



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS EPISODIOS DE INFECCIONES ASOCIADAS A
LOS CUIDADOS DE LA SALUD EN UNA COHORTE DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 GRAVE”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JESÚS FERNANDO SOLÍS HUERTA

TUTOR DE TESIS:
DR. BERNANDO ALFONSO MARTÍNEZ GUERRA

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DEL TRABAJO: “Caracterización de los episodios de infecciones asociadas a los cuidados de la salud en una cohorte de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 grave”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Jefe de Enseñanza

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Subdirector de Servicios Médicos

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra

Tutor de Tesis

Departamento de Infectología

Contenido

MARCO TEÓRICO.....	4
Epidemiología	4
Espectro de la enfermedad.....	5
Efecto de SARS-CoV-2 sobre la respuesta inmune	6
Tratamientos para SARSCoV2.....	6
Dexametasona	6
Tocilizumab	7
Sobreinfecciones en pacientes con COVID-19.....	8
Justificación	11
Pregunta de investigación	11
Hipótesis alterna	11
Objetivos.....	12
Objetivo primario.....	12
Objetivos específicos.....	12
Objetivos exploratorios no protocolizados	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
Diseño del estudio	13
Desenlaces y variables.....	13
Tamaño de muestra	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión	15
Criterios de eliminación	16
Análisis estadístico	16
Riesgos y beneficios derivados del estudio.....	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS	29

MARCO TEÓRICO

A finales de diciembre de 2019, múltiples dependencias de salud en Wuhan, en la provincia de Hubei, en China, reportaron pacientes con neumonía de causa desconocida. De manera similar a los pacientes con SARS y MERS, estos pacientes mostraron síntomas de neumonía viral, incluyendo fiebre, malestar en el tórax, y en muchos casos, disnea e infiltración pulmonar bilateral.¹ La alta eficiencia en la transmisión del SARS-CoV-2 y la abundancia de viajes internacionales permitió la diseminación rápida a nivel mundial. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) oficialmente caracterizó el brote de COVID-19 como una pandemia.²

Epidemiología

Globalmente, el número de nuevos casos semanales de COVID-19 ha continuado en declive desde enero de 2022. Durante la semana del 6 al 12 de junio de 2022, cerca de 3.2 millones de casos fueron reportados. Para el 12 de junio de 2022, se reportaron cerca de 533 millones de casos y 6.3 millones de defunciones acumuladas.³

Las tasas de mortalidad más altas fueron en la región de los Andes en Latinoamérica, Europa del este, Europa Central, África Subsahariana y el centro de Latinoamérica. De manera aislada, existieron tasas de mortalidad similares en el Líbano, Armenia, Túnez, Libia, múltiples regiones de Italia, y múltiples estados del sureste de los Estados Unidos. Con respecto al exceso de muertes debido a la pandemia por COVID-19, durante el periodo del 1 de enero 2020 al 31 de diciembre de 2021, los números más altos fueron estimados en la India (4.07 millones) y Estados Unidos (1.13 millones). Cinco países más excedieron 500,000 muertes en el mismo periodo, entre los que se encuentra México (798,000).⁴

En un metaanálisis de 54 estudios que englobó a 211,003 pacientes con una proporción de hombres que iba del 41.8 al 70% entre los estudios y una edad promedio entre 48.9-77 años, se reportaron asociaciones para aumento de

mortalidad entre los pacientes. Una edad mayor mostró una razón de momios (OR por sus siglas en inglés) y consciente de riesgo (HR por sus siglas en inglés) de 2.61 (CI [intervalo de confianza] 95% 1.75-3.47) y 1.31 (IC 95% 1.1-1.51), respectivamente. Veinticuatro estudios evaluaron el riesgo muerte por COVID-19 de acuerdo al sexo y mostraron un riesgo significativamente alto de mortalidad con OR y HR 1.45 (IC 95% 1.41-1.51) y 1.24 (IC 95% 1.07-1.41), respectivamente, en aquellos pacientes con sexo masculino. El riesgo de mortalidad por COVID-19 fue mayor en pacientes fumadores versus en no fumadores (pOR 1.42, IC 95% 1.01-1.83). Otros 11 estudios mostraron una asociación entre obesidad y muerte (pOR 1.34, IC 95% 1.17-1.52; pHR 1.50, IC 95% 1.26-1.75). También se reportó que el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue mayor en aquellos con diabetes mellitus (DM) comparados a aquellos sin dicha comorbilidad con aOR de 1.52 (IC 95% 1.36–1.69) y aHR de 1.17 (IC 95% 1.02–1.32), respectivamente. De manera similar, el riesgo de muerte entre los hospitalizados por COVID-19 fue influenciado por las siguientes comorbilidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (pOR 1.58, IC 95% 1.08–2.02; pHR 1.71, IC 95% 1.01–1.40), hipertensión arterial sistémica (HAS) (pOR 1.57, IC 95% 1.27–1.87; pHR 1.18, IC 95% 1.01–2.07) y cáncer (pHR 1.33, IC 95% 1.09–1.56).⁵

Espectro de la enfermedad

En una revisión de la misión conjunta de la OMS-China, de 55,924 casos confirmados por laboratorio en China, 6.1% fueron clasificados como críticos (falla respiratoria, choque, falla orgánica múltiple) y 13.8% como graves (disnea, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno <93%, relación presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) a fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) <300 mmHg, y/o aumento de los infiltrados pulmonares >50% dentro de 24-48 horas).⁴ No todos los casos críticos fueron admitidos a la unidad de terapia intensiva (UTI). De hecho, las admisiones a la UTI fueron dependientes de la gravedad de la enfermedad y la capacidad de la UTI y del sistema de salud.⁶ En una cohorte de 1,686 pacientes críticamente enfermos, 29.7% fallecieron. En este grupo de pacientes, el SOFA, dímero D (DD) y nivel de proteína C reactiva

