

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESULTADOS FATALES EN PACIENTES  
CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON COVID-19 EN TACNA, PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: BACH. CESAR AUGUSTO COPAJA CORZO

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL HUEDA ZAVALETA

Tacna – Perú

2022

***Dedicatoria***

*A mi madre*

*Quiero regalarte una sonrisa que colme de luz tu corazón, quiero regalarte un abrazo y con él, todo mi amor. Quiero que me mires a los ojos y que en ellos también te mires tú; mamá, eres para mi tan importante que el mundo a veces... somos tú y yo.*

### ***Agradecimientos***

*A mis padres, Dina y Federico, que a pesar de todo nunca dejaron de confiar en mi.*

*A mi amigo, al iniciar la carrera lo conocí y encontré en él a un gran mentor, Marco Rivarola, un excelente médico, una gran persona, maravilloso líder y ser humano.*

*A mi asesor y gran amigo Miguel Hueda, con quien inicié mi camino en la investigación, hemos trabajado juntos y me ha enseñado mucho.*

*A mis mejores amigos, Brayan Miranda y Adriana Carrasco, hemos crecido juntos, me acompañaron en los logros y cuando la vida se tornó difícil.*

*A todos los que me apoyaron y que no dudaron en que lo lograría, a todos ellos, gracias.*

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** El uso excesivo de antibióticos durante la pandemia de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) podría aumentar la selección de bacterias extremadamente resistentes (XDR). Sin embargo, se desconoce qué impacto podrían tener en la evolución de los pacientes, especialmente en los críticos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar las características y el impacto de las infecciones adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes con COVID-19.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, se evaluaron a todos los pacientes con COVID-19 crítico ingresados en la UCI de un hospital del sur del Perú desde el 28 de marzo de 2020 hasta el 1 de marzo de 2021. Para responder a nuestra pregunta de investigación empleamos modelos de riesgos proporcionales de Cox crudos y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

**RESULTADOS:** De los 124 pacientes evaluados, 50 (40,32%) desarrollaron una infección asociada a la asistencia sanitaria (IRAS), que se produjo en una mediana de 8 días (RIC 6-17) después del ingreso a la UCI. La proporción de pacientes con IRAS que requirieron ceftriaxona fue significativamente mayor; lo mismo ocurrió con el uso de dexametasona. Cuarenta aislamientos de bacterias (80%) se clasificaron como XDR a los antibióticos, siendo los organismos más comunes *Acinetobacter baumannii* (54%) y *Pseudomonas aeruginosa* (22%); El 33% (41/124) fallecieron en la UCI durante el seguimiento. En el análisis ajustado, la infección asociada a la asistencia sanitaria se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HRa=2,7; IC 95%:1,33-5,60) y de desarrollar insuficiencia renal aguda (RRa=3,1; IC 95%:1,42-6,72).

**CONCLUSIÓN:** La incidencia de infección en el cuidado de la salud por patógenos XDR es alta en pacientes críticos con COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones o muerte.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2; COVID-19; Mortalidad; Mortalidad hospitalaria; Infección cruzada; Resistencia a los medicamentos; Perú.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Overuse of antibiotics during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic could increase the selection of extensively resistant bacteria (XDR). However, it is unknown what impact they could have on the evolution of patients, particularly critically ill patients. This study aimed to evaluate the characteristics and impact of ICU-acquired infections in patients with COVID-19.

**METHODOLOGY:** A retrospective cohort study was conducted, evaluating all patients with critical COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU) of a hospital in Southern Peru from 28 March 2020 to 1 March 2021. To answer our research question, we used crude and adjusted Cox proportional regression models with their respective 95% confidence intervals.

**RESULTS:** Of the 124 patients evaluated, 50 (40.32%) developed a healthcare-associated infection (HAI), which occurred at a median of 8 days (IQR 6–17) after ICU admission. The proportion of patients with HAI that required ceftriaxone was significantly higher; the same was true for the use of dexamethasone. Forty bacteria isolations (80%) were classified as XDR to antibiotics, with the most common organisms being *Acinetobacter baumannii* (54%) and *Pseudomonas aeruginosa* (22%); 33% (41/124) died at the ICU during the follow-up. In the adjusted analysis, healthcare-associated infection was associated with an increased risk of mortality (aHR=2.7; 95% CI:1.33–5.60) and of developing acute renal failure (aRR=3.1; 95% CI:1.42–6.72).

**CONCLUSION:** The incidence of healthcare infection mainly by XDR pathogens is high in critically ill patients with COVID-19 and is associated with an increased risk of complications or death.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; COVID-19; Mortality; Cross-infection; Infections; Drug resistance; Peru.

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	9
1 EL PROBLEMA .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
FORMULACION DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
1.1.1 OBJETIVO GENERAL .....	11
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPÍTULO II .....	13
2 REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	13
ANTECEDENTES DE INVESTIGACION .....	13
2.1.1 INTERNACIONALES.....	13
2.1.1 NACIONALES .....	17
2.2 MARCO TEÓRICO.....	18
2.2.1 DEFINICION DE CORONAVIRUS TIPO 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO .....	18
2.2.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA COVID-19.....	18
2.2.3 DISEMINACIÓN DEL SARS-CoV-2.....	19
2.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19.....	20
2.2.5 METODOS DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.....	20
2.2.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19.....	21

2.2.7	SOBREINFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CON LA COVID-19.....	22
	CAPÍTULO III.....	24
3	HIPÓTESIS, VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	24
	HIPÓTESIS.....	24
	VARIABLES .....	24
3.1.1	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	24
	CAPÍTULO IV.....	29
4	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	29
	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	29
	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	29
4.1.1	POBLACIÓN.....	29
	TECNICA Y FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.....	31
4.1.2	TECNICA.....	31
	CAPÍTULO V.....	33
5	PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS.....	33
5.1	PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS .....	33
5.2	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS .....	33
5.2.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:.....	33
5.2.2	ESTADÍSTICA INFERENCIAL:.....	34
5.3	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
5.4	RESULTADOS .....	36
5.5	DISCUSIÓN.....	50

5.6 CONCLUSIÓN .....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXOS.....	64



## INTRODUCCIÓN

El brote de la Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19) fue declarado pandemia a principios de 2020. Desde entonces, su agente etiológico, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha extendido por todo el mundo. Esta pandemia ha creado un desafío sin precedentes para los sistemas de salud (1), principalmente debido a la gran cantidad de pacientes que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), a pesar de la baja proporción de pacientes graves (2). Cabe recordar que al 31 de julio de 2021 se han diagnosticado más de 197,5 millones de casos de COVID-19 (y registrados 4,21 millones de muertes).

Una gran cantidad de pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI requieren medidas invasivas, que incluyen ventilación mecánica, catéteres venosos centrales y sondas de foley, entre otras, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar infecciones asociadas a la atención médica (3). Estas infecciones secundarias han representado una causa significativa de morbilidad y mortalidad en otras pandemias como la influenza (3). Sin embargo, el impacto de estas infecciones sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 y su asociación con el uso de antibióticos, especialmente en Perú y América Latina, aún es incierto. Además, estudios recientes han informado un aumento injustificado en el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19, especialmente en América Latina y particularmente en Perú, donde se informa que hasta el 99% de los pacientes recibieron antibióticos en la hospitalización (5,6).

Además, los antibióticos se venden fácilmente sin receta médica, lo que facilita su uso inadecuado y sus consecuencias. Por lo tanto, el impacto del uso excesivo de estas terapias en la propagación de la resistencia bacteriana es motivo de preocupación, que puede empeorar durante la pandemia de COVID-19, donde se han reutilizado múltiples antimicrobianos (p. ej., azitromicina), sin evidencia que respalde su beneficio clínico como antiviral en la infección por SARS-CoV-2. De hecho, el uso correcto de antibióticos en COVID-19 es fundamental para reducir las infecciones secundarias por bacterias, especialmente en el tracto respiratorio. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue evaluar el impacto de la infección asociada a la atención de la salud en la mortalidad de pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI de un hospital de referencia en el sur del Perú.

## **1 EL PROBLEMA**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde diciembre del 2019, la pandemia de COVID-19 se ha extendido desde su epicentro en Wuhan, China para infectar a más de 36 millones de personas, con más de 1 millón muertes asociadas con esta enfermedad en todo el mundo. (7)

Se notificaron infecciones bacterianas secundarias en casos de pacientes con COVID-19 en Wuhan en el 15% de los hospitalizados (8) de estos, el 50% de los pacientes que no sobrevivieron estaban sobreinfectados. (5)

En otras epidemias y pandemias de neumonía viral (influenza), hubo un aumento de las sobreinfecciones bacterianas (9) en particular por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus spp.*, que con frecuencia se asocian con malos resultados en los pacientes. (10)

La infección por SARS-CoV-2 causa un espectro de enfermedades que van desde la insuficiencia respiratoria leve e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) e insuficiencia multiorgánica y shock. En este contexto la terapia de ventilación mecánica es fundamental para tratar pacientes con COVID-19 severo (4). Pero este tratamiento podría aumentar el riesgo de sobreinfección bacteriana en estos pacientes.

Es por ello que, el presente proyecto de investigación tiene como objetivo conocer el impacto de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos por COVID-19

### **FORMULACION DEL PROBLEMA**

¿Cuáles es el impacto de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos por COVID-19?

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar el impacto de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en la mortalidad en pacientes críticamente enfermos por COVID-19

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Identificar el patrón microbiológico de las sobreinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico
- b) Determinar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19 crítico y con sobreinfección bacteriana
- c) Identificar el cuadro clínico de los pacientes al ingreso y durante la evolución hospitalaria.
- d) Conocer la mortalidad de los pacientes con COVID-19 crítico y con sobreinfección bacteriana
- e) Identificar el patrón laboratorial de la evolución de los pacientes con COVID-19 crítico y con sobreinfección bacteriana

## **JUSTIFICACIÓN**

Algunos estudios sugieren el uso empírico de tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados con la COVID-19 (11) (12) sin embargo en el contexto de los niveles crecientes de resistencia antimicrobiana es necesario generar evidencia sobre el uso juicioso y sostenible de los antibióticos.

Es sorprendente la limitación en el conocimiento que se tiene acerca de las sobreinfecciones no virales en COVID-19, esta brecha en el conocimiento es desconcertante considerando la extensa evidencia clínica y laboratorial respaldada por diferentes estudios. (13) Por lo tanto es necesario conocer las características clínicas, frecuencia, naturaleza y perfiles de susceptibilidad de los patógenos que sobreinfectan a pacientes hospitalizados con COVID-19.

El presente estudio tiene como finalidad conocer las características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con sobreinfección bacteriana. El estudio también brindará información sobre las características microbiológicas de las bacterias que sobreinfectan a los pacientes, para así tener una guía basada en evidencia al momento de indicar una terapia antibiótica empírica en pacientes hospitalizados con COVID-19 y sobreinfectados.

