



Factores de riesgo para infección adquirida en el hospital en COVID-19

Risk factors for hospital acquired infection in COVID-19

Fatores de risco para infecção hospitalar por COVID-19

Elida Moran-Guel,^{*,†} Modesto Gómez-López,[‡] Héctor Alberto Delgado-Aguirre^{*}

RESUMEN

Introducción: los pacientes con COVID-19 presentan varios factores, que predisponen a coinfecciones. Principalmente, elevada liberación de citocinas y desregulación del sistema inmune. Así como, las características del paciente y sus comorbilidades.

Objetivo: evaluar la incidencia de la coinfección, sus patógenos y la asociación entre las características clínicas de los pacientes.

Material y métodos: se realizó una cohorte histórica. Se incluyeron pacientes con COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA), con resultado positivo a SARS-CoV-2 por RT-PCR, se tomaron cultivos al ingreso. Se excluyeron pacientes sin reportes microbiológicos o que permanecieran menos de 72 horas en la UCIA. Se estudiaron factores propios del individuo y del manejo en la UCIA. La variable dependiente fue infección adquirida en hospital (IAH) confirmada por reporte microbiológico. Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza de 95% (IC95%).

Resultados: se estudiaron 125 expedientes, 69 (55.2%) eran hipertensos, 56 (44.8%) diabéticos. Encontramos una incidencia de IAH de 39.2% (n = 49). En cuanto a la frecuencia de microorganismos aislados, *Klebsiella pneumoniae* registró 19 casos (15.2%), seguido de *E. coli* con 11 (8.8%), *A. baumannii* con cinco (4%); hubo dos casos (1.6%) de coinfección por *Aspergillus* spp. El uso de tocilizumab presentó a un RR de 2.13 (IC95% 0.92-4.92) para IAH.

Conclusiones: en nuestro medio, la IAH de pacientes con COVID-19 es alta, mayor a la publicada por otros hospitales. El principal germen aislado fue *Klebsiella pneumoniae*. No se encontraron factores clínicos asociados a la IAH.

Palabras clave: COVID-19, infecciones por bacterias gramnegativas, factor de riesgo, coinfección, estudio observacional.

ABSTRACT

Introduction: patients with COVID-19 have several factors that predispose to coinfections. Mainly, the elevated release of cytokines and deregulation of the immune system. As well as the characteristics of the patient and their comorbidities.

Objective: to assess the incidence of coinfection, its pathogens, and the association between the clinical characteristics of patients.

Material and methods: a historical cohort study. Patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit (ICU) were included, with positive result for SARS-CoV-2 by RT-PCR, cultures were taken on admission. Patients without microbiological reports or who remained < 72 hours in the ICU were excluded. Factors specific to the individual and management in the ICU were studied. The dependent variable was hospital acquired infection (HAI) confirmed by microbiological report. Relative risk (RR) with 95% confidence intervals (95%CI) was calculated.

Results: 125 files were studied, 69 (55.2%) were hypertensive, 56 (44.8%) diabetic. We found an incidence of HAI of 39.2% (n = 49) of the study cases. Regarding the frequency of microorganisms isolated, *Klebsiella pneumoniae* 19 cases (15.2%), followed by *E. coli* 11 (8.8%), *A. baumannii* five (4%), two cases (1.6%) from coinfection with *Aspergillus* spp. The use of tocilizumab presented a RR of 2.13 (95% CI 0.92-4.92) for AHI.

Conclusions: in our setting, the AHI of patients with COVID-19 is high, higher than that published by other hospitals. The main germ isolated was *Klebsiella pneumoniae*. No clinical factors associated with HAI were found.

Keywords: COVID-19, Gram-negative bacterial infections, risk factors, coinfection, observational study.

RESUMO

Introdução: os pacientes com COVID-19 têm vários fatores que predispõem à coinfeção. Principalmente, a alta liberação de citocinas e a desregulação do sistema imunológico. Assim como as características e comorbidades do paciente.

Objetivo: avaliar a incidência de coinfeção, seus agentes patogênicos e a associação entre as características clínicas dos pacientes.

