



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL CHIAPAS
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 11
TAPACHULA DE CÓRDOVA Y ORDOÑEZ**



TITULO:

**ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES DETECTADAS EN LOS
PACIENTES CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE CHIAPAS.**

FEBRERO 2023

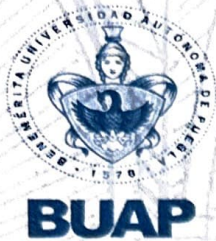
TESIS PRESENTADA PARA OBTENER

EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

GILMAT AZUCENA VARGAS MELCHOR



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 11
TAPACHULA, CHIAPAS**



TITULO:

**ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES DETECTADAS EN LOS
PACIENTES CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE CHIAPAS.**

FEBRERO 2023

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

GILMAT AZUCENA VARGAS MELCHOR

ASESORES DE TESIS:

**DR. HECTOR ARMANDO RINCON LEON
ASESOR DE CONTENIDO**

**DR. OSCAR MANUEL DELGADO CUELLAR
ASESOR METODOLOGICO**

**DR. VÍCTOR ALONSO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE ANÁLISIS**



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA FAMILIAR No. 11
TAPACHULA, CHIAPAS**



TÍTULO:

ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES DETECTADAS EN LOS PACIENTES CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE CHIAPAS.

AUTORIZACIONES


DR. RICARDO RAMOS MARTINEZ
COORDINADOR DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL


DRA. YUNIS LOURDES RAMIREZ ALCANTARA
COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE EDUCACION EN SALUD


DR. HECTOR ARMANDO RINCON LEON
COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD


DR. PEDRO SÁNCHEZ AYALA
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA U.M.F. 11.


DRA. ADRIANA PALACIOS STEMPREISS
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR

FEBRERO 2023



Contenido

RESUMEN	1
MARCO TEORICO.	3
Definiciones operacionales de COVID-19.....	3
Epidemiología de COVID-19.....	4
Coinfecciones asociadas a la pandemia por COVID-19	5
Tratamiento antimicrobiano en infecciones sobreagregadas en pacientes conCOVID-19.....	9
Recomendación terapéutica en pacientes con VIH.	11
Conclusión.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
OBJETIVOS.....	15
Objetivo general.	15
Objetivos específicos.....	15
HIPÓTESIS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.	16
Diseño metodológico y tipo de estudio:.....	16
Población de estudio:.....	16
Muestra:.....	16
Lugar:	16
Tiempo:	16
Procedimiento	17
Análisis estadístico.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN.	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación.....	18
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.	19
CONSIDERACIONES ÉTICA.....	22
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	24
Humanos	24
Materiales	24
Financieros	24

ANÁLISIS DE RESULTADOS	25
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS	37
Anexo 1: Ficha de recolección de datos	37
Anexo 2: Consentimiento informado	38
Anexo 3. Cuadro de abreviaturas	38

RESUMEN

Título: Análisis de las coinfecciones fúngicas y bacterianas detectadas en los pacientes con COVID-19 en un Hospital de Chiapas.

Antecedentes: En México se desconoce la incidencia de sobreinfecciones en pacientes con COVID-19. Algunos países como Italia, han notificado sobreinfecciones en el 11% de los pacientes que fallecieron por COVID-19, otros han reportado un 8% de coinfecciones bacteriana / fúngica durante el ingreso hospitalario. La prevalencia de sobreinfección bacteriana confirmada por laboratorio en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos podría ser de alrededor del 14% según un metaanálisis reciente y en algunos informes han mostrado que las infecciones secundarias disminuyeron la supervivencia de los pacientes con COVID-19, en particular cuando ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivo (UCI).

Objetivos del estudio: Analizar las coinfecciones detectadas en los pacientes con COVID-19 atendidos del primero de marzo al 31 de julio del año 2020 en el Hospital General de Zona Número 01 del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chiapas.

Material y métodos: Se realizó un estudio, retrospectivo, observacional, tomando de los cultivos realizados a los pacientes con diagnóstico confirmatorio de COVID-19 durante su estancia hospitalaria. Los datos obtenidos se concentraron en una base de datos de Excel para su posterior análisis mediante estadística descriptiva y de tendencia central.

Resultados: de 377 pacientes analizados solo a 45 se les realizó al menos un cultivo, y de ellos solo 27 (60%) dieron positivo a algún microorganismo, y 12 de ellos tuvieron una coinfección por más de un microorganismo. La media de edad de 62.77 años (DE + 2.35), y el 70.37% (n=19) fueron del sexo masculino. Los microorganismos más frecuente aislados observamos a candida albicans (16.98%), seguido de Pseudomonas aeruginosa (11.32%), y Staphylococcus haemolyticus (9.43%) Comorbilidades se encontraron en 17 de los pacientes con cultivos positivos

se realizó una prueba exacta de Fisher con un resultado de 0.536 por lo que no se encontró asociación entre dichas variables. Del total de los pacientes 32 fallecieron (71.11%), de los cuales 20/27 tenían al menos un cultivo positivo, se realizó una prueba de Chi2 ($p=0.59$) sin encontrar asociación entre sobrevivencia y pacientes con cultivos positivos.

Conclusiones: La coinfección entre diferentes microorganismos y la infección por SARS-CoV2 resulta ser un problema dentro del generalidad de lo que fue la pandemia de COVID-19. Sin embargo, son pocos los reportes acerca de la infección por SARS-CoV2 sobre infectados con alguna bacteria u hongo. Este estudio se puede concluir que 27 pacientes de los 45 pacientes con cultivo fueron positivos a algún germen. Los datos clínicos de las coinfecciones con SARS-CoV-2 son de gran valor en la guía para basar el tratamiento de COVID-19 en datos basados en evidencia. Por lo tanto, es necesario fortalecer la investigación sobre las coinfecciones en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: coinfección, COVID-19, Chiapas.

MARCO TEORICO.

El 31 de diciembre de 2019, se informaron de varios casos de neumonía de etiología desconocida detectado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, aparentemente relacionados al mercado mayorista de mariscos de Huanan. (1) (2) Dicho agente etiológico se trataba de un coronavirus, y ya para el día 30 de enero 2020, la OMS declaraba el brote de coronavirus como una emergencia de salud pública de preocupación internacional. (3)

El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus anunció que el nombre del nuevo virus sería «coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)». Así también la OMS anunció que el nombre de esta nueva enfermedad sería «COVID-19. (4)

El 28 de febrero se confirman los primeros casos en México, un caso en la Ciudad de México y el otro en el estado de Sinaloa; y el primer caso en Chiapas, fue en Tuxtla Gutiérrez, tratándose de una joven de 18 años, con síntomas leves, que había llegado de Italia. Tanto el SARS- CoV2 como la enfermedad que provoca eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China). Actualmente el COVID es considerado una pandemia desde el 11 de marzo del año en curso, afectando a muchos países, dentro de los cuales esta México. (5) (6) (7)

Definiciones operacionales de COVID-19

Se define como un caso sospechoso a una persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o dolor de cabeza, este último en menores de 5 años de edad, la irritabilidad puede sustituir al dolor de cabeza. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: dificultad para respirar (dato de alarma), dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de garganta, escurrimiento nasal, conjuntivitis (enrojecimiento, picazón y ojos llorosos), dolor en el pecho. (8) Mientras tanto, un caso confirmado de COVID-19 es una persona que cumpla con la anterior definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico

confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE. (8)