## CAPÍTULO II

### 2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### ANTECEDENTES DE INVESTIGACION

##### 2.1.1 INTERNACIONALES

**S. Hughes, O. Troise, H. Donalson, N. Mughal, LSP Moore (2020)** (5) en un estudio de cohorte retrospectivo, titulado “Cohorte bacteriana y micótica entre pacientes hospitalizados con COVID-19 un estudio de cohorte retrospectivo en un entorno de atención secundaria del Reino Unido” tuvieron como objetivo conocer las características microbiológicas de las coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19. La población fue de 836 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Se tomó hemocultivos, muestras respiratorias, antígeno urinario de neumococo o legionela. Se encontró baja frecuencia de coinfección bacteriana en la presentación temprana por COVID.19 y ninguna evidencia de infección fúngica concomitante, al menos en la fase temprana de COVID-19

**Nanshan Chen, y col. (2020)** (14) en un estudio retrospectivo de cohorte transversal, titulado “Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo Coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo” tuvieron como objetivo conocer las características clínicas y microbiológicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se obtuvo una muestra total de 99 pacientes con neumonía por COVID.19. El cultivo solo fue positivo en 1 de los pacientes siendo *Acinetobacter Baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* los patógenos cultivados. Las características asociadas a mortalidad fueron ser

varón y alteraciones laboratoriales. Este estudio no investigó a profundidad las características microbiológicas de las coinfecciones.

**Xiaobo Yang y col (2020)** (15) En un estudio observacional retrospectivo titulado “Evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico” Buscaron conocer las características clínicas asociadas a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Se incluyeron 710 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, de estos se evaluaron a 52 pacientes en estado crítico. Se encontró que probablemente el tiempo de supervivencia de los no sobrevivientes sea de 1 a 2 semanas después del ingreso a la UCI. Los pacientes mayores de 65 años con comorbilidades o SDRA tienen mayor riesgo de morir. Este estudio no evalúa a profundidad las características microbiológicas, pero si identifica que el 10% de los pacientes tuvieron una coinfección bacteriana.

**David Kim y col (2020)** (16) En un estudio observacional retrospectivo titulado “Tasas de coinfección entre el SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios” Se buscó determinar las tasas de coinfección entre el SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios en el norte de California, de los 1217 pacientes con evaluados solo el 9.5% (116) fueron positivo para SARS-CoV-2, 318 (26.1%) fueron positivo para 1 o más patógenos distintos; las coinfecciones más comunes fueron rinovirus, enterovirus y virus sincitial respiratorio. Este estudio muestra que la toma de cultivos y evaluación de otros virus durante la pandemia no proporcionarían beneficio clínico a menos que un resultado positivo cambie el manejo terapéutico.

**Fei Zhou y col. (2020)** (17) En un estudio de cohortes retrospectivo titulado “Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo” Tuvieron como objetivo conocer las características clínicas asociadas a mortalidad. De los 191 pacientes evaluados 28 tuvieron una infección secundaria, de ellos 27 murieron ( $p=0.0001$ ). El estudio no evaluó a profundidad las características de los pacientes coinfectados, pero si nos da datos de que la mortalidad en ellos podría elevarse.

**Jose A. Bengoechea y Connor GG. Bamford (2020)** (13) En un estudio bibliométrico titulado “SARS-CoV-2, coinfección bacteriana y RAM ¿El trío mortal en COVI-19?”, realizaron un análisis bibliográfico de las investigaciones que se están realizando en estos temas, muestran que hasta la fecha existe poca evidencia observacional y ninguna de ensayos clínicos relacionados a las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19. Muestran que la terapia dirigida con inmunomoduladores, para frenar la tormenta de citoquinas producidas por COVID-19 severo, puede aumentar el riesgo de sobreinfección bacteriana, agravando más el cuadro.

**Xiaojuan Zhu y col (2020)** (18) En un estudio de observacional retrospectivo titulado “Coinfección con patógenos respiratorios entre casos de COVID-19” Tuvieron una población de 257 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR. Se encontró 24 patógenos respiratorios y el 94% de los pacientes estaba coinfectado con uno o más de estos patógenos. La bacteria más común fue *Streptococcus pneumoniae*, la mayoría de las coinfecciones se produjo entre el 1 y 4to día de

hospitalización. Se mostró que los pacientes coinfectados fueron también los que tuvieron cuadros más severos.

**Sharifipour E. y col. (2020)** (19) En un estudio de descriptivo retrospectivo titulado “Evaluación de las sobreinfecciones bacterianas del tracto respiratorio en pacientes COVID-19 ingresados a UCI” Tuvieron como objetivo conocer las características y microbiológicas de los pacientes sobreinfectados. De los 19 pacientes evaluados 18 murieron, Todos los pacientes dieron positivo para infecciones bacterianas, el germen más común fue *Acinetobacter baumannii* (90%) y *Staphylococcus aureus* (10%). El estudio muestra la sobreinfección elevada por *Acinetobacter baumannii*. Y muestra que es importante conocer los mapas epidemiológicos en unidades de cuidados intensivos.



### **2.1.1 NACIONALES**

No se han realizado estudios similares en Perú.

## **2.2 MARCO TEÓRICO**

### **2.2.1 DEFINICION DE CORONAVIRUS TIPO 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO**

Es un nuevo betacoronavirus de ARN monocatenario, zoonótico, de sentido positivo (subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronaviridae*). En esta subfamilia se incluyen al SARS-CoV y MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio), y los virus similares al SARS (SL) de los murciélagos: bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21. (20)

La COVID-19 es causada por el Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, y el 28 de febrero elevó el riesgo global de COVID-19 al nivel más alto. El 11 de marzo se declaró una pandemia mundial. Dada la rápida propagación mundial del SARS-CoV-2, existe una necesidad urgente de análisis de datos de muestras grandes e investigación clínica de casos en todo el mundo. (21)

### **2.2.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA COVID-19**

Al 11 de octubre de 2020, ha habido un total de 35 millones de casos diagnosticados de neumonía por el nuevo coronavirus y más de 1 millón de muertes (tasa de mortalidad: 6,86%) en 223 regiones o países de todo el mundo. De estos casos, China (incluidos Hong Kong, Macao y Taiwán) ha notificado un total de 84,369 casos confirmados, 7 casos sospechosos y 4,643 muertes (tasa de mortalidad: 5,50%). El número de diagnósticos y muertes

sigue aumentando en todo el mundo y representa una amenaza para la salud continua y creciente. (21)

### **2.2.3 DISEMINACIÓN DEL SARS-CoV-2**

LA OMS ha categorizado al COVID-19 como una pandemia considerando su propagación en todo el mundo. La propagación de la enfermedad zoonótica de las especies con las que evolucionó a un nuevo huésped se ve agravada por el tráfico de vida silvestre, la destrucción del hábitat y el cambio climático. Estas amenazas acercan a los humanos y los animales. El coronavirus es solo un ejemplo de una serie de patógenos que provienen del tráfico de vida silvestre, incluidos el SARS, el ébola, la gripe aviar y muchos más. En el caso del tráfico y la caza furtiva de vida silvestre, los animales son cazados, atrapados y llevados a los mercados para venderlos como medicina tradicional, comida y comercio de mascotas. Los animales salvajes pueden albergar enfermedades que pueden enfermar a otros animales, incluidos los humanos. Los mercados de comercio de vida silvestre facilitan la transmisión viral. Permiten que múltiples especies estén en las proximidades que de otra manera no entrarían en contacto prolongado entre sí, lo que podría ser un factor para que las cepas virulentas de patógenos se propaguen a los humanos. Además, la captura humana de vida silvestre y la incursión en hábitats naturales de vida silvestre permiten que los virus salten la barrera de las especies. (22)

#### **2.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19**

Los síntomas clínicos comunes de la COVID-19 son fiebre, disnea y tos seca. Los síntomas clínicos atípicos son expectoración, cefalea, hemoptisis, náuseas, vómitos y diarrea. La disfunción quimiosensorial, como la pérdida del olfato y el gusto, también están muy relacionadas con infección por SARS-CoV-2, pero generalmente se recupera entre 2 y 4 semanas después de la infección. (21)

Una gran parte de los pacientes con diagnóstico confirmatorio son asintomáticos y curan sin presentar neumonía, la mayoría se recupera después de 1 semana (24) Un estudio de tipo metaanálisis de diferentes publicaciones encontró las siguientes alteraciones laboratoriales en pacientes con COVID-19: disminución de la albúmina (75,8%), aumento de la proteína C reactiva (58,3%), aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) (57,0%) , disminución de linfocitos (43,1%) y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (41,8%). Además, el examen de rayos X de tórax reveló que la mayoría de los pacientes con neumonía por coronavirus nuevo presentaban lesión pulmonar bilateral (72,9%) que se caracterizaba principalmente por opacidades en vidrio deslustrado (68,5%) (23)

#### **2.2.5 METODOS DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2**

Los métodos de detección actuales para el virus SARS-CoV-2 incluyen secuenciación metagenómica de próxima

generación (mNGS) basada en ácido nucleico, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT- LAMP) (24) y kits de detección de anticuerpos basados en anticuerpos SARS-CoV-2 en suero o plasma humano (21)

### **2.2.6 MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19**

Actualmente, existen opciones terapéuticas limitadas para el SARS-CoV-2 más allá de la atención de apoyo, una limitación que se complica por los intensos desafíos ocupacionales que enfrentan los proveedores de atención médica. No existen vacunas o agentes terapéuticos que hayan demostrado su eficacia para proteger contra la infección o para tratar la infección viral. El manejo de los pacientes incluye prevención del contagio, control de las comorbilidades y control de los parámetros respiratorios. Este último incluye oxígeno suplementario y, cuando sea necesario, apoyo con ventilación mecánica. (25)

Se han propuesto varios medicamentos para el tratamiento del SARS-CoV-2 con eficacias terapéuticas "anecdóticas" conocidas o desatadas en el tratamiento de las personas con la enfermedad COVID-19. Estos incluyen, pero no se limitan a los agentes antivirales remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir, favipiravir y oseltamivir. (26)

De estos, solo el remdesivir mostró un resultado positivo modesto para el curso más corto de la enfermedad (27) y redujo la mortalidad por COVID-19 en el estudio SIMPLE-grave (presentado en la conferencia virtual COVID-19 de la reciente conferencia internacional sobre el SIDA). También

se indicó terapia complementaria, con azitromicina, corticosteroides, dexametasona y antagonistas de IL-6, con resultados mixtos. (28)

### **2.2.7 SOBREENFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CON LA COVID-19**

El SARS - CoV - 2 puede mejorar la colonización y la unión de las bacterias al tejido del huésped, y las infecciones combinadas pueden dar lugar a una mayor destrucción y fisiopatología de los tejidos. La afectación de la vía respiratoria, la patología y el daño tisular inducido por la infección del SARS-CoV-2 o durante la coinfección bacteriana pueden facilitar la diseminación sistémica del virus o de copatógenos bacterianos, lo que aumenta drásticamente el riesgo de bacteriemia y sepsis. La evidencia muestra que las infecciones por rinovirus y virus de la influenza pueden elevar la invasión del epitelio de las vías respiratorias por bacterias respiratorias. (13)

Las coinfecciones bacterianas pueden incluso dar lugar a una amortiguación de la activación de la señalización de la defensa del huésped, lo que puede aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS - CoV - 2 y la patología posterior. Por ejemplo, los patógenos respiratorios, incluida *Klebsiella pneumoniae*, limitan la activación de las respuestas gobernadas por NF -  $\kappa$ B, que también forman parte del programa antiviral del huésped (29) Además, los IFN de tipo I y III producidos después de una infección bacteriana pueden facilitar la infección por SARS - CoV - 2 porque el receptor ACE2 utilizado por el virus es un gen

estimulado por IFN, aunque si la regulación positiva de ACE2 mediada por IFN resulta en una entrada mejorada del virus y aún se desconoce la infección. (13)

## **CAPÍTULO III**

### **3 HIPÓTESIS, VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

#### **HIPÓTESIS**

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria incrementan el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 crítico.

