



Relación entre antibioticoterapia prehospitalaria y neumonía asociada a la ventilación mecánica en COVID-19

Relationship between prehospital antibiotic therapy and ventilator Associated Pneumonia in COVID-19

Relação entre antibioticoterapia pré-hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica na COVID-19

Juan Carlos Palacios Morales,* Jorge Samuel Cortés Román,* Víctor Soni Aguilera,* Georgina Enid Durán Pimentel,* Rosa Ivonne Soto Fuentes,† Jaime Elías Pérez Figueroa*

RESUMEN

Introducción: el uso indiscriminado de terapia antibiótica en los pacientes con COVID-19 se convirtió en una práctica médica habitual durante la pandemia. En el contexto de la enfermedad crítica por COVID-19 se ha observado una mayor aparición de infecciones asociadas a la ventilación mecánica. Derivado de esto, surge la necesidad de determinar qué papel juega el uso de antibióticos en la fase prehospitalaria de forma empírica en la aparición de neumonías asociadas a la ventilación mecánica.

Objetivos: determinar si la administración prehospitalaria de antibiótico tuvo alguna relación con el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica, así como en la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Material y métodos: estudio de cohorte, retrospectivo y longitudinal. Se obtuvieron datos de pacientes adultos ingresados a la unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer nivel con diagnóstico de COVID-19, que requirieron ventilación mecánica invasiva del 01 de marzo de 2021 al 28 de febrero de 2022. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el criterio de haber recibido o no tratamiento antibiótico en la fase prehospitalaria.

Resultados: se seleccionaron 58 pacientes, de los cuales 34 eran mujeres y 24 hombres; la edad promedio fue 57.7 años. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de neumonía asociada a la ventilación mecánica en el grupo de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana prehospitalaria ($p < 0.001$). Los microorganismos aislados más frecuentes mediante cultivo de secreción bronquial en el grupo de pacientes que recibieron antibiótico prehospitalario fueron en orden de frecuencia: *Acinetobacter baumannii* 27.5%, *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5%, *Stenotrophomonas maltophilia* 5%.

Conclusión: en los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el uso de antibióticos en la fase prehospitalaria de forma empírica está relacionado con mayor probabilidad de desarrollar neumonía asociada a la ventilación mecánica, específicamente por causa bacteriana teniendo como agente etiológico más frecuente al *Acinetobacter baumannii*.

Palabras clave: COVID-19, ventilación mecánica, neumonía asociada a la ventilación mecánica, antibiótico.

ABSTRACT

Introduction: the indiscriminate use of antibiotic therapy in patients with COVID-19 became a common medical practice during the pandemic. In the context of critical illness due to COVID-19, a greater appearance of infections associated with mechanical ventilation has been observed. It is therefore necessary to determine what role the use of antibiotics plays in the prehospital phase empirically in the appearance of pneumonia associated with mechanical ventilation.

Objectives: to determine if the prehospital administration of antibiotics had any relationship with the development of pneumonia associated with mechanical ventilation as well as with the mortality of critically ill patients with COVID-19.

Material and methods: cohort, retrospective and longitudinal study. Data were obtained from adult patients admitted to the intensive care unit of a tertiary

hospital with a diagnosis of COVID-19, who required invasive mechanical ventilation from March 1, 2021 to February 28, 2022. The patients were classified according to with the criterion of having received or not, antibiotic treatment in the prehospital phase.

Results: 58 patients were selected, of which 34 were women and 24 men, the average age was 57.7 years. A statistically significant difference was found in the occurrence of ventilator-associated pneumonia in the group of patients who received prehospital antimicrobial therapy ($p < 0.001$). The most frequent microorganisms isolated by culture of bronchial secretions in the group of patients who received prehospital antibiotics were in order of frequency: *Acinetobacter baumannii* 27.5%, *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5%, *Stenotrophomonas maltophilia* 5%.

