 (58.7)	36 (48)	10 (55.6)
<b>ERC no KDIGO V ni en TSFR</b>			
Sí	31 (14.9)	13 (17.3)	5 (27.8)
No	177 (85.1)	62 (82.7)	13 (72.2)
<b>EPOC</b>			
Sí	24 (11.5)	11 (14.7)	4 (22.2)
No	184 (88.5)	64 (85.3)	14 (77.8)
<b>Cardiopatía isquémica</b>			
Sí	29 (13.9)	15 (20)	2 (11.1)
No	179 (86.1)	60 (80)	16 (88.9)
<b>Hepatopatías</b>			
Sí	9 (4.3)	2 (2.7)	2 (11.1)
No	199 (95.7)	73 (97.3)	16 (88.9)

<b>Tabla 2. Continuación de Características demográficas, clínicas y microbiológicas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Total de pacientes (n= 208)</b>	<b>Sobreinfección (n=75)</b>	<b>Coinfección (n=18)</b>
<b>Dislipidemias</b>			
Sí	24 (11.5)	12 (16)	0
No	184 (88.5)	63 (84)	18 (100)
<b>Hipotiroidismo</b>			
Sí	13 (6.3)	3 (4)	0
No	195 (93.8)	72 (96)	18 (100)
<b>Hipertiroidismo</b>			
Sí	2 (1)	0	0
No	206 (99)	75 (100)	18 (100)
<b>Linfoma / Leucemia</b>			
Sí	4 (1.9)	0	0
No	204 (98.1)	75 (100)	18 (100)
<b>EVC</b>			
Sí	6 (2.9)	2 (2.7)	0
No	202 (97.1)	73 (97.3)	18 (100)
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>			
Sí	5 (2.4)	5 (6.7)	0
No	203 (97.6)	70 (93.3)	18 (100)
<b>Meropenem</b>			
Sí	36 (17.3)	30 (40)	2 (11.1)
No	172 (82.7)	45 (60)	16 (88.9)
<b>Vancomicina</b>			
Sí	33 (15.9)	29 (38.7)	2 (11.1)
No	175 (84.1)	46 (61.3)	16 (88.9)
<b>Levofloxacino</b>			
Sí	19 (9.1)	9 (12)	1 (5.6)
No	189 (90.9)	66 (88)	17 (94.4)
<b>Metronidazol</b>			
Sí	2 (1)	0	0
No	206 (99)	75 (100)	18 (100)

<b>Tabla 2. Continuación de Características demográficas, clínicas y microbiológicas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Total de pacientes (n= 208)</b>	<b>Sobreinfección (n=75)</b>	<b>Coinfección (n=18)</b>
<b>Ciprofloxacino</b>			
Sí	3 (1.4)	3 (4)	0
No	205 (98.6)	72 (96)	18 (100)
<b>Ceftazidima</b>			
Sí	1 (0.5)	0	1 (5.6)
No	207 (99.5)	75 (100)	17 (94.4)
<b>Fluconazol</b>			
Sí	3 (1.4)	3 (4)	0
No	205 (98.6)	72 (96)	18 (100)
<b>Linezolid</b>			
Sí	3 (1.4)	2 (2.7)	0
No	205 (98.6)	73 (97.3)	18 (100)
<b>Cefepime</b>			
Sí	1 (0.5)	1 (1.3)	0
No	207 (99.5)	74 (98.7)	18 (100)
<b>Imipinem</b>			
Sí	2 (1)	1 (1.3)	1 (5.6)
No	206 (99)	74 (98.7)	17 (94.4)
<b>Amikacina</b>			
Sí	2 (1)	2 (2.7)	0
No	206 (99)	73 (97.3)	18 (100)
<b>Voriconazol</b>			
Sí	1 (0.5)	1 (1.3)	0
No	207 (99.5)	74 (98.7)	18 (100)
<b>Tigeciclina</b>			
Sí	5 (2.4)	5 (6.7)	0
No	203 (21.4)	70 (93.3)	18 (100)
<b>Claritromicina</b>			
Sí	2 (1)	0	1 (5.6)
No	206 (99)	75 (100)	17 (94.4)