#### **VARIABLES**

##### **3.1.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

Para el desarrollo de la investigación en primer lugar se hará una descripción de las características clínicas y microbiológicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico y con sobreinfecciones bacteriana o no.

Para conocer el impacto de las infecciones relacionadas a la asistencia sanitaria, se tomará como variable resultada (dependiente) a la muerte y para el análisis secundario se utilizará a la falla renal aguda como complicación asociada a sobreinfección.



<b>VARIABLE</b>	<b>CATEGORÍA</b>	<b>CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LAS CATEGORÍAS</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>Saturación de O2 al ingreso hospitalario</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de saturación de oxígeno.</li> </ul>	Numérica Discreta	Razón
<b>Temperatura al ingreso hospitalario</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura del paciente tomado en diferentes momentos.</li> </ul>	Numérica Continua	Razón
<b>Presión arterial al ingreso hospitalario</b>	No aplica	Presión arterial medida en milímetros de mercurio del paciente tomado en diferentes momentos.	Numérica Continua	Razón
<b>Signos y síntomas al ingreso hospitalario</b>	No aplica	Signos y síntomas referidos por el paciente o percibidos por el médico tratante y anotados en la historia clínica.	Categórica Politómica	Nominal
<b>Presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno al ingreso hospitalario</b>	No aplica	PaO2/FiO2 del paciente tomado en diferentes momentos.	Numérica Continua	Razón

<b>Mortalidad</b>	(0) Falleció  (1) Vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Falleció” si el paciente murió durante la estancia hospitalaria</li> <li>• “Vivo” si el paciente salió de alta con vida luego de completar el tratamiento.</li> </ul>	Categorico  Dicotómico	Nominal
<b>Edad</b>	No aplica	Número de años cumplidos hasta el momento indicados en su DNI	Numérica  Discreta	Razón
<b>Género</b>	(0) Varón  (1) Mujer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Varón” características biológicas identificadas en el DNI como varón.</li> <li>• “Mujer” características biológicas identificadas en el DNI como mujer</li> </ul>	Categorico  Dicotómico	Nominal
<b>Comorbilidades</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad que presente el paciente antes del cuadro de apendicitis aguda complicada</li> </ul>	Categorica  Politómica	Nominal

<b>Hallazgo en el cultivo</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características microbiológicas de la bacteria encontrado en los cultivos de: Sangre, esputo, lavado broncoalveolar.</li> </ul>	Categórica Politómica	Nominal
<b>TGO</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>TGP</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>LDH</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>PCR</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>Procalcitonina</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón

<b>Leucocitos</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>Linfocitos</b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de laboratorio</li> </ul>	Numerica Continua	Razón

## **CAPÍTULO IV**

### **4 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Se realizará un estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivo.

#### **ÁMBITO DE ESTUDIO**

Se recolectaron datos de un hospital de nivel III con 110 camas de hospitalización y 24 camas de cuidados intensivos, el Hospital Daniel Alcides Carrión, Tacna, Perú. El período de estudio fue del 28 de marzo de 2020 al 1 de marzo de 2021. El estudio se diseñó siguiendo las recomendaciones STROBE para informar estudios observacionales

#### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

##### **4.1.1 POBLACIÓN**

La población de estudio incluyó a todos los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) que fueron hospitalizados en la UCI por infección secundaria a SARS-CoV-2, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) positivo de hisopado nasofaríngeo, y que además presentaban COVID-19 de estado crítico, definido según los criterios de la Organización Mundial de la Salud por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o sepsis o shock séptico [31]. Los pacientes fueron excluidos cuando todavía estaban hospitalizados durante la recolección de datos, cuando no tenían todos los

exámenes de laboratorio y cuando no se pudo confirmar el diagnóstico de COVID-19.

### **Muestra**

Debido al número limitado de camas de UCI disponibles en el hospital (n=24), proyectamos a priori que habría un número limitado de pacientes, por lo que decidimos evaluar a todos aquellos que cumplieron con los criterios de elegibilidad en el período de estudio y posteriormente realizar el cálculo del poder estadístico.

Para realizar dicho cálculo empleamos el estudio de Bardi, T. et al. (32), la variable independiente (exposición) fue la superinfección bacteriana. En su estudio, el 54,3% de los pacientes con infección asociada a la atención sanitaria fallecieron durante el seguimiento, en comparación con el 24% de mortalidad en aquellos sin infección asociada a la atención sanitaria. Asimismo, se reportó una relación no expuestos/expuestos de 1.45 (83/57). Con estos parámetros, a un nivel de confianza del 95% y 124 participantes en la muestra de este estudio, se calculó el poder estadístico del 93,3%.

#### **4.1.1.1 Criterios de inclusión**

- a. Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
- b. Paciente con cuadro crítico de COVID-19 definido con los criterios de la OMS.
- c. Pacientes al que se le solicitó toma de cultivo.

#### **4.1.1.2 Criterios de exclusión**

- a. Menores de 18 años
- b. Paciente con prueba confirmatoria de COVID-19 negativa.
- c. Paciente que no contaba con los datos completos.

### **TECNICA Y FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

#### **4.1.2 TECNICA**

##### **A. RECOLECCIÓN**

Se recopiló información de las historias clínicas electrónicas de los pacientes en el momento del ingreso a urgencias (saturación de oxígeno y PaFiO<sub>2</sub>). Desde que fueron hospitalizados en la UCI (características clínicas, complicaciones y tratamiento) hasta el desenlace clínico (alta o muerte), los datos fueron recolectados por dos investigadores, se realizó una doble entrada de datos (por diferentes investigadores) y un tercer investigador estuvo a cargo del control de calidad. Cuando se encontró alguna variación, se contrastó la información con la historia clínica digital. Además, los casos de infección asociada a la asistencia sanitaria (neumonía asociada a ventilador o bacteriemia relacionada con catéter intravascular o infección del tracto urinario asociada a catéter) fueron revisados por un especialista en enfermedades infecciosas y tropicales para determinar la presencia de una verdadera infección asociada a la asistencia sanitaria y su origen

##### **B. INSTRUMENTOS (ANEXO I)**

a) **Instrumento de recolección de datos:** Para la ejecución del estudio se elaboró una ficha de recolección de datos, en la que se incluyeron las variables a de interes.



## CAPÍTULO V

### 5 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

#### 5.1 PROCEDIMIENTO DE RECOJO DE DATOS

Para la ejecución del estudio primero se solicitó aprobación del comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna. Luego de ello se procedió a solicitar permiso para realizar el estudio a la unidad de investigación del Hospital III Daniel Alcides Carrión Tacna.

#### 5.2 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

**Ingreso de datos:** El ingreso de datos se realizó 2 veces para corregir posibles fallas al momento de recoger la información de las historias clínicas.

**Codificación:** Se realizó la codificación en base al un sistema numérico de 0,1,2, ... n.

**Proteger datos:** La información obtenida de las historias clínicas fue anónima.

##### 5.2.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Las variables categóricas se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes; las variables numéricas se resumieron en media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según si su distribución era simétrica o no. La comparación de proporciones entre las variables categóricas y el resultado se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher según correspondía. En cambio, para las variables numéricas se utilizó la prueba de la t de Student si existía una distribución estándar o, en su defecto, la prueba U de Mann-Whitney.

### **5.2.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL:**

Para probar la hipótesis de que la infección asociada a la atención médica se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 crítico, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para encontrar cocientes de riesgos instantáneos (HR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %). En primer lugar, se probaron las variables clínicas en busca de asociaciones con los resultados en modelos de regresión de Cox crudos. Luego, los factores potencialmente asociados con la mortalidad en la regresión cruda ( $p < 0,2$ ) se incluyeron en un modelo de regresión de Cox ajustado y se añadieron los siguientes factores de confusión: sexo, edad y comorbilidades. Se verificó el cumplimiento de los supuestos de proporcionalidad mediante residuos de Schoenfeld y se evaluaron las relaciones de colinealidad en los modelos ajustados. Además, se realizó un análisis secundario para probar la hipótesis de que la infección asociada a la asistencia sanitaria se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, utilizando modelos de regresión de Poisson con varianza robusta y encontrando los riesgos relativos (RR) y sus IC del 95%. En el caso de la falla renal aguda, no todas las historias clínicas registraban la fecha de inicio del falla renal (menos del 35%). Es por esto que se utilizó la regresión de Poisson con varianza robusta, ya que no utiliza la variable tiempo hasta el evento. Para la regresión cruda y ajustada se utilizó la misma metodología que en el modelo de Cox. Se evaluó la linealidad del modelo con cada variable independiente así como la multicolinealidad.

Finalmente, se describió la supervivencia de los pacientes con y sin sobreinfección bacteriana mediante el método de Kaplan-Meier, siendo la muerte el evento de interés. Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos para establecer diferencias en la supervivencia. Todos los análisis

estadísticos se realizaron con el software Stata® v16 (StataCorp., College Station, TX, EE. UU.).

### **5.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se realizó siguiendo la Declaración de Helsinki de 1975.

#### **Comité de ética:**

El comité de ética en investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada de Tacna aprobó el protocolo de esta investigación (código de identificación: 049-FACSA-UI).

#### **Selección equitativa de los sujetos**

La selección de las historias clínicas que se realizó en este estudio asegura que estas son escogidas solo por razones relacionadas con las interrogantes científicas.

#### **Consentimiento informado**

El consentimiento informado no fue necesario debido a la naturaleza de observación retrospectiva del estudio.

#### **Protección de los sujetos**

En este estudio no se puso en riesgo la salud de las personas. Se garantizó la confidencialidad de los datos recolectados de las historias clínicas.