(PCR), fueron significativamente más altos, la PaO₂/FiO₂ por el contrario, fue significativamente más baja. Las fallas orgánicas que requirieron ingreso o intervenciones de la UTI tales como ventilación mecánica invasiva (VMI), terapia sustitutiva renal, uso de vasopresores y vasodilatadores inhalados, se asociaron con mayor mortalidad.⁸ Es claro que a mayor gravedad de los pacientes mayor es su mortalidad. La media de tiempo de la aparición de síntomas al desarrollo de neumonía es de 5 días¹⁰, y la media de aparición de síntomas al desarrollo de hipoxemia grave e ingreso a la UTI es aproximadamente de 7-12 días.¹¹

En un reporte, 49% de 2,087 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en China, fallecieron.¹² En otro reporte de un centro de tercer nivel de la Ciudad de México llevado a cabo del 25 de marzo de 2020 al 17 de julio de 2020, 58 de 104 (62.4%) pacientes ingresados con COVID-19 fallecieron.⁹

Efecto de SARS-CoV-2 sobre la respuesta inmune

En la respuesta inmune contra SARS-CoV-2 existe una disfunción de los linfocitos T. Dicha disfunción es un contribuyente al estado inmunológico en todas las etapas de la enfermedad, causando una liberación de citocinas persistente, activación inflamatoria y subsecuente inmunosupresión.¹⁴ Los pacientes con COVID19 grave exhiben un estado hiperinflamatorio, durante el cual existen características similares a las de una tormenta de citocinas producida en el síndrome hemofagocítico.

Tratamientos para SARSCoV2

Dexametasona

Los corticoesteroides son una clase de hormona esteroide producida en las glándulas suprarrenales. La dexametasona es un esteroide sintético usado en el tratamiento de múltiples condiciones.

La dexametasona ejerce un efecto antiinflamatorio y es usado como auxiliar en el tratamiento de algunas neumonías virales. Uno de los principales roles de los de los glucocorticoides es su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. En las fases tempranas de la infección, los glucocorticoides disminuyen la fagocitosis y la fuga

capilar; adicionalmente, en la fase inflamatoria grave pueden inhibir a los fibroblastos y su proliferación excesiva.¹⁶ La inmunosupresión durante la infección temprana permite mayor replicación viral. La proteinasa similar a 3C presentada por SARSCoV2 (nsp5), puede bloquear la entrada al núcleo de la histona desacetilasa 2 (HDAC2) limitando así su capacidad de controlar la inflamación y producción de citocinas; la producción de HDAC2 inducida por la dexametasona puede contrarrestar dicha acción de SARSCoV2.¹⁷ Los corticoesteroides tienen efectos pleiotrópicos involucrando mecanismos genómicos y no genómicos.

Durante seis meses de la pandemia las prácticas de tratamiento variaron ampliamente a nivel mundial, sin embargo, en varios reportes, una proporción cercana al 50% de pacientes tuvieron recuperación con glucocorticoides. En el estudio RECOVERY de 6,425 pacientes, se aleatorizaron 2,104 pacientes a recibir dexametasona versus 4,321 a sólo cuidados de soporte. La mortalidad a 28 días fue significativamente menor en el grupo de dexametasona que en el grupo de cuidado habitual. Se reportó muerte en 482 de 2,104 (22.9%) pacientes en el brazo de dexametasona y en 1,110 de 4,321 (25.7%) pacientes en el brazo de cuidado habitual (riesgo relativo [RR] 0.83, IC 95% 0.75-0.93). Entre los desenlaces secundarios del estudio RECOVERY hubo una mayor probabilidad de alta vivo dentro de 28 días en el grupo de dexametasona (RR 1.10, IC 95% 1.03-1.17). Entre los pacientes que no estaban recibiendo VMI a la aleatorización, el número de pacientes que progresó a muerte o ventilación mecánica fue menor en el brazo de dexametasona (RR 0.93, IC 95% 0.85-1.01).¹⁸

Tocilizumab

En la COVID-19 existe una desregulación inmunitaria e hiperinflamación, las cuales son causales del síndrome de distrés respiratorio agudo y falla orgánica múltiple. Mayores niveles de interleucina (IL) 6 han sido relacionados a mayor gravedad de COVID-19. Adicionalmente, mayores niveles de IL-6 se han vinculado a mayor probabilidad de VMI. En el estudio EMPACTA, un estudio fase 3 llevado a nivel global, se investigó la eficacia y seguridad del tocilizumab en el manejo de COVID-19. En dicho estudio se reclutaron 377 pacientes, de los cuales 249 fueron tratados

con tocilizumab y 128 con estándar de cuidado. El desenlace primario fue muerte o ventilación mecánica a 28 días, ambos significativamente menores en el grupo de tocilizumab (12%, IC 95% 8.5-16.9) versus el grupo de cuidado estándar (19.3% CI 95% 13.3-27.4) (HR 0.56, IC 95% 0.33-0.97). Respecto a la seguridad del tocilizumab al día 60, se reportaron un total de 16 episodios de infecciones serias en 13 pacientes en el brazo de tratamiento, mientras que en el brazo de placebo se reportaron 11 episodios en 9 pacientes.¹⁹

Sobreinfecciones en pacientes con COVID-19

El aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas ha sido descrito en las infecciones respiratorias virales. Varios mecanismos han sido implicados incluyendo disfunción endotelial, fuga vascular, disminución del aclaramiento de moco, formación de biofilmes y alteraciones del microbioma.¹⁴ La prevalencia de infecciones bacterianas secundarias en los pacientes con COVID-19 va del 4-25%, siendo tan altas como 50% en no sobrevivientes.

