

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1105>

Infecciones secundarias en pacientes críticos ingresados con COVID-19 en Bogotá, Colombia. Estudio observacional de cohorte

Secondary infections in critically ill patients admitted with COVID-19 in Bogotá, Colombia. Observational cohort study

John Jaime Sprockel Díaz^{a,b} ; Anggie Liseth Murcia^a ; Ingrid Galeano^a ; Lina Moreno^a ; Hellen Cárdenas Rodríguez^a ; Jhon Edison Parra^a ; Carlos Alberto Morales Pertuz^c^aSubred Integrada de Servicios de Salud del Sur, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.^bInstituto de Investigación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.^cSubred Integrada de Servicios de Salud del Sur, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.**Correspondencia:** Transversal 22 # 47B – 51 Sur, Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.**E-mail:** jjsprockel@fucsalud.edu.co

Resumen

¿Qué sabemos acerca de este problema?

Los brotes de infección viral respiratoria acusan niveles variables de coinfecciones bacterianas y micóticas. Las infecciones asociadas a influenza representan hasta un 30% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. Los pacientes con COVID-19 tienen una probabilidad entre 7-14% de coinfección bacteriana, en tanto que las super infecciones pueden conllevar a un riesgo mayor de mortalidad y de hospitalización más prolongada. Las bacterias multirresistentes son también una preocupación debido al uso generalizado de antibióticos y al deficiente control de infecciones y medidas de prevención.

¿Qué aporta este estudio de nuevo?

A entender el comportamiento de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) en pacientes severos con COVID-19, ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en Colombia. El estudio encontró una asociación significativa entre infecciones adquiridas en la UCI y la presencia de diabetes mellitus, y el puntaje APACHE II (Evaluación Fisiológica Aguda y Evaluación Crónica de Salud por sus siglas en inglés). Las bacterias gramnegativas fueron los gérmenes aislados con mayor frecuencia, mientras que las bacterias de la especie *Klebsiella* fueron las que se aislaron más comúnmente. El estudio resalta la alta frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos, lo cual es motivo de preocupación.

¿Cómo citar este artículo?

Sprockel Díaz JJ, Murcia AL, Galeano I, Moreno L, Cárdenas Rodríguez H, Parra JE, et al. Secondary infections in critically ill patients admitted with COVID-19 in Bogotá, Colombia. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2024;52:e1105.

Introducción: La presencia de infecciones secundarias en pacientes críticos y la resistencia a los antibióticos suelen ser factores determinantes en la evolución clínica de estos pacientes.

Objetivo: Describir los patógenos aislados en cultivos de sangre y de secreciones traqueales en pacientes de la UCI con COVID-19 y evaluar la relación entre la presencia de infecciones secundarias y la mortalidad a 60 días.

Métodos: Estudio de cohorte analítico retrospectivo realizado en 273 adultos ingresados a la UCI con COVID-19 de la Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur - Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia entre abril y diciembre de 2020. Se obtuvieron los datos de los registros de cultivos en sangre y en secreciones de la tráquea. Se llevó a cabo un análisis bivariado mediante un modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para evaluar la relación entre el desarrollo de infecciones secundarias y la mortalidad a 60 días.

Resultados: Se reportó al menos un cultivo en sangre positivo en 96/511 (18.8%). De los 214 cultivos de sangre realizados dentro de las 48 horas siguientes al ingreso a la UCI, 7,7% resultaron positivos. Se aislaron en total 127 gérmenes en los cultivos en sangre, en su mayoría bacterias gramnegativas (61,4%) – seguido de hongos (25,2%). Adicionalmente, 39,5% fueron multirresistentes, siendo la resistencia los carbapenémicos el patrón de resistencia a los antibióticos más frecuente (33,3% de todos los aislados de bacterias gramnegativas). Finalmente, la presencia de infecciones secundarias en esta cohorte no se asoció con mortalidad a 60 días (HR: 1,012, IC 95%: 0,721-1,420; p= 0,946).

Conclusiones: A pesar de que la prevalencia de super infecciones fue moderadamente alta, la prevalencia de coinfección fue baja. Las bacterias gramnegativas fueron las predominantes y casi un tercio de los gérmenes eran multirresistentes.

Palabras clave: Unidad de cuidados intensivos; Infección nosocomial; Coinfección; Bacterias multirresistentes; COVID-19; Mortalidad.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co

Copyright © 2024 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.).

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: The presence of secondary infections in critically ill patients and antibiotic resistance are often determining factors in the clinical evolution of these patients.

Objective: To describe the pathogens isolated in blood cultures and tracheal secretion cultures in ICU patients with COVID-19 and to evaluate the association between the presence of secondary infections and 60-day mortality.

Methods: Retrospective analytical cohort study conducted in 273 adults admitted to the ICU with COVID-19 at the Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur - Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia between April and December 2020. Data from records of blood or tracheal secretion cultures were collected. A bivariate analysis was performed using a Cox proportional-hazards regression model to assess the association between the development of secondary infections and 60-day mortality.

Results: At least one positive blood culture was reported in 96/511 patients (18.8%). Of the 214 blood cultures performed within 48 hours after ICU admission, 7.7% were positive. A total of 127 germs were isolated from blood cultures - mostly gram-negative bacteria (61.4%) - followed by fungi (25.2%). Additionally, 39.5% were multidrug-resistant, and carbapenem resistance was the most common antibiotic resistance pattern (33.3% of all gram-negative bacteria isolates). Finally, in this cohort, the presence of secondary infections was not associated with 60-day mortality (HR: 1.012, 95%CI: 0.721-1.420; p= 0.946).