El autor encargado de la recolección de datos cuenta con el curso de “conducta responsable en investigación” y de “Buenas prácticas clínicas”, el cual es un servicio de suscripción que proporciona la

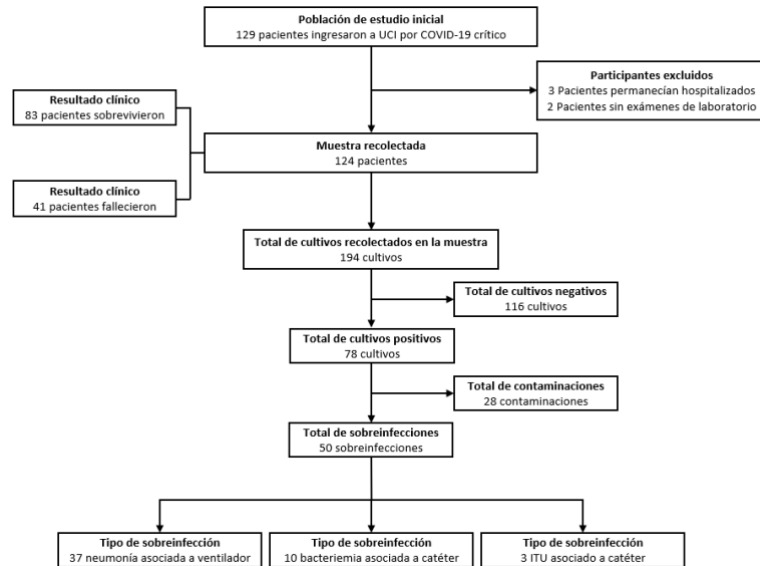
educación ética en investigación a todos los miembros de la comunidad investigadora, para protección de los sujetos.

## **5.4 RESULTADOS**

### **5.4.1 Pacientes:**

Durante el período de estudio, 129 pacientes con COVID-19 crítico requirieron ventilación mecánica invasiva y fueron admitidos en la UCI. Se excluyeron cinco pacientes (tres aún estaban en la UCI al final del estudio y dos no tenían todos los exámenes de laboratorio). En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la población de estudio. Se analizaron un total de 124 adultos hospitalizados por COVID-19 crítico. Del total, el 82,26% (n=102) eran del sexo masculino, con una edad media de 54,47 años (desviación estándar,  $DE \pm 12,03$ ); la mediana de la duración de su estancia en el hospital y en la UCI fue de 19 días (rango intercuartílico, RIC 14-27,5) y diez días (RIC 6-16,5), respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron la obesidad (61,29%), la diabetes (28,23%) y la hipertensión arterial (28,23%).

Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de la muestra.



Durante la atención inicial de urgencias, las medianas de saturación de oxígeno y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de los pacientes fueron del 87% (RIC 80-89) y 249,5 (RIC 175-294), respectivamente. Se administraron antibióticos al 95,16% (n=118) de los pacientes, siendo los más frecuentes ceftriaxona (74,19%) y azitromicina (33,06%). Al ingreso a la UCI, la mediana de leucocitos, proteína C reactiva y procalcitonina fue de 10100 células/mm<sup>3</sup> (RIC 7000-13.000), 12,52 mg/dL (RIC 6,62-17,43) y 0,12 ng/mL (RIC 0,03-0,385) respectivamente.

**Tabla 1:** Características clínicas y laboratoriales de la población de estudio y comparación entre sobrevivientes y fallecidos.

Variable	Total (n=124)	Sobreviviente (n=83)	Fallecido (n=41)	Valor P
<b>Características demográficas</b>				
Edad (años)*	54.47 (±12.03)	54.16 (±11.93)	61 (±10.92)	<b>0.002<sup>a</sup></b>
<50 años (%)	39 (31.45)	31 (79.49)	8 (20.51)	0.058 <sup>b</sup>
50-59 años (%)	38 (30.65)	26 (68.42)	12 (31.58)	
≥60 años (%)	47 (37.90)	26 (55.32)	21 (44.68)	
Sexo				0.388 <sup>b</sup>
Mujer (%)	22 (17.74)	13 (59.09)	9 (40.91)	
Hombre (%)	102 (82.26)	70 (68.63)	32 (31.37)	
Número de comorbilidades **	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
Ninguna comorbilidad (%)	18 (14.52)	18 (100)	0 (0)	<b>0.001<sup>b</sup></b>
Solo 1 (%)	49 (39.52)	35 (71.43)	14 (28.57)	
Más de 2 (%)	57 (45.97)	30 (52.63)	27 (47.37)	
Obesidad (%)	76 (61.29)	50 (65.79)	26 (34.21)	0.733 <sup>b</sup>
DM2 (%)	35 (28.23)	19 (54.29)	16 (45.71)	0.060 <sup>b</sup>
HTA (%)	35 (28.23)	18 (51.43)	17 (48.57)	<b>0.021<sup>b</sup></b>
Insuficiencia cardíaca (%)	8 (6.45)	0 (0)	8 (100)	<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
Asma (%)	24 (19.35)	12 (50)	12 (50)	<b>0.050<sup>b</sup></b>
Enfermedad renal crónica (%)	7 (5.65)	0 (0)	7 (100)	<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
Cáncer (%)	1 (0.81)	1 (100)	0 (0)	0.990 <sup>d</sup>
Inmunosupresión (%)	17 (13.82)	6 (35.29)	11 (64.71)	<b>0.003<sup>b</sup></b>
Tiempo de estancia Hospitalaria (días) **	19 (14-27.5)	20 (14-26)	18 (14-28)	0.638 <sup>c</sup>
Tiempo en UCI (días) **	10 (6-16.5)	9 (5-13)	12 (10-24)	<b>0.001<sup>c</sup></b>
Tiempo en VM (días) **	10 (5-16.5)	7 (4-12)	14 (11-25)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
Tiempo desde el ingreso a la UCI hasta la sobreinfección (días) **	8 (6-17)	9 (6-17)	8 (5-15)	0.680 <sup>c</sup>
<b>Características Laboratoriales</b>				
SatO2 (%) **	87 (80-89)	88 (85-90)	85 (77-89)	<b>0.008<sup>c</sup></b>
Relación PaO2/FiO2 **	249.5 (175-294)	264 (215-306)	218 (132-260)	<b>0.002<sup>c</sup></b>
Leucocitos (células/mm3) **	10100 (7000-13000)	10000 (7000-12135)	10700 (7410-16580)	0.232 <sup>c</sup>
Porcentaje de linfocitos (%) **	7 (5-10)	7 (6-11)	7 (4-9)	0.076 <sup>c</sup>
Plaquetas (células/mm3) **	296000 (234500-360000)	318000 (254000-369000)	243000 (204000-325000)	<b>0.002<sup>c</sup></b>
PCR (mg/dL) **	12.52 (6.62-17.43)	10.56 (4.72-18)	14.23 (10.78-17.25)	<b>0.032<sup>c</sup></b>
Procalcitonina (ng/mL) **	0.12 (0.03-0.385)	0.07 (0.03-0.24)	0.22 (0.126-0.7)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
LDH (U/L) **	742.5 (578-984)	700 (565-861)	970 (642-1286)	<b>0.001<sup>c</sup></b>
CPK-Total (U/L) **	100 (52.5-190.5)	87 (45-161)	161 (79-233)	<b>0.004<sup>c</sup></b>

CPK-MB (U/L) **	25.25 (20-35)	24.6 (19.6-32)	30 (22-52)	<b>0.025<sup>c</sup></b>
TGO (U/L) **	50.5 (28-75.5)	50 (28-75)	54 (28-84)	0.614 <sup>c</sup>
TGP (U/L) **	62.5 (37-116)	66 (44-133)	57 (34-82)	<b>0.021<sup>c</sup></b>
Bilirrubina total (mg/dL) **	0.63 (0.39-0.895)	0.6 (0.37-0.89)	0.63 (0.47-0.96)	0.353 <sup>c</sup>
Creatinina (mg/dL) **	0.875 (0.73-1.1)	0.84 (0.7-1.05)	0.97 (0.84-1.29)	<b>0.003<sup>c</sup></b>

\* Media y desviación estándar \*\* Mediana y rango intercuartílico <sup>a</sup> T de Student para varianzas iguales <sup>b</sup> Chi2 <sup>c</sup> U-Mann Whitney <sup>d</sup> Exacta de Fisher.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión arterial, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VM: Ventilación mecánica, SatO2: Saturación de oxígeno, PaO2/FiO2: relación entre la presión de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno, PCR: Proteína C reactiva, LDH: Lactato deshidrogenasa, CPK: Creatinina fosfoquinasa, TGO: Aspartato aminotransferasa, TGP: Alanina aminotransferasa.

La mortalidad durante la hospitalización fue del 33,06% (n=41), con una tasa de mortalidad de 1,45 muertes por 100 personas/días de riesgo. Al ingreso en la UCI, las complicaciones más frecuentes fueron el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (100%), la sepsis (66,94 %) y las infecciones asociadas a la atención sanitaria (40,32%). Asimismo, se administraron antibióticos al 99,19% (n=123) de los pacientes, siendo piperacilina/tazobactam (44,35%) y vancomicina (34,68%) los más utilizados. Además, el 98,37% (n=121) de los pacientes recibían tratamiento con corticoides, siendo la metilprednisolona 100 mg el tratamiento más utilizado en un 54,03% (n=67), seguida de la dexametasona 6 mg con un 37,10% (n=46). Del grupo, el 48,39% (n=60) recibieron terapia vasopresora y 12,10% (n=15) requirieron terapia de reemplazo renal (Tabla 2).

**Tabla 2:** Complicaciones y tratamiento recibido durante la estancia en UCI en la población de estudio y comparación entre sobrevivientes y fallecidos.