A pesar de los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema inmune, el uso de terapias inmunosupresoras como los corticoesteroides y el tocilizumab pueden conferir un riesgo adicional.¹⁴ Respecto a los primeros, el RECOVERY¹⁸ falló para reportar la incidencia de efectos adversos infecciosos.

En una cohorte china de 476 pacientes reclutados, de 55 pacientes críticamente enfermos, 19 tuvieron infección bacteriana secundaria.¹⁵ En un estudio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, se analizaron 67 pacientes sometidos a VMI y se determinó que 49% de ellos se encontraban coinfectados por un segundo patógeno.²⁰ En un estudio que buscó comparar las tasas de sobreinfección bacteriana en pacientes con influenza y COVID-19, se reportó en el brazo de COVID-19 compuesto por 81 pacientes con sobreinfección secundaria documentada, que el 85% tenía aislamientos microbiológicos en hemocultivos, mientras que 14.2% tenían aislamientos en la vía aérea. Las infecciones bacterianas resultaron significativamente en disminución de las tasas de supervivencia (mortalidad en pacientes sin sobreinfección bacteriana del 13.2%

vs 33% en los pacientes con una sobreinfección y 61% en aquellos con dos o más sobreinfecciones 61%).²¹

Entre los factores de riesgo descritos en los pacientes con COVID-19 para contraer infecciones bacterianas del torrente sanguíneo, se describió en una serie italiana de 78 pacientes críticamente enfermos, como el principal, el uso de metilprednisolona (HR 3.95, IC 95% 1.2-13.03). Otros factores aparentemente vinculados fueron la falla hepática de moderada a grave y la diabetes mellitus. En esta cohorte también destacó el hecho de que, de 45 episodios de bacteriemias, 29 no tenían un foco localizable primario, 10 fueron del tracto respiratorio, 2 del tracto urinario y 4 asociadas a catéter. En el análisis no se especificó si entre estos los grupos establecidos de acuerdo al foco de origen existieron diferencias en la supervivencia o en el tiempo de estancia en terapia intensiva.²²

En un estudio llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos en Bélgica, se encontró que la principal comorbilidad que predisponía a los pacientes a infecciones secundarias era la diabetes mellitus 2. Otras comorbilidades encontradas pero que aparentemente en este estudio no tuvieron mayor impacto en el desarrollo de infecciones secundarias fueron: la hipertensión arterial sistémica y la obesidad.²³

Es importante destacar la evolución respecto al uso de antibióticos a lo largo de la pandemia por COVID-19. Una gran proporción de pacientes ha recibido terapia antibiótica o antifúngica para coinfecciones probadas o sospechadas durante la estancia en la terapia intensiva. Muchos estudios han señalado la sobreexposición a antibióticos de esta población. Estas tendencias afectaron a la epidemiología y la ecología de las infecciones intrahospitalarias bacterianas y fúngicas.²⁴

En un centro de tercer nivel en el Reino Unido, se identificaron cambios en las tendencias en cuanto al uso de antibióticos y la microbiología entre la primera ola (periodo del 9 de marzo de 2020 al 2 de septiembre de 2020) y la segunda ola (periodo del 3 de septiembre de 2020 al 1 de febrero del 2021) de COVID-19. En dicho centro se reclutaron un total de 391 pacientes, de los cuales 156 correspondieron a la primera ola y 235 a la segunda ola. Entre ambos grupos, la mediana de tiempo de estancia en la terapia intensiva fue de 11 días (rango intercuartilar [RIC] 5-18 días). No se observaron diferencias con significancia

estadística en las tasas de mortalidad entre ambas olas (39.7% en la primera ola vs 33.2% en la segunda ola, $p=0.22$). Si bien la duración total de días de antibiótico permaneció estable entre las dos olas (con una media de 6 días), destacó el hecho de que menos pacientes en la segunda ola recibieron antibióticos (7.0% vs 18.3%, $p\leq 0.01$). De igual manera, en la segunda ola hubo un menor uso de carbapenémicos (55 días de tratamiento (DDT)/1,000 días de UTI vs 129 DDT/1,000 ICU días de UTI, $p < 0.01$). Otros aspectos destacados de este estudio fue que hubo un aumento de las neumonías con bacteriemia asociada entre la segunda ola y la primera ola (8.5% vs 1.9%, $p=0.01$). Respecto a la microbiología entre las olas, en cuanto a las muestras obtenidas del tracto respiratorio bajo, hubo una notoria diferencia entre la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* entre la segunda y la primera ola (21 vs 4 casos). En este centro las resistencias antibióticas fueron bajas (p. ej. 2 casos de infección *Enterococcus* resistente a vancomicina y 5 casos de bacilos Gram negativos resistentes a la ceftazidima) y no se reportaron aislamientos productores de carbapenemasas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés). Sólo se reportó un aislamiento de *P. aeruginosa* resistente a meropenem.²⁵