Conclusions: Although the prevalence of superinfection was moderately high, the prevalence of coinfection was low. Gram-negative bacteria were predominant, and almost one third of the germs were multidrug-resistant.

Keywords: Intensive care unit; Nosocomial infection; Coinfection; Multidrug resistant bacteria; COVID-19; Mortality.

INTRODUCCIÓN

Los brotes de infecciones respiratorias virales han mostrado un comportamiento variable en términos de coinfecciones bacterianas y micóticas; por ejemplo, se ha reportado que las infecciones asociadas a la influenza pueden llegar a representar hasta un 30% de las neumonías adquiridas en la comunidad, principalmente en adultos mayores (1). Además, una revisión sistemática que incluyó estudios sobre desenlaces clínicos en la pandemia de H1N1 del 2009, reportó haber detectado la presencia de coinfección en un 23% de los casos (2). En el caso de otros coronavirus, la coinfección solo se ha abordado en unos pocos estudios realizados en pacientes con SARS-CoV (3) y MERS-CoV (4), en donde se ha reportado la frecuencia de coinfección en 41% y 0%, respectivamente.

Con respecto a la prevalencia de coinfecciones en pacientes infectados con SARS-CoV-2, un meta-análisis que incluyó 30 estudios (3.834 pacientes) reportó que 7% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban coinfección bacteriana y 14% de los ingresados a la UCI (5). Los patógenos bacterianos detectados fueron di-

ferentes a los descritos con influenza, pues no se encontraron casos de coinfección por *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus pyogenes*. Solamente hubo un caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina y las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae* (5).

Por otra parte, del otro lado del espectro encontramos las super infecciones que afectan a los pacientes con COVID-19, particularmente los que requieren ser ingresados a la ICU. Se ha descrito la presencia de infección del torrente sanguíneo (ITS) en hasta un 50% de los pacientes con COVID-19 dentro de los 30 días de permanencia en la UCI (6), casi el doble de la prevalencia de ITS observada en otras cohortes de pacientes en la UCI (7). Igualmente, los pacientes con COVID-19 presentan un mayor riesgo de desarrollar neumonía asociada al ventilador, lo cual se podría atribuir a la severidad del daño pulmonar y al uso de inmunomoduladores (8). Finalmente, en pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI, las infecciones bacterianas y micóticas se asocian a una hospitalización más prolongada y a un mayor riesgo de mortalidad

(9). Otra preocupación es la alta prevalencia de bacterias multirresistentes (MDR por sus siglas en inglés), debido al uso generalizado de antibióticos de amplio espectro, a la respuesta inmune aberrante, y la posterior falla de la respuesta inmunológica (10-12), deficiencia en las medidas de atención estándar de la UCI, así como deficiencias en la disponibilidad de equipos de protección personal y la reducción de medidas de control y prevención de la infección en este escenario clínico (13).

Dada la necesidad de establecer el comportamiento local de las infecciones en pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI, nuestro objetivo es describir los patógenos aislados en cultivos en sangre o en secreciones traqueales obtenidos de pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI, identificando patrones de resistencia a los antibióticos y evaluar la relación entre la presencia de infecciones secundarias y la mortalidad a 60 días.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio de cohorte analítico retrospectivo, incluyendo a pacientes

adultos ingresados a la UCI de un hospital de referencia de cuarto nivel en Bogotá D.C. con COVID-19 severo (diagnóstico confirmado con la prueba de reacción de la polimerasa en cadena en tiempo real para SARS-CoV-2 (N=322)), entre el 15 de abril y el 31 de diciembre de 2020.

Los participantes se reclutaron utilizando muestreo por conveniencia. Se excluyeron los pacientes en quienes no se realizaron cultivos en sangre durante su permanencia en la UCI, pacientes que habían permanecido más de 72 horas en la UCI de otro hospital, aquellos en los cuales se determinó una corta expectativa de vida en virtud de su condición clínica, y aquellos que murieron durante las primeras 24 horas posteriores a su ingreso; por lo tanto, composición de la muestra final fue de 273 pacientes.

El estudio se llevó a cabo en la Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur - Hospital El Tunal, un hospital que ofrece servicio de atención de cuarto nivel y se ha convertido en un centro de referencia en Bogotá D.C. para el manejo de pacientes con COVID-19 severos, luego de ampliar su capacidad de UCI durante la pandemia (3 UCIs vs. 9 UCIs, con un máximo de 123 camas disponibles en la UCI para este fin).

Procedimientos

En todos los pacientes se verificó el cumplimiento con todos los exámenes obligatorios de laboratorio y de imágenes conforme al protocolo de atención institucional en la UCI, dentro de las primeras 72 horas de ser ingresados a la UCI, de acuerdo con la revisión de su historia clínica. También se obtuvo la siguiente información de sus historias clínicas: datos demográficos, manifestaciones clínicas de la enfermedad, historia de enfermedades, resultados de las pruebas de laboratorio e imágenes, puntajes SOFA, APACHE II y CURB-65 al momento de su ingreso a la UCI, los resultados de los cultivos en sangre y en secreciones traqueales, permanencia en la UCI, duración de la hospitalización, y el desarrollo de complicaciones, incluyendo muerte, durante su hospitaliza-

ción y dentro de los 60 días posteriores al ingreso a la UCI.