La OMS ha desarrollado la siguiente definición para notificar muertes por COVID: La muerte por COVID-19 se define para fines de vigilancia como una muerte resultante de una enfermedad clínicamente compatible en un caso probable o confirmado de COVID-19, a menos que exista una causa alternativa clara de muerte que no pueda relacionarse con enfermedad por COVID (por ejemplo, trauma). No debe haber un período de recuperación completa entre la enfermedad y la muerte. (9) Así también recomendó dos opciones para la certificación de las causas de defunción relacionadas con COVID-19: a) causa con coronavirus confirmado con prueba de laboratorio y b) causa con coronavirus no confirmado (por prueba de laboratorio o inconcluyente). (10)

Epidemiología de COVID-19

A la fecha del 7 de noviembre de 2020, se habían reportado casos en 215 países, territorios y áreas; los casos se han notificado en las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África). Con un total de 49.106.931 casos confirmados a nivel mundial, incluidas 1.239.157 muertes. (11)

Entre los 20 países a nivel mundial más afectados por COVID-19 se observa la siguiente tasa de letalidad observada (número de muertes por cada 100 casos confirmados) a la fecha del 10 de septiembre 2020: México (10.6%), Ecuador (9.6%), Bolivia (5.8%), Irán (5.8%), España (5.6%), Perú (4.3%), Indonesia (4.1%), Rumania (4.1%), Colombia (3.2%), Brasil (3.1%), Estados Unidos (3.0%), Iraq (2.9%), Chile (2.7%), Turquía (2.4%), Sudáfrica (2.3%), Argentina (2.1%), Ucrania (2.1%), Rusia (1.7%), India (1.7%), Filipinas (1.6%). (12)

Así también se mencionan la mortalidad por cada 100 000 habitantes de los 20 países más afectados a la fecha del 10 de septiembre 2020: Perú (91.17%), España (63.41%), Bolivia (62.94%), Ecuador (62.64%), Chile (62.48%), Brasil (61.36%), Estados Unidos (58.31%), México (51.72%), Colombia (41.42%), Irán (27.71%),

Sudáfrica (26.25%), Argentina (23.95%), Rumania (20.63%), Iraq (20.12%), Rusia (12.51%), Turquía (8.31%), Ucrania (6.80%), India (5.55%), Filipinas (3.74%), Indonesia (3.11%). Cabe destacar que México es el octavo país con mayor mortalidad a nivel mundial, pero el primero en índice de letalidad observada. (12)

En México hasta el día 7 de noviembre del 2020 se registraron 955 128 casos confirmados, 94 323 defunciones acumuladas, 51.23% fueron hombre, el 22.54% estuvieron hospitalizados, las comorbilidades más comúnmente asociadas fueron: hipertensión (18.83%), obesidad (17.24%), diabetes (14.84%) y tabaquismo (7.27%) (13). La Ciudad de México, el Estado de México, Veracruz, Puebla y Baja California son las cinco entidades que han registrado el mayor número de defunciones y que en conjunto representan casi la mitad (44.2%) de todas las del país. (14) En el estado de Chiapas las estadísticas hasta el día 7 de noviembre del 2020 fueron las siguientes: 7578 casos confirmados, 1,167 defunciones acumuladas. En el municipio de Tapachula hasta esa fecha se habían registrado 1260 casos, 200 defunciones acumuladas. (13)

Las altas tasas de letalidad pueden indicar una transmisión no detectada y una subestimación de la epidemia. Esta subestimación debe considerarse para corregir las estimaciones de la incidencia. Se subraya la importancia de mejorar la eficacia de los sistemas de vigilancia epidemiológica, aumentando sus capacidades de detección de casos y de análisis de datos. (15)

Coinfecciones asociadas a la pandemia por COVID-19

La presencia de infección secundaria o coinfección bacteriana y/o micótica es probablemente un factor importante que afecta la morbimortalidad y no ha recibido la atención adecuada. Las infecciones bacterianas y micóticas son complicaciones comunes de la neumonía viral, especialmente en pacientes críticamente enfermos y conducen a una mayor necesidad de cuidados intensivos (16)

Además, la fisiopatología particular de COVID-19 también puede explicar la comorbilidad sin precedentes con infección fúngicas invasivas. Primero, la característica altamente agresiva del virus SARS-CoV-2 al tejido pulmonar y las

grandes lesiones alveolo-intersticiales bilaterales hacen que sea muy probable la ocurrencia de infecciones fúngicas invasivas, específicamente aquellos con una entrada pulmonar primaria y una vía de infección aérea como aspergilosis pulmonar invasiva, neumocistosis y mucormicosis. En segundo lugar, el número absoluto de linfocitos T, linfocitos T CD4 + y linfocitos T CD8 + es marcadamente más bajo en los casos graves de COVID-19 que, en los casos moderados, asociados con niveles marcadamente más altos de IL-2R, IL-6, IL-10, TNF-alfa. y algunos otros marcadores inflamatorios. (17)

Se desconoce la incidencia exacta de superinfección bacteriana en COVID-19, y aunque hay informes anecdóticos de superinfecciones bacterianas documentadas, la incidencia parece ser mucho menor que en la influenza grave. (18) Entre los 16 654 pacientes en Italia que murieron de COVID-19 (y como tal la subpoblación con la enfermedad más grave), se notificaron “superinfecciones” en el 11% de los casos (datos al 9 de abril de 2020) (19)

Timothy M Rawson et al, al explorar y describir la literatura actual sobre la coinfección bacteriana / fúngica en pacientes con infección por coronavirus, encontraron que, 62/806 (8%) pacientes experimentaron coinfección bacteriana / fúngica durante el ingreso hospitalario. El análisis secundario demostró un amplio uso de antibacterianos de amplio espectro, a pesar de la escasez de pruebas de coinfección bacteriana. En el análisis secundario, 1450/2010 (72%) de los pacientes informados recibieron terapia antimicrobiana. (16)

La prevalencia de sobreinfección bacteriana confirmada por laboratorio en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos en UCI podría ser de alrededor del 14% según un metaanálisis reciente. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no hay distinción entre infecciones tempranas y tardías. (20) En un estudio realizado por Daniele Roberto Giacobbe y colaboradores, estimaron una tasa de incidencia de infección del torrente sanguíneo (ITS) de 47 episodios por 1000 pacientes-días en riesgo. El riesgo acumulado estimado de desarrollar al menos un episodio de ITS fue de casi el 25% después de 15 días en riesgo y posiblemente supere el 50% después de 30 días en riesgo. El tratamiento antiinflamatorio se asoció de forma independiente con el desarrollo de ITS (índice de riesgo específico por causa [csHR]

1,07 con IC del 95%: 0,38 a 3,04 para tocilizumab, csHR 3,95 con IC del 95%: 1,20 a 13,03 para metilprednisolona y csHR 10,69 con IC del 95%: 2,71 a 42,17 para metilprednisolona más tocilizumab, sin tratamiento antiinflamatorio como grupo de referencia; *P* general para la variable ficticia = 0,003). (21)