Material e métodos: foi realizada uma coorte histórica. Incluímos pacientes com COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR, e as culturas foram coletadas na admissão. Foram excluídos os pacientes sem laudos microbiológicos ou com menos de 72 horas de permanência na UTI. Foram estudados os fatores específicos do indivíduo e o gerenciamento na UTI. A variável dependente foi a infecção adquirida no hospital (IAH) confirmada por laudo microbiológico. Foi calculado o risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Resultados: foram estudados 125 arquivos, 69 (55.2%) eram hipertensos e 56 (44.8%) eram diabéticos. Encontramos uma incidência de IAH de 39.2% (n = 49). Com relação à frequência de microrganismos isolados, *Klebsiella pneumoniae* 19 casos (15.2%), seguida por *E. coli* 11 (8.8%), *A. baumannii* 5 (4%), 2 casos (1.6%) de coinfeção por *Aspergillus* spp. O uso de tocilizumabe apresentou um RR de 2.13 (IC95% 0.92-4.92) para IAH.

Conclusões: em nosso ambiente, a IAH de pacientes com COVID-19 é alta, maior do que a publicada por outros hospitais. O principal germe isolado foi a *Klebsiella pneumoniae*. Não foram encontrados fatores clínicos associados à IAH.

Palavras-chave: COVID-19, infecções bacterianas gram-negativas, fator de risco, coinfeção, estudo observacional.

Abreviaturas:

COVID-19 = coronavirus disease 2019 (enfermedad por coronavirus 2019).

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IAH = infección adquirida en hospital.

IC95% = intervalos de confianza de 95%.

RIQ = rango intercuartílico.

RR = riesgo relativo.

RT-PCR = Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa).

SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2).

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

UCIA = Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de 41 pacientes con lo que ahora llamamos COVID-19 (el nombre de la nueva enfermedad anunciada por la Organización Mundial de la Salud [OMS] el 11 de febrero de 2020) en Wuhan enumeró los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad como fiebre, tos, mialgia y fatiga.¹

Reportes de China, Italia y Nueva York demostraron que los pacientes hospitalizados eran en su mayoría

* Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social. Torreón, Coahuila, México.

† Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

Recibido: 25/01/2023. Aceptado: 03/07/2024.

Citar como: Moran-Guel E, Gómez-López M, Delgado-Aguirre HA. Factores de riesgo para infección adquirida en el hospital en COVID-19. Med Crit. 2024;38(3):162-168. <https://dx.doi.org/10.35366/117778>

www.medigraphic.com/medicinacritica

pacientes geriátricos o portadores de comorbilidades, como hipertensión y diabetes.^{2,3} Estos estudios también encontraron que en ciertos pacientes con comorbilidades específicas el desenlace podría ser fatal.⁴

Definimos la coinfección como la recuperación de otros patógenos respiratorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el momento de un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y la superinfección como la recuperación posterior de otros patógenos respiratorios durante la atención del SARS-CoV-2 infección.⁵

Actualmente, se sabe que las manifestaciones clínicas de esta nueva enfermedad pueden variar, desde ser asintomáticas hasta una enfermedad respiratoria grave, con disfunción multiorgánica, donde la edad avanzada y algunas comorbilidades, como la diabetes y la hipertensión, parecen asociarse a casos más severos y la muerte.⁶

Los pacientes ingresados por COVID-19 presentan varios factores, no excluyentes entre sí, que predisponen a la infección bacteriana y fúngica. Primero, debido a la acción del virus SARS-CoV-2. Segundo, por la elevada liberación de citocinas y desregulación del sistema inmune. Tercero, por las características del paciente y sus comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], diabetes, insuficiencia renal crónica [ERC], inmunosupresión), dispositivos médicos invasivos, estancias prolongadas, etcétera. A todo ello se le añade la situación de urgencia provocada por la pandemia: saturación de servicios médicos, falta de personal entrenado, estrés laboral, etcétera, que dificultan la aplicación de las medidas de control de las infecciones del periodo pre pandémico y favorecen la aparición de brotes nosocomiales.⁷

Se encontró que de todos los pacientes que desarrollaron neumonía, 13 requirieron tratamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y seis habían muerto cuando se publicó el estudio el 24 de enero de 2020, también informaron que 26 de los 41 pacientes tenían linfopenia.⁸

En una revisión sistemática se encontró que los biomarcadores que se modifican durante el COVID-19 grave son: incremento en proteína C reactiva (PCR), IL-6, índice neutrófilo/linfocito, dímero D, urea y creatinina, y disminución de linfocitos y plaquetas totales.⁹ El establecimiento de linfopenia puede ser consecuencia de la infiltración celular en el tejido pulmonar, o de la inducción de apoptosis. Los linfocitos T CD8+ circulantes se encuentran hiperactivados, fenotipo que puede contribuir al incremento del daño tisular.¹⁰