Se revisaron todos los cultivos aislados en sangre y secreciones de la tráquea por parte de un infectólogo, quien estableció si existía colonización microbiana y determinó los patrones de resistencia antimicrobiana basado en los resultados de los antibiogramas o pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Además, se estableció la causa de la infección por consenso entre el especialista en enfermedades infecciosas y los investigadores del estudio.

Definiciones operativas: Se definió la coinfección como la existencia de una infección secundaria considerada concurrente con el diagnóstico inicial de COVID-19, en función del aislamiento de cualquier germen en cultivos en sangre o en secreciones de la tráquea, realizados dentro de las 48 horas posteriores al ingreso a la UCI (14). Todas las infecciones se definieron de acuerdo con los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (15). Todos los casos de bacteremia debidos a *Estafilococos coagulasa* negativos de un solo cultivo de sangre, se consideraron cultivos de sangre contaminados (16).

Análisis estadístico

Inicialmente se llevó a cabo un análisis descriptivo calculando medias y desviaciones estándar (SD) para variables continuas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Adicionalmente, se hicieron análisis bivariados para determinar posibles diferencias entre grupos (cultivos positivos y negativos en sangre) utilizando las pruebas de Chi-cuadrado y t de Student para variables categóricas y continuas, respectivamente.

Se construyeron curvas de Kaplan-Meier para calcular la supervivencia de acuerdo con la presencia de cultivos positivos en sangre, candidemia, infecciones causadas por especies *Klebsiella*, resistencia a los carbapenémicos y bacterias productoras de betalactamasas (BLEE y AMP-C). Se estableció un nivel de significancia de $p < 0,05$ utilizando la prueba de rango logarítmico.

Más aun, se llevó a cabo un análisis bivariado utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la relación entre la mortalidad a los 60 días y la presencia de cultivos en sangre positivos, candidemia, o gérmenes resistentes a los carbapenémicos, calculando los hazard ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la relación entre la presencia de coinfecciones y una serie de variables clínicas y de laboratorio que se identificaron en la revisión de la literatura como relacionadas con este desenlace: presencia de diabetes mellitus tipo 2, puntaje APACHE, puntaje SOFA, puntaje de severidad CURB-65, nivel de proteína C reactiva (PCR), recuento linfocitario, recuento leucocitario, niveles de lactato deshidrogenasa y niveles de ferritina.

A pesar de que el tamaño de la muestra se basó en muestreo por conveniencia, se cumplió la regla de Freeman para construir el modelo de regresión multivariado, considerando nuestro abordaje analítico exploratorio. Esta regla sugiere tener al menos 10 eventos de desenlaces para cada una de las variables incluidas. Todos los análisis se hicieron utilizando el software estadístico R 4.0.2 (R Foundation, Vienna, Austria), con los paquetes de "sobrevivencia" "pROC" y "ROCit".

RESULTADOS

De los 273 pacientes, 95 (34,8%) eran mujeres y el promedio de edad era de 60,4 (DE=14,2) años. La Tabla 1 muestra las principales características de la población; las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (39,9%), diabetes mellitus tipo 2 (21,2%) y enfermedad pulmonar crónica (19,8%). El promedio de estancia hospitalaria fue de 23,5 (DE=15,2) días y 144 (52,7%) pacientes murieron dentro de los 60 días después de su hospitalización. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con un resultado de cultivo en sangre positivo versus un cultivo negativo en ninguna de las variables analizadas (Tabla 1). También cabe mencio-

Tabla 1. Características demográficas clínicas y de laboratorio de la muestra.