Algunos informes han mostrado que las infecciones secundarias disminuyeron la supervivencia de los pacientes con COVID-19, en particular cuando ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivo (UCI). En un estudio realizado por Huang C, et al, se involucraron a 41 pacientes con COVID-19, en donde se analizaron muestras respiratorias, incluidos hisopos nasales y faríngeos, líquido de lavado broncoalveolar, esputo o aspirados bronquiales para detectar virus comunes, así como también se realizaron exámenes rutinarios de bacterias y hongos. Del total de pacientes se detectaron infecciones secundarias en el 10% de los casos, de los cuales todos tuvieron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos, lamentablemente el estudio no describe los patógenos asociados a estos pacientes. (22) Zhou et al., describieron las características de una población de 191 pacientes con COVID-19, en Wuhan, China, en donde se observó que la mitad de los no sobrevivientes experimentaron una infección secundaria y se produjo neumonía asociada al ventilador en diez (31%) de 32 pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva. De igual manera no describieron los microorganismos asociados a esta infección secundaria. (23)

Según un estudio realizado por Quansheng Xing, et al, en una provincia de China (Qingdao), encontraron que el 80% de los pacientes con COVID-19 incluidos en el estudio presentaban anticuerpos IgM contra al menos un patógeno respiratorio, cifra mucho mayor a lo reportado en Wuhan (2.63%). Los patógenos respiratorios más comunes fueron el virus de la influenza A (60,00%) y el virus de la influenza B (53,33%), seguidos de *Mycoplasma pneumoniae* (23,33%) y *Legionella pneumophila* (20,00%). (24)

Guqin Zhang et al, realizaron un estudio de serie de casos retrospectivo de un solo centro que incluyó a 55 pacientes graves y 166 pacientes no graves con neumonía por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio, encontraron que en los 221 pacientes la tasa de coinfección bacteriana fue del 7.7% y la tasa de coinfección por hongos fue del 3.2%. Siendo los pacientes gravemente afectados los que sufrieron una tasa significativamente mayor de coinfecciones con bacterias (14 [25,5%] frente a 3 [1,8%]; $P < 0,001$) y hongos (6 [10,9%] frente a 1 [0,6%]; $P = 0,001$) en comparación con los pacientes que no se vieron gravemente afectados, por lo que podemos inferir que la sobre infección pudo haber complicado los casos con COVID-19. (25)

David Kim et al, describieron la prevalencia de la coinfección del SARS-CoV-2 con patógenos respiratorios distintos del coronavirus en una muestra de pacientes sintomáticos sometidos a pruebas de PCR en marzo de 2020. De las 116 muestras positivas para SARS-CoV-2, 24 (20,7%) fueron positivas para 1 o más patógenos adicionales. Estos resultados sugieren tasas más altas de coinfección entre el SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios que las informadas anteriormente, sin diferencias significativas en las tasas de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con y sin otros patógenos. (26)

Louise Lansbury et al, realizaron un metaanálisis, en donde evaluaron la carga de coinfecciones en pacientes con COVID-19. Se incluyeron treinta estudios con 3834 pacientes. En general, el 7% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tenían una coinfección bacteriana. Una mayor proporción de pacientes de UCI tenían coinfecciones bacterianas que los pacientes en entornos mixtos de sala / UCI. Las bacterias más comunes fueron la neumonía por Mycoplasma, Pseudomonas aeruginosa y Haemophilus influenza. La proporción combinada con una coinfección viral fue del 3%, siendo el virus sincitial respiratorio y la influenza A los más comunes. Tres estudios informaron coinfecciones fúngicas. En Europa hay un número creciente de informes de pacientes con aspergilosis pulmonar probable o posible asociada a COVID-19, por lo que la prevalencia de infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19 justifica una mayor investigación. (27)

En un estudio llevado a cabo en una UCI en Cuba encontraron que el 61,5 % de los pacientes fueron del sexo femenino, la edad media fue de 78,8 años, el 61,5 % falleció y entre estos, el 44,4 % presentó coinfección. El 66,7 % y el 55,6 % de los que padecían hipertensión arterial y cardiopatía isquémica respectivamente, desarrollaron una coinfección. La *Escherichia coli* fue el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia. (28)

Tratamiento antimicrobiano en infecciones sobreagregadas en pacientes con COVID-19

La prevalencia de coinfecciones agudas o infecciones secundarias coincidentes con COVID-19 no se han descrito adecuadamente, pero parece ser bajo y se basará en factores locales e infecciones endémicas u otras emergentes. El uso excesivo de antibióticos aumenta el riesgo de aparición y transmisión de bacterias multirresistentes. Las bacterias resistentes son más difíciles de tratar y están asociadas con una mayor morbimortalidad. (29)

A pesar del origen viral del COVID-19, un reflejo estándar de los médicos es iniciar el tratamiento con antibióticos, ya que la tos, la fiebre y los infiltrados radiológicos son características de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad que requiere tratamiento con antibióticos. La ansiedad y la incertidumbre que rodean a la pandemia y la ausencia de tratamientos antivirales con eficacia probada son probablemente otros factores que contribuyen a la prescripción generalizada y excesiva de antibióticos. (18)

La justificación del tratamiento con antibióticos en pacientes con COVID-19 parece basarse en la experiencia con la sobreinfección bacteriana en la influenza, donde la mayoría de los estudios informan una coinfección inicial o neumonía bacteriana secundaria (11-35% de los casos) en pacientes hospitalizados causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (35% y 28% respectivamente). (30)

La OMS recomienda el empleo de antibióticos en los pacientes con COVID-19 ante la sospecha clínica, epidemiológica y/o de laboratorio de una infección bacteriana

sobreagregada, dicho tratamiento empírico debe durar lo más breve posible; generalmente de 5-7 días. La antibioticoterapia empírica debe reducirse en función de los resultados microbiológicos y juicio clínico. (29) En algunos casos se ha demostrado que el aumento en el uso de antibióticos durante una pandemia puede provocar reacciones adversas como infecciones por *Clostridioides difficile*, con enfermedades clínicas que van desde diarrea y fiebre hasta colitis. (31)

Si se continúa el tratamiento con antibióticos, se debe realizar un cambio oral rápidamente si el paciente puede tomar medicación oral, y no se debe requerir la ausencia de fiebre como criterio, ya que los pacientes con COVID-19 a menudo muestran fiebre persistente durante varios días. Si se inician antibióticos, lo ideal es que se realicen pruebas microbiológicas de antemano (por ejemplo, prueba de antígeno urinario para *Legionella*, hemocultivos), aunque esto debe equilibrarse con la disponibilidad potencialmente limitada de estas pruebas debido a problemas de suministro durante la pandemia. (18)

Si se consideran antibióticos, se recomienda un β -lactámico que proporcione cobertura para *S. pneumoniae* \pm *S. aureus* sensible a la *meticilina* debe ser la primera opción (por ejemplo, amoxicilina + ácido clavulánico o cefalosporinas de tercera generación). Se deben evitar los macrólidos y quinolonas debido a sus efectos secundarios cardíacos, considerando que otros agentes asociados con efectos secundarios cardíacos como la (hidroxi) cloroquina y lopinavir / ritonavir se usan en muchos lugares a pesar de la evidencia limitada de su eficacia y su impacto en la resistencia a los antimicrobianos. Si se considera necesaria una cobertura atípica (por ejemplo, COVID-19 aún no confirmado y sospecha de infección por *Legionella*) se debe considerar la doxiciclina. Sin embargo, la cobertura de rutina atípica no parece justificada dada la baja probabilidad *a priori* de sobreinfección con patógenos atípicos. (18)

Los algoritmos interinos para la atención del COVID-19 en México (actualizados al 14 de septiembre 2020), refieren que, en caso de sospecha de coinfección

bacteriana, se debe iniciar azitromicina 500 mg primera dosis y del día 2 al 5, 250 mg VO, previa toma de cultivo. En los casos de COVID-19 en etapa III (fase hiperinflamatoria) -Tormenta de citoquinas se recomienda iniciar ceftriaxona 1 g IV c/12 hr x 14 días con resultado de cultivo, y para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19 moderado o severo se recomendó ceftriaxona de acuerdo a resultado de cultivo: 1 g IV c/12 hr x 14 días o equivalente. (32)

Recomendación terapéutica en pacientes con VIH.