<b>Tabla 2. Continuación de Características demográficas, clínicas y microbiológicas</b>			
<b>Variable</b>	<b>Total de pacientes (n= 208)</b>	<b>Sobreinfección (n=75)</b>	<b>Coinfección (n=18)</b>
<b>IOT</b>			
Sí	45 (21.6)	36 (48)	4 (22.2)
No	163 (78.4)	39 (52)	14 (77.8)
<b>CVC</b>			
Sí	53 (25.5)	44 (58.7)	4 (22.2)
No	155 (74.5)	31 (41.3)	14 (77.8)
<b>SF</b>			
Sí	40 (19.7)	34 (45.3)	2 (11.1)
No	163 (80.3)	38 (50.7)	15 (83.3)
<b>Días de EIH</b>			
02 a 04	32 (15)	4 (5.3)	7 (38.9)
05 a 10	110 (53)	29 (38.7)	5 (27.8)
>10	66 (32)	42 (56)	6 (33.3)
<b>Egreso</b>			
Alta Voluntaria	4 (1.9)	1 (1.3)	1 (5.6)
Defunción	78 (37.5)	55 (73.3)	6 (33.3)
Traslado a otra unidad	7 (3.4)	2 (2.7)	0
Alta por mejoría	119 (57.2)	17 (22.7)	11 (61.1)
<b>Muerte a las 48 horas</b>			
Sí	1 (0.5)	0	0
No	207 (99.5)	75 (100)	18 (100)
<b>Severidad de Covid</b>			
Leve	4 (1.9)	0	0
Moderado	67 (32.3)	4 (5.3)	6 (33.3)
Grave	62 (29.8)	16 (21.3)	7 (38.9)
Crítico	75 (36.1)	55 (73.3)	5 (27.8)

Acerca de las características por laboratorio, se encontró que el 23.6% (n=49) presentaron leucocitosis de 15 a 20, el 79.3% (n= 165) presentó leucopenia <0.5, un 61.1% con aumento de procalcitonina (n=127) y un 80% (n=167) presentó un valor de PCR >0.5. Los valores se ven reflejados en la tabla 3.

**Tabla 3. Características de laboratorio**

Variables	Total de pacientes	%	Sobreinfección	%	Coinfección	%
<b>Sexo</b>						
Mujer	94	45.19%	33	15.90%	9	4.30%
Hombre	114	54.81%	42	20.20%	9	4.30%
<b>Diagnóstico Covid</b>						
PCR	184	88.46%	66	31.70%	16	7.70%
AG COVID	24	11.54%	9	4.30%	2	1%
<b>Leucocitosis</b>						
10-15	91	43.75%	19	9.10%	8	3.80%
15-20	49	23.56%	32	15.40%	6	2.90%
>20	33	15.87%	23	11.10%	4	1.90%
No	35	16.83%	1	0.50%	0	0.00%
<b>Linfopenia</b>						
<0.15	165	79.33%	57	27.40%	15	7.20%
>0.15	43	20.67%	18	8.70%	3	1.40%
<b>Aumento de procalcitonina</b>						
Sí	127	61.06%	69	33.20%	17	8.20%
No	81	38.94%	6	2.90%	1	0.50%
<b>Valor de PCR</b>						
>0.5	167	80.29%	67	0.322	16	0.077
<0.5	41	19.71%	8	0.038	2	0.01

Se observó que el 91.3% (n=190) no tenía el antecedente de hospitalizaciones previas; en cuanto a la severidad de la infección de COVID-19 el 36.1% (n=75) de los pacientes presentó COVID crítico, seguido del 32.3% (n=67) con COVID moderado. El principal motivo de egreso fue por mejoría en el 57.2% (n=119), seguido de defunción con un 37.5% (n=78).

### Coinfección

El 8.7% (18/208) de los pacientes presentaron una coinfección bacteriana. Predominaron las infecciones respiratorias, documentándose en 14 pacientes (77.8%) seguidos de las infecciones de tracto urinario en 5 pacientes (27.8%), en su minoría infecciones asociadas a catéter en 3 pacientes representando un 16.7%. Los principales agentes etiológicos fueron *S. pneumoniae* (7/18) y *M. pneumoniae* (4/18) en IR y *E. coli* (4/18) de las ITU, así como *A. baumannii*, *S. aureus* y *S. pyogenes*, microorganismos más frecuentes encontrados en hemocultivos, se identificaron que las comorbilidades asociadas más comunes a las coinfecciones fueron: diabetes y obesidad seguido de EPOC; en cuanto al género no hubo diferencia alguna ya que ambos sexos representaron el 50%, los antibióticos de mayor empleo fueron carbapenémicos y glucopéptidos, así como el uso empírico de cefalosporina de tercera generación y azitromicina.



## Sobreinfección

Un 36.1% (75/208) de los pacientes presentaron sobreinfección bacteriana y/o fúngica, diagnosticándose la misma mediante cultivo de expectoración en 49 pacientes (65.3%), urocultivo en 8 pacientes (10.7%) e infección asociada a catéter en 27 pacientes (36%), predominando las infecciones respiratorias, de las cuales los patógenos más frecuentes resultaron *S. aureus* en el 18.7% (14/75), *P. aeruginosa* en el 17.3% (13/75), *A. baumannii* en un 13.3% (10/75), siendo las menos comunes las sobreinfecciones fúngicas con *C. albicans* en un 0.5% y *Aspergillus* en un 0.5%, seguido de infección asociada a catéter con *S. aureus* en 16 pacientes (21.3%), *A. baumannii* en 3 pacientes con un 4%, al igual que *S. haemolyticus*, siendo el menos frecuente *S. epidermidis* en un paciente (1.3%); los microorganismos más comunes en ITUs fueron *K. pneumoniae* en un 4%, *E. coli* en un 4%, y *E. faecium* y *C. albicans* en uno 1.3% cada uno.