Variable	Muestra total (n= 273)	Pacientes con un resultado positivo del cultivo en sangre (n= 96)	Pacientes con un resultado negativo del cultivo en sangre (n= 177)
Mujeres, n (%)	95 (34,8%)	33 (34,4%)	62 (35,0%)
Edad en años (media; DE)	60,4 (14,2)	61,5 (12,7)	59,9 (15,0)
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión	109 (39,9%)	36 (37,5%)	73 (41,2%)
Diabetes mellitus tipo 2	58 (21,2%)	27 (28,1%)	31 (17,5%)
Cardiopatía crónica (excepto hipertensión)	34 (12,4%)	13 (13,5%)	21 (11,9%)
Enfermedad renal crónica	11 (4,0%)	5 (5,2%)	6 (3,4%)
Tabaquismo	67 (24,5%)	17 (17,7%)	50 (28,2%)
Enfermedad pulmonar crónica	54 (19,8%)	20 (20,8%)	34 (19,2%)
Trastorno neurológico crónico	11 (4,0%)	3 (3,1%)	8 (4,5%)
Cirrosis	4 (1,5%)	2 (2,1%)	2 (1,1%)
Uso de inmunosupresores	8 (2,9%)	2 (2,1%)	6 (3,4%)
Duración de los síntomas de COVID-19 antes del ingreso a UCI (en días) (media; DE)	8,4 (4,3)	7,9 (4,2)	8,7 (4,4)
Pruebas de laboratorio			
Recuento de leucocitos ($\times 10^3$ células/ μ L) (media; DE)	13,0 (12,5)	13,2 (10,4)	12,9 (13,6)
Recuento de linfocitos ($\times 10^3$ células/ μ L) (media; DE)	1,0 (1,2)	1,1 (1,3)	1,0 (1,1)
Recuento de linfocitos $< 1,2 \times 10^3$ células/ μ L, n (%)	217 (79,5%)	70 (72,1%)	147 (83,0%)
Recuento de plaquetas ($\times 10^3$ células/ μ L) (media; SD)	238,6 (95,6)	234,1 (98,1)	241,0 (94,4)
Índice PaO ₂ /FiO ₂ (media; DE)	101 (63)	97,8 (66,4)	103 (62)
Nivel de lactato (mmol/L) (media; DE)	2,1 (2,0)	2,2 (2,5)	2,0 (1,8)
Nivel de creatinina (mg/dL) (media; DE)	2,4 (4,1)	3,0 (4,6)	2,1 (3,7)
Nivel de aspartato aminotransferasa (U/L) (media; SD)	111,2 (339,1)	159,8 (549,1)	86,3 (137,4)
Nivel de alanina aminotransferasa (U/L) (media; DE)	98,2 (216,1)	99,0 (218,6)	97,9 (215,6)
Nivel de proteína C-reactiva (prueba hs-CRP test) (mg/L) (media; DE)	18,1 (14,8)	18,0 (13,3)	18,0 (15,5)
Nivel de ferritina (ng/mL) (media; DE)	1161,2 (640,9)	1191,2 (659,5)	1146,0 (632,9)
Nivel de D-dímero (μ g/mL) (media; DE)	41,2 (459,7)	4,9 (7,2)	60,0 (565,9)
Niveles de Lactato deshidrogenasa (U/L) (media; DE)	1476,8 (7603,8)	1010,9 (5055,9)	1725,8 (9411,9)
Troponina I cardiaca de alta sensibilidad positiva (cTnI), n/ n probados (%)	109/259 (42,1%)	44/92 (47,8%)	65/167 (38,9%)
Reglas de predicción clínica			
Puntaje SOFA (Evaluación de falla orgánica secuencial (media; DE)	4,8 (3,3)	5,0 (3,3)	4,7 (3,3)
Puntaje APACHE II (media; DE)	12,9 (6,5)	13,5 (6,5)	12,6 (6,5)
Puntaje CURB-65 (media; DE)	1,9 (1,1)	1,9 (1,2)	1,9 (1,1)
Desenlace			
Duración de la hospitalización (en días) (media; DE)	23,5 (15,2)	25,7 (16,4)	22,3 (14,5)
Muerte, n (%)	144 (52,7%)	53 (55,2%)	91 (51,4%)

APACHE II: Evaluación fisiológica aguda y salud crónica; DE: desviación estándar; SOFA: Puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial. CURB-65: Confusión, Nitrógeno ureico en sangre, Frecuencia respiratoria, PA sistólica y Edad > 65 .

Fuente: Autores.

Tabla 2. Distribución de los gérmenes aislados en cultivos en sangre y en secreciones de la tráquea y mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Germen	Cultivo en sangre				Cultivo en secreciones de tráquea			
	Bacterias gramnegativas							
	Total	ESBL	AMP-C	Carba-R	Total	ESBL	AMP-C	Carba-R
Escherichia coli	12	1	-	7	16	2	-	4
Klebsiella pneumoniae	34	2	1	11	50	1	2	23
Klebsiella oxytoca	9	3	-	-	10	-	-	-
Klebsiella ozaenae	2	-	-	2	2	-	-	1
Serratia marcescens	6	1	1	3	23	4	14	4
Enterobacter cloacae	3	-	3	-	5	-	4	1
Enterobacter aerogenes	1	-	1	-	7	-	6	1
Pseudomonas aeruginosa	4	-	-	3	25	-	-	11
Burkholderia cepacia complejo	3	-	-	-	1	-	-	-
Citrobacter sp	1	-	-	-	3	-	1	-
Acinetobacter baumannii	2	-	-	-	2	-	-	-
Stenotrophomonas maltophilia	1	-	-	-	6	-	-	-
Proteus mirabilis	0	-	-	-	4	-	-	-
Morganella morganii	0	-	-	-	2	-	-	-
Providencia rettgeri	0	-	-	-	1	-	-	1
Hafnia alvei	0	-	-	-	1	-	-	-
Germen	Bacterias Gramnegativas							
	Total	Meticilina-R	Vancomicina-R		Total	Meticilina-R	Vancomicina-R	
Enterococcus faecium	7	-	1		0	-	-	
Enterococcus faecalis	5	-	-		0	-	-	
Staphylococcus aureus	5	1	-		3	1	-	
Germen	Hongos							
	Total				Total			
Candida albicans	16				16			
Candida haemulonii	11				0			
Candida tropicalis	3				2			
Candida parapsilosis	2				0			

AMP-C: bacterias productoras de betalactamasa tipo AMP-C; Carba-R: Resistencia a los carbapenémicos; ESBL: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. **Fuente:** Autores.

nar que todos los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos en la UCI y que 93,5% recibieron corticoesteroides.

Se hicieron 511 cultivos en sangre en total entre los pacientes del estudio. La media de tiempo entre el ingreso a UCI y el primer cultivo en sangre fue de 4 días (DE=7,8). Hubo 40 (7,8%) cultivos en sangre contaminados y por lo menos un cultivo en sangre reportado en 96 pacientes (35,2%). Por otra

parte, se hizo al menos un cultivo de secreciones de la tráquea en 169 pacientes (61,9%), mientras que en 62 (22,7%), el número de cultivos de secreciones de la tráquea fue 2.