Se analizaron diferentes tratamientos, tales como los esteroides, los cuales, a diferencia de su uso en neumonía, muestran un beneficio mucho más claro en pacientes con sepsis y en daños potenciales del despliegue rápido de antibióticos para la neumonía. La principal desventaja de ésta es el aumento de la resistencia bacteriana.¹¹

Durante la pandemia, la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71 funcionó como hospital de referencia, por lo que fue importante delimitar factores de riesgo para establecer pronósticos y posibles complicaciones en los pacientes ingresados. Los objetivos de este estudio son: conocer la incidencia de la coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes ingresados por COVID-19; analizar las características demográficas, clínicas y microbiológicas de estos pacientes en función de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e identificar los factores predictores de mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico tipo cohorte histórica.¹² Se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 71 de Torreón, Coahuila, de marzo de 2020 a marzo de 2022. Se sometió el protocolo al comité de investigación y fue registrado con el folio R-20021. Con aprobación del comité de ética (501).

Se incluyeron expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) con diagnóstico positivo de COVID-19 mediante hisopado nasal y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR). Se utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Se excluyeron a los pacientes que egresaron antes de las 72 horas, que hayan permanecido al menos 48 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos, expedientes de pacientes clasificados como COVID-19 severo ($\text{SaO}_2 < 94\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, frecuencia respiratoria [FR] > 30 o infiltrados pulmonares $> 50\%$). Se usaron códigos de seguridad para salvaguardar los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio. La información sobre las variables se obtuvo del expediente clínico, lo mismo que los datos sociodemográficos (*Figura 1*).

Se tomaron hemocultivos dos veces por semana; una vez obtenida la muestra e inoculados los frascos de hemocultivos, se usó sistema BacT/ALERT® VIRTUO™ (BioMérieux) para el procesamiento de los hemocultivos; los frascos se introducen en sistemas de incubación automatizados que mantienen la temperatura de éstos a unos 36 ± 1 °C. Estos sistemas constan de una serie de celdas individuales con agitación continua para facilitar la multiplicación bacteriana y realizan una monitorización periódica para la detección de frascos positivos. Este tiempo suele ser suficiente para la recuperación de la mayoría de los microorganismos, incluidas las bacterias exigentes del grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella spp.* y *Kingella spp.*) y se debe prolongar en aquellas

enfermedades como la endocarditis que pueden estar causadas por bacterias de crecimiento lento o cuando se sospeche la presencia de hongos, micobacterias, *Legionella spp.*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.* o *Nocardia spp.* El *National Healthcare Safety Network* de Estados Unidos define hemocultivo contaminado (falso positivo) como aquel en el que se aíslan especies propias de la microbiota comensal de la piel o propias del medio ambiente: estafilococos coagulasa negativa, otros microorganismos de baja o nula virulencia como *Aerococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, la mayoría de las especies de los géneros *Bacillus* y *Corynebacterium* y algunos estreptococos del grupo *viridans*.

Se consideró como infección adquirida en hospital (IAH) a los resultados de cultivos con recuentos de colonias $> 10^3$ UFC que se interpretaron como positivos. Se definió como infección secundaria, superinfección o sobreinfección a la aparición de un cuadro clínico compatible con infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso en presencia de un cultivo positivo de muestra respiratoria (esputo, aspirado endotraqueal, lavado bronco alveolar), muestras de sangre, orina o pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.

Tamaño de muestra. Se utilizó la fórmula de eventos por variable, tomando como referencia lo

notificado por Zhou y colaboradores, quienes reportan una incidencia esperada de coinfección de 50%; tomando en cuenta los seis principales factores de riesgo (inmunosupresión, diabetes, asma, hipertensión, administración de tocilizumab y administración de baricitinib), obtuvimos una muestra de 120 participantes.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas edad, índice de comorbilidad debido a que tenían libre distribución se resumieron como mediana y rango intercuartílico [RIQ] (25-75), las variables cualitativas hipertensión, diabetes, obesidad, asma, EPOC, motivo de egreso, terapéutica empleada, se expresaron como frecuencia y porcentaje.