En un estudio llevado a cabo en 10 centros de la India, la mortalidad global media entre los pacientes admitidos con COVID-19 leve a moderado fue de 11.6% (rango entre 2.5-45%) mientras que mortalidad media entre los pacientes con COVID-19 e infecciones secundarias fue de 56.7% (rango 27-78.9%). Entre los pacientes críticamente enfermos, la mortalidad fue mayor comparada con los pacientes con cuadros leves (68% vs 27.6%, $p=0.0016$). El 72% de los aislamientos de los cuadros infecciosos fueron bacilos Gram negativos (BGN), 10.8% tuvo aislamiento de microorganismos Gram positivos, 8% tuvo infecciones con aislamientos simultáneos de microorganismos Gram positivos y Gram negativos y, 4% tuvo infecciones fúngicas. La mortalidad entre los pacientes con aislamientos multidrogoresistentes (MDR) fue tan alta como 60.5%. Otro aspecto destacado en esta cohorte, fue el hecho de que, entre los pacientes con infecciones secundarias, las principales comorbilidades fueron DM y HAS. Los dos microorganismos MDR aislados con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*.²⁶

Justificación

La sobreexplotación de recursos naturales expondrá al ser humano a nuevas enfermedades que, como la COVID-19, podrían retar a los sistemas sanitarios a nivel mundial.²⁶

El COVID-19 desafió a los sistemas sanitarios al sobrepasar su capacidad, particularmente a las unidades de cuidados intensivos. Entre las principales causas de mortalidad en aquellos pacientes con COVID-19 grave, las sobreinfecciones tuvieron un papel preponderante.^{20,21,25}

Entre los pacientes con COVID-19 grave y crítico, es importante conocer aquellos factores de riesgo que pueden asociarse a peores desenlaces, particularmente al desarrollo de infecciones intrahospitalarias. El conocimiento de los mismos podrá permitir una vigilancia activa e intensificar medidas de prevención de infecciones hospitalarias. Adicionalmente, identificar poblaciones en riesgo de desarrollar infecciones intrahospitalarias, podría permitir la implementación medidas para disminuir mortalidad, el tiempo de estancia, y uso de recursos en áreas de cuidados críticos.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que se asocian al desarrollo de infecciones intrahospitalarias en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítico?

Hipótesis alterna

En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítico, existen factores que se asocian al desarrollo de infecciones intrahospitalarias.

Objetivos

Objetivo primario

Describir los factores asociados al desarrollo de infecciones intrahospitalarias en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítico.

Objetivos específicos

Conocer las características demográficas, clínicas y laboratoriales basales de los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y crítico.

Conocer las características de la terapéutica brindada.

Conocer la frecuencia de las infecciones intrahospitalarias.

Caracterizar los episodios de infección intrahospitalarias describiendo:

- el tipo de infección
- los microorganismos involucrados
- los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos involucrados

Objetivos exploratorios no protocolizados

Conocer la frecuencia de muerte.

Conocer la duración de estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva utilizando información de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) con diagnóstico COVID-19 grave o crítico durante el periodo comprendido entre el 10 de marzo del 2020 hasta el 17 de noviembre del 2020.

Se recopilaron datos a partir del expediente clínico electrónico y el archivo interno del Laboratorio de Microbiología de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave y crítico en el INCMNSZ. Utilizando el expediente clínico electrónico, se dio seguimiento a los participantes durante su hospitalización y se recopiló la información de interés hasta el momento de su alta por cualquier motivo. La información de los pacientes se recabó utilizando equipo personal de los investigadores y del departamento de Infectología del INCMNSZ. La información de los pacientes, incluida los resultados de estudios paraclínicos, laboratorio, y de microbiología, fue recolectada a partir de los registros electrónicos de uso rutinario y codificada en una base de datos diseñada para el estudio.

Desenlaces y variables

Desenlace primario:

1. Desarrollo de infecciones intrahospitalarias.

Desenlaces secundarios:

1. Muerte por cualquier causa.

2. Uso de ventilación mecánica invasiva durante el seguimiento.

Variables dependientes

1. Características demográficas, clínicas y laboratoriales y comorbilidades al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
 - Sexo.
 - Edad.
 - Índice de comorbilidad de Charlson.
 - Presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, historia de cardiopatía isquémica, historia de insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica en terapia sustantiva renal, cirrosis hepática, tabaquismo, infección por VIH e inmunosupresión. La variable inmunosupresión se definió como la presencia de cáncer sólido en tratamiento con quimioterapia, cáncer hematológico, trasplante de órgano sólido, consumo de inmunosupresores, y enfermedades de tejido conectivo.
 - Terapéutica brindada para infección por SARS-CoV-2.
 - Manejo antibiótico empírico al ingreso.
 - Ingreso a protocolo de investigación de terapéutica para COVID-19
 - Presencia de ventilación mecánica en las primeras 24 horas de estancia y al momento de infección.
 - Resultados de determinación de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, plaquetas, creatinina, bilis totales, albúmina, y proteína C reactiva, ferritina y deshidrogenasa láctica al ingreso.
2. Tipo de infección de acuerdo con definiciones previamente establecidas²⁴⁻²⁶.
 - Infección primaria de torrente sanguíneo y asociada a dispositivos intravasculares,
 - Bacteriemia secundaria,
 - Neumonía intrahospitalaria/asociadas a ventilación,
 - Infección intraabdominal,

- Infección de vías urinarias,
- Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos,
- Infección por *Clostridioides difficile*,
- Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA por sus siglas en inglés),
- Candidemia y,
- Mucormicosis.

Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de muestra para elaboración de modelos pronósticos utilizando dos métodos.²⁷ Considerando la identificación potencial de al menos 10 predictores y tomando en cuenta una R² del modelo multivariado de al menos 0.1, y una contracción del modelo de del 10% con el fin de evitar sobrerrepresentación, se calculó una muestra mínima necesaria de 849 pacientes. Utilizando otro método y, considerando una probabilidad de desenlace primario 50%, una media de predicción de error del 5% y la identificación de hasta 10 potenciales predictores, se calculó el número de muestra necesario en 588 pacientes.