Variable	Total (n=124)	Sobreviviente (n=83)	Fallecido (n=41)	Valor P
<b>Complicaciones en UCI</b>				
Infección nosocomial (%)				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	74 (59.68)	62 (83.78)	12 (16.22)	
Sí	50 (40.32)	21 (42)	29 (58)	
Tipo de sobreinfección				
Neumonía asociada a VM (%)				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	87 (70.16)	67 (77.01)	20 (22.99)	
Sí	37 (29.84)	16 (43.24)	21 (56.76)	
Bacteriemia asociada a catéter (%)				0.080 <sup>b</sup>
No	114 (91.94)	79 (69.30)	35 (30.70)	
Sí	10 (8.06)	4 (40)	6 (60)	
ITU asociado a catéter (%)				0.254 <sup>b</sup>
No	121 (97.58)	82 (67.77)	39 (32.23)	
Sí	3 (2.42)	1 (33.33)	2 (66.67)	
Resistencia bacteriana (%)				
No MDR/XDR				0.301 <sup>b</sup>
No	120 (96.77)	79 (65.83)	41 (34.17)	
Sí	4 (3.23)	4 (100)	0 (0)	
MDR				0.092 <sup>b</sup>
No	118 (95.16)	81 (68.64)	37 (31.36)	
Sí	6 (4.84)	2 (33.33)	4 (66.67)	
XDR				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	84 (67.74)	68 (80.95)	16 (19.05)	
Sí	40 (32.26)	15 (37.50)	25 (62.50)	
Sepsis (%)				<b>0.002<sup>a</sup></b>
No	41 (33.06)	35 (85.37)	6 (14.63)	
Sí	83 (66.94)	48 (57.83)	35 (42.17)	
Shock séptico (%)				
No	77 (62.10)	64 (83.12)	13 (16.88)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
Sí	47 (37.90)	19 (40.43)	28 (59.57)	



ARDS (%)	124 (100)	83 (66.94)	41 (33.06)	-
Insuficiencia renal aguda (%)				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	101 (81.45)	79 (78.22)	22 (21.78)	
Sí	23 (18.55)	4 (17.39)	19 (82.61)	
Hemorragia digestiva alta (%)				<b>0.034<sup>b</sup></b>
No	121 (97.58)	83 (68.60)	38 (31.40)	
Sí	3 (2.42)	0 (0)	3 (100)	
Barotrauma (%)				0.108 <sup>b</sup>
No	122 (98.39)	83 (68.03)	39 (31.97)	
Sí	2 (1.61)	0 (0)	2 (100)	
ACV (%)				0.108 <sup>b</sup>
No	122 (98.39)	83 (68.03)	39 (31.97)	
Sí	2 (1.61)	0 (0)	2 (100)	
Arritmia (%)				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	117 (94.35)	83 (70.94)	34 (29.06)	
Sí	7 (5.65)	0 (0)	7 (100)	
Paro cardíaco (%)				<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
No	94 (75.81)	82 (87.23)	12 (12.77)	
Sí	30 (24.19)	1 (3.33)	29 (96.67)	
Número de complicaciones *	2 (1-3.5)	3 (2-4)	2 (1-3)	<b>0.001<sup>c</sup></b>
Recibió terapia antibiótica (%)				0.998 <sup>b</sup>
No	1 (0.81)	1 (100)	0 (0)	
Sí	123 (99.19)	82 (66.67)	41 (33.33)	
<b>Terapia ATB recibida</b>				
Ceftriaxona (%)				<b>0.003<sup>a</sup></b>
No	87 (70.16)	51 (58.62)	36 (41.38)	
Sí	37 (29.84)	32 (86.49)	5 (13.51)	
Azitromicina (%)				<b>0.029<sup>a</sup></b>
No	115 (92.74)	74 (64.35)	41 (35.65)	
Sí	9 (7.26)	9 (100)	0 (0)	
Piperacilina/Tazobactam (%)				0.280 <sup>a</sup>
No	69 (55.65)	49 (71.01)	20 (28.99)	
Sí	55 (44.35)	34 (61.82)	21 (38.18)	
Meropenem (%)				0.036 <sup>a</sup>
No	93 (75)	67 (72.04)	26 (27.96)	
Sí	31 (25)	16 (51.61)	15 (48.39)	

Vancomicina (%)				0.475 <sup>a</sup>
No	81 (65.32)	56 (69.14)	25 (30.86)	
Sí	43 (34.68)	27 (62.79)	16 (37.21)	
Linezolid (%)				0.105 <sup>b</sup>
No	120 (96.77)	82 (68.33)	38 (31.67)	
Sí	4 (3.23)	1 (25)	3 (75)	
Colistina (%)				0.998 <sup>a</sup>
No	123 (99.19)	82 (66.67)	41 (33.33)	
Sí	1 (0.81)	1 (100)	0 (0)	
Recibió terapia con corticoides (%)				0.998 <sup>b</sup>
No	2 (1.63)	1 (50)	1 (50)	
Sí	121 (98.37)	81 (66.94)	40 (33.06)	
<b>Corticoterapia recibida</b>				
Dexametasona 4mg (%)				0.598 <sup>b</sup>
No	120 (96.77)	81 (67.5)	39 (32.5)	
Sí	4 (3.23)	2 (50)	2 (50)	
Dexametasona 6mg (%)				<0.001 <sup>a</sup>
No	78 (62.9)	42 (53.85)	36 (46.15)	
Sí	46 (37.10)	41 (89.13)	5 (10.87)	
Metilprednisolona 100mg (%)				0.001 <sup>a</sup>
No	57 (45.97)	47 (82.46)	10 (17.54)	
Sí	67 (54.03)	36 (53.73)	31 (46.27)	
Metilprednisolona 500mg (%)				0.998 <sup>b</sup>
No	116 (93.55)	78 (67.24)	38 (32.76)	
Sí	8 (6.45)	5 (62.50)	3 (37.50)	
Recibió terapia con colchicina (%)				0.010 <sup>a</sup>
No	88 (70.97)	65 (73.86)	23 (23.14)	
Sí	36 (29.03)	18 (50)	18 (50)	
Recibió terapia con Tocilizumab (%)				0.111 <sup>a</sup>
No	98 (79.03)	69 (70.41)	29 (29.59)	
Sí	26 (20.97)	14 (53.85)	12 (46.15)	
Recibió terapia de diálisis (%)				<0.001 <sup>a</sup>
No	109 (87.90)	81 (74.31)	28 (25.69)	
Sí	15 (12.10)	2 (13.33)	13 (86.67)	
Recibió terapia con Vasopresores (%)				<0.001 <sup>a</sup>
No	64 (51.61)	55 (85.94)	9 (14.06)	

\* Mediana y rango intercuartílico <sup>a</sup> Chi2 <sup>b</sup> Exacta de Fisher <sup>c</sup> U-Mann Whitney

VM: Ventilación mecánica, MDR: Multidrogo resistente, XDR: Extremadamente resistente, ARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, ACV: Accidente cerebro vascular, ATB: Antibiótico.

#### 5.4.2 Análisis bivariado según la mortalidad en la población de estudio

Durante la estancia hospitalaria se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en pacientes mayores de 60 años y en aquellos con comorbilidades como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, asma, enfermedad renal crónica (ERC) e inmunosupresión. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue menor en el grupo de pacientes que fallecieron (p=0,002). También se observó que los aumentos de procalcitonina, LDH, CPK total y creatinina fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Las complicaciones más frecuentes en el grupo de pacientes que fallecieron fueron la sobreinfección bacteriana, especialmente cuando el patógeno era XDR, sepsis, shock séptico, insuficiencia renal aguda (IRA), hemorragia digestiva, arritmias y parada cardíaca intrahospitalaria (Tabla 2).

#### 5.4.3 Fuente de infección y características microbiológicas

De 50 (40,32%) episodios de infección asociada a la asistencia sanitaria, la neumonía asociada al ventilador fue la más frecuente, ocurriendo en 37 pacientes, seguida de la bacteriemia asociada al catéter en 10 pacientes. La mediana de tiempo desde el ingreso en la UCI hasta el inicio de la infección asociada a la asistencia sanitaria fue de ocho días (RIC 6-17) (Tabla 2). El patógeno más frecuente en la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) fue *Acinetobacter baumannii*, en 25 (67,57%) pacientes, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* en siete pacientes. La causa más frecuente de bacteriemia asociada al catéter fue *Staphylococcus epidermidis*, en tres pacientes, seguida de *Acinetobacter baumannii* en dos pacientes (Tabla complementaria S1).

Del total de bacterias aisladas, 40 (80%) fueron clasificadas como XDR, siendo las más frecuentes *Acinetobacter baumannii* en 25 (62,5%) cultivos y *Pseudomonas aeruginosa* en 10 (25%) cultivos. De la misma manera, seis (12%) aislados bacterianos fueron clasificados como MDR, siendo el más frecuente *Staphylococcus epidermidis* en dos (33%) cultivos (Tablas complementarias S2 y S3). Durante la estancia en UCI, las características más frecuentes entre los pacientes que desarrollaron infección asociada a la atención sanitaria fueron: edad superior a 60 años, enfermedad renal crónica y estancia hospitalaria prolongada. Además, los leucocitos, linfocitos, procalcitonina, LDH y CPK total fueron más altos en este grupo. Por el contrario, la proporción de pacientes que no desarrollaron infección, recibieron ceftriaxona como antibiótico empírico y 6 mg de dexametasona como corticosteroide (Tabla 3).

#### 5.4.4 Supervivencia estimada por las curvas de Kaplan-Meier

Los pacientes que no presentaron infección asociada a la atención de la salud durante la hospitalización mostraron una mejor curva de supervivencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,034$ ) ( Figura 2 ).

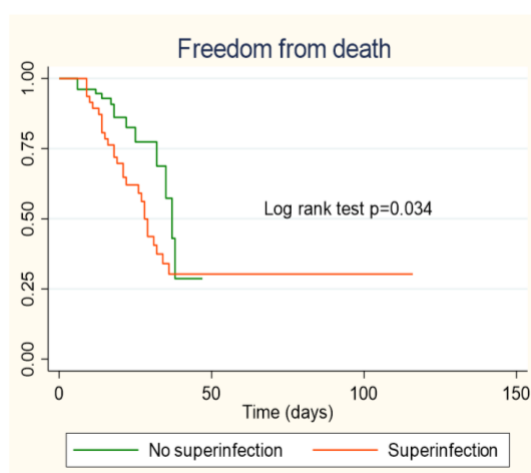


Figura 2: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según infección asociada a la asistencia sanitaria.

**Tabla 3:** Características clínicas y laboratoriales de la población de estudio y comparación entre los que sí o no desarrollaron infección nosocomial.