Se efectuó análisis bivariado de acuerdo con la presencia o ausencia de coinfección. Para las variables cualitativas, se empleó la prueba de χ^2 o exacta de Fisher, y para las cuantitativas dependiente de la normalidad de la distribución, la prueba t de Student para diferencia de medias o la prueba de U de Mann-Whitney. Se calcularon como medidas de relevancia clínica riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Multivariado. Las variables que tenían mayor significancia en el bivariado fueron incluidas en los modelos de regresión logística.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a coinfección en pacientes con COVID-19?

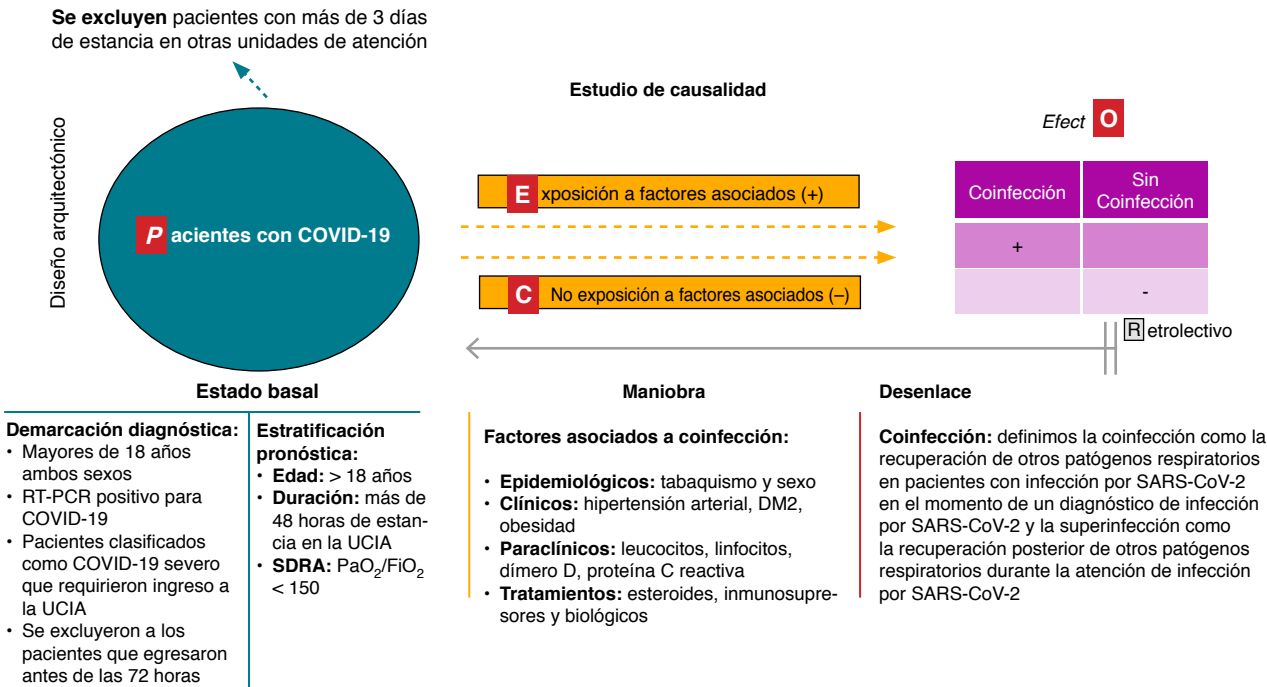


Figura 1: Diseño arquitectónico del estudio, donde se muestra estado basal, maniobra y desenlace.
DM2 = diabetes mellitus tipo 2. RT-PCR = *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa). SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo. UCIA = Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