La **Tabla 2** muestra la distribución de los gérmenes aislados en los cultivos en sangre y en secreciones de la tráquea. En el caso de los primeros, de los 127 gérmenes aislados, 78 (61,4%) fueron bacterias gramnegativas, 32 (25,2%) Candida y 17

(13,4%) bacterias grampositivas. K. pneumoniae fue el germen aislado con mayor frecuencia (34 aislados; 26,8%) seguido de Candida albicans (16 aislados, 12,6%). Finalmente, de los 306 gérmenes aislados tanto en los cultivos en sangre como en secreciones de la tráquea, 121 (39,5%) eran gérmenes multirresistentes, siendo la resistencia a los carbapenémicos el patrón de resistencia antimicrobiana más

común (33,3% de los aislados de bacterias gramnegativas).

En términos de oportunidad de los cultivos en sangre y en secreciones de la tráquea, 214 cultivos en sangre (41,9%) se realizaron dentro de las 48 horas posteriores al ingreso a la UCI, de los cuales 5 (2,3%) fueron positivos (dos para *S. aureus*, uno para *E. coli*, uno para *Enterococcus faecalis* y uno para *C. albicans*) y 15 se consideraron contaminados. Por otra parte, 58 cultivos de secreciones de la tráquea se realizaron dentro de las 48 horas siguientes al ingreso a la UCI, de los cuales 16 (27,6%) fueron positivos (7 casos de *C. albicans*, 5 casos de especies *Klebsiella*, 2 de *S. aureus*, 1 de *P. aeruginosa* y 1 de *Serratia marcescens*). Se confirmó la presencia de coinfección en 21 pacientes (7,69%).

La **Figura 1** muestra las curvas de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de sobrevivir a los 60 días después del ingreso a la UCI, de acuerdo con la presencia de cultivos positivos, candidemia, infección por especies *Klebsiella*, resistencia a los carbapenémicos y gérmenes productores de betalactamasa (ESBL y AMP-C), sin diferencias entre los diversos grupos.

Se definieron los siguientes HRs para la relación entre la mortalidad a 60 días y la presencia de cultivos en sangre positivos, candidemia y gérmenes resistentes a los

carbapenémicos, en función del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox: 1,012 (IC 95%= 0,721-1,420; p=0,946), 0,939 (IC 95%= 0,550-1,603; p=0,818) y 1,148 (IC 95%= 0,682-1,931; p=0,604), respectivamente. Finalmente, los resultados del análisis de regresión logística múltiple se presentan en la **Tabla 3**, en donde la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y el puntaje APACHE II se asociaron a la presencia de coinfección (OR: 1,086; IC 95%=1,005-1,172; p=0,033 y OR: 1,010; IC 95%=1,005-1,015; p<0,001 respectivamente).

DISCUSIÓN

En virtud del número abrumador de pacientes con COVID-19 severo que con frecuencia ha colmado la capacidad de las UCI en Colombia durante la pandemia de COVID-19, es indispensable describir el comportamiento de las infecciones asociadas al cuidado de la salud. En este sentido, la prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo en el presente estudio fue de 35,2%, cifra similar a la prevalencia acumulada de 29,6% (558/2487 pacientes) reportada por Ippolito y Col. (7) en un meta-análisis de 46 estudios (42.694 pacientes) y de 39,74% descrita por Giacobbe y Col. (6) en 78 pacientes críticos italianos.

Por otra parte, la prevalencia de coinfecciones en pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI fue de 7,69% (21/273 pacientes), lo cual es inferior al 14% reportado en el meta-análisis de Lansbury y Col. (5). Sin embargo, esta diferencia podría atribuirse a diversas causas, tales como el hecho de que en este estudio existe un sesgo potencial derivado de la realización no sistemática de cultivos en sangre o en secreciones de la tráquea al momento de ingresar a la UCI (solo 41,9% de cultivos en sangre se realizaron dentro de las 48 horas siguientes al ingreso), la no disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápidas para diversos gérmenes, tales como la prueba de antígeno o la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-multiplex), y la generalizada exposición a antibióticos de amplio espectro en el momento en que se realizaban los cultivos, lo cual sin duda tiene un impacto sobre su desempeño microbiológico cuando se utilizan técnicas convencionales.

Otro hallazgo destacado en nuestro estudio fue la presencia de infección adquirida en la UCI y la presencia de diabetes mellitus, así como el puntaje APACHE II; esto concuerda con lo reportado por Bardi y Col. (9) en 140 pacientes, mostrando que el desarrollo de estas infecciones se asoció de manera significativa con el puntaje APACHE II, la presencia de diabetes y el uso corticoesteroides.