De los pacientes con sobreinfección el 88% se diagnosticó mediante PCR y un 12% con antígeno covid; el 9.7% de ellos tuvieron antecedente de hospitalizaciones previas. En cuanto a las comorbilidades fue más frecuente diabetes en 41 pacientes (54.7%); seguido de obesidad en un 52% (39/75), hipertensión arterial en un 40% (30/75), cardiopatía isquémica en un 20% (15/75), enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo de la función renal en un 17.3% (13/75), dislipidemia en un 16% (12/75), enfermedad pulmonar obstructiva en un 14.7% (11/75), hipotiroidismo en un 4% (3/75), hepatopatías en un 2.7% (2/75) así como EVC, y sin resultados evidentes para enfermedades hematológicas como leucemia y linfoma ni hipertiroidismo. El procedimiento invasivo más frecuente fue la colocación de catéter venoso central en 44 pacientes (58.7%), seguido de intubación orotraqueal en 36 pacientes (48%) y colocación de sonda foley en 34 pacientes (45.3%) evidenciando la asociación de la invasión de dispositivos con infección posterior a las 48 horas. El género de mayor frecuencia fue en hombres representado con un 56% (42/75) y mujeres un 44% (33/75), la estancia intrahospitalaria fue mayor a partir del décimo día en un 56% (42/75) versus de 5 a 10 días representado por un 38.7% (29/75); el motivo de egreso en pacientes con sobreinfección fue representado en un 73.3% debido a defunción en 55 de los 75 pacientes, seguido de alta por mejoría en un 22.7%, traslado a otra unidad en un 2.7% y una alta voluntaria. No se identificó ninguna muerte antes de las 48 horas de su ingreso hospitalario, en cuanto a la asociación entre dicha sobreinfección y la

severidad de covid, fue más común en pacientes críticos en un 73.3%, grave en un 21.3% y moderado en un 5.3%.

### **Tratamiento antibiótico y evolución**

El 78.1% de los pacientes recibieron tratamiento empírico a base de cefalosporina de tercera generación así como azitromicina, siendo representado en 56 pacientes, ceftriaxona solo se le administró a 51 pacientes y azitromicina a 4 pacientes, dentro de la terapia antimicrobiana dirigida en los pacientes con coinfección los más utilizados fueron meropenem (11.1%) y vancomicina (11.1%); en cuanto a la sobreinfección bacteriana hubo tratamiento dirigido a base de carbapenémicos: meropenem en 30 pacientes (40%), e imipenem en un paciente (1.3%), seguido de gluco péptido en 29 pacientes (38.7%), quinolonas en 12 pacientes, tigeciclina en 5 pacientes (6.7%), y con poco uso amikacina, cefepime, linezolid y piperacilina-tazobactam en cuanto a agentes bacterianos, sin embargo se identificaron microorganismos por hongos por lo que fueron administrados voriconazol y fluconazol en relación 1:3 pacientes.

La estancia fue mayor en pacientes con severidad grave y crítica de covid, el 53% representado con 110 pacientes del total de la muestra quienes estuvieron hospitalizados alrededor de 5-10 días aproximadamente, seguidos de 66 pacientes (32%) con estancia de más de 10 días. La mortalidad global fue de 37.5% en 78 pacientes siendo mayor en pacientes críticos y alta por mejoría en el 57.2% (119/208) en pacientes con covid moderado.

### **Análisis bivariado**

Se calcularon las razones de prevalencia (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y se estableció significancia estadística con  $p < 0.05$ . Se encontró que la hipertensión arterial sistémica está asociada a un menor riesgo de desarrollar sobreinfección (OR=0.945 [IC95% 0.531 – 1.683]  $\chi^2=0.036$ ), de igual manera el EVC se asoció significativamente con un menor riesgo de sobreinfección (OR=0.884 [IC95% 0.158 – 4.942]  $\chi^2=0.02$ ). Los valores de cada factor de riesgo se encuentran descritos en la tabla 4.

VARIABLES QUE PRESENTAN UN MAYOR RIESGO DE SOBREINFECCIÓN INCLUYEN HOSPITALIZACIÓN PREVIA (OR=1.142 [IC95% 0.423 – 3.082]  $\chi^2=0.069$ ), DIABETES MELLITUS

(OR=1.467 [IC95% 0.831 – 2.591]  $\chi^2=1.752$ ), obesidad (OR=1.982 [IC95% 1.114 – 3.526]  $\chi^2=5.490$ ), ERC KDGO 5 (OR=1.340 [IC95% 0.616 – 2.915]  $\chi^2=0.546$ ), EPOC (OR=1.587 [IC95% 0.672 – 3.743]  $\chi^2=1.125$ ), cardiopatía isquémica (OR=2.125 [IC95% 0.963 – 4.690]  $\chi^2=3.587$ ), dislipidemia (OR=1.921 [IC95% 0.816 – 4.521]  $\chi^2=2.287$ ), hipertiroidismo (OR=1.573 [IC95% 1.418 – 1.744]  $\chi^2=1.139$ ), y leucemia linfoblástica aguda (OR=1.581 [IC95% 1.424 – 1.756]  $\chi^2=2.300$ ), sin embargo carecen de significancia estadística.