Variable	No infección nosocomial (n=41)	Infección nosocomial (n=83)	Valor P
<b>Características demográficas</b>			
Edad (años)*	53.67 (±12.31)	60.62 (±10.38)	<b>0.001</b> <sup>a</sup>
<50 años (%)	30 (76.92)	9 (23.08)	<b>0.025</b> <sup>b</sup>
50-59 años (%)	21 (55.26)	17 (44.74)	
≥60 años (%)	23 (48.94)	24 (51.06)	
Sexo			<b>0.370</b> <sup>b</sup>
Mujer (%)	15 (68.18)	7 (31.82)	
Hombre (%)	59 (57.84)	43 (42.16)	
Número de comorbilidades **	1 (1-2)	1 (1-3)	0.422 <sup>c</sup>
Ninguna comorbilidad (%)	13 (72.22)	5 (27.78)	0.449 <sup>b</sup>
Solo 1 (%)	27 (55.10)	22 (44.90)	
Más de 2 (%)	34 (59.65)	23 (40.35)	
Obesidad (%)	46 (60.53)	30 (39.47)	0.808 <sup>b</sup>
DM2 (%)	20 (57.14)	15 (42.86)	0.718 <sup>b</sup>
HTA (%)	19 (54.29)	16 (45.71)	0.443 <sup>b</sup>
Insuficiencia cardíaca (%)	5 (62.50)	3 (37.50)	0.998 <sup>d</sup>
Asma (%)	15 (62.50)	9 (37.50)	0.754 <sup>b</sup>
Enfermedad renal crónica (%)	1 (14.29)	6 (85.71)	<b>0.017</b> <sup>d</sup>
Cáncer (%)	1 (100)	0 (0)	0.998 <sup>d</sup>
Inmunosupresión (%)	9 (52.94)	8 (47.06)	0.512 <sup>b</sup>
Tiempo de estancia Hospitalaria (días) **	17.5 (13-23)	21.5 (16-32)	<b>0.003</b> <sup>c</sup>
Tiempo en UCI (días) **	8 (4-12)	13 (10-23)	<b>0.001</b> <sup>c</sup>
Tiempo en VM (días) **	7 (4-11)	14.5 (10-27)	<b>&lt;0.001</b> <sup>c</sup>
<b>Características Laboratoriales</b>			
SatO2 (%) **	87.5 (84-90)	85 (78-89)	0.055 <sup>c</sup>
Relación PaO2/FiO2 **	261 (220-307)	224.5 (136-276)	<b>0.002</b> <sup>c</sup>
Leucocitos (células/mm3) **	9990 (7000-11000)	11865 (8590-16810)	<b>0.011</b> <sup>c</sup>
Porcentaje de linfocitos (%) **	8 (6-11)	6.2 (3.7-10)	<b>0.042</b> <sup>c</sup>
Plaquetas (células/mm3) **	308500 (245000-362000)	276000 (210000-356000)	0.134 <sup>c</sup>
PRC (mg/dL) **	11.5 (5.22-17.35)	13.59 (9.92-17.95)	0.189 <sup>c</sup>
Procalcitonina (ng/mL) **	0.06 (0.03-0.17)	0.3 (0.126-0.69)	<b>&lt;0.001</b> <sup>c</sup>
LDH (U/L) **	691.5 (552-854)	853 (639-1160)	<b>0.001</b> <sup>c</sup>
CPK-Total (U/L) **	87 (47-161)	132.5 (66-225)	<b>0.028</b> <sup>c</sup>
CPK-MB (U/L) **	25 (19.9-35)	27.75 (20-40)	0.469 <sup>c</sup>
Bilirrubina total (mg/dL) **	0.68 (0.39-0.90)	0.615 (0.39-0.83)	0.624 <sup>c</sup>

Creatinina (mg/dL)**	0.84 (0.7-0.98)	0.96 (0.79-1.25)	<b>0.002<sup>c</sup></b>
<b>Tratamiento administrado</b>			
Recibió terapia antibiótica (%)			0.998 <sup>d</sup>
No	1 (100)	0 (0)	
Sí	73 (59.35)	50 (40.65)	
<b>Terapia ATB recibida</b>			
Ceftriaxona (%)			<b>0.006<sup>b</sup></b>
No	45 (51.72)	42 (48.28)	
Sí	29 (78.38)	8 (21.62)	
Azitromicina (%)			0.083 <sup>d</sup>
No	66 (57.39)	49 (42.61)	
Sí	8 (88.89)	1 (11.11)	
Piperacilina/Tazobactam (%)			0.076 <sup>b</sup>
No	46 (66.67)	23 (33.33)	
Sí	28 (50.91)	27 (49.09)	
Meropenem (%)			0.291 <sup>b</sup>
No	58 (62.37)	35 (37.63)	
Sí	16 (51.61)	15 (48.39)	
Vancomicina (%)			0.799 <sup>b</sup>
No	49 (60.49)	32 (39.51)	
Sí	25 (58.14)	18 (41.86)	
Linezolid (%)			0.998 <sup>d</sup>
No	72 (60)	48 (40)	
Sí	2 (50)	2 (50)	
Colistina (%)			0.998 <sup>d</sup>
No	73 (59.35)	50 (40.65)	
Sí	1 (100)	0 (0)	
Recibió terapia con corticoides (%)			0.085 <sup>d</sup>
No	0 (0)	2 (100)	
Sí	73 (60.33)	48 (39.67)	
<b>Corticoterapia recibida</b>			
Dexametasona 4mg (%)			0.647 <sup>d</sup>
No	71 (59.17)	49 (40.83)	
Sí	3 (75)	1 (25)	
Dexametasona 6mg (%)			<b>0.013<sup>b</sup></b>
No	40 (51.28)	38 (48.72)	

Sí	34 (73.91)	12 (26.09)	
Metilprednisolona 100mg (%)			0.067 <sup>b</sup>
No	39 (68.42)	18 (31.58)	
Sí	35 (52.24)	32 (47.76)	
Metilprednisolona 500mg (%)			0.266 <sup>d</sup>
No	71 (61.21)	45 (38.79)	
Sí	3 (37.50)	5 (62.50)	
Recibió terapia con colchicina (%)			0.071 <sup>b</sup>
No	57 (64.77)	31 (35.23)	
Sí	17 (47.22)	19 (52.78)	
Recibió terapia con Tocilizumab (%)			0.258 <sup>b</sup>
No	61 (62.24)	37 (37.76)	
Sí	13 (50)	13 (50)	
Recibió terapia de diálisis (%)			<b>0.001<sup>b</sup></b>
No	71 (65.14)	38 (34.86)	
Sí	3 (20)	12 (80)	
Recibió terapia con Vasopresores (%)			0.004 <sup>b</sup>
No	46 (71.88)	18 (28.13)	
Sí	28 (46.67)	32 (53.33)	

\* Media y desviación estándar \*\* Mediana y rango intercuartílico <sup>a</sup> T de Student para varianzas iguales <sup>b</sup> Chi2 <sup>c</sup> U-Mann Whitney <sup>d</sup> Exacta de Fisher.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión arterial, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VM: Ventilación mecánica, SatO2: Saturación de oxígeno, PaO2/FiO2: relación entre la presión de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno, PCR: Proteína C reactiva, LDH: Lactato deshidrogenasa, CPK: Creatinina fosfoquinasa, ATB: Antibiótico.

#### 5.4.5. Infección sanitaria asociada a mortalidad e insuficiencia renal aguda

En el análisis de regresión crudo de Cox, la infección relacionada con la asistencia sanitaria se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (cHR=2,216; IC del 95%:1,12–4,39). En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo, comorbilidades y niveles de PaO2/FiO2, la infección asociada a la asistencia sanitaria se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (HRa=2,733; IC 95%: 1,33-5,60). Asimismo, valores de PaO2/FiO2 entre 200 y 300 (HRa=4,256; IC 95%: 1,14-15,80), 100 y 200 (HRa = 3,796; 95%: IC 1,01-14,47), o menos de 100 (HRa = 5,503; IC del 95%: 1,34–22,52) se asociaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (Tabla 4).

**Tabla 4:** Análisis de regresión de Cox para evaluar los factores predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico.

Variable	Modelo crudo		Modelo ajustado	
	cHR (95% IC)	Valor p	aHR (95% IC)	Valor p
<b>Sobreinfección</b>	2.216 (1.12-4.39)	0.023	<b>2.733 (1.33-5.60)</b>	<b>0.006</b>
Edad ≥60 años	1.045 (0.45-2.40)	0.917	0.937 (0.32-2.72)	0.905
Hombre	0.685 (0.33-1.44)	0.320	0.582 (0.35-1.80)	0.582
<b>Obesidad</b>	1.581 (0.82-3.02)	0.166	<b>2.605 (1.11-6.07)</b>	<b>0.027</b>
DM2	1.804 (0.95-3.40)	0.068	1.903 (0.90-4.00)	0.090
HTA	1.375 (0.73-2.57)	0.319	1.172 (0.51-2.65)	0.703
Asma	1.461 (0.74-2.88)	0.273	1.463 (0.66-3.23)	0.346
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	2.670 (1.22-5.83)	0.014	<b>4.701 (1.58-13.97)</b>	<b>0.005</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				
+300	Ref		Ref	
<b>200-300</b>	2.559 (0.75-8.66)	0.131	<b>4.256 (1.14-15.80)</b>	<b>0.044</b>
<b>100-200</b>	3.917 (1.05-14.51)	0.041	<b>3.796 (1.01-14.47)</b>	<b>0.050</b>
<b>-100</b>	5.011 (1.37-18.25)	0.015	<b>5.503 (1.34-22.52)</b>	<b>0.018</b>

cHR: Hazard ratio crudo, aHR: Hazard ratio ajustado, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión arterial, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno.

La mortalidad hospitalaria fue ajustada según sexo, edad, obesidad, diabetes, hipertensión, asma, insuficiencia cardíaca y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menores de 300. La proporcionalidad del modelo multivariado tuvo un valor P=0,8452.

En el segundo análisis mediante regresión de Poisson de varianza robusta cruda, la infección asociada a la asistencia sanitaria se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda (cRR=3,594; IC 95%: 1,60-8,05), mientras que en el modelo multivariado, después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y grados de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la infección relacionada con la asistencia sanitaria también se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda (RRa=3,093; IC del 95%: 1,42-6,72) (Tabla 5).



**Tabla 5:** Análisis de regresión de Poisson para evaluar los factores de riesgo de Insuficiencia Renal Aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico.

Variable	Modelo crudo		Modelo ajustado	
	cRR (95% IC)	Valor p	aRR (95% IC)	Valor p
<b>Sobreinfección</b>	<b>3.594 (1.60-8.05)</b>	<b>0.002</b>	<b>3.093 (1.42-6.72)</b>	<b>0.004</b>
Edad $\geq 60$ años	1.797 (0.75-4.30)	0.188	1.370 (0.50-3.69)	0.533
Hombre	1.509 (0.49-4.64)	0.472	1.935 (0.56-6.59)	0.291
Obesidad	1.533 (0.68-3.43)	0.298	2.537 (1.16-5.54)	0.019
DM2	1.525 (0.73-3.16)	0.257	1.091 (0.49-2.40)	0.828
HTA	2.151 (1.06-4.35)	0.033	1.504 (0.66-3.40)	0.327
Asma	1.715 (0.80-3.67)	0.165	2.358 (1.19-4.96)	0.024
Insuficiencia cardíaca	2.9 (1.29-6.47)	0.009	2.045 (0.67-6.21)	0.207
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				
+300	Ref		Ref	
200-300	2.306 (0.54-9.74)	0.256	1.946 (0.51-7.35)	0.326
100-200	2.052 (0.37-11.18)	0.406	1.169 (0.23-5.92)	0.850
-100	6.117 (1.46-25.55)	0.013	3.972 (0.97-16.22)	0.055

cRR: Riesgo relativo crudo, aRR: Riesgo relativo ajustado, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HTA: Hipertensión arterial, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno.