Criterios de inclusión

Se identificaron a aquellos pacientes que cumplieron las siguientes condiciones:

1. Edad mayor o igual a 18 años hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
2. Presentar una prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2 positiva.

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron a aquellos que fueron trasladados a otro centro por cualquier causa o solicitaron su alta voluntaria en contra de recomendación médica.

Criterios de eliminación

1. No existieron criterios de eliminación.

Análisis estadístico

Se reportaron las variables cualitativas en términos de frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las variables cuantitativas se reportaron utilizando media y desviación estándar, o bien, mediana y RIC de acuerdo con su distribución. Se estudió la distribución de las variables cuantitativas con las pruebas de Kolmogorov y Shapiro-Wilk. Se compararon variables entre grupos utilizando Chi cuadrada, exacta de Fisher, prueba T para muestras independientes y prueba de suma de rangos. Para identificar los factores asociados a mortalidad, se realizó un análisis bivariado para calcular el RR y el IC 95%. Para identificar factores asociados de manera independiente con el desenlace primario, se elaboró un modelo de regresión logística que incluyó los factores de importancia biológica de acuerdo con la literatura previa y el criterio de los investigadores. Además, para definir las variables a incluir en el modelo, se estudiaron interacciones utilizando Chi de Mantel-Haenszel y se excluyeron aquellas variables con relación colinear e interacciones. Se consideró un valor p significativo de 0.05.

Riesgos y beneficios derivados del estudio

Al ser un estudio observacional de cohorte retrospectiva, no se identifican riesgos potenciales. Los datos personales no serán revelados y serán resguardados bajo la normativa oficial vigente. No se esperan riesgos derivados del estudio. No se espera ningún beneficio directo a los participantes. La generación de conocimiento sobre el tema podría ayudar a implementar estrategias terapéuticas y preventivas que pudieran beneficiar a pacientes en un futuro.

RESULTADOS

En la tabla 1 se enlistan las características basales de la cohorte, incluyendo las variables demográficas y las principales comorbilidades encontradas. El 61.1% de la cohorte estuvo representada por el sexo masculino; la mediana de edad fue de 55 años de edad (RIC 45-65). Entre las comorbilidades de la cohorte, las más frecuentes fueron obesidad (44.3%), HAS (34.3%) y DM (28.6%). El uso de antibióticoterapia empírica ocurrió en el 59.4% de la cohorte. Se utilizaron esteroides en el 44.7% y tocilizumab en el 6.3%.

Se observaron diferencias significativas entre aquellos que desarrollaron una infección intrahospitalaria y aquellos que no la desarrollaron. Entre aquellos que desarrollaron una infección intrahospitalaria, el sexo masculino, la obesidad, una menor saturación de oxígeno saturación de oxígeno al ingreso, la linfopenia, mayores concentraciones de proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), y ferritina al ingreso, el uso de VMI en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria y el uso de dexametasona fueron más frecuentes. La participación en un ensayo clínico fue más frecuente en aquellos que no presentaron infecciones intrahospitalarias.

Tabla 1. Características basales de la cohorte.

	Todos los pacientes n=1540 (100%)	Presentaron infecciones adquiridas en el hospital n= 221 (14.35%)	No presentaron infecciones adquiridas en el hospital n=1319 (85.65%)	p
Sexo masculino, n (%)	941 (61.1)	159 (72.0)	782 (59.3)	<0.001
Edad - años, mediana (RIC)	55 (45-65)	56 (46-65)	54 (45-66)	0.633
Obesidad - n (%) n=1537	681 (44.3)	120 (54.3) n=221	561 (42.3) n=1316	0.001
Diabetes mellitus - n (%) n=1539	440 (28.6)	68 (30.8) n=221	372 (28.2) n=1318	0.438
Hipertensión - n (%) n=1359	528 (34.3)	69 (31.2) n=221	459 (34.8) n=1318	0.296
Enfermedad pulmonar obstructive crónica - n (%) n=1539	22(1.4)	1 (0.5) n=221	21 (1.6) n=1318	0.351
Inmunosupresión - n (%) n=1538	87 (5.7)	13 (5.9) n=220	74 (5.6) n=1318	0.861
Enfermedad cardiovascular - n (%)	86 (5.6)	14 (6.4) n=220	72 (5.5) n=1318	0.590