**Tabla 4. Factores de riesgo**

VARIABLES	OR	IC 95%	$\chi^2$
Hospitalización previa	1.142	0.423-3.082	0.069
Diabetes Mellitus	1.467	0.831-2.591	1.752
Hipertensión Arterial	0.945	0.531-1.683	0.036
Obesidad	1.982	1.114-3.526	5.49
ERC KDGO5	1.34	0.616-2.915	0.546
EPOC	1.587	0.672-3.743	1.125
Cardiopatía isquémica	2.125	0.963-4.690	3.587
Hepatopatía	0.493	0.100-2.437	0.781
Dislipidemia	1.921	0.816-4.521	2.287
Hipotiroidismo	0.513	0.137-1.923	1.013
Hipertiroidismo	1.573	1.418-1.744	1.139
Leucemia	1.581	1.424-1.756	2.3
EVC	0.884	0.158-4.942	0.02

## DISCUSIÓN.

En la actualidad las sobreinfecciones son un problema de salud pública, ya que se sabe que pueden complicar ciertos padecimientos, por ejemplo la enfermedad por COVID-19, siendo la neumonía la principal sobreinfección. Hay que tener en cuenta que son diversos los factores que también pueden estar relacionados y hacer a una persona más susceptible de adquirir dichas infecciones. Se han estudiado factores como la edad, el género, comorbilidades, entre otras que sirven como predictores.

El presente trabajo se trata de un estudio observacional, que permitió determinar la prevalencia de la sobreinfección en los pacientes con COVID-19, atendidos en el Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, del 01 de mayo del 2020 al 30 de abril del 2021. La prevalencia de coinfección y sobreinfección fue de 8.7% y 36.1% respectivamente, siendo esta última similar a la obtenida por Angeles-Garay y colaboradores en su estudio en el "CMN La Raza"<sup>9</sup>, además que las características fueron muy parecidas. Sin embargo, a pesar de contar con una media de edad similar, difiere respecto a García-Vidal y cols en España, donde únicamente se registraron 7.3%<sup>23</sup>, esta diferencia se podría deber principalmente a los diferentes sistemas de salud en cada país, de igual manera la cantidad de recursos disponibles. A su vez, la tasa de prevalencia es menor comparada respecto a otros autores como la de un estudio realizado en Austria<sup>25</sup>, donde la tasa fue de 55%, dicha diferencia con este autor así como otros estudios del mismo tipo se explica por el tipo de individuos estudiados, ya que la investigación fue realizada en pacientes ingresados en la UCI, por lo tanto esta clase de población tiene susceptibilidades distintas al hablarse de pacientes críticos. Es importante destacar que varios artículos se enfocaron en el análisis de los pacientes con neumonía, por lo que aún es necesario mayor investigación respecto a demás sobreinfecciones.

Si bien este diseño de estudio no permite establecer asociación, se obtuvieron las razones de prevalencia obteniendo resultados significativos en cuanto a factores con menor riesgo de sobreinfección, esto da pie a la realización de otros estudios con metodología adecuada para determinar la fuerza de asociación con diferentes factores.

Se encontró un riesgo menor de desarrollar sobreinfección en los pacientes que presentaban el antecedente de hipertensión arterial sistémica (OR=0.945

[IC95% 0.531 – 1.683]  $\chi^2=0.036$ ), de igual manera el EVC se asoció significativamente con un menor riesgo de sobreinfección (OR=0.884 [IC95% 0.158 – 4.942]  $\chi^2=0.02$ ). Estos resultados no han sido reportados en alguna otra investigación, por lo que se requieren estudios adecuados para establecer una asociación que apoye estos hallazgos.