Actualmente se desconoce si la inmunosupresión causada por coinfecciones crónicas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pone a las personas en mayor riesgo de contraer COVID-19 grave. Sin embargo, las personas que viven con el VIH con enfermedad avanzada tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas (especialmente Tbp) y complicaciones relacionadas en general. Se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible en los pacientes de reciente diagnóstico, y para las personas que viven con el VIH que ya están en tratamiento, la continuidad de la terapia antirretroviral y la profilaxis para las coinfecciones es esencial, con varios meses de prescripción. (29)

Conclusión.

Los datos clínicos sobre las infecciones bacterianas y fúngicas son valiosos para orientar el tratamiento basado en la evidencia del COVID-19. Por ello, llamamos a fortalecer la investigación de la infección secundaria y / o coinfección en pacientes con COVID-19 sin poner en riesgo la seguridad del personal de laboratorio. Las autoridades sanitarias y las organizaciones académicas deben incluir un proceso de diagnóstico práctico para determinar la infección bacteriana y fúngica en pacientes con COVID-19. Además, se deben emitir los requisitos de bioseguridad para el personal del laboratorio microbiológico de COVID-19, y las directrices de protección personal para el personal del laboratorio microbiológico deben ser claras. Es necesario alentar a las instituciones médicas calificadas a realizar los exámenes

microbiológicos necesarios. Así, podremos estudiar las infecciones bacterianas o fúngicas en pacientes con COVID-19 en los siguientes aspectos: epidemiología (ej. sitios de infección, tasas de incidencia, características epidémicas, factores de riesgo, etc.); patógenos y sus resultados de sensibilidad a los medicamentos, proporcionando así la evidencia teórica y fáctica para un tratamiento preciso; prevención y control precisos de las complicaciones infecciosas; y reducción efectiva de la mortalidad de pacientes con COVID-19. (33)

JUSTIFICACIÓN.

A la fecha del 7 de noviembre de 2020 el impacto de COVID-19 en nuestra población es la siguiente: 49.106.931 casos confirmados a nivel mundial, incluidas 1.239.157 muertes. En México se registraron 955 128 casos confirmados y 94 323 defunciones acumuladas (13). En el estado de Chiapas se reportaron 7578 casos confirmados y 1167 defunciones acumuladas. En el municipio de Tapachula hasta esa fecha se habían registrado 1260 casos y 200 defunciones acumuladas. (13)

En México se desconoce la incidencia de sobreinfecciones en pacientes con COVID-19. Algunos países como Italia, han notificado sobreinfecciones en el 11% de los pacientes que fallecieron por COVID-19 (19) , otros han reportado un 8% de coinfecciones bacteriana / fúngica durante el ingreso hospitalario (16). La prevalencia de sobreinfección bacteriana confirmada por laboratorio en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos en UCI podría ser de alrededor del 14% según un metaanálisis reciente y en algunos informes han mostrado que las infecciones secundarias disminuyeron la supervivencia de los pacientes con COVID-19, en particular cuando ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivo (UCI) (20) (22)

Las infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19 no se han investigado ni informado adecuadamente hasta ahora. Entre los cientos de artículos publicados con datos clínicos, solo unos pocos han reportado infección secundaria, en su mayoría sin patógenos detallados, incluso en los estudios para los que se dispone de datos sobre infecciones secundarias, la tasa de uso de antibióticos (94% -100%) fue mucho más alta que la incidencia informada de infección secundaria (10% -15%). Además, la complicación de la infección bacteriana o fúngica no se incluyó en el análisis de pronóstico en la mayoría de los artículos publicados. Además, la mayoría de los protocolos de control de infecciones actuales tienen como objetivo prevenir la transmisión e infección cruzada por el SARS-CoV-2, sin prevenir la infección secundaria bacteriana o fúngica. De hecho, hay investigaciones que informan haber encontrado infección secundaria en el 50% de

los pacientes con COVID-19 que no sobrevivieron. (33) Debido a lo anteriormente mencionado, consideramos importante poder desarrollar un trabajo de investigación que nos ayude en un primer plano a identificar y describir las coinfecciones presentes en nuestros pacientes con COVID-19 atendidos en nuestro hospital, y en un segundo plano a analizar su valor pronostico en la evolución de los pacientes con COVID-19. Los resultados obtenidos podrán orientar a la toma de decisiones en la atención de los pacientes de COVID-19 de nuestro hospital y en la población médica mundial, en pro de la lucha contra este agente agresor que cada día cobra más vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La neumonía es una de las principales causas de ingreso hospitalario. Este cuadro clínico puede ser producido tanto por bacterias como por virus, hongos y parásitos. Lo habitual es que un único microorganismo sea responsable del cuadro, pero no siempre es así, y gracias a los métodos de diagnóstico actuales se ha podido comprobar que en muchos casos hay más de un microorganismo presente en estas patologías y que la presencia de varios agrava los cuadros clínicos, complicando la recuperación de los pacientes. Este hecho es aplicable no solo a la neumonía tradicional, sino también a la ocasionada por la COVID-19. (34)

Los pacientes ingresados, y especialmente aquellos en las UCI, tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales o neumonías asociadas a ventilación mecánica, además de coinfecciones secundarias no relacionadas con su presentación respiratoria (p.ej., infección urinaria). Las infecciones bacterianas y fúngicas son complicaciones comunes de la neumonía viral, especialmente en pacientes críticos. Sin embargo, en pacientes con COVID-19 los estudios realizados sobre este tipo de infecciones son escasos, y poco detallados. En nuestra población mexicana no hay estudios de investigación que nos orienten sobre esta problemática que pudiese estar asociado a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en nuestra población, motivo por el cual nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles son las coinfecciones detectadas en los pacientes con COVID-19 atendidos del primero de marzo al 31 de julio del año 2020 en el Hospital General de Zona / con Medicina Familiar Número 01 del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chiapas.?

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Analizar las coinfecciones detectadas en los pacientes con COVID-19 atendidos del primero de marzo al 31 de julio del año 2020 en el Hospital General de Zona / con Medicina Familiar Número 01 del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Chiapas.

Objetivos específicos.

- Determinar la prevalencia de coinfecciones en pacientes con COVID-19 atendidos en nuestro hospital.
- Describir los patógenos más comúnmente encontrados en las coinfecciones de los pacientes con COVID-19

HIPÓTESIS.

Por tratarse de un estudio descriptivo, no se requieren de hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño metodológico y tipo de estudio:

Estudio retrospectivo y observacional.

Población de estudio:

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes atendidos que hayan sido diagnosticados por la definición operacional de caso confirmado de COVID 19 en el Hospital General de Zona Número 01, Tapachula, Chiapas, México.