n=1538				
Enfermedad renal crónica - n (%) n=1539	51 (3.3)	8 (3.6) n=221	43 (3.3) n=1318	0.838
Cirrosis hepática - n (%) n=1536	11 (0.7)	1 (0.5) n=221	10 (0.8) n=1315	1.000
VIH- n (%) n=1539	15 (1.0)	1 (0.5) n=221	14 (1.1) n=1318	0.710
Puntuación de Charlson >2- n (%)	482 (31.3)	70 (31.7)	412 (31.2)	0.897
Tiempo de la aparición de síntomas a la admisión, en días- mediana (RIC)	7 (5-10)	7 (5-9)	7 (5-10)	0.974
Saturación de oxígeno <90%, n (%) n=1510	1371 (90.8)	206 (97.2) n=212	1165 (89.8) n=1298	<0.001
Conteo linfocitario <800 células/mL % - n (%)	855 (55.9)	142 (64.8) n=219	713 (54.4) n=1311	0.004
Proteína C reactiva >10 mg/dL- n (%) n=1498	1030 (68.8)	187 (86.6) n=216	843 (65.8) n=1282	<0.001
Ferritina >500 ng/mL- n (%) n=1487	828 (55.7)	151 (72.3) n=209	677 (53.0) n=1278	<0.001
Deshidrogenasa láctica ≥246 U/L- n (%) n=1482 (corte)	1285 (84.9)	198 (93.0) n=213	1060 (83.5) n=1269	<0.001
Dímero D >500 ng/mL - n (%) n=1500	555 (37.0)	99 (46.1) n=215	456 (35.5) n=1285	0.003
Involucro multilobar en tomografía - n (%) n=1538	1530 (99.5)	221 (100) n=221	1309 (99.4) n=1317	0.288
Uso de ventilación mecánica invasiva en las primeras 24 horas- n (%)	279 (68.1)	143 (64.7)	136 (10.3)	<0.001
Antibioticoterapia empírica- n (%)	914 (59.4)	136 (61.5)	778 (59.0)	0.474
Tratamiento con corticoesteroides - n (%)	688 (44.7)	139 (62.9)	549 (41.6)	<0.001
Tocilizumab - n (%)	97 (6.3)	21 (9.5)	76 (5.8)	0.034
Participación en un ensayo clínico - n (%)	320 (20.8)	26 (11.8)	294 (22.3)	<0.001
dl: decilitros, L: litros, mg: miligramos, mL; microlitros, ml: mililitros, ng: nanogramos, RIC: rango intercuartilar, U: unidades				

Las tablas 2 y 3 describen las características de los 299 episodios de infecciones intrahospitalarias que se documentaron en 221 pacientes. Se documentaron 250 episodios de infecciones bacterianas y 49 episodios de infecciones fúngicas invasivas. Los episodios de infecciones intrahospitalarias así como los aislados involucrados. La infección asociada a cuidados de la salud más frecuente fue neumonía intrahospitalaria/asociada a ventilación (NIH/NAV), con un total de 173 episodios. El aislamiento microbiológico más frecuente en los episodios de NIH/NAV

fue complejo *Enterobacter* (49 episodios), que ocasionó un 28.3% de los aislamientos. *P. aeruginosa* se asoció a 35 episodios de NIH/NAV (20.2%). De dichos episodios, los aislados de *P. aeruginosa* fueron resistentes a piperacilina en 8 ocasiones y a carbapenémicos en 5 ocasiones. El 17.3% de las NIH/NAV (30 episodios) fueron ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, de los cuales 25 presentaron susceptibilidad a oxacilina y 5 resistencia. Con respecto a las infecciones del torrente sanguíneo (ITS), se documentaron 66 episodios de bacteriemia primaria. El aislamiento más frecuente en las infecciones del torrente sanguíneo fue *Staphylococcus* coagulasa negativo en 26 episodios (39.4%), seguido en frecuencia por *Enterococcus* spp en 12 episodios (18.2%).

Tabla 2. Características de los episodios de infecciones bacterianas intrahospitalaria.

Infecciones nosocomiales	Aislado
Neumonías adquiridas en el hospital/Asociadas a la ventilación 250 aislados en 176 episodios	Complejo <i>Enterobacter</i> n=49
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=35
	<i>Staphylococcus aureus</i> n=32
	<i>Escherichia coli</i> n=29
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=26
	<i>Klebsiella oxytoca</i> n=25
	<i>Pseudomonas</i> spp n=8
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n=8
	<i>Klebsiella aerogenes</i> n=5
	<i>Serratia marcescens</i> n=5
	<i>Acinetobacter</i> spp n=5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> n=5
	<i>Streptococcus</i> spp n=5
	<i>Klebsiella variicola</i> n=3
	<i>Citrobacter</i> spp n=3
<i>Haemophilus influenzae</i>	

	n=2
	<i>Proteus</i> spp n=2
	<i>Burkholderia</i> spp n=2
	<i>Morganella morganii</i> n=1
	<i>Raoutella</i> spp n=1
	<i>Enterococcus</i> spp n=1
Infecciones primarias del torrente sanguíneo 66 aislados en 66 episodios	<i>Staphylococcus</i> CN n=26
	<i>Enterococcus</i> spp n=12
	Complejo <i>Enterobacter</i> n=9
	<i>Streptococcus</i> spp n=5
	<i>Staphylococcus aureus</i> n=3
	<i>Escherichia coli</i> n=3
	<i>Klebsiella oxytoca</i> n=2
	<i>Klebsiella aerogenes</i> n=2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=2
	<i>Pseudomonas</i> spp n=1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n=1
	<i>Mycobacterium chelonae</i> n=1
Infecciones articulares y de tejidos blandos 11 aislados en 4 episodios	<i>Escherichia coli</i> n=3
	<i>Enterococcus</i> spp n=3
	<i>Morganella morganii</i> n=2
	Complejo <i>Enterobacter</i> n=1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=1
Sepsis abdominal 3 aislados en 1 episodio	<i>Escherichia coli</i> n=1
	<i>Enterococcus faecalis</i> n=1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	n=1
Infección de vías urinarias 2 aislados en 2 episodios	<i>Escherichia coli</i> n=2
Infección por <i>Clostridioides difficile</i> 1 episodio	NA

Se documentaron 26 episodios de CAPA, siendo el aislamiento más frecuente fue *Aspergillus fumigatus* en 11 episodios (42.3%). Se documentaron 17 episodios de candidemia, en los cuales se documentó resistencia a azoles en 6 (1 *C. glabrata* y 5 *C. parapsilosis* resistente a fluconazol).

Tabla 3. Características de los episodios de infecciones fúngicas intrahospitalaria.