Los patógenos más frecuentes que se obtuvieron fueron *S. aureus* en el 18.7% (14/75), *P. aeruginosa* en el 17.3 % (13/75), *A. baumannii* en un 13.3% (10/75). Estos resultados son concordantes con la literatura, Nebreda y cols, en su estudio retrospectivo observacional encontró que *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue el principal agente de la IR y la bacteriemia, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* fueron los principales patógenos de las coinfecciones respiratorias<sup>21</sup>. García-Vidal y cols en España realizó una cohorte donde a coinfección adquirida en la comunidad en el momento del diagnóstico de COVID-19 fue poco frecuente (31/989, 3.1%) y principalmente causada por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.<sup>23</sup> En Irán se realizó un estudio transversal donde encontraron que treinta y tres pacientes tenían una sobreinfección bacteriana causada principalmente por *Klebsiella spp* y *Acinetobacter*.<sup>26</sup> Otro estudio realizado ahí mismo, determinó que los agentes causales más frecuentes de infección bacteriana secundaria fueron *Klebsiella pneumoniae* (n=44) y *Acinetobacter baumannii* (n=33). La mayoría de los pacientes con infección bacteriana secundaria mostraron una gran resistencia a los medicamentos.<sup>11</sup> En una revisión bibliográfica de estudios llevados en diversos países los agentes causales fueron principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *E. Coli*.<sup>4</sup> En México un estudio transversal obtuvo que *K. pneumoniae* (22.5%), *A. baumannii* (20.2%), *P. aeruginosa* (13.5%) y *S. aureus* (11.2%) fueron los patógenos más frecuentemente aislados.<sup>9</sup> Estos hallazgos sugieren una relevancia cada vez mayor en microorganismos multidrogosresistentes, que con el paso del tiempo cuentan con una menor disponibilidad de antibióticos capaces de controlarlos, lo cual es perjudicial e impacta directamente a la salud de los derechohabientes. Por lo que se deben diseñar estrategias para el uso racional de antimicrobianos.

La mortalidad reportada por Pourajam y cols, entre los pacientes que adquirieron sobreinfecciones fue del 83% frente a una mortalidad global del 38.1% en el total de pacientes ingresados con COVID-19.<sup>11</sup> En la revisión sistemática por Musuza y cols los pacientes con coinfección o sobreinfección tenían mayores probabilidades de morir que aquellos que solo tenían infección por SARS-CoV-2

(OR=3.31; IC del 95%: 1.82–5.99). Por su parte López Carrillo y Villafuerte Toral realizaron otro estudio sobre la supervivencia en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 con sobreinfección en una Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ISSEMyM Toluca, México donde obtuvieron que la supervivencia en estos pacientes fue menor, sin ser significativa, con respecto a quienes no tuvieron sobreinfección. En el presente estudio la mortalidad global fue de 37.5% en 78 pacientes siendo mayor en pacientes críticos, mientras que la mortalidad por sobreinfección fue del 73.3%, lo cual es similar reportado en la bibliografía, reflejando la importancia de la sobreinfección en la supervivencia.

## **CONCLUSIONES.**

Con base en lo encontrado en este estudio, podemos concluir que los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen una probabilidad del 36.1% de presentar sobreinfección, esto debido a factores relacionados con el propio huésped, así como del ambiente hospitalario.

Dado las alteraciones que ocasiona el virus SARS-Cov2 a nivel tisular, hace propicio al organismo de sufrir una sobreinfección, por lo que debe tenerse en cuenta durante la hospitalización de estos pacientes, reforzando medidas preventivas para evitar la propagación de infecciones, así como aplicar las medidas necesarias y utilizar el equipo adecuado en pro de la calidad de seguridad del paciente.

Partiendo del sistema de salud del IMSS, la mejora en procesos debe ser evaluada, ya que se ha observado que los microorganismos drogo-resistentes son los que más prevalen, provocando a su vez mayores complicaciones. Es imperativo reforzar medidas para la optimización del uso de antimicrobianos, ya que nos ayudará a disminuir las resistencias de estos agentes y así en un futuro poder disponer de antibióticos eficaces.

Se encontraron factores relacionados con mayor riesgo, como lo son hospitalización previa, diabetes mellitus, obesidad, ERC sin contar tratamiento sustitutivo de la función renal, EPOC, cardiopatía isquémica, dislipidemia, hipertiroidismo, y leucemia linfoblástica aguda, sin embargo carecieron de significancia estadística. Para futuras investigaciones se recomienda la realización de un estudio con metodología específica para factores de riesgo, donde se puedan obtener el riesgo relativo de cada variable.

Finalmente nuestros resultados respecto a la mortalidad por sobreinfección del 73.3% concuerdan con la bibliografía revisada, enfatizando así las repercusiones que tienen en los pacientes, llegando a necesitarse una vigilancia más estrecha a aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar una sobreinfección.

## ANEXOS

### “PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021”.


**Verónica Flores Urióstegui**

Médico Residente de Medicina Interna, Matrícula: 97376228

**Fernando Lozano Patiño**

Médico No familiar, Medicina Interna, Matrícula: 979386445

#### **CARTA DE NO INCONVENIENTE.**



Asunto: CARTA DE NO INCOVENIENTE.

Ciudad de México, a 20 de junio de 2023

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION EN SALUD  
Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Sur de la Ciudad de México

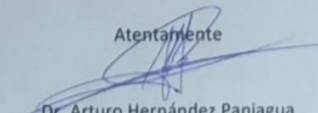
Presente

Por medio del presente, manifiesto que no existe inconveniente en que se lleve a cabo el proyecto “PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021” en la unidad a mi cargo bajo la responsabilidad del investigador Dr. Fernando Lozano Patiño, adscrito al servicio de Medicina interna de esta unidad con matrícula 99386445 y Dra. Verónica Flores Urióstegui, residente de medicina interna de cuarto año de esta unidad con matrícula 97376228.