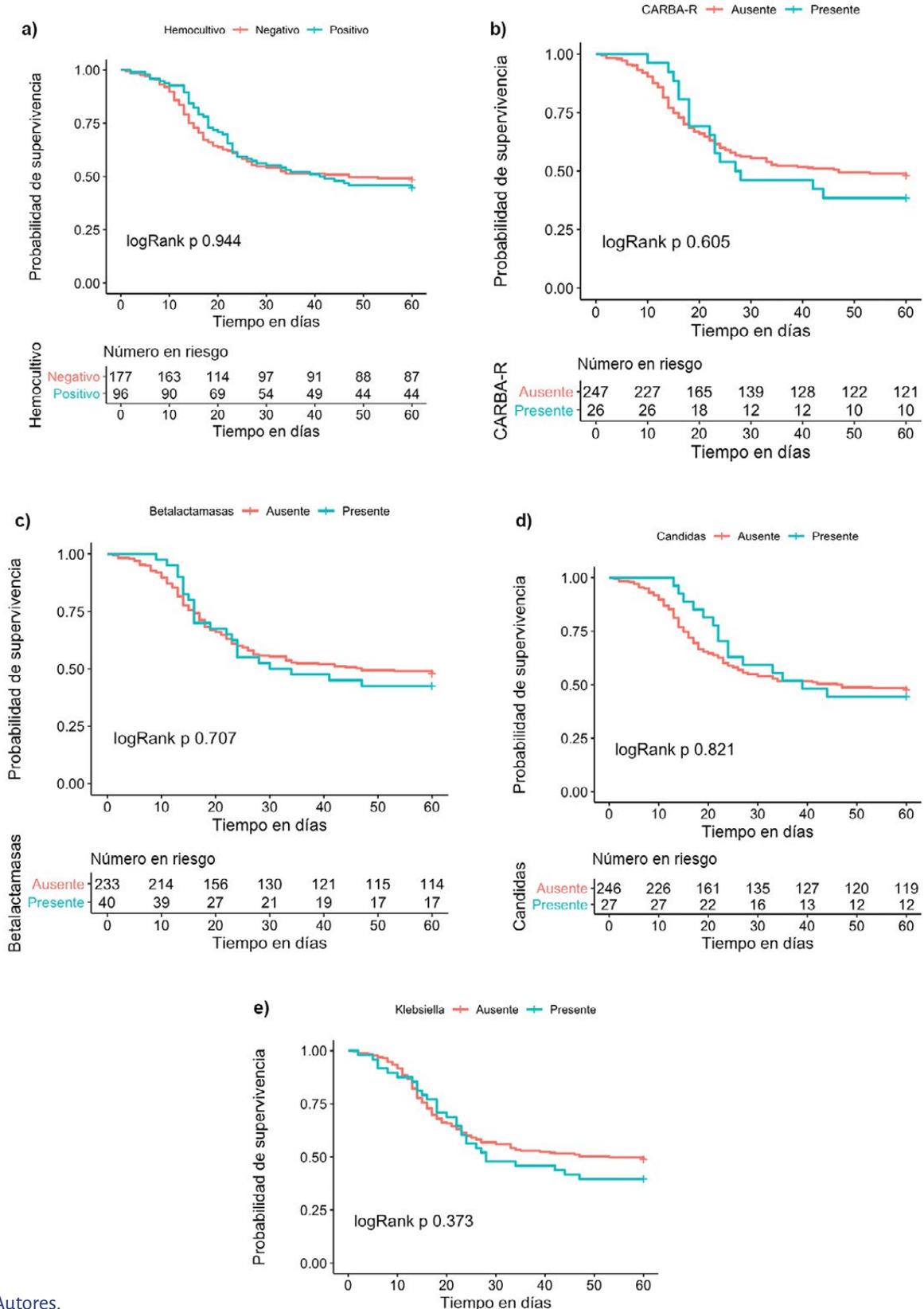
Con relación al tipo de gérmenes aislados, tanto en cultivos en sangre como en secreciones de la tráquea (n=306), las bacterias gramnegativas fueron predominantes (61,4%), seguidas de hongos (25,2%), y sólo 13,4% fueron bacterias grampositivas; esto difiere de los hallazgos de Bardi y Col. (9), quienes reportaron que de los 91 episodios identificados de infecciones adquiridas en la UCI, 55% eran a causa de bacterias grampositivas, 30% de bacterias gramnegativas y 15% de hongos; sin embargo, en relación a la prevalencia de gérmenes multirresistentes, nuestros resultados (39,5%) son similares (33%). De igual forma, en el presente estudio, las bacterias de las especies *Klebsiella* fueron los gérmenes aislados con mayor frecuencia (35,6%), en tanto que

Tabla 3. Análisis de regresión logística de la relación entre las diversas variables consideradas y la presencia de coinfecciones.

Variable	OR	IC 95%		Valor p
Diabetes mellitus tipo 2	1,086	1,005	1,172	0,033
Puntaje APACHE	1,010	1,005	1,015	<0,001
Puntaje SOFA	1,007	0,997	1,016	0,172
Puntaje CURB-65	1,022	0,994	1,050	0,123
Nivel de PCR	0,999	0,997	1,002	0,636
Recuento de linfocitos	1,000	1,000	1,000	0,854
Recuento de leucocitos	1,000	1,000	1,000	0,682
Niveles de lactato deshidrogenasa	1,000	1,000	1,000	0,829
Niveles de ferritina	1,000	1,000	1,000	0,819

Fuente: Autores.

Figura 1. Curvas de estimados de Kaplan-Meier para supervivencia a los 60 días, de acuerdo con: a) presencia de cultivos en sangre positivos, b) presencia de resistencia a los carbapenémicos, c) presencia de gérmenes productores de betalactamasa (ESBL y AMP-C), d) presencia de candidemia y e) presencia de especies *Klebsiella* en cultivos de sangre.