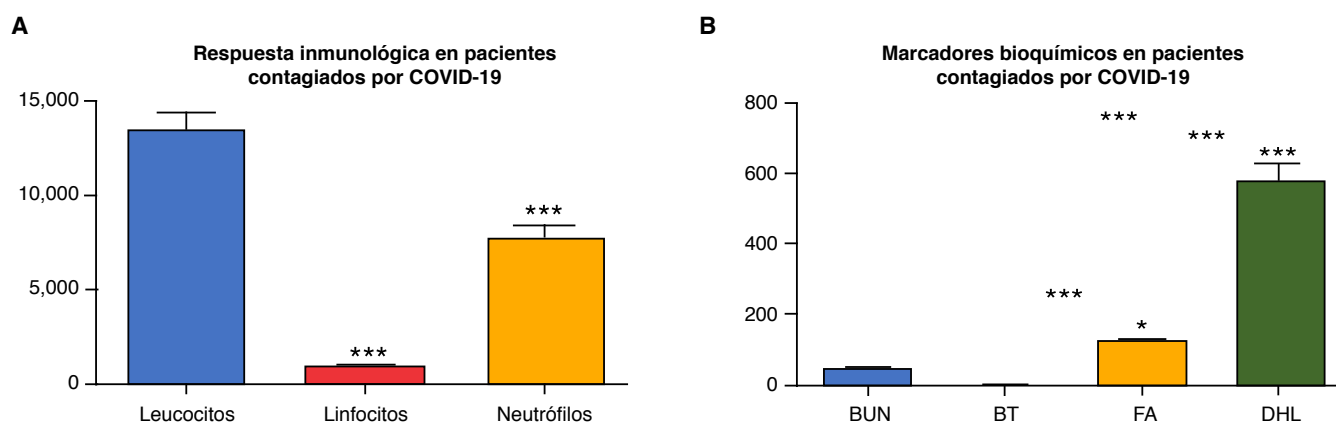


Figura 2: Gráfico que muestra los principales biomarcadores encontrados en pacientes críticos contagiados con COVID-19.

BT = bilirrubina total. BUN = nitrógeno ureico en sangre. DHL = deshidrogenasa láctica. FA = fosfatasa alcalina.

* Valores fuera de los rangos.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 125 expedientes de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo de estudio.

Del total de la población, 81 (64.8%) correspondían a individuos del sexo masculino. La media de edad fue 55.19 años (RIQ 46-77); 69 (55.2%) eran hipertensos, 56 (44.8%) diabéticos (*Figura 2*). En cuanto a escalas de severidad, se encontró índice SAFI (se refiere a la relación $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$) 120 (RIQ 90-180); en múltiples estudios se ha valorado APACHE II como predictor de mortalidad, en la presente investigación se encontró mediana de 18 puntos (RIQ 12-20), SOFA tuvo mediana de 8 (RIQ 3-10), como se puede observar en la *Tabla 1*.

Se analizaron los principales biomarcadores, sobre todo leucocitos que mostraron un valor de 12,100 cel/mm³ (RIQ 8,000-16,515 cel/mm³), linfocitos 600 cel/mm³ (RIQ 200-1,170 cel/mm³), neutrófilos 7,300 cel/mm³ (RIQ 196-11,250 cel/mm³) (*Figura 2A*). En cuanto a marcadores inflamatorios, se estudiaron niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), bilirrubinas totales (BT), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), con valores de 35 mg/dL (RIQ 21.5-47), 0.5 mg/dL (RIQ 0.3-0.66), 100 UI/L (RIQ 72.5-133), 500 UI/L (RIQ 323-577.5), respectivamente (*Figura 2B*).

Se administraron diferentes tratamientos con el fin de disminuir la respuesta inflamatoria: el uso de esteroides en 122 pacientes (97.6%), tocilizumab en 19 (15.2%), ruxolitinib en 24 (19.2%) y baricitinib en 25 (20%).

Con una incidencia de coinfección de 39.2% (n = 49) de los casos de estudio. En cuanto a la frecuencia de microorganismos aislados, el más común fue *Klebsiella pneumoniae* con un total de 19 casos (15.2%), seguido de *E. coli* con 11 (8.8%) y *A. baumannii* con cinco (4%); se reportaron dos casos (1.6%) de coinfección fúngica por *Aspergillus spp.*

Tabla 1: Características basales de la población de estudio, pacientes críticos con COVID-19 (N = 125).

Variable	n (%)
Masculino	81 (64.8)
Edad (años)*	55.19 [46-77]
Hipertensión	69 (55.2)
Diabetes	56 (44.8)
Índice de masa corporal	
Normal	32 (25.6)
Sobrepeso	36 (28.8)
Obesidad grado 1	36 (28.8)
Obesidad grado 2	12 (9.6)
Obesidad grado 3	9 (7.2)
Asma	1 (0.8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (14.4)
Enfermedad renal crónica	18 (14.4)
Inmunosupresión	16 (12.8)
Tabaquismo	71 (56.8)
Índice de comorbilidad de Charlson (puntaje)*	2 [1-3]
Inmunosupresión	16 (12.8)
SAFI*	120 [90-180]
APACHE II (puntaje)*	18 [12-20]
SOFA (puntaje)*	8 [3-10]

APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. SAFI = índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$. SOFA = Sequential Organ Failure.