Conclusion: in critically ill patients with COVID-19, the empirical use of antibiotics in the prehospital phase is related to a greater probability of developing pneumonia associated with mechanical ventilation, specifically due to bacteria, with *Acinetobacter baumannii* as the most frequent etiological agent. Empiric prehospital use of antibiotics increases the chances of death in critically ill patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, mechanical ventilation, ventilator-associated pneumonia, antibiotics.

RESUMO

Introdução: o uso indiscriminado de antibioticoterapia em pacientes com COVID-19 tornou-se uma prática médica comum durante a pandemia. No contexto de doença crítica por COVID-19, observou-se maior ocorrência de infecções associadas à ventilação mecânica. A partir disso, surge a necessidade de determinar empiricamente qual o papel do uso de antibióticos na fase pré-hospitalar, no aparecimento de pneumonia associada à ventilação mecânica.

Objetivos: determinar se a administração pré-hospitalar de antibióticos teve alguma relação com o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica, bem como com a mortalidade de pacientes críticos com COVID-19.

Material e métodos: estudo de coorte, retrospectivo e longitudinal. Os dados foram obtidos de pacientes adultos admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital de terceiro nível com diagnóstico de COVID-19, que necessitaram de ventilação mecânica invasiva de 1º de março de 2021 a 28 de fevereiro de 2022. Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios de ter recebido ou não antibioticoterapia na fase pré-hospitalar.

Resultados: foram selecionados 58 pacientes, sendo 34 mulheres e 24 homens; a idade média foi de 57.7 anos. Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica no grupo de pacientes que receberam terapia antimicrobiana pré-hospitalar (valor de $p < 0.001$). Os microrganismos isolados por cultura de secreção brônquica mais frequentes no grupo de pacientes que receberam antibióticos pré-hospitalares foram, por ordem de frequência: *Acinetobacter baumannii* 27.5%, *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5%, *Stenotrophomonas maltophilia* 5%.

Conclusão: em pacientes críticos com COVID-19, o uso de antibióticos na fase pré-hospitalar está empiricamente relacionado a uma maior probabilidade de desenvolver pneumonia associada à ventilação mecânica, especificamente por bactéria, sendo o agente etiológico mais frequente *Acinetobacter baumannii*.

Palavras-chave: COVID-19, ventilação mecânica, pneumonia associada à ventilação mecânica, antibiótico.

Abreviaturas:

AKIN = escala de lesión renal aguda (Acute Kidney Injury Network).

NAVM = neumonía asociada a la ventilación mecánica.

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

TAP = terapia antibiótica prehospitalaria.

* Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México.

† Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social. Poza Rica, Veracruz.

Recibido: 25/10/2022. Aceptado: 14/11/2022.

Citar como: Palacios MJ, Cortés RJ, Soni AV, Durán PG, Soto FR, Pérez FJ. Relación entre antibioticoterapia prehospitalaria y neumonía asociada a la ventilación mecánica en COVID-19. Med Crit. 2023;37(3):224-228. <https://dx.doi.org/10.35366/111299>

UCI = unidad de cuidados intensivos.

VMI = ventilación mecánica invasiva.

INTRODUCCIÓN

Primum non nocere (lo primero es no hacer daño) es la premisa bajo la que se desarrolla la profesión médica.¹ El uso de antimicrobianos evidentemente forma parte de este paradigma. A lo largo de la historia la medicina y las enfermedades han pasado de lo empírico y místico a una práctica basada en evidencia científica.² La terapia antibiótica ha existido desde antes de la medicina moderna, como ejemplo podemos citar que en el antiguo Egipto se usaba el hongo que crecía en el pan para tratar las heridas infectadas,³ y fue gracias a los experimentos de personajes como Sir John Scott Burden-Sanderson, Louis Pasteur, Jules-François Joubert, Paul Ehrlich, Paul Gelmo, Alexander Fleming y Selman Waksman, entre otros, que se ha sido posible desarrollar los antibióticos como los conocemos hoy en día.⁴