Incluyéndose los casos confirmados de todas las edades, sin distinción de sexo, con atención registrada del 1 de marzo al 31 de julio de 2020 y presenten resultado de cultivo (hemocultivo, cultivo de secreción bronquial, de esputo, urocultivo, etc.).

Muestra:

Muestra por conveniencia.

Lugar:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Zona Número 01 del IMSS, delegación Chiapas.

Tiempo:

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y coinfección que hayan presentado su atención del 1 de marzo al 31 de julio del año 2020.

Procedimiento

En el presente estudio se identificaron a todos los casos con diagnóstico confirmado de COVID-19 a través de la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV-2, de quienes se recibieron muestras para cultivo bacteriológico y micológico en el laboratorio de microbiología desde el mes de marzo hasta el 31 de julio de 2020. Una vez identificados todos estos pacientes se revisaron sus expedientes clínicos, y se determinaron y analizaron los siguientes aspectos:

1. Se identificaron todos los cultivos que se realizaron a los pacientes con COVID-19. El algoritmo del IMSS para la atención de los pacientes con COVID-19 recomienda tomar cultivos e iniciar antibioticoterapia en pacientes con sospecha de coinfección, por tales motivos determinaremos en que porcentaje se siguió esta recomendación.
2. Se registraron los microorganismos más comúnmente encontrados en los cultivos (cultivo de secreción bronquial, hemocultivo y urocultivo), tomando en consideración los urocultivos con $\geq 100\ 000$ UFC/ml; y en el caso de cultivos de secreción bronquial y hemocultivos se tomaron en cuenta todos los microorganismos reportados, ya que el resultado de ellos no es cuantitativo, ni semicuantitativo, sino únicamente cualitativo.
3. De los microorganismos encontrados se realizó un perfil de sus resistencias y sensibilidad reportada en los antibiogramas.
4. Los microorganismos fúngicos presentes en los cultivos también serán concentrados para su posterior análisis.

Análisis estadístico

La información se vació en una ficha de recolección de datos (Anexo 1), y posteriormente se concentró toda la información en una base de datos de Excel para su posterior análisis. Se empleó estadística descriptiva y de tendencia central, sacando proporciones y reflejando resultados en tablas y gráficas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión

- Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmatorio de COVID-19 que hayan presentado alguna coinfección demostrada por cultivo (urocultivo, hemocultivo y cultivo de secreción bronquial) en el periodo de estudio comprendido del 1 de marzo al 31 de julio del año 2020.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmatorio de COVID-19 que para su atención final hayan sido trasladados a otra unidad.

Criterios de eliminación

- Pacientes con sospecha de coinfección bacteriana pero que no cuente con resultados de cultivos.
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico en la unidad.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

<u>Variable</u>	<u>Tipo de variables</u>	<u>Definición conceptual.</u>	<u>Definición operacional.</u>	<u>Expresión.</u>
Edad	Numérica discreta	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	La reportada en su estudio de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral.	_____ años
Sexo	Nominal dicotómica	Clasificación del hombre y la mujer según sus características anatómicas y cromosómicas.	El reportado en su estudio de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral.	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
Comorbilidad	Nominal politómica	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Las reportadas en su estudio de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y en su expediente médico.	Diabetes Mellitus EPOC Hipertensión Arterial Sistémica Obesidad Asma Inmunosupresión VIH/SIDA Enfermedad Cardiovascular Insuficiencia Renal Crónica Hepatopatía Tabaquismo Otra condición reportada
Desenlace de la enfermedad por COVID-19	Nominal dicotómica.	Fase final o desenlace de la enfermedad por COVID-19	Lo dictaminado en su hoja de alta.	Sobreviviente Fallecido.
Escala ordinal de mejoría clínica de la OMS. (35)	Ordinal.	La escala ordinal de mejoría clínica es una herramienta establecida por la Organización mundial de la Salud	Según los datos obtenidos en los expedientes clínicos.	Enfermedad leve: sin oxigenoterapia, con oxígeno por mascarilla facial o nasal. Enfermedad severa: ventilación no invasiva

		para evaluar el estado clínico del paciente en un tiempo en particular posterior a su enrolamiento en un estudio clínico de COVID-19		u oxígeno a alto flujo/ intubación y ventilación mecánica/ Ventilación+ soporte orgánico adicional (presores, terapia de reemplazo renal, ECMO) Muerte.
Intubación endotraqueal.	Nominal dicotómica	Técnica que consiste en introducir un tubo a través de la nariz o la boca del paciente hasta llegar a la tráquea, con el fin de mantener la vía aérea abierta y <i>poder</i> asistirle en el <i>proceso</i> de ventilación.	Lo descrito en su expediente clínico.	Intubado No intubado
Tipo de Cultivo	Nominal politómica.	Es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como lo son bacterias en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado	El tipo de cultivo que se encuentre realizado en el paciente con COVID-19	Hemocultivo Urocultivo Cultivo de secreción bronquial Cultivo de punta de catéter.
Coinfecciones presentes en los pacientes con COVID-19	Nominal politómica	Es la infección simultánea de un huésped por parte de múltiples agentes patógenos.	Número de casos con una coinfección bacteriana, fúngica, viral confirmada por laboratorio en todos los casos analizados de pacientes con COVID-19 confirmada por RT-PCR positiva para SARS-CoV-2	Bacterianas Fúngicas
Microorganismos bacterianos más frecuentes en los	Nominal politómica	Organismo microscópico unicelular, carente de núcleo, que se	Lo reportado en los cultivos tomados a los pacientes con COVID-19	Streptococcus pneumoniae. Haemophilus influenzae Legionella pneumophila

pacientes con COVID-19		multiplica por división celular sencilla o por esporas.		Mycoplasma pneumoniae Pseudomonas Otras: _____
Microorganismos fúngicos más frecuentes en los pacientes con COVID-19	Nominal politómica	Organismos eucariotas que no contienen clorofila, pero que tienen paredes celulares, estructuras filamentosas, y producen esporas.	La infección fúngica mayormente reportada en los cultivos tomados a los pacientes con COVID-19	Cándida Aspergillus Otros: _____
Índice de letalidad	Númerica continua.	División del total de muertos entre el total de heridos.	Número de muertos por COVID-19 en el periodo estudiado entre el total de enfermos por esa enfermedad en dicho periodo.	Resultado expresado en forma numérica

CONSIDERACIONES ÉTICA

El presente estudio cumple con los requisitos de Pautas Éticas Internacionales para la investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. ISBN 92 9036 056 9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1993, Ginebra, pp. 53-56. Así también se apega al lineamiento con el documento 2810-003-002 emitido por el Instituto Mexicano del Seguro Social(IMSS) sobre el Procedimiento para la evaluación, registro, seguimiento, enmienda y cancelación de protocolos de investigación, haciendo énfasis que el presente proyecto será evaluado ante el Comité Local de Investigación en Salud 703 y el Comité Local de Ética en Investigación 7038 correspondientes a la Unidad de Medicina Familiar número 13, Chiapas.