Infecciones nosocomiales	Aislado
Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 28 aislados en 29 episodios 2 determinación positivas de biomarcador (galactomanano)	<i>Aspergillus fumigatus</i> n=11
	<i>Aspergillus spp</i> n=6
	<i>Aspergillus niger</i> n=5
	<i>Aspergillus flavus</i> n=4
	<i>Aspergillus lentulus</i> n=1
	<i>Aspergillus terreus</i> n=1
	Detección por galactomanano n=2
Candidemia 23 aislados en 17 episodios	<i>Candida parapsilosis</i> n=12
	<i>Candida albicans</i> n=9
	<i>Candida tropicalis</i> n=1
	<i>Candida glabrata</i> n=1
Mucormicosis 6 aislados en 3 episodios	Mucor spp n=4
	Rhizopus spp n=1
	Conidiobolus n=1

La tabla 4 resume el perfil de susceptibilidad a antimicrobianos de los principales aislamientos obtenidos. El aislamiento más frecuentemente observado entre los bacilos Gram negativos fue complejo *Enterobacter*. En aislamientos de *Enterobacter* no se encontró resistencia a los carbapenémicos. El segundo aislamiento más

común fue *Escherichia coli*. De 46 aislados, 23 presentaron resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y 4 a carbapenémicos. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvieron 40 aislamientos, de los cuales 9 eran resistentes a piperacilina-tazobactam y 5 a carbapenémicos.

Entre los cocos Gram positivos el aislamiento más frecuente fue *Staphylococcus aureus* con 37 aislados, de los cuales 5 fueron resistentes a oxacilina.

Especies de *Candida* se aislaron en 23 muestras de hemocultivos, de los cuales 6 presentaron resistencia a azoles.

Tabla 4. Perfil de susceptibilidad a antimicrobianos

Bacilos Gram negativos	C3G R	CR
Complejo <i>Enterobacter</i> n=62	62	0
<i>Escherichia coli</i> n=46	23	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=31	7	0
<i>Klebsiella oxytoca</i> n=27	1	0
<i>Klebsiella aerogenes</i> n=7	7	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * n=40	9	5
<i>Acinetobacter spp</i> n=5	5	0
Cocos Gram positivos	OXA R	AMPI R
<i>Staphylococcus aureus</i> n=37	5	NA
<i>Staphylococcus CN</i> n=26	0	NA
<i>Enterococcus spp</i> n=17	NA	0
Levaduras	FLUCO R	CASPO R
<i>Candida spp</i> n=23	6	0
AMPI R: resistente a ampicilina, C3G R: resistente a cefalosporinas de tercera generación, CASPO R: resistente a caspogungina, CR: resistente a carbapenémicos, FLUCO R: resistente a fluconazol, OXA R: resistente a oxacilina		

En el análisis bivariado, se encontró una asociación entre el desarrollo de infecciones adquiridas en el hospital y sexo masculino (RR 1.63, 1.24-2.15 IC95%), la presencia de obesidad, (RR 1.49, 1.16-1.90 IC 95%), conteo linfocitario inferior a 800 células/mL (RR 1.46, 1.12-1.89 IC 95%), cifras de proteína c reactiva superiores

a 10 mg/dl (RR 2.93, 1.12-1.89 IC 95%), ferritina superior a 500 mg/dl (RR 2.07, 1.68-2.78 IC 95%), deshidrogenasa láctica mayor 246 U/L (RR 2.35, 1.42-3.90 IC 95%), dímero D mayor a 500 mg/ml (RR 1.45, 1.14-1,86 IC 95%), uso de ventilación mecánica invasiva en las primeras 24 horas (RR 8.29, 6.50-10.57 IC 95%), tratamiento con corticoesteroides (RR 2.1 1.63-2.71 IC 95%), tocilizumab (RR 1.56, 1.05-2.33 IC 95%) y participación en un ensayo clínico (RR 0.51, 0.34-0.75 IC 95%). En el análisis multivariado, se observó una asociación independiente entre el desarrollo de infecciones intrahospitalarias y sexo masculino, (aOR 1.52, IC 95% 1.03-2.24), edad mayor a 60 años (aOR 1.91, IC 95% 1.27-2.88), obesidad (aOR 1.49, IC 95% 1.03-2.15), enfermedad renal crónica (aOR 3.41, IC 95% 1.4-8.27), uso de ventilación mecánica invasiva en las primeras 24 horas (aOR 18.78, IC 95% 12.56-28.07), tratamiento con corticoesteroides (aOR 2.95, IC 95% 1.92-4.53) y tratamiento con tocilizumab (aOR 2.68, IC 95% 1.38-5.22).

Los resultados de los análisis de asociación se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Factores asociados al desarrollo de infecciones intrahospitalarias de acuerdo con el análisis bivariado y multivariado