La insuficiencia renal aguda fue ajustada según sexo, edad, obesidad, diabetes, hipertensión, asma, insuficiencia cardíaca y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menores de 300. Los supuestos del modelo presentaron un VIF de 2.08.

## 5.5 DISCUSIÓN

En el presente estudio de cohorte retrospectivo en pacientes críticos con COVID-19, encontramos una alta incidencia de infecciones asociadas a la atención médica, principalmente debido a patógenos extremadamente resistentes a los antibióticos; estas infecciones se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda e impactaron significativamente en la mortalidad hospitalaria, representando la principal causa de muerte en el 70% de los pacientes que fallecieron en la UCI.

La incidencia de infecciones asociadas a la atención de la salud observada en este estudio fue alta en comparación con la reportada en otros estudios, donde la proporción de pacientes con infección secundaria osciló entre el 5% y el 30% (33,34,35,36), probablemente debido a la variabilidad de los métodos diagnósticos utilizados así como de los tratamientos indicados. Sin embargo, cuando se comparan estos resultados con los de estudios que solo evaluaron pacientes hospitalizados en la UCI, se observan resultados más similares, con incidencias de infecciones intrahospitalarias que oscilan entre el 40% y el 58% (3,37,38,39). Esta alta incidencia, especialmente en pacientes en la UCI, podría explicarse por diferentes razones: (a) Los factores de virulencia del SARS-CoV-2 podrían comprometer la respuesta inmune innata en varios niveles, lo que resultaría en una mayor adhesión, crecimiento y diseminación bacteriana (40); (b) El posible efecto antiinflamatorio o inmunosupresor desarrollado por el uso de esteroides y agentes biológicos (anticuerpos monoclonales, anti-receptor de IL-6) (41); (c) Los procedimientos invasivos en la UCI provocan la ruptura de la primera barrera de defensa del cuerpo; (d) Los síndromes inflamatorios, el hipercatabolismo y la inmovilización física, propios de los pacientes críticos, los predisponen a alteraciones nutricionales, lo que generaría un mayor riesgo de desarrollar infecciones secundarias (42).

La mortalidad encontrada en este estudio (33%) es similar a la reportada para pacientes de UCI en otros hospitales (37,43,44). Aunque la mayoría de estos

informes provienen de países de altos ingresos, los pacientes con COVID-19 crítico en nuestro hospital se regían por protocolos constantemente actualizados a medida que aparecía nueva evidencia, lo que probablemente impactó en la mortalidad.

El estudio de Bardi, T. et al. (37) utilizó una estructura metodológica similar a nuestro estudio. Aunque existen diferencias aparentes en las poblaciones, los tratamientos y la resistencia bacteriana local, ellos también encontraron que la infección asociada a la atención médica se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (OR 2,7; IC 95%: 1,2-5,9). Asimismo, en la revisión sistemática y metaanálisis de Musuuza, J. et al. (45), en el que incluyeron pacientes con sobreinfección o coinfección bacteriana asociada a COVID-19, aunque el 35% eran series de casos e incluyeron estudios realizados fuera de la UCI, encontraron mayor probabilidad de muerte en pacientes sobreinfectados en comparación con aquellos con solo SARS - Infección por CoV-2 (RP 3,31; IC 95%: 1,82-5,99).

Los microorganismos bacterianos aislados con mayor frecuencia en nuestra cohorte fueron similares a los reportados en otros estudios, donde las tres bacterias principales fueron *Acinetobacter* spp. (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%) y *Escherichia coli* (6,9%) (46), aunque con mayor prevalencia en nuestra cohorte de bacterias no fermentadoras, principalmente *Acinetobacter* y *Pseudomonas* en infecciones respiratorias, lo que difiere de lo reportado por otros autores, donde *Pseudomonas aeruginosa* (21,1%), *Klebsiella* spp. (17,2%) y *Staphylococcus aureus* (13,5%) fueron los microorganismos más comúnmente aislados en muestras respiratorias (35). Esta diferencia es particularmente relevante debido a la alta tasa de resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* en esta cohorte, que fue del 96% y 100%. Esta elevada proporción de microorganismos multirresistentes podría deberse al consumo casi universal de antibióticos en nuestra cohorte (99%), muy por encima del descrito por otros autores (64-72%) (46,47,48), y a la desviación de las prácticas adecuadas de

prevención y control de infecciones, probablemente relacionada con el colapso del sistema de salud peruano (6).

El papel de la procalcitonina (PCT) en la guía de la terapia con antibióticos en pacientes con COVID-19 en estado crítico aún es incierto. Rosa et al. (49) reportaron que aquellos pacientes con COVID-19 e infección bacteriana secundaria durante la hospitalización tenían valores de PCT más altos (0.4 vs 0.1 ng/mL;  $p = 0.016$ ) y un punto de corte de  $>0.55$  ng/mL, lo que logró discriminar aquellos pacientes con infección bacteriana secundaria con una sensibilidad y especificidad del 91% y 81%. En nuestro estudio también se observaron valores de PCT más elevados en aquellos con infección asociada a la asistencia sanitaria, aunque con un punto de corte ligeramente inferior. Sin embargo, en algunos otros estudios, el valor de procalcitonina no mostró diferencias estadísticamente significativas en pacientes con sobreinfecciones bacterianas (50,51). Este fenómeno probablemente se deba a que, por lo general, el nivel de procalcitonina aumenta en presencia de citocinas, causadas por una infección bacteriana (IL-1b, TNF-a e IL-6), y su producción está regulada por el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3). Por el contrario, el aumento de IFN-gamma, a menudo asociado con infecciones virales, inhibe la producción de PCT. Sorprendentemente, el virus SARS-CoV-2 inhibe la función de STAT-1 e IFN, dando lugar a la activación compensatoria de STAT3, que sería responsable de algunos fenómenos de la COVID-19 grave, como coagulopatía, trombosis, estado proinflamatorio, T-cell linfopenia, aumento de la expresión de ACE2 (STAT-3 alfa) y también aumento de la procalcitonina, lo que podría interpretarse falsamente como una sobreinfección bacteriana (52).

Para evitar el uso inapropiado de antibióticos, Foschi C. et al. (53) realizaron un estudio en el que compararon el rendimiento de la PCR multiplex (FilmArray® pneumonia Plus panel) con el cultivo tradicional para la detección de patógenos respiratorios en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI, el cual mostró una sensibilidad y especificidad del 89,6 % y 98,3%, respectivamente, y una

disminución significativa en el tiempo de respuesta de al menos 48 h, con un alto valor predictivo negativo que podría ser útil para el inicio adecuado de antibióticos, descartando sobreinfecciones bacterianas y reduciendo el consumo innecesario de antibióticos, lo cual es por qué se debe considerar su implementación en los programas de administración de antimicrobianos, al menos en pacientes con COVID-19 crítico.

Observamos que la infección asociada a la asistencia sanitaria (IRAS) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda (IRA), probablemente porque una proporción significativa de los pacientes sobreinfectados desarrollaron sepsis y shock séptico, lo que aumentaría el estado hiperinflamatorio observado en los pacientes con COVID-19 crítico (54), causando colapso circulatorio y reduciendo la perfusión renal. Varios estudios han respaldado esta hipótesis al examinar biopsias renales, lo que demuestra que la lesión tubular aguda es el hallazgo patológico más común en pacientes con COVID-19 y AKI (55,56,57,58). Además, una lesión tubular aguda puede ocurrir en el contexto de una depleción de volumen prolongada y en estados hemodinámicos que reducen la perfusión renal, como es el caso de pacientes sobreinfectados y estados hiperinflamatorios (54). Este estudio comparó los que desarrollaron IRAS con los que no, además de evaluar la prevalencia de enfermedad renal crónica y la estancia hospitalaria, el tiempo en la UCI y la ventilación mecánica, entre otras variables. Como era de esperar, la mediana del número de leucocitos también fue mayor entre ellos. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la procalcitonina, la LDH y la CPK total también fueron significativamente más altas. Los infectados requirieron significativamente más ceftriaxona, dexametasona (6 mg), diálisis y terapias vasopresoras.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño del estudio fue retrospectivo. En segundo lugar, el número de pacientes evaluados fue pequeño, lo que reduce la posibilidad de controlar varios factores de confusión y la recopilación de datos y la inclusión de más variables (por ejemplo, medicamentos

administrados) dentro del modelo de regresión. Por otro lado, para el diagnóstico de infección asociada a la asistencia sanitaria se evaluaron únicamente aquellos pacientes con cultivos convencionales positivos; por lo tanto, es posible que no se incluyeran aquellos pacientes con infecciones asociadas a la atención de la salud con cultivos negativos debido al uso de antibióticos en el momento de la obtención de las muestras o baja carga bacteriana. Asimismo, los datos de laboratorio se obtuvieron al ingreso hospitalario, y estos pueden variar con el tiempo, especialmente en aquellos con sobreinfección.

Además, dado que prácticamente todos los pacientes recibieron antibióticos al ingreso hospitalario, no pudimos evaluar su influencia sobre la sobreinfección y los desenlaces propuestos. Finalmente, este estudio se realizó en una sola institución de salud, que tiene su epidemiología local de resistencia a los antimicrobianos, lo que limita la generalización de estos resultados. Por tanto, son necesarios estudios prospectivos, multicéntricos, que incluyan un número más significativo de pacientes y una mayor cantidad de información sobre ellos.

## **5.6 CONCLUSIÓN**

Hay un uso excesivo de antibióticos desde el inicio de la enfermedad y una alta incidencia de infecciones asociadas a la atención de la salud principalmente por patógenos XDR en pacientes críticos. La superinfección ocurrió después de una semana de estancia en la UCI. Se asoció con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones como insuficiencia renal aguda y un aumento significativo del riesgo de muerte. En este sentido, se deben implementar medidas para promover el uso racional de antibióticos en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que se encuentran en estado crítico. Se necesitan más estudios para evaluar biomarcadores que ayuden a orientar la indicación de antibióticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727–33.
2. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
3. Giacobbe D.R., Battaglini D., Enrile E.M., Dentone C., Vena A., Robba C., Ball L., Bartoletti M., Coloretti I., Di Bella S., et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2021;10:555. doi: 10.3390/jcm10040555.
4. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center COVID-19. Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU): Global Cases. [Internet] 2020 [Citado el 13 de octubre 2020] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Álvarez-Moreno C., Valderrama-Beltrán S., Rodríguez-Morales A.J. Implications of Antibiotic Use during the COVID-19 Pandemic: The Example of Associated Antimicrobial Resistance in Latin America. *Antibiotics.* 2021;10:328. doi: 10.3390/antibiotics10030328.
6. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factors associated with mortality due to COVID-19 in patients from a public hospital in Tacna, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021 Apr-Jun;38(2):214-223. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2021.382.7158.
7. Timothy M Rawson, Luke S P Moore, Nina Zhu, Nishanthi Ranganathan, Keira Skolimowska, Mark Gilchrist, Giovanni Satta, Graham Cooke, Alison Holmes, Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus:

A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing, *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa530, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

8. WHO. Enfermedad por coronavirus COVID-19. [Internet] 2020 [ Citado el 13 de octubre] Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;: PMID: 32125452
10. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*. 2017 Jun 23;8:1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041.
11. Mulcahy ME, McLoughlin RM. Staphylococcus aureus and Influenza A Virus: Partners in Coinfection. *mBio*. 2016 Dec 13;7(6):e02068-16. doi: 10.1128/mBio.02068-16.
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
13. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):769-777. doi: 10.1093/cid/ciaa272. PMID: 32176772; PMCID: PMC7184452.
14. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med*. 2020 Jul 7;12(7):e12560. doi: 10.15252/emmm.202012560.