El estudio se basará en los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial Principios Éticos de Investigaciones Médicas en Humanos adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia. Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Medica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1983, por la 41 Asamblea Medica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989, por la 48 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52 Asamblea General Edimburgo, Escocia octubre de 2000, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, y por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Así mismo se fundamenta en las Guías de Buenas Prácticas Clínicas establecidas en la II Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en mayo de 1999, ya que se va a proteger la confidencialidad de los registros que pudieran revelar la identidad de los sujetos, respetando las reglas de privacidad y de confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables. Cabe destacar que dicho estudio no contará con consentimiento informado debido a que estará basado en datos recabados en los expedientes clínicos de sujetos que ya fueron atendidos por COVID-19 en el Hospital Genera

de Zona con Medicina Familiar Número 01, del IMSS, delegación Chiapas, del 1 de marzo al 31 de octubre del año 2020, por lo que la inclusión de datos de dichos individuos se llevará a cabo con la aprobación documentada del comité de ética institucional con la finalidad de proteger los derechos, seguridad y bienestar de las personas y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en su título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo 17 la presente investigación se considera una estudio sin riesgo, ya que emplea 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 participan en el estudio.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Humanos

Somos un equipo de investigación conformado por 6 integrantes:

- Un médico familiar quien es el director del proyecto e investigador responsable de la investigación.
- Un médico no familiar experto en enfermedades infectocontagiosas que nos orientará en el diseño de la investigación, así como en la interpretación de los datos obtenidos.
- Un químico farmacobiólogo colaborador en el diseño de la investigación, y en la asesoría de interpretación del análisis del proyecto de investigación.
- Un médico epidemiólogo quien realizará la asesoría del análisis estadístico de los resultados del estudio.
- Dos médicos responsables de concentrar toda la información en una base de datos para su posterior análisis.
- Un médico residente en medicina familiar colaboradora en la elaboración del escrito del presente protocolo con las asesorías pertinentes, así como también del concentrado de la información, y reporte final.

Materiales

- La revisión de expedientes se realizó en el Hospital General de Zona/con Medicina Familiar No. 1, Tapachula, Chiapas.
- Se utilizó una computadora para el escrito del proyecto de investigación, la captura de información, así como de su análisis e interpretación. Una impresora para la impresión del reporte final, un tóner para la impresora; lápices y bolígrafos diversos. Hojas de papel bond (las necesarias).

Financieros

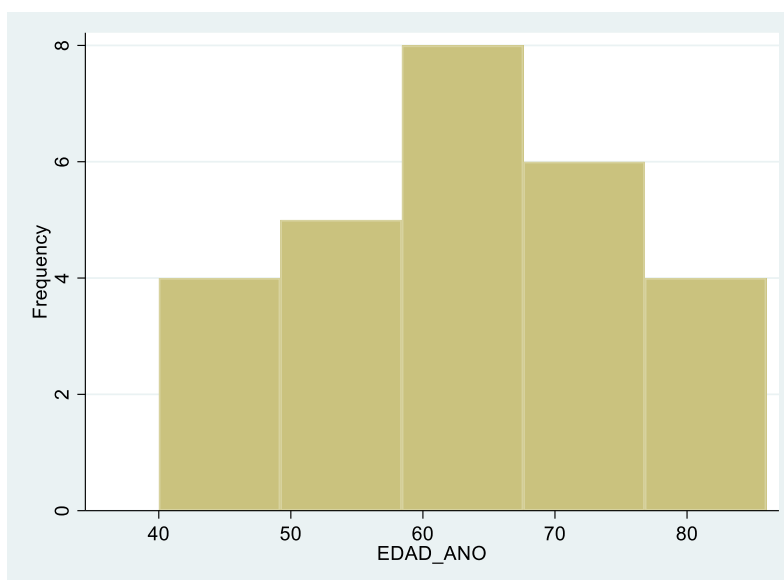
Las fuentes primarias serán expedientes clínicos, estudios de caso, y resultados de cultivos, por lo que el costo fue mínimo. Los investigadores financiaron exclusivamente todos los costos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Del 1 de marzo al 31 de julio del año 2020 el Hospital General de Zona No. 1 del IMSS en Tapachula, Chiapas, que fue reconvertido para la atención de pacientes con COVID-19, brindo atención hospitalaria a 584 pacientes, de los cuales 377/584 contaban con una RT-qPCR positiva para SARS-CoV-2, por lo que para la realización del presente estudio se identificaron todos los cultivos que se les realizaron a los pacientes con diagnóstico confirmatorio de COVID-19. Solo 45/377 pacientes se les realizo un cultivo, y de ellos solo 27 (60%) dieron positivo a algún microorganismo, y 12 de ellos tuvieron una coinfección por más de un microorganismo (ver tabla 1)

Tabla 1. Cantidad de microorganismos positivos por paciente							
Pacientes con cultivos positivos	Número de microorganismo por paciente						Total
	0	1	2	3	4	5	
Negativos	18	0	0	0	0	0	18
Positivos	0	15	4	3	4	1	27
Totales	18	15	4	3	4	1	45

De los 27 pacientes que tuvieron cuando menos un cultivo positivo la mayoría presento una media de edad de 62.77 años (DE \pm 2.35), y el 70.37% (n=19) fueron del sexo masculino (ver histograma).



De los cultivos

solicitados

el hemocultivo fue el más frecuente (41.5%), seguido del urocultivo (30.1%) y el cultivo de secreción bronquial (16.9%). De los microorganismos más frecuente aislados observamos a *Candida albicans* (16.98%) principalmente en los urocultivos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (11.32%), y a continuación *Staphylococcus haemolyticus* (9.43%) en donde se observa principalmente en los hemocultivos. Cabe señalar que hubieron 17/53 (32.07%) cultivos con presencia de levaduras, todas ellas de la clasificación superior de *Candida*.

Tabla 2.							
Microorganismos	Tipos de cultivo						Total n (%)
	Hemo	C.P.C	C.E	C.S.B	CFL	Uro	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Acinetobacter buamanni</i> complex	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Kocuria rosea</i>	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	-	2	-	1	6 (11.32)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	1	-	-	3 (5.66)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	-	-	-	-	-	3 (5.66)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	-	-	1	-	-	5 (9.43)
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	-	-	-	-	-	4 (7.55)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	-	1	-	-	3 (5.66)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	2	-	-	2 (3.77)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1	1	-	-	2	4 (7.55)
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	1	1 (1.89)
<i>Candida dubliniensis</i>	1	-	-	-	-	-	1 (1.89)
<i>Candida albicans</i>	-	-	1	1	-	7	9 (16.98)
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	-	1	-	1	2 (3.77)

Candida krusei	1	-	-	-	-	1	2 (3.77)
Candida glabrata	-	-	-	-	-	1	1 (1.89)
Candida laurenti	-	-	-	-	-	1	1 (1.89)
Candida sp	-	-	-	-	-	1	1 (1.89)
Total n (%)	22 (41.5)	4(7.5)	2 (3.7)	9 (16.9)	0 (0)	16 (30.1)	53 (100)

Hemo= hemocultivo, C.P.C: cultivo de punta de catéter, C.E: Cultivo de expectoración, C.S.B= cultivo de secreción bronquial, CFL= cultivo de líquido cefalorraquídeo, Uro: urocultivo.

Del total de pacientes con cultivos realizados solo 27/45 (37.77%) presentaron alguna comorbilidad, de los 27 solo el 62.96 % (n=17) de ellos presentaron cultivos positivos para algún microorganismo. Se realizó una prueba exacta de Fisher para medir la asociación entre tener un cultivo positivo y presentar alguna comorbilidad, pero no se encontró asociación entre dichas variables.