Dicho estudio pretende evaluar la prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes con neumonía por SARS-CoV2, para lo cual se realizará un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, en el que se estudiará a los pacientes que estuvieron hospitalizados por dicha patología en este hospital y que presentaron sobreinfección bacteriana en su estancia. El resultado permitirá conocer los microorganismos principales que afectaron a nuestra población, para que con ello, las futuras decisiones sean tomadas con la evidencia que refleje esta investigación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

  
Dr. Arturo Hernández Paniagua  
Director Médico del HGR No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Av. Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, C. P. 03100, Ciudad de México.  
Tel. 55 56 39 58 22, Ext. 20473  
www.imss.gob.mx

  
2023  
Francisco  
VILLA



## CALENDARIO Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

### “PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021”.

#### **Verónica Flores Urióstegui**

Médico Residente de Medicina Interna, Matrícula: 97376228  
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos  
Mac Gregor Sánchez Navarro”  
Teléfono: 7351131907, Correo electrónico:  
[veronicauriostegui20@gmail.com](mailto:veronicauriostegui20@gmail.com)

#### **Fernando Lozano Patiño**

Médico No familiar, Medicina Interna, Matrícula: 979386445  
Lugar de trabajo: Servicio de Medicina Interna  
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos  
Mac Gregor Sánchez Navarro”  
Teléfono: 5521492735, Correo electrónico:  
[fernandolozano1@live.com.mx](mailto:fernandolozano1@live.com.mx)

#### **CALENDARIO**

1. Revisión bibliográfica y elaboración del protocolo: 5 meses.
2. Autorización por comités de bioética y de investigación locales: 6 meses.
3. Recolección de información: 1 mes.
4. Procesamiento y análisis de los datos: 1 mes.
5. Redacción final de resultados y conclusiones: 1 mes.

**Fecha de inicio:** enero 2023.

**Fecha de terminación:** enero 2024.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>Verónica Flores Urióstegui</b> Médico Residente de Medicina Interna, Matrícula: 97376228 Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" Teléfono: 7351131907, Correo electrónico: <a href="mailto:veronicauriosstegui20@gmail.com">veronicauriosstegui20@gmail.com</a>						<b>Fernando Lozano Patiño</b> Médico No familiar, Medicina Interna, Matrícula: 99386445 Lugar de Trabajo: Servicio de Medicina Interna Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" Teléfono: 5521492735, Correo electrónico: <a href="mailto:fernandolozano1@live.com.mx">fernandolozano1@live.com.mx</a>							
Mes →	Enero 2023	Feb 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Ago 2023	Sep 2023	Oct 2023	Nov 2023	Diciembre 2023	Enero 2024
Actividad ↓													
Identificar el problema a estudiar	R												
Búsqueda de referencias bibliográficas y elaboración del protocolo.		R	R	R	R								
Presentación y evaluación por el comité de ética en investigación.						R							
Evaluación y autorización por comité de investigación local.							P	P	P	P	P	P	
Recolección de información													P
Procesamiento y análisis de los datos.													P
Redacción final de resultados y conclusiones. Divulgación.													P

R=Realizado

P=Pendiente

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**  
**“Prevalencia de sobreinfección bacteriana en los pacientes**  
**Con covid-19 del hospital general regional 1 Dr. Carlos**  
**Mac Gregor Sánchez navarro del 01 de mayo del 2020 al**  
**30 de abril del 2021”.**

**Verónica Flores Urióstegui**  
Médico Residente de Medicina Interna, Matrícula:  
97376228  
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr.  
Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”  
Teléfono: 7351131907, Correo electrónico:  
[veronicauriostegui20@gmail.com](mailto:veronicauriostegui20@gmail.com)

**Fernando Lozano Patiño**  
Médico No familiar, Medicina Interna,  
Matrícula: 99386445  
Lugar de Trabajo: Servicio de Medicina  
Interna  
Adscripción: Hospital General Regional No. 1  
“Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”  
Teléfono: 5521492735, Correo electrónico:  
[fernandolozano1@live.com.mx](mailto:fernandolozano1@live.com.mx)

**Folio:**

**NSS:**

**Edad:**

**Sexo:**  1. Masculino. 2. Femenino.

**Diagnóstico de sobreinfección**

**bacteriana**

1. Sí.
2. No.

**Cuadro clínico compatible con**  
**sobreinfección bacteriana.**

1. Sí: de infección de vías urinarias.
2. Sí de bacteriemia.
3. Sí, de neumonía asociada a ventilación mecánica.
4. No.

**Criterios de laboratorio que sustenten**  
**sobreinfección**

**bacteriana**

1. Presencia de leucocitosis.
2. Presencia de leucopenia.
3. Aumento de procalcitonina.
4. Aumento de proteína C reactiva.