15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
17. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2085-2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
19. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, Zhu F, Zhu B, Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020 Aug;285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005.
20. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, Doosti Z, Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020 Sep 1;20(1):646. doi: 10.1186/s12879-020-05374-z. PMID: 32873235; PMCID: PMC7461753.
21. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 28;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.

22. Guo G, Ye L, Pan K, Chen Y, Xing D, Yan K, Chen Z, Ding N, Li W, Huang H, Zhang L, Li X, Xue X. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. *Front Cell Dev Biol.* 2020 May 22;8:410. doi: 10.3389/fcell.2020.00410.
23. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, Blomberg WR, Meigs DD, Hasan M, Patel M, Kline P, Chang RC, Chang L, Gendelman HE, Kevadiya BD. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020 Sep;15(3):359-386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5.
24. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
25. Bhadra S, Jiang YS, Kumar MR, Johnson RF, Hensley LE, Ellington AD. Real-time sequence-validated loop-mediated isothermal amplification assays for detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *PLoS One.* 2015 Apr 9;10(4):e0123126. doi: 10.1371/journal.pone.0123126.
26. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong AN. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020 May 11:1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.

27. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Mar 23;7(4):ofaa105. doi: 10.1093/ofid/ofaa105. PMID: 32284951; PMCID: PMC7144823.
28. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastrì E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bennett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
29. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022.
30. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev.* 2019 Mar 1;43(2):123-144. doi: 10.1093/femsre/fuy043. PMID: 30452654; PMCID: PMC6435446.
31. World Health Organization COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. 25 January 2021.
32. Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802.
33. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I., Huq T., Eggleston C., Ellis J., Thakker C., et al. Coinfection in critically

- ill patients with COVID-19: An observational cohort study from England. *J. Med. Microbiol.* 2021;70:001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350.
34. Szakmany T., Tuckwell W., Harte E., Wetherall N., Ramachandran S., Price S., Breen H., Killick C., Cheema Y., King C., et al. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2021;10:3290. doi: 10.3390/jcm10153290.
  35. Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan Ramani Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021;11:1–15. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z.
  36. Yu Y., Xu D., Fu S., Zhang J., Yang X., Xu L., Xu J., Wu Y., Huang C., Ouyang Y., et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: A cross-sectional study. *Crit. Care.* 2020;24:219. doi: 10.1186/s13054-020-02939-x.
  37. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M., Escudero-Sanchez R., Azzam Lopez A., Diez-Remesal Y., Martinez Castro N., Ruiz-Garbajosa P., Pestaña D. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: Clinical characteristics and outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40:495–502. doi: 10.1007/s10096-020-04142-w.
  38. He S., Liu W., Jiang M., Huang P., Xiang Z., Deng D., Chen P., Xie L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial coinfection: A multi-center study. *PLoS ONE.* 2021;16:e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668.
  39. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G., Crea F., De Maria A., Dentone C., Di Biagio A., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eu. J. Clin. Investig.* 2020;50:e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
  40. Bengoechea J.A., Bamford C.G. SARS-CoV-2, bacterial coinfections, and AMR: The deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol. Med.* 2020;12:e12560. doi: 10.15252/emmm.202012560.

41. Mikulska M., Nicolini L.A., Signori A., Di Biagio A., Sepulcri C., Russo C., Dettori S., Berruti M., Sormani M.P., Giacobbe D.R., et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS ONE*. 2020;15:e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831.
42. Thibault R., Seguin P., Tamion F., Pichard C., Singer P. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): A practical guidance. *Crit. Care*. 2020;24:447. doi: 10.1186/s13054-020-03159-z.
43. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
44. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G., Bonanomi E., Cabrini L., Carlesso E., Castelli G., et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern. Med.* 2020;180:1345–1355. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
45. Musuuza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of coinfection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16:e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170.
46. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
47. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S.C., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;58:711–712. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

48. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71:2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
49. Pink I., Raupach D., Fuge J., Vonberg R.P., Hoepfer M.M., Welte T., Rademacher J. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection.* 2021;20:1–9. doi: 10.1007/s15010-021-01615-8.
50. Buehler P.K., Zinkernagel A.S., Hofmaenner D.A., Garcia P.D.W., Acevedo C.T., Gómez-Mejia A., Shambat S.M., Andreoni F., Maibach M.A., Bartussek J., et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep. Med.* 2021;2:100229. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100229.
51. Ripa M., Galli L., Poli A., Oltolini C., Spagnuolo V., Mastrangelo A., Muccini C., Monti G., De Luca G., Landoni G., et al. COVID-BioB study group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: Incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27:451–457. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
52. Lugito N.P.H. Is procalcitonin a part of human immunological response to SARS-CoV-2 infection or “just” a marker of bacterial coinfection? *Curr. Res. Transl. Med.* 2021;69:103289. doi: 10.1016/j.retram.2021.103289.
53. Foschi C., Zignoli A., Gaibani P., Vocale C., Rossini G., Lafratta S., Liberatore A., Turello G., Lazzarotto T., Ambretti S. Respiratory bacterial coinfections in intensive care unit-hospitalized COVID-19 patients: Conventional culture vs BioFire FilmArray pneumonia Plus panel. *J. Microbiol. Methods.* 2021;186:106259. doi: 10.1016/j.mimet.2021.106259.
54. Ng J.H., Bijol V., Sparks M.A., Sise M.E., Izzedine H., Jhaveri K.D. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients with

- COVID-19. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2020;27:365–376. doi: 10.1053/j.ackd.2020.09.003.
55. Sharma P., Uppal N.N., Wanchoo R., Shah H.H., Yang Y., Parikh R., Khanin Y., Madireddy V., Larsen C.P., Jhaveri K.D., et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1948–1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
56. Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802.
57. Golmai P., Larsen C.P., DeVita M.V., Wahl S.J., Weins A., Rennke H.G., Bijol V., Rosenstock J.L. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1944–1947. doi: 10.1681/ASN.2020050683.
58. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., D’Agati V., Markowitz G. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.

## ANEXOS I

### Anexo 1: Ficha de recolección de datos:

**1. Numero de historia clínica:**

**2. Datos personales:**

a. Edad: \_\_\_\_\_

b. Genero:

- Mujer: 0

- Varon: 1

**3. Datos clínicos evaluados al ingreso hospitalario, a las 48 horas, 72 horas y 10 días de evolución:**

a. Comorbilidades:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

b. Estabilidad

hemodinámica PAS: \_\_\_\_\_

PAD: \_\_\_\_\_

c. Mortalidad:

- Si:

- No

d. Saturación de O<sub>2</sub>:

e. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:

f. Temperatura:

**4. Datos de evolución clínica:**

a. Signos y síntomas presentados al ingreso hospitalario, a las 48 horas, 72 horas y 10 días de evolución:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

b. Duración de la estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_

c. Duración de la terapia antibiótica: \_\_\_\_\_

**5. Hallazgos en el cultivo:**

a. Bacteria encontrada

b. Perfil de resistencia

**6. Examen de laboratorio:**

- Nombre: \_\_\_\_\_

- Valor del laboratorio: \_\_\_\_\_



**Tabla 1 complementaria:** Patógenos encontrados en los cultivos de la población de estudio.

<b>Antibiótico</b>	<b>Total (n=50)</b>	<b>NAV (n=37)</b>	<b>BAC (n=10)</b>	<b>ITUAC (n=3)</b>
Acinetobacter Baumannii	27 (54)	25 (67.57)	2 (20)	0 (0)
Pseudomona Aeuringinosa	11 (22)	7 (18.92)	1 (10)	3 (100)
Staphylococcus epidermidis	3 (6)	0 (0)	3 (30)	0 (0)
Klepsiella pneumoniae	4 (8)	3 (8.11)	1 (10)	0 (0)
Stenotrophomona maltophilia	2 (4)	1 (2.7)	1 (10)	0 (0)
Klebsiella oxytoca	1 (2)	1 (2.7)	0	0 (0)
Enterococo faecalis	1 (2)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Staphylococcus haemolyticus	1 (2)	0(0)	1 (10)	0 (0)

NAV: Neumonía asociada a ventilador, BAC: Bacteriemia asociada a cateter, ITUAC: Infección del tracto urinario asociado a cateter.

**Tabla 2 complementaria:** Descripción del perfil de resistencia antibiótica de *Acinetobacter Baumannii* presente en los cultivos del estudio. (n=27)

<b>Antibiótico</b>	<b>Sensible n (%)</b>	<b>Resistente n (%)</b>	<b>Intermedio n (%)</b>
Amicacina	2 (7.41)	25 (92.59)	0 (0)
Ampicilina/Sulbactam	9 (33.33)	7 (25.93)	11 (40.74)
Cefepima	3 (11.11)	24 (88.89)	0 (0)
Ceftazidima	1 (3.70)	22 (81.48)	4 (14.81)
Ciprofloxacina	1 (3.70)	26 (96.30)	0 (0)
Gentamicina	1 (3.70)	26 (96.30)	0 (0)
Imipenem	1 (3.70)	26 (96.30)	0 (0)
Levofloxacina	1 (3.70)	26 (96.30)	0 (0)
Meropenem	1 (3.70)	26 (96.30)	0 (0)
Tobramicina	2 (7.41)	25 (92.59)	0 (0)

**Tabla 3 complementaria:** Descripción del perfil de resistencia antibiótica de *Pseudomona Aeuriginosa* presente en los cultivos del estudio. (n=11)

<b>Antibiótico</b>	<b>Sensible n (%)</b>	<b>Resistente n (%)</b>	<b>Intermedio n (%)</b>
Amicacina	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Aztreonam	1 (9.09)	10 (90.91)	0 (0)
Cefepima	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Ceftazidima	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Ciprofloxacina	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Colistina	11 (100)	0 (0)	0 (0)
Gentamicina	0 (0)	10 (90.91)	1 (9.09)
Imipenem	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Levofloxacina	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Meropenem	0 (0)	11 (100)	0 (0)
Piperacilina/Tazobactam	7 (63.64)	1 (9.09)	3 (27.27)
Tobramicina	0 (0)	7 (100)	0 (0)