Fuente: Autores.

otras bacterias como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Stenotrophomonas maltophilia* resultaron significativamente menos frecuentes (9,45%, 3,15%, 3,98% y 0,79%, respectivamente); situación que a pesar de ser similar en cuanto a los tipos de bacterias aisladas, difiere en términos de frecuencia del comportamiento de distribución bacteriana descrito por Chong y Col. (18). Cabe destacar sin embargo, que estas diferencias podrían deberse a las características inherentes a la flora microbiana en cada UCI.

K. pneumoniae representó el 35,6% de las bacterias gramnegativas aisladas y de éstas, 40,5% eran resistentes a los carbapenémicos (es decir, 14,4% de todos los gérmenes aislados). En este sentido, varios autores han destacado la alta frecuencia de las bacterias *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, como lo reportado por Medrzycka-Dabrowska y Col. (13), al señalar que la prevalencia de KPCs oscilaba entre 0,35 y 53% a lo largo de 11 estudios. De forma similar, una revisión sistemática que incluyó 38 artículos, reportó que de 1959 aislados, 29% eran cepas multirresistentes (MDR) (19), siendo los más frecuentes el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, el *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos, *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos. Desde 2018, la Organización Mundial de la Salud ha priorizado en control de los gérmenes resistentes a los carbapenémicos (20). En tal sentido, varios estudios han demostrado un posible incremento en la frecuencia de gérmenes aislados con este mecanismo de resistencia a los antibióticos durante la pandemia de COVID-19; por ejemplo, un estudio llevado a cabo en pacientes que desarrollaron al menos una infección nosocomial, reportaron que las tasas de resistencia tanto a imipenem como a meropenem eran más altas en pacientes con COVID-19 (21). Esta situación pudiera ser un desafío al momento de elegir el tratamiento antibiótico de primera línea; por lo tanto, la rápida administración de pruebas de PCR para la detección de estos gérmenes (ej. film array),

podría tener un impacto sobre el pronóstico de dichos pacientes.

En pacientes con infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), Pintado y Col. (22) reportaron que la mortalidad en pacientes con COVID-19 fue alta (43,3%) y que el 61,5% de estas muertes se debieron principalmente a EPC. De manera similar, Polly y Col. (23), en un estudio realizado en Brasil, con datos de 2.641 infecciones asociadas a la atención en salud producidas por bacterias multirresistentes, reportaron un incremento preocupante, aun cuando no significativo, en la incidencia de EPC entre el período pre-pandemia y 2020 (1,29 vs 1,38; $p=0,42$). Esta evidencia pone de manifiesto la necesidad de mejorar tanto la vigilancia, prevención y control de las infecciones nosocomiales, como los programas de optimización en el uso de antimicrobianos, debido al aumento en la frecuencia de gérmenes multirresistentes, particularmente las bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos, así como la necesidad de poner en práctica estrategias para controlar dichos microorganismos, como componente esencial del manejo hospitalario de pacientes con COVID-19 (24).

Pasero y Col. (14) en una revisión sistemática reciente que incluyó 12 estudios sobre infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI, reportan que la ventilación mecánica invasiva fue el único factor de riesgo asociado a la presencia de microorganismos multirresistentes (OR: 1,062, IC 95%: 1,012-1,114), a pesar de que también señalan que el uso de esteroides y una estancia prolongada en la UCI pudieran jugar un papel fundamental; más aun, los gérmenes multirresistentes se asocian con una estancia más prolongada en la UCI, mas no con un mayor riesgo de muerte (13). En nuestro estudio, la presencia de infecciones secundarias no se asoció de manera significativa con mortalidad a 60 días (HR: 1,012, $p=0,946$), lo cual concuerda con los reportado en el estudio realizado por Ramanan y Col. (25), en donde la asociación entre mortalidad y la presencia de infecciones

del torrente sanguíneo no fue significativa (OR: 1,61, $p=0,3$). Sin embargo, en el estudio de Ferrando y Col. (26), a pesar de un mayor porcentaje de super infecciones respiratorias e infecciones del torrente sanguíneo en pacientes que murieron (33 vs. 25%; $p=0,03$ y 33 vs. 23%; $p=0,01$, respectivamente), esta asociación no fue consistente en el análisis multivariado. No obstante, otros estudios han reportado una marcada relación entre mortalidad y la presencia de coinfección: Silva y Col. (27) reportan que el riesgo de muerte fue mayor en pacientes con cultivos positivos a bacterias (OR: 11,28) y hongos (OR: 5,97); Baskaran y Col. (28) describen que los pacientes con coinfección tuvieron mayor probabilidad de morir en la UCI y Bardi y Col. (9) encontraron una significativa relación entre mortalidad y el desarrollo de una infección nosocomial.

Finalmente, cabe señalar que este estudio presenta varias limitaciones, incluyendo la realización no sistemática de cultivos en sangre al momento de ingresar a la UCI, la no disponibilidad de pruebas rápidas para diagnóstico y la falta de pruebas genómicas para determinar la presencia de mecanismos de resistencia a los antibióticos. Además, su diseño retrospectivo podría llevar a sesgos de identificación y de selección. No obstante, y a pesar de que no es un estudio multicéntrico, los datos aquí presentados son representativos de un vasto grupo poblacional, pues el hospital en donde se llevó a cabo el estudio es un centro de referencia en el área sur de Bogotá D.C., que presta sus servicios a casi 2 millones de personas, además de la significativa ampliación de su capacidad de UCIs. Adicionalmente, es a la fecha el primer estudio de esta naturaleza desarrollado en esta área de influencia, representando un aporte significativo a este campo de estudio, no solamente para Bogotá D.C., sino también para el país. Reconocemos sin embargo que lo reducido del tamaño de la muestra y la posible presencia de factores de confusión y sesgos, pudieran haber influido sobre nuestros hallazgos, limitando nuestra capacidad para detec-

tar diferencias significativas en los desenlaces clínicos y en la mortalidad asociada a coinfecciones. Estas limitaciones subrayan la necesidad de ser prudentes en la interpretación de nuestras conclusiones y destacan la importancia de llevar a cabo otros estudios con muestras más grandes y análisis más robustos para controlar estos factores.