**Cultivos bacterianos:**

1. Cultivo de expectoración o de lavado broncoalveolar positivo (especificar bacteria [s] aislada[s]): \_\_\_\_\_.
2. Cultivo de expectoración o de lavado broncoalveolar negativo.
3. Urocultivo positivo (especificar bacteria [s] aislada[s]) \_\_\_\_\_.
4. Urocultivo negativo.
5. Hemocultivo positivo (especificar bacteria [s] aislada[s]) \_\_\_\_\_.
6. Hemocultivo negativo.

**Hospitalizaciones previas**

1. Sí.
2. No.

**Comorbilidades**

1. Diabetes tipo 2.
2. Hipertensión Arterial sistémica.
3. Obesidad.
4. Enfermedad renal crónica.
5. EPOC.
6. Leucemia/Linfoma
7. Hepatopatías.
8. Cardiopatía.
9. Dislipidemias.
10. Hipo/hipertiroidismo.

<p><b>Cuadro clínico compatible con sobreinfección bacteriana:</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí.</li> <li>2. No.</li> </ol>	<p><b>Consumo de esteroides</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí.</li> <li>2. No.</li> </ol>		<p><b>Consumo de biológicos</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí.</li> <li>2. No.</li> </ol>
<p><b>Antibiótico administrado en esta hospitalización</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penicilina.</li> <li>2. Aminoglucósido.</li> <li>3. Cefalosporinas.</li> <li>4. Quinolonas.</li> <li>5. Tetraciclinas.</li> <li>6. Carbapenémicos,</li> <li>7. Glicopéptidos.</li> <li>8. Monobactanos.</li> <li>9. Otros.</li> </ol>	<p><b>Colocación de dispositivos invasivos en esta hospitalización</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intubación endotraqueal.</li> <li>2. Catéter venoso central.</li> <li>3. Sonda urinaria.</li> <li>4. Ninguno.</li> </ol>	<p><b>Días de estancia intrahospitalaria</b></p>	<p><b>Motivo de egreso</b> <input type="checkbox"/></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alta a su domicilio por mejoría.</li> <li>2. Traslado a otra unidad por referencia.</li> <li>3. Defunción.</li> <li>4. Alta voluntaria.</li> </ol>
<p>OTROS:</p>			

### **Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General Regional Número 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Número de seguridad social, edad, sexo, diagnóstico de sobreinfección bacteriana, cuadro clínico compatible con sobreinfección bacteriana, criterios de laboratorio que sustenten sobreinfección bacteriana, cultivos bacterianos, hospitalizaciones previas, comorbilidades, consumo de esteroides, consumo de biológicos, antibiótico administrado en esta hospitalización, colocación de dispositivos invasivos en esta hospitalización, días de estancia intrahospitalaria, motivo de egreso y otros datos relacionados a sobreinfección bacteriana que el expediente clínico contenga.


#### **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "PREVALENCIA DE SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN LOS PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO DEL 01 DE MAYO DEL 2020 AL 30 DE ABRIL DEL 2021", cuyo propósito es producto comprometido de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

ATENTAMENTE

  
\_\_\_\_\_  
**Fernando Lozano Patiño**

Médico Especialista en Medicina Interna

Investigador Responsable

## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Ruiz-Rodriguez A, Lusarreta-Parga P, de Steenhuijsen Piters WAA, Koppensteiner L, Balcazar-Lopez CE, Campbell R, et al. Bacterial and fungal communities in tracheal aspirates of intubated COVID-19 patients: a pilot study. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13482-w>
- <sup>2</sup> Pozo JLD. Respiratory co-and superinfections in covid-19. *Revista Española de Quimioterapia*. 2021;34:69–71.
- <sup>3</sup> Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- <sup>4</sup> Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2022];324(8):782–93. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>.
- <sup>5</sup> Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Mancilla JPP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021;16(7 July):1–12
- <sup>6</sup> Gob.mx. [citado el 16 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento\\_VE\\_y\\_Lab\\_Enf\\_Viral\\_Ene-2021\\_290121.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ene-2021_290121.pdf)
- <sup>7</sup> Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S da SG, Fintelman Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021 Mar 1;7(1):1-12.
- <sup>8</sup> Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- <sup>9</sup> Angeles-Garay U, Hernández-Herrera JA, Procopio-Velázquez J, Alvarado-Yaah JE, Ramírez-González E, González-Cruz IL. Etiología de neumonías bacterianas en pacientes con COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022;60(6):632-9.
- <sup>10</sup> Fuentes-Aspe R, Huaiquilaf-Jorquera S, Oliveros MJ, Soto Á. Características de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión de literatura emergente. *Medwave*. 2021;21(5):e8206.
- <sup>11</sup> Pourajam S, Kalantari E, Talebzadeh H, Mellali H, Sami R, Soltaninejad F, et al. Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19

---

Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12(February).