Desde el desarrollo del Salvarsán (primer antibiótico usado clínicamente) se han fabricado innumerables agentes antimicrobianos con múltiples mecanismos de acción y espectros de acción variados, además el uso de antibióticos ha incrementado la esperanza de vida humana;⁵ sin embargo, el uso indiscriminado de antibióticos ha creado un problema de salud que hoy en día representa una de las mayores amenazas a la humanidad: la resistencia a los antibióticos y la aparición bacterias multidrogorresistentes.⁶

En México la prescripción inadecuada de antibióticos representa un serio problema de salud,⁷ ya que a nivel nacional se ha documentado un creciente uso de antibióticos para tratar infecciones virales autolimitadas, así como una tendencia al uso de antibióticos de amplio espectro para infecciones respiratorias agudas no complicadas.⁸ En nuestro país la prescripción inadecuada de antibióticos se vio incrementada de forma abrupta derivado de la pandemia producida por el COVID-19.⁹

Hasta el 26 de julio de 2022, de acuerdo con reportes oficiales, 341,120 mexicanos han perdido la vida a causa del COVID-19;¹⁰ no obstante, la mortalidad de dicha enfermedad se ha visto drásticamente reducida debido a la implementación de la vacunación desde inicios del año 2021.¹¹

Sin embargo, antes de la aparición de la vacuna, la mortalidad de la enfermedad crítica por COVID-19 se acercaba a 90%.¹² El COVID-19 en sus formas más graves causa síndrome de dificultad respiratoria aguda severa y por consecuencia, los pacientes deben recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI), por lo cual la ventilación mecánica invasiva (VMI) es la piedra angular del tratamiento.¹³

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la infección más común y mortal relacionada

con los cuidados críticos¹⁴ y en el contexto del paciente con COVID-19 se ha reportado mayor incidencia en la aparición de NAVM (48%) comparada con pacientes intubados por otra patología (13%).¹⁵

No existe hasta la fecha en México suficiente información sobre el impacto que ha tenido el uso prehospitalario de terapia antibiótica y el desarrollo de NAVM así como en el desenlace clínico de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal en unidad de cuidados intensivos de un hospital del tercer nivel, en el que se obtuvieron datos de pacientes adultos infectados por SARS-CoV-2 que recibieron ventilación mecánica. Con previa autorización del comité de ética hospitalario, los pacientes fueron clasificados según si hubieron recibido o no terapia antibiótica prehospitalaria (TAP). El periodo de análisis fue de marzo de 2021 a febrero de 2022. Se analizaron 92 pacientes, de los cuales se excluyeron 34 por datos insuficientes. Por tanto, se ingresaron 58 pacientes (34 mujeres y 24 hombres), obteniendo los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades (diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica), días de estancia hospitalaria, resultado del cultivo de secreción bronquial tomado en el quinto día de estancia en la unidad, aparición de lesión renal aguda de acuerdo con los criterios de la escala AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) y supervivencia a los 30 días.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo de acuerdo con la definición de Berlín, en los cuales se haya consignado en el expediente clínico si recibieron o no tratamiento antibiótico en la fase prehospitalaria y que se les haya realizado cultivo de secreción bronquial al quinto día de estancia en la unidad.

Criterios de exclusión: pacientes con registro de variables incompletas. Pacientes menores de 18 años.

Análisis estadístico: se usó un análisis univariado, en el cual en las variables cuantitativas continuas y discretas se emplearon las pruebas de t de Student y U de Mann-Whitney, según el tipo de distribución de cada una de las variables. Las variables categóricas y nominales fueron analizadas mediante la prueba de χ^2 de Pearson (género, mortalidad). Se realizó un análisis multivariado determinando un valor estadísticamente significativo como una p.