Comorbilidad	Pacientes con cultivos realizados		Total de pacientes con comorbilidades n= (%)	Prueba exacta de Fisher
	Negativos	Positivos		
DM	4	2	6 (22.22)	0.536
DM/HAS	2	4	6 (22.22)	
DM/HAS/Obesidad	1	2	3 (11.11)	
DM/Obesidad	0	2	2 (7.41)	
EPOC	0	2	2 (7.41)	
HAS	1	5	6 (22.22)	
Obesidad	1	1	2 (7.41)	
Total	28	17	27(100)	

Los pacientes que presentaron un cultivo positivo tuvieron una media de 19.96 días de estancia intrahospitalaria, y una mediana de 18 días, con estancias que van desde los 3 hasta los 48 días, en comparación de los que no tuvieron un cultivo positivo con una media de 20.94 días de estancia intrahospitalaria, y una mediana de 11 días, con rangos que van desde 8 a 86 días.

Dentro de la clasificación de gravedad de la OMS los más frecuentes fueron los muertos (71%), seguidos de los de enfermedad leve (15%) y por último los de enfermedad severa (13%). Cabe señalar que el 73.08% (n=19) de los pacientes con cultivos positivos tuvieron el antecedente de haber estado intubados, sin embargo, no se encuentra

asociación estadística entre intubación y pacientes con cultivos positivos. Del total de los pacientes con el antecedente de la realización de un cultivo, 32 fallecieron (71.11%), de los cuales 20/27 tenían al menos un cultivo positivo para algún microorganismo, también se realizó una prueba de Chi2 sin encontrar asociación entre sobrevivencia y pacientes con cultivos positivos.

Variable	Expresión	Pacientes con cultivos realizados		Total n= (%)	p-valor
		Negativos n (%)	Positivos n (%)		
Intubación endotraqueal	No intubado	6 (33.33)	8 (30.77)	14 (31.11)	*0.79
	Intubado	12 (66.67)	19 (73.08)	31 (68.89)	
Sobrevivencia	Sobrevivientes	6 (33.33)	7 (25.92)	13 (28.88)	*0.59
	Fallecidos	12 (66.66)	20 (74.02)	32(71.11)	
Clasificación de gravedad de la OMS	Leve	3 (16.66)	4 (14.81)	7 (15.55)	**0.89
	Severa	3 (16.66)	3 (11.11)	6 (13.33)	
	Muerte	12 (66.66)	20 (74.07)	32 (71.11)	
*p-valor por Chi2					
**p-valor por Prueba exacta de Fisher					

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Se evaluaron a 377 pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico confirmatorio de COVID-19 en el periodo del 1 de marzo al 31 de julio del año 2020 únicamente a 45 pacientes se les tomo por lo menos un cultivo. Esta normado que en el paciente con COVID-19 antes de iniciar la antibioticoterapia se debe tomar un cultivo, de forma independiente a la vigilancia de infecciones nosocomiales, probablemente el escaso número de cultivos se deba a que en este periodo de tiempo ocurrió la primera oleada por SARS-CoV-2, y el sistema sanitario se encontraba colapsado frente a esta pandemia sin precedente en nuestra era.

Dentro de los 45 pacientes hospitalizados a los que se les tomó al menos un cultivo, 27 de ellos salieron positivos al menos para un microorganismo. La edad promedio de los 27 pacientes fue 62.77 años (DE + 2.35), y el sexo predominante fue el masculino (70.37%), esto se debe a que los cultivos fueron tomados de pacientes que se encontraban hospitalizados en el HGZ Número 1, que fue reconvertido para la atención exclusiva de pacientes sospechosos de COVID-19, esto es compatible con lo reportado por Ruth A. Martínez Vega et al, donde la media de edad fue de 60 años, y el sexo predominante fue el masculino en el 67.1%.

De los 27 pacientes con al menos un cultivo, 27 (60%) dieron positivo a algún microorganismo, y 12 (40%) de ellos tuvieron una coinfección por más de un microorganismo, por lo que la mayor parte (60%) tuvieron una infección por un solo microorganismo, 4 pacientes presentaron 4 microorganismos diferentes en los cultivos que se les realizaron, esto entre hongos y bacterias. La infección por más de un patógeno en un mismo paciente, es un tema aún no revisado de manera adecuada, sin embargo, interesante para determinar si tiene asociación con la gravedad de la enfermedad y su posterior desenlace.

Los cultivos solicitados a estos pacientes fueron diversos siendo el más frecuente el hemocultivo (41.5%), seguido del urocultivo (30.1%) y el cultivo de secreción bronquial (16.9%). Posteriormente se analizaron los microorganismos aislados en donde observamos a *Candida albicans* (16.98%) principalmente en los urocultivos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (11.32%), y a continuación *Staphylococcus haemolyticus* (9.43%) en donde se observa principalmente en los hemocultivos. Lansbury L. y

colaboradores hicieron un metaanálisis de 30 estudios con 3834 pacientes en donde las bacterias más frecuentes fueron *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* (27). De igual manera un estudio realizado por Klein EY et al, revisaron 26 estudios con 3215 participantes. Las especies coinfectantes más comunes fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, que representaron el 35 % (30).

Cabe señalar que hubieron 17/53 (32.07%) cultivos con presencia de levaduras, todas ellas de la clasificación superior de *Candida*, esto corresponde a lo encontrado en informes de China indicaron que la tasa de coinfección fúngica entre los pacientes hospitalizados osciló entre el 0 y el 4 %, comúnmente especies de *Candida*.

Fei Zhou y colaboradores realizaron un estudio en el que se incluyeron 191 pacientes, de los cuales 91 (48%) pacientes tenían comorbilidad, siendo la hipertensión arterial la más frecuente (58 [30%] pacientes), seguida de diabetes (36 [19%] pacientes) y enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes).(23), sin embargo, no se reportó asociación de coinfecciones con alguna de estas comorbilidades, en este estudio, del total de los pacientes que presentaron cultivos positivos para algún microorganismo se realizó una prueba exacta de Fisher para medir la asociación entre tener un cultivo positivo y presentar alguna comorbilidad, pero no se encontró asociación entre dichas variables.

Los pacientes que presentaron un cultivo positivo tuvieron una media de 19.96 días de estancia intrahospitalaria, y una mediana de 18 días, haciendo una comparativa con los pacientes en cuyos cultivos no se encontró desarrollo bacteriano con una media de 20.94 días de estancia intrahospitalaria, y una mediana de 11 días. En un estudio de cohorte observacional realizado por Giacobbe y colaboradores, en donde se estudiaron 78 pacientes con COVID-19, en quienes se estimó que el riesgo de desarrollar una infección del torrente sanguíneo fue de casi el 25 % después de 15 días de riesgo y posiblemente superó el 50 % después de 30 días de riesgo. (21)

Se analizaron a los pacientes con cultivos con la clasificación de gravedad de la OMS en donde encontramos que los más frecuentes fueron los muertos (71%), seguidos de los de enfermedad leve (15%) y por último los de enfermedad severa (13%). Esto corresponde a la severidad de la pandemia que se vivió, con mayor auge e importancia durante los primeros meses de iniciada, siendo una enfermedad nueva y el desconocimiento del manejo adecuado de los pacientes.