* Los datos se expresan en mediana y [rango intercuartílico].

En cuanto a mortalidad acorde a agente causal (*Tabla 2*), se observó que la coinfección por *Klebsiella pneumoniae* tiene un RR de 1.12 (IC95% 0.83-1.56); la coinfección por hongos, en este caso sólo se detectó *Aspergillus*, está asociada sin diferencia estadísticamente significativa con RR de 1.549 (IC95% 1.31-1.81).

En el análisis bivariado, encontramos que el uso de tocilizumab se asocia a un RR de 2.13 (IC95% 0.92-4.92) para coinfección. Obtuvimos también como factores de riesgo para coinfección obesidad grado 1 y 3, con RR de 1.01 para ambos, con IC95% 0.64-1.59. y 0.44-2.32, respectivamente.

En cuanto a los días de ventilación mecánica, se encontraron tan sólo 27 pacientes con ventilación prolongada. Se realizó un modelo de regresión logística para predecir factores de riesgo de ventilación prolongada, encontrando que la obesidad presenta 10% más de probabilidades de ventilación prolongada que el resto de las variables introducidas en el modelo (Tabla 3).

Realizamos un modelo de regresión logística binaria (Tabla 4), registrando que dentro de los principales fac-

Tabla 4: Modelo de regresión logística binaria que explica los principales factores de riesgo asociados con la coinfección.

	B	Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Uso de tocilizumab	0.96	2.62	0.89	7.71
Uso de ruxolitinib	0.08	1.08	0.39	3.01
Uso de baricitinib	0.71	2.04	0.77	5.39
Uso de esteroide	0.39	1.48	0.12	18.60
Obesidad por IMC	0.52	1.68	0.70	4.05
Uso de antibióticos de amplio espectro	0.66	1.93	0.65	5.71
R ² = 0.10				

IC95% = intervalo de confianza de 95%. IMC = índice de masa corporal.

Tabla 2: Mortalidad por agente causal de coinfecciones de pacientes COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Agente causal	Mejoría n (%)	Defunción n (%)	p	RR	IC95%
<i>E. coli</i>	6 (4.8)	5 (4.0)	0.123*	0.70	0.36-1.37
<i>Klebsiella</i>	5 (1.6)	14 (11.2)	0.224*	1.141	0.83-1.56
<i>S. Aureus</i>	2 (1.6)	2 (1.6)	0.458**	0.774	0.28-2.09
<i>Aspergillus</i>	0 (0.0)	2 (1.6)	0.425**	1.549	1.31-1.82
<i>A. baumannii</i>	1 (0.8)	4 (3.2)	0.433*	1.239	0.77-1.97
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.8)	4 (3.2)	0.433*	1.239	0.77-1.97

IC95% = intervalo de confianza de 95%. RR = riesgo relativo.

* Corrección de Fisher. ** χ^2 de Pearson.

Tabla 3: Análisis bivariado de los pacientes que presentaron coinfección.

	Sin infección n (%)	Con coinfección n (%)	p	RR	IC95%
Estancia prolongada	32 (25.6)	28 (22.4)	0.052	1.44	0.92-2.25
Ventilación prolongada	15 (12.0)	12 (9.6)	0.339	1.24	0.63-2.42
Índice de masa corporal					
Normal	18 (14.4)	14 (11.2)			
Sobrepeso	24 (19.2)	12 (9.6)	0.39	0.76	0.41-1.39
Obesidad grado 1	20 (16.0)	16 (12.8)	0.00	1.01	0.64-1.59
Obesidad grado 2	9 (7.2)	3 (2.4)	0.62	0.57	0.19-1.64
Obesidad grado 3**	5 (4.0)	4 (3.2)	0.63	1.01	0.44-2.32
Defunción	50 (40.0)	32 (25.6)	0.552	0.98	0.62-1.56
Espectro antimicrobiano					
Sin antibióticos	15 (12.0)	6 (4.8)			
Espectro reducido	19 (15.2)	8 (6.4)	0.00	1.03	0.42-2.52
Espectro extendido*	42 (33.6)	35 (28.0)	0.12	1.59	0.77-3.26
Uso de esteroide	74 (59.2)	48 (38.4)	0.660	1.00	0.95-1.06
Uso de tocilizumab	8 (6.4)	11 (8.8)	0.040	2.13	0.92-4.92
Uso de ruxolitinib	16 (12.8)	8 (6.4)	0.339	0.77	0.35-1.67
Uso de baricitinib	12 (9.6)	13 (10.4)	0.07	1.68	0.83-3.37

IC95% = intervalo de confianza de 95%. RR = riesgo relativo.