RESULTADOS

Se analizaron 92 pacientes y se excluyeron 34 por no cumplir con los criterios de inclusión (*Figura 1*). Se se-

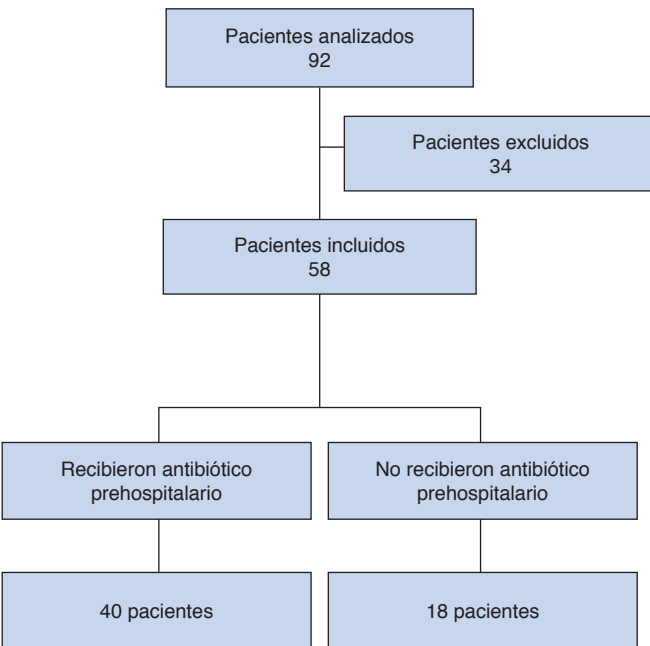


Figura 1: Selección de pacientes.

leccionaron 58 pacientes, de los cuales 34 eran mujeres y 24 hombres, la edad promedio fue 57.7 años. En cuanto a las comorbilidades, 34.4% de los pacientes eran diabéticos, mientras que 43% padecían hipertensión arterial sistémica. Del total de pacientes analizados, 40 recibieron terapia antimicrobiana prehospitalaria (69%), en tanto que 18 no recibieron terapia antimicrobiana prehospitalaria (31%). Del grupo de pacientes que recibieron TAP, 42% desarrolló lesión renal aguda, mientras que de los que no recibieron TAP, 27.7% desarrollaron lesión renal aguda.

En cuanto a los microorganismos aislados mediante cultivo de secreción bronquial, en el grupo de pacientes que recibieron antibiótico prehospitalario se reportaron los siguientes en orden de frecuencia: *Acinetobacter baumannii* 27.5%, *Klebsiella pneumoniae* 12.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5%, *Stenotrophomonas maltophilia* 5% y se reportó sin desarrollo 22.5% de las muestras (Figura 2), mientras que en el grupo de pacientes que no recibió antibiótico prehospitalario, se reportaron los siguientes gérmenes en orden de frecuencia: *Klebsiella pneumoniae* 11%, *Acinetobacter baumannii* 5.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.5% y se reportó sin desarrollo 66.6% de las muestras. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de neumonía asociada a la ventilación mecánica en el grupo de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana prehospitalaria ($p < 0.001$). En cuanto a la mortalidad, se encontró que en el grupo de pacientes que recibió TAP y que desarrollaron NAVM falleció 91%, en tanto que en el grupo de pacientes que no recibió TAP y que

desarrollaron NAVM falleció 33% (Figura 3). El grupo de pacientes a los que se les administró TAP y presentó NAVM teniendo como agente causal *Acinetobacter baumannii* tuvo una mortalidad de 100% ($p < 0.001$).

DISCUSIÓN

La aparición de neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva en los pacientes enfermos con COVID-19 es más frecuente que en los pacientes que reciben VMI por otra patología, con una incidencia reportada de hasta 79%.¹⁶ Nuestro estudio presenta resultados similares, ya que 74% del total de pacientes desarrollaron NAVM; sin embargo, si se analiza sólo el grupo que no recibió terapia antimicrobiana prehospitalaria se observó menor incidencia, la cual fue de 22%.