<sup>12</sup> Omoush SA, Alzyoud JAM. The Prevalence and Impact of Coinfection and Superinfection on the Severity and Outcome of COVID-19 Infection: An Updated Literature Review. *Pathogens.* 2022;11(4).

<sup>13</sup> Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Med Intensiva* [Internet]. 2020;44(9):525–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>

<sup>14</sup> Fuentes-Aspe R, Huaiquilaf-Jorquera S, Oliveros MJ, Soto Á. Características de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión de literatura emergente. *Medwave.* 2021;21(5):e8206

<sup>15</sup> Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

<sup>16</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. CENETEC [Internet]. 2021;24. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf)

<sup>17</sup> Nag VL, Kaur N. Superinfections in COVID-19 patients: Role of antimicrobials. *Dubai Med J* [Internet]. 2021;4(2):117–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000515067>

<sup>18</sup> Ministerio de Salud Argentina. COVID-19: Uso de antibióticos en pacientes con diagnóstico de SARS-COV2. Recomendaciones actualizadas a junio 2021. 2021;1–3. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/uso-de-antibioticos-en-pacientes-con-diagnostico-de-sars-cov2>

<sup>19</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Antibioticoterapia empírica en pacientes COVID-19 [Internet]. *Bvsalud.org*. [citado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140944/iecs-irr-800.pdf>

<sup>20</sup> Clancy CJ, Schwartz IS, Kula B, Nguyen MH. Bacterial Superinfections among Persons with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data from Postmortem Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(3)

- 
- <sup>21</sup> Salvatore Marsicoa, Santiago Javier Carbullanca Toledo FZ. Bacterial Superinfection in COVID-19 Patients Diagnosed With Dual-Energy CT Pulmonary Angiography. 2020;1(2):295
- <sup>22</sup> Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020;26(12):1622–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- <sup>23</sup> Rodríguez AH, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva*. 2020;44(9):525–33
- <sup>24</sup> Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(1):83–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- <sup>25</sup> Seitz T, Holbik J, Grieb A, Karolyi M, Hind J, Gibas G, et al. The role of bacterial and fungal superinfection in critical COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2022;14(12):2785. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v14122785>
- <sup>26</sup> Nokhodian Z, Rostami S, Zeraatei P, Rahimkhorasani M, Abbasi S, Sadeghi S. Bacterial superinfection and antibiotic management in patients with COVID-19 admitted to intensive care medicine in central Iran: A follow-up study. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2023;12:43. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr\\_82\\_22](http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr_82_22)
- <sup>27</sup> Novacescu AN, Buzzi B, Bedreag O, Papurica M, Rogobete AF, Sandesc D, et al. Bacterial and fungal superinfections in COVID-19 patients hospitalized in an intensive care unit from timișoara, Romania. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2022;15:7001–14.
- <sup>28</sup> Le Glass E, Raoult D, Dubourg G. Snapshot of COVID-19 superinfections in Marseille hospitals: where are the common pathogens? *Epidemiol Infect* [Internet]. 2022;150(e195):e195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268822001704>
- <sup>29</sup> Ceccarelli M, Marino A, Pulvirenti S, Coco V, Busà B, Nunnari G, et al. Bacterial and fungal co-infections and superinfections in a cohort of COVID-19 patients: Real-life data from an Italian third level hospital. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2022;14(3):372–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/idr14030041>
- <sup>30</sup> Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second



---

wave. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021;14(10):1375–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.003>

<sup>31</sup> Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(5):e0251170. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>

<sup>32</sup> Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021;204(8):921–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202106-1354OC>

<sup>33</sup> López Carrillo L, Villafuerte Toral G, González Pérez N. Supervivencia en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 con sobreinfección en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina Crítica* [Internet]. 2021;35(5):237–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/102351>

<sup>34</sup> Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9773):1264–75. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)

<sup>35</sup> Tsitsiklis A, Zha B, Byrne A, DeVoe C, Levan S, Rackaityte E, et al. Impaired immune signaling and changes in the lung microbiome precede secondary bacterial pneumonia in COVID-19. *Res Sq.* 2021 Apr 23;rs.3.rs-380803.

<sup>36</sup> Kitsios GD, Morris A. Seek and ye shall find: COVID-19 and bacterial superinfection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021;204(8):875–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202107-1790ed>

<sup>37</sup> Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia.* 2021;13(1).

<sup>38</sup> Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Agosto, 2022

<sup>39</sup> SARS-CoV-2 llegó para quedarse [Internet]. *Gaceta UNAM.* 2022 [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/sars-cov-2-llego-para-quedarse/>

<sup>40</sup> Gobierno de México. Sistema de Notificación en Línea, para la Vigilancia Epidemiológica. <http://172.16.5.207/sinolave/CensoNominal2.aspx>