* Se utilizó χ^2 de Pearson para muestras con recuentos esperados mayores a 5.

** Se utilizó prueba exacta de Fisher para muestras con recuentos esperados menores a 5.

tores de riesgo está el empleo de tocilizumab, donde el uso de este anticuerpo monoclonal tuvo un OR de 2.62 (IC95% 0.89-7.70); así mismo, la administración de baricitinib mostró un OR para coinfección de 2.04 (IC95% 0.77-5.38).

DISCUSIÓN

La mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2 experimentan enfermedades respiratorias de leves a moderadas, que incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar, dolores musculares, dolor de cabeza, pérdida del gusto y el olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal; mientras que algunos se enferman gravemente y requieren atención médica, especialmente los ancianos y aquellos con afecciones médicas subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer. Claramente, las condiciones inflamatorias, así como el estado inmunológico de los pacientes, son fundamentales para determinar el curso de la progresión de la enfermedad.^{13,14}

Existen estudios reportados donde se analizan los principales factores de riesgo y mortalidad, como el estudio de Wang B y colaboradores, donde se estudiaron edad, aspartato aminotransferasa (AST) (OR 6.57 [IC95% 1.33-32.48]) y el nitrógeno ureico en sangre (5.59 [IC95% 1.05-29.74]). La sensibilidad y especificidad del nomograma fueron 96.0% y 74.1%, respectivamente. El área bajo la curva fue de 0.893 (IC95% 0.807-0.980).¹⁵ En este estudio, realizamos un análisis bivariado y multivariado buscando factores de riesgo asociados a coinfecciones.¹⁵

En un estudio multicéntrico que involucró a 410 pacientes con COVID-19, las infecciones pulmonares secundarias se asociaron significativamente con la gravedad del resultado. Los pacientes críticos tenían el porcentaje más alto de infecciones pulmonares secundarias (34.5%). Esta alta tasa de infecciones pulmonares secundarias ocurre a pesar de que la mayoría de los pacientes en estado crítico (92.9%) reciben antibióticos

en comparación con 83.3 y 59.4% en los grupos gravemente enfermos y moderadamente enfermos.¹⁶

Otros factores que se asociaron, aunque con poca significancia estadística, fueron estancia prolongada y días de ventilación mecánica, con RR de 1.44 y 1.24, respectivamente. En otros trabajos, se habla de las directrices para el diagnóstico y tratamiento de adultos con neumonía adquirida en la comunidad de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA); sugieren que los factores de riesgo incluyen la edad mayor de 65 años y comorbilidades como enfermedades cardíacas, pulmonares, hepáticas o renales crónicas, diabetes mellitus, alcoholismo, malignidad, asplenia y tabaquismo.¹⁷

La coinfección durante la estancia hospitalaria se encontró por encima de la media mundial reportada, en nuestro estudio la coinfección se encontró en 39.2% (n = 49). Lo cual lo atribuimos a la falta de apego a las recomendaciones del programa *Antimicrobial Stewardship*.¹⁸

Klebsiella pneumoniae fue el patógeno más frecuentemente recuperados con un total de 19 casos (15.2%). En otros estudios se reportó aumento en la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA, por sus siglas en inglés), *Stenotrophomonas spp.* y *Acinetobacter baumannii*.¹⁹ Las cepas de *K. pneumoniae* han resultado ser productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en 27.6% en México y en 47.5% en Brasil. En Chile, se informa que el uso de antibióticos como ceftriaxona fue importante para promover la propagación de cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro expandido.²⁰

En el caso de uso de tocilizumab, se observó que predispone dos veces más al desarrollo de infecciones (IC95% 0.92-4.92). En el estudio de Quartuccio y colaboradores, se observó sobreinfección bacteriana en 17 de 42 pacientes tratados con tocilizumab (TCZ), pero ninguno en el grupo de control. Somers y asociados informaron que se registraron dos veces más sobreinfecciones en pacientes tratados con tocilizumab que en el grupo de control.²¹

Estos hallazgos tienen implicaciones para la terapia antimicrobiana empírica, lo que indica la necesidad de tratar bacterias gramnegativas empíricamente hasta que los resultados del cultivo estén disponibles.²² La mayoría de los pacientes recibieron antimicrobianos, que comúnmente eran de amplio espectro, sin apegar-se a las recomendaciones de desescalar al tipificar la bacteria.²³