Dentro de los factores de riesgo de NAVM se encuentran los siguientes: edad > 65 años, tratamiento con inhibidores de jugo gástrico, falla cardíaca, profilaxis antibiótica en pacientes que serán sometidos a cirugía, así como el desarrollo de lesión renal aguda; esta última se ha asociado a mayor incidencia de NAVM se-

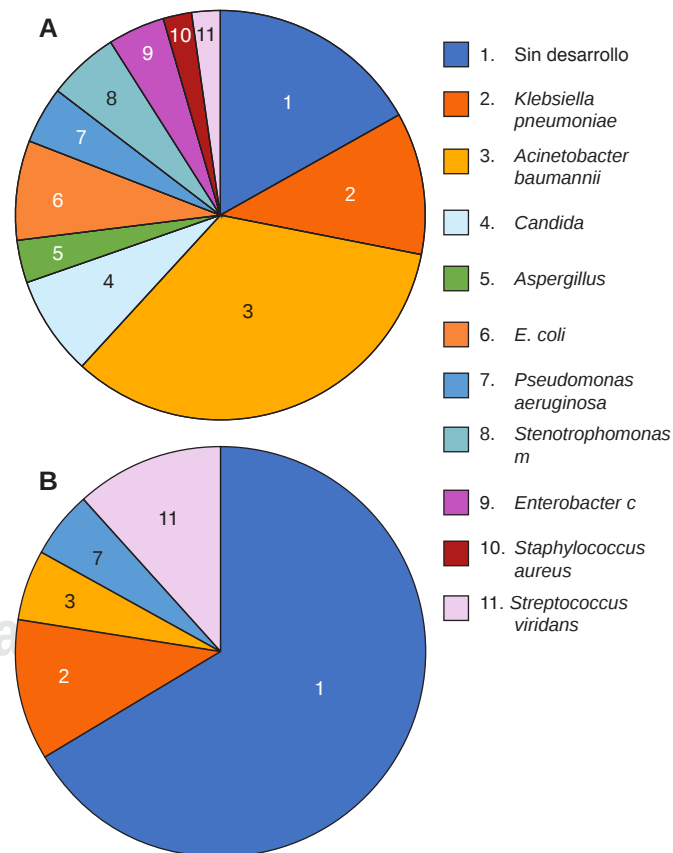


Figura 2: Microorganismos aislados mediante cultivo de secreción bronquial. A) Recibieron antibiótico prehospitalario. B) No recibieron antibiótico prehospitalario.

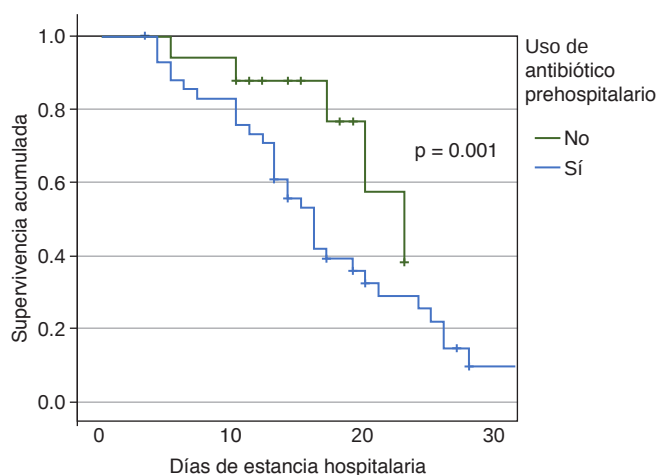


Figura 3: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

cundario a *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁷ Nuestra investigación encontró que la NAVM de origen bacteriano fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana con una incidencia de 87.5%.

De acuerdo con estudios previos, la neumonía asociada a la ventilación mecánica presenta una mortalidad de hasta 50%.¹⁸ Según nuestros resultados, la mortalidad del total de pacientes que desarrollaron NAVM fue de 68%, siendo ésta mayor cuando observamos sólo el grupo que recibió terapia antimicrobiana (91%) comparado con el que no recibió el antibiótico prehospitalario (33%).