CONCLUSIONES

A pesar de que la prevalencia de super infección fue moderadamente elevada en el presente estudio, la prevalencia de coinfección fue baja. Más aun, hubo una predominancia de bacterias gramnegativas y casi un tercio de los microorganismos aislados eran multirresistentes, siendo la resistencia a los carbapenémicos el patrón de resistencia a los antibióticos más frecuente.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Aval de comité de ética

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur, Hospital El Tunal. Considerando la crisis de salud generada por la pandemia de COVID-19, el Comité decidió que no era necesario la firma de un consentimiento informado, según consta en el Acta No. 138 de 2020. Igualmente, se siguieron los principios éticos para llevar a cabo investigación biomédica de la Declaración de Helsinki.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

RECONOCIMIENTOS

Contribuciones de los autores

Todos los autores contribuyeron con la recolección de datos, la interpretación de los resultados, el análisis de los datos y la redacción del manuscrito. JJSD y CAMP contribuyeron con la concepción del proyecto original y la planificación del estudio.

Financiamiento

Ninguno declarado por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que declarar.

Presentaciones

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

REFERENCIAS

1. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7 Suppl 2(Suppl 2):105-13. doi: <http://www.doi.org/10.1111/irv.12089>.

2. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):637. doi: <http://www.doi.org/10.1186/s12879-018-3548-0>.

3. Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, Hutchinson C, Latchford MI, Fearon MA, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J*. 2006;13(1):17-22. doi: <http://www.doi.org/10.1155/2006/862797>.

4. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):752-61. doi: [http://www.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70204-4](http://www.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70204-4).

5. 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: <http://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.

6. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Cotta G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319. doi: <http://www.doi.org/10.1111/eci.13319>.

7. Ippolito M, Simone B, Filisina C, Catalanotto FR, Catalisano G, Marino C, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms*. 2021;9(10):2016. doi: <http://www.doi.org/10.3390/microorganisms9102016>.

8. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5):545. doi: <http://www.doi.org/10.3390/antibiotics10050545>.

9. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Micro*

- biol Infect Dis. 2021;40(3):495-502. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>.
10. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535. doi: <http://www.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
 11. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, Fidanza L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun*. 2020;11(1):3434. doi: <http://www.doi.org/10.1038/s41467-020-17292-4>.
 12. Mahmoudi S, Rezaei M, Mansouri N, Marjani M, Mansouri D. Immunologic Features in Coronavirus Disease 2019: Functional Exhaustion of T Cells and Cytokine Storm. *J Clin Immunol*. 2020;40(7):974-976. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s10875-020-00824-4>.
 13. Mędrzycka-Dąbrowska W, Lange S, Zorena K, Dąbrowski S, Ozga D, Tomaszek L. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in ICU COVID-19 Patients-A Scoping Review. *J Clin Med*. 2021;10(10):2067. doi: <http://www.doi.org/10.3390/jcm10102067>.
 14. Pasero D, Cossu AP, Terragni P. Multi-Drug Resistance Bacterial Infections in Critically Ill Patients Admitted with COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(8):1773. doi: <http://www.doi.org/10.3390/microorganisms9081773>.
 15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.
 16. Elzi L, Babouee B, Vögeli N, Laffer R, Dangel M, Frei R, et al. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(9):E355-61. doi: <http://www.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03964.x>.
 17. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Fortaleza: 64th WMA General Assembly; 2013.
 18. Chong WH, Saha BK, Ananthkrishnan Ramani A, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;49(4):591-605. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>.
 19. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):45. doi: <http://www.doi.org/10.1186/s13756-022-01085-z>.
 20. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27. doi: [http://www.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](http://www.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
 21. Despotovic A, Milosevic B, Cirkovic A, Vujovic A, Cucanic K, Cucanic T, et al. The Impact of COVID-19 on the Profile of Hospital-Acquired Infections in Adult Intensive Care Units. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1146. doi: <http://www.doi.org/10.3390/antibiotics10101146>.
 22. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Escudero-Sanchez R, Gioia F, Herrera S, Vizcarra P, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(1):36-45. doi: <http://www.doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>.
 23. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32-8. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>.
 24. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. The Collateral Effects of COVID-19 Pandemic on the Status of Carbapenemase-Producing Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:823626. doi: <http://www.doi.org/10.3389/fcimb.2022.823626>.
 25. Ramanan M, Burrell A, Paul E, Trapani T, Broadley T, McGloughlin S, et al. Nosocomial infections amongst critically ill COVID-19 patients in Australia. *J Clin Virol Plus*. 2021;1(4):100054. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.jcvp.2021.100054>.
 26. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(8):425-37. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>.
 27. Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, Caligiorne RB, et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect*. 2021;113:145-154. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.001>.
 28. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021; 70(4):001350. doi: <http://www.doi.org/10.1099/jmm.0.001350>.