Es importante destacar que el 73.08% de los pacientes con cultivos positivos tuvieron el antecedente de haber estado intubados, sin embargo, no se encuentra asociación estadística entre intubación y pacientes con cultivos positivos. Del total de los pacientes con el antecedente de la realización de un cultivo, 32 fallecieron (71.11%), de los cuales 20 tenían al menos un cultivo positivo para algún microorganismo, también se realizó una prueba de Chi2 sin encontrar asociación entre sobrevivencia y pacientes con cultivos positivos.

La coinfección entre diferentes microorganismos y la infección por SARS-CoV2 resulta ser un problema dentro del generalidad de lo que fue la pandemia de COVID-19. Sin embargo, son pocos los reportes acerca de la infección por SARS-CoV2 sobre infectados con alguna bacteria u hongo, incluso con algún otro agente viral.

Debido a las condiciones severas de la pandemia, no fue posible tener un grupo control negativo de COVID-19 de manera simultánea, que nos ayudase a comparar los resultados. Por lo que no podemos decir de manera certera el porcentaje de muertes en nuestros pacientes causados por la infección bacteriana o fúngica, y no necesariamente por la enfermedad de COVID-19.

Por lo tanto, es necesario fortalecer la investigación sobre las coinfecciones en pacientes con COVID-19. Proveer de teoría y bases para precisar el tratamiento. Prevención oportuna, y tratamientos de las complicaciones de la infección y así mismo la reducción del índice de mortalidad de los pacientes infectados con coronavirus.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Ago. 2020	Sep. 2020	Oct. 2020	Nov. 2020	Dic. 2020	Enero 2021	Feb. 2021	Marzo 2021
Delimitación del tema								
Recuperación, revisión y selección bibliográfica.								
Elaboración del protocolo								
Presentación al comité local de investigación.								
Recolección de la información								
Análisis de resultados.								
Escritura de reporte final.								
Otras actividades (difusión, publicación, etc.)								

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante emergencias. Neumonía de causa desconocida—China. [Internet]. Ginebra. Suiza. OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/es/>.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus– infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
3. Organización Mundial de la Salud. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). [Internet]. Ginebra. Suiza. OMS; 2020; Disponible en [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
4. Organización Mundial de la Salud. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. [Internet]. Ginebra. Suiza. OMS; 2020. ; Disponible en [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
5. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). 28 de febrero de 2020, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020..
6. Aragón Nogales R, Vargas Almanza , Miranda Novales M. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2020 Marzo; 86(6): p. 213-218 <https://dx.doi.org/10.35366/91871>.
7. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Preparación y Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Ginebra. Suiza. OMS; 2020. ; Disponible en <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
8. Instituto Nacional de Salud Pública. Signos, síntomas y prevención [Internet] México. INSP. 2020. Disponible en. ; <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/signos-sintomas-prevencion.html>.
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 82. (Consulted on 08/09/2020.) Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200411-sitrep-82-covid-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2.

10. Cirera L, Segura A, Hernández I. Defunciones por COVID-19: no están todas las que son y no son todas las que están. *Gaceta Sanitaria*, 19 Jul. 2020, doi:10.1016/j.gaceta.2020.06.006.
11. Organización Mundial de la Salud. Panel de la OMS sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Ginebra: OMS, 2020. Disponible en línea: <https://covid19.who.int/> (última cita: [07/noviembre/2020]). t/.
12. University and Medicine Johns Hopkins. Coronavirus Resource Center. Critical Trends. Mortality analyses. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 10]. Available in: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
13. Secretaria de Salud (SSA). Covid-19 México. Información General (Revisado el 7 de noviembre 2020) Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>. [Online].
14. Secretaría de Salud (SSA). Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO 06/09/2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/576479/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.09.06.pdf.
15. Medeiros de Figueiredo A, Daponte A, Marculino de Figueiredo DCM, Gil García E, Kalache A. Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. *Gac Sanit*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.001>.
16. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa530. doi:10.1093/cid/ciaa530.
17. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang H, Wang T, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244..
18. Huttner BD, Catho G, Pano Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808-810. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.024.
19. Istituto Superiore di Sanità. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. Dati al 9 aprile 2020. Disponibili in: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_9_aprile.pdf.
20. Bassetti, M, Kollef M, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020. 46: 2071–2074. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8>.

21. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13319. <https://doi.org/10.1111/eci.13319>.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
24. Xing Q, Li G, Xing Y, Chen T, Li W, Ni W, et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20027698>.
25. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127:104364. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364.
26. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-2086. doi:10.1001/jama.2020.6266.
27. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046.
28. Aguilera Calzadilla Y, Díaz Morales Y, Ortiz Díaz LA, Gonzalez Martínez OL, Lovelle Enríquez OA, Sánchez Álvarez ML. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar.*2020. Vol.49 (3). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>.
29. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020. 2020. Accessed October 17, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
30. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398.
31. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, MacIntyre J, et al. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit tool. *Epidemiol Inf.* 2012;140(9):1714-20. doi:10.1017/S095026881100241X.
32. Gobierno de México. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Ciudad de México, 14 de Septiembre 2020 Disponible en:

http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf.

33. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(9):1124-1125. doi:10.1017/ice.2020.156.
34. Fernández Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohene MC, Alberola A. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Revista Española de Medicina Legal*. 2020;46 (3): 127 – 13. <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.007>.
35. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. World Health Organization 2020.

ANEXOS.

Anexo 1: Ficha de recolección de datos.

Ficha de recolección de datos			
Número folio:			
Fecha de ingreso:		_ / _ / _	
		<input type="checkbox"/> Enfermedad leve: sin oxigenoterapia, con oxígeno por mascarilla facial o nasal.	
		<input type="checkbox"/> Enfermedad severa: ventilación no invasiva u oxígeno a alto flujo/ intubación y ventilación mecánica/ Ventilación+ soporte orgánico adicional (presores, terapia de reemplazo renal, ECMO)	
		<input type="checkbox"/> Muerte.	
Motivo de egreso:			Mejoría
			Voluntaria
			Defunción
			Fecha de muerte: _ / _ / _
Reporte de PCR-RT		Positiva	Pendiente resultado
		Negativa	No se tomo
Sexo		Hombre	Edad en años _____ años
		Mujer	
Comorbilidad		DM	VIH/SIDA
		EPOC	Hepatopatía
		Asma	Enfermedad cardiovascular
		Inmunosupresión	Obesidad
		HAS	IRC
Fecha de toma de cultivo: _ / _ / _		Días transcurridos entre el ingreso y la toma de cultivo:	
Tipo de muestra	Microorganismo encontrado	Sensibilidad	Resistencia
Cultivo de secreción bronquial			
Hemocultivo			
Urocultivo			
Cultivo de punta de catéter venoso central			

Anexo 2: Consentimiento informado.

Dicho estudio es de carácter retrospectivo, por lo que no contará con consentimiento informado debido a que estará basado en datos recabados en los expedientes clínicos de sujetos que ya fueron atendidos por COVID-19, por lo que la inclusión de los datos de dichos individuos se llevará a cabo a través de la aprobación documentada del comité de ética e investigación institucional con la finalidad de proteger los derechos, seguridad y bienestar de las personas y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables.

Anexo 3. Cuadro de abreviaturas.

Abreviatura	Significado
UCI	Unidad de cuidados intensivos
ITS	Infección del torrente sanguíneo
OMS	Organización Mundial de la Salud
VO	Vía oral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Tbp	Tuberculosis pulmonar
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
IRC	Insuficiencia renal crónica