En cuanto a los microorganismos causales más frecuentes, se reporta en la literatura internacional que las bacterias *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* son los agentes etiológicos más frecuentes.¹⁹ En nuestro estudio observamos que el agente causal de NAVM más frecuente fue *Acinetobacter baumannii*, el cual se aisló en 25% de los pacientes con NAVM. Resalta el hecho de que este microorganismo sólo fue aislado en el grupo de pacientes que recibieron antimicrobiano prehospitalario, observando una mortalidad en este grupo en específico de 100%.

Durante la pandemia de COVID-19 se ha observado mayor incidencia de neumonías causadas por hongos, específicamente se relaciona al COVID-19 con la aspergilosis como agente causal de NAVM con una incidencia de 19 a 33%.²⁰ En este estudio encontramos una incidencia de aspergilosis de 8% en los pacientes que recibieron antibiótico, mientras que no se encontró desarrollo de este microorganismo en los pacientes que no recibieron antibiótico.

En relación con el método para diagnosticar la NAVM, las guías recomiendan la obtención de una muestra de tracto respiratorio inferior.²¹ En el presente estudio, el método diagnóstico de elección fue el

cultivo de secreción bronquial, el cual reportó un crecimiento microbiológico en 78% de todas las muestras obtenidas.

Un aspecto que resalta en nuestra investigación es la relación entre el uso de antibiótico prehospitalario y la mortalidad. Hasta donde sabemos no existe un estudio que haya analizado esta asociación en los pacientes críticamente enfermos con COVID-19. El porcentaje de pacientes que recibieron antibiótico en la fase prehospitalaria y que fallecieron durante su estancia hospitalaria fue de 85%, lo cual es significativamente mayor que el porcentaje de pacientes que no recibieron el antibiótico prehospitalario, cuya mortalidad fue de 11%.

CONCLUSIONES

En los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el uso de antibióticos en la fase prehospitalaria de forma empírica está relacionado con mayor probabilidad de desarrollar neumonía asociada a la ventilación mecánica específicamente por causa bacteriana, siendo el agente etiológico más frecuente *Acinetobacter baumannii*. Se observó mayor mortalidad en el grupo de pacientes que recibieron antibiótico prehospitalario. Se necesitan más estudios para determinar si existe una relación entre el uso prehospitalario de antibióticos y la mortalidad de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Petrini JL. *Primum non nocere*. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(6):1006-1008.
2. Feiler T, Hordern J. The heart in medicine, history and culture. *Med Humanit*. 2020;46(4):350-351.
3. Pećanac M, Janjic Z, Komarcevic A, Pajic M, Dobanovacki D, Miskovic SS. Burns treatment in ancient times. *Med Pregl*. 2013;66(5-6):263-267.
4. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):371-382.
5. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72-80.
6. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
7. Diario Oficial de la Federación. ACUERDO por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. México: DOF; 2018. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018
8. Amábile-Cuevas C. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(3):126-131.
9. Pérez Martínez CA, Padilla-Santamaría F, Helguera-León SA, Mejía-Cornejo JJ, Casados-Rodríguez BE, Martínez-Abarca CI, et al. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? *Med Int Mex*. 2021;37(6):1015-1029.
10. COVID-19 tablero México [Internet]. [Citado el 29 de julio de 2022]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
11. Gupta S, Cantor J, Simon KI, Bento AI, Wing C, Whaley CM. Vaccinations against COVID-19 May have averted up to 140,000 deaths in the United States: Study examines role of COVID-19

- vaccines and deaths averted in the United States. *Health Aff (Millwood)*. 2021;40(9):1465-1472.
12. Luo M, Mei Z, Wei L, Cao S, Su S, Wang Y. Precautions for weaning from invasive mechanical ventilation with critically ill COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(6):869-871.
 13. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):54-66.
 14. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: diagnosis, management, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):633-639.
 15. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25.
 16. Wicky PH, Niedermann MS, Timsit JF. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care*. 2021;25(1):153.
 17. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582.
 18. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):888-906.
 19. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Mol Biol Rep*. 2021;48(10):6987-6998.
 20. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):46-53.
 21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111.

Correspondencia:

Juan Carlos Palacios Morales

E-mail: cpalacios112@gmail.com