La mayoría de los pacientes con COVID-19 se presentan en la UCI con una neumonitis viral en lugar de una coinfección bacteriana. Se necesita más trabajo sobre estrategias y biomarcadores para ayudar a identificar a los que tienen más probabilidades de beneficiarse de los antibióticos. Si bien los médicos deben permanecer atentos a la infección nosocomial, aboga-

mos contra el uso empírico rutinario de antibióticos en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.²⁴ Los cursos de antibióticos empíricos iniciados mientras los resultados de las pruebas de SARS-CoV-2 están pendientes deben revisarse de inmediato una vez que se confirme el diagnóstico de COVID-19. Los antibióticos sólo deben continuarse para aquellos con una presentación sugestiva de coinfección bacteriana.²⁵

CONCLUSIONES

La coinfección bacteriana respiratoria es rara en pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de antibióticos es común. El reconocimiento rápido de los predictores de coinfección bacteriana respiratoria en pacientes hospitalizados con COVID-19 facilita el inicio más rápido de la terapia antimicrobiana adecuada, mitigando así el riesgo de resultados menos favorables y mejorando al mismo tiempo la administración antimicrobiana entre pacientes con bajo riesgo de coinfección.

En pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, se maneja un protocolo de detección de eventos asociados a ventilación y bacteriemias, lo que nos hace cuestionarnos si la alta incidencia de coinfecciones está directamente relacionada con la patología o a la especial atención como parte del protocolo de seguridad del paciente en el ámbito de prevención de infecciones asociadas a cuidados de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó durante la maestría en Investigación Clínica del IMSS-IPN del Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica (CAIC).

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e206-e214.
3. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-2109. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.022.
4. García-Alvarado FJ, Muñoz-Hernández MA, Moran Guel E, González-Martínez MDR, Macías Corral MA, Delgado-Aguirre HA. Risk factors and clinical phenotypes associated with severity in patients with COVID-19 in Northeast Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21(9):720-726. doi: 10.1089/vbz.2021.0016.
5. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170.

6. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Uribe-Nogues LA, et al. Coinfecciones por SARS-CoV-2 y su desenlace clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(6):482-489.
7. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020;40(4):158-165. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003.
8. Despotovic A, Milosevic B, Cirkovic A, 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: 10.3390/antibiotics10101146.
9. Colli-Cortés MB. Algoritmo de tratamiento COVID-19 centrado en identificación temprana de factores de riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S301-308. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000142.
10. Mucito-Varela E, Osorio-Juárez RA, Rosales-Reyes R, Jiménez-Hernández LE. Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(Supl 2):S292-S300. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000141.
11. Olvera-Reyes O, Abrego-Lara JH. Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(2):229-237. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000134.
12. Talavera JO, Roy-García I, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Hoyo I, Pérez-Rodríguez M. De vuelta a la clínica. Métodos I. Diseños de investigación. Mayor calidad de información, mayor certeza a la respuesta. *Gac Med Mex.* 2019;155(4):399-405. doi: 10.24875/gmm.19005226.
13. Li Q, Wang Y, Sun Q, et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.* 2022;29(6):1107-1122. doi: 10.1038/s41418-022-01015-x.
14. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
15. Wang B. Risk factor analysis and nomogram construction for non-survivors among critical patients with COVID-19. *Jpn J Infect Dis.* 2020;73:452-458.
16. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan R, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021;49(4):591-605. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z.
17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
18. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
19. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201.
20. Cabrera CE, Gómez RF, Zuñiga AE, Corral RH, López B, Chávez M. Epidemiology of nosocomial bacteria resistant to antimicrobials. *Colomb Med.* 2011;42(1):117-125.
21. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
22. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2342-2349. doi: 10.1097/CCM.0000000000000516.
23. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
24. Stanevich OV, Fomina DS, Bakulin IG, et al. Ruxolitinib versus dexamethasone in hospitalized adults with COVID-19: multicenter matched cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1277. doi: 10.1186/s12879-021-06982-z.
25. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Procalcitonin is useful for antibiotic deescalation in sepsis. *Crit Care Med.* 2021;49(4):693-696. doi: 10.1097/CCM.0000000000004776.

Correspondencia:

Elida Moran-Guel

E-mail: ely.moran@gmail.com