	RR (IC 95%) p	aOR (IC 95%) p*
Sexo masculino	1.63 (1.24 -2.15) p=0.0004	1.52 (1.03-2.24) p=0.031
Edad >60 años	1.13 (0.88-1.45) p=0.3361	1.91 (1.27-2.88) p=0.002
Obesidad	1.49 (1.16-1.90) p=0.0012	1.49 (1.03-2.15) p=0.031
Diabetes mellitus	1.11 (0.85-1.44) p=0.4385	1.03 (0.68-1.54) p=0.882
Hipertensión	0.87 (0.67-1.13) p=0.2963	0.69 (0.46-1.05) p=0.091
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.31 (0.05-2.14) p=0.1861	0.12 (0.01-1.05) p=0.056
Inmunosupresión	1.05 (0.62-1.76) p=0.8610	1.59 (0.75-3.35) p=0.222
Enfermedad cardiovascular	1.15 (0.70-1.88) p=0.5903	1.12 (0.52-2.39) p=0.762
Enfermedad renal crónica	1.10 (0.57-2.10) p=0.7836	3.41 (1.40-8.27) p=0.007
Cirrosis hepática	0.63 (0.10-4.10) p=0.6154	
VIH	0.46 (0.07-3.08) p=0.3932	
Puntuación de Charlson >2 puntos	1.02 (0.78-1.32) p=0.8965	
Saturación de oxígeno <90%	2.19 (0.93-5.17) p=0.0547	0.95 (0.33-2.69) p=0.924
Conteo linfocitario, <800 células/μL	1.46 (1.12-1.89) p=0.0039	
Proteína C reactiva ≥10 mg/dL	2.93 (2.01-4.27) p<0.0001	
Ferritina >500 ng/mL	2.07 (1.56-2.76) p<0.0001	
Deshidrogenasa láctica ≥246 U/L	2.35 (1.42-3.90) p=0.004	
Dímero D >500 ng/mL	1.45 (1.14-1.86) p=0.0030	
Uso de VMI en las primeras 24 horas	8.29 (6.50-10.57) p<0.0001	18.78 (12.56-28.07) p<0.0001
Antibioticoterapia empírica	1.10 (0.85-1.41) p=0.474	1.00 (0.64-1.55) p=0.993
Tratamiento con corticoesteroides	2.10 (1.63-2.71) p<0.0001	2.95 (1.92-4.53) p<0.0001
Tratamiento con tocilizumab	1.56 (1.05-2.33) p=0.03542	2.68 (1.38-5.22) p=0.004
Participación en un ensayo clínico	0.51 (0.34-0.75) p=0.004	0.98 (0.59-1.64) p=0.958

* 1429 observaciones, AUC 0.8564, PseudoR2 0.02937.

No se incluyó cirrosis en el modelo multivariado por interacción con obesidad. No se incluyó VIH en el modelo multivariado por interacción con inmunosupresión. No se incluyó puntuación de Charlson en el modelo multivariado

por interacción con edad y comorbilidades. No se incluyeron valores de laboratorio por datos incompletos y con el fin de evitar incluir determinaciones de variables no sistematizadas de estudios no solicitados por protocolo.
dl: decilitros, L: litros, mg: miligramos, ml: mililitros, µl: Microlitros, ng: nanogramos, U: unidades, VMI: ventilación mecánica invasiva

Se registraron 387 muertes. De los 221 pacientes que presentaron un cuadro infeccioso adquirido en el hospital, fallecieron 84 (38.8%). De los 1,319 pacientes que no presentaron un cuadro infeccioso adquirido en el hospital, fallecieron 303 (23.0%). En un análisis exploratorio, la presencia de una infección se asoció a mayor riesgo de muerte (RR1.65, IC 95% 1.36-2.01, $p<0.01$). El uso de esteroides se asoció a una menor probabilidad de muerte (RR 0.57, IC 95% 0.47-0.69, <0.01). Al estratificar el riesgo muerte de acuerdo con el uso de esteroides, la presencia de infección presentó una interacción significativa (Caja 1).

Caja 1. Riesgo de muerte de acuerdo con el uso de esteroide y la presencia o ausencia de infección adquirida en el hospital			
	RR	IC 95%	Ponderación
Sin infección intrahospitalaria	0.46	0.36-0.58	94.90
Con infección intrahospitalaria	0.75	0.54-1.05	23.27

Prueba de homogeneidad de Mantel-Haenszel, $p=0.018$

Un total de 131 pacientes recibieron VMI durante el seguimiento. De los 131 pacientes que recibieron VMI durante el seguimiento, 58 (44.3%) presentaron infecciones adquiridas en el hospital y 73 (55.7%) no presentaron dicha complicación ($p=0.187$).

DISCUSIÓN

El estudio mostró que entre los principales factores de riesgo para desarrollar una infección adquirida en el hospital en los pacientes con COVID-19 grave o crítico se encuentran el sexo masculino, edad mayor a 60 años, obesidad, enfermedad renal crónica, uso de VMI en las primeras 24 horas, tratamiento con corticoesteroides y tratamiento con tocilizumab.

El mayor riesgo de desarrollo de infecciones intrahospitalarias en hombres podría ser explicado por diferencias inherentes al sexo en la respuesta inflamatoria²⁹. Se sabe que existe una relación directamente proporcional entre el riesgo del desarrollo de infecciones intrahospitalarias y el envejecimiento³⁰. Resulta interesante el hecho de establecer una asociación entre la obesidad y el desarrollo de infecciones intrahospitalarias. Lo anterior podría asociarse a que el tejido adiposo es un tejido endocrino activo y que produce mediadores inflamatorios, siendo la obesidad un estado proinflamatorio³¹. Otro factor que clásicamente se ha vinculado a un estado proinflamatorio es la enfermedad renal crónica³², que en nuestro estudio se vinculó a un mayor riesgo de presentar infecciones secundarias. Una menor saturación de oxígeno se asoció a mayor riesgo de presentar infecciones secundarias en un modelo bivariado, sin embargo, en un modelo multivariado no se encontró una relación independiente con el desarrollo de infecciones. Es posible lo anterior se explique por la elevada frecuencia de desaturación al ingreso en la cohorte. El hecho de que la VMI en las primeras 24 horas mostrara una asociación independiente con el desarrollo de infecciones intrahospitalarias puede ser explicado de dos maneras. Existe la posibilidad de que la mayor gravedad de los pacientes intubados en las primeras 24 horas haya reflejado un mayor grado de citoquinemia y por lo tanto una mayor disfunción inmunitaria y consecuente inmunosupresión¹⁴. Por otro lado, la asociación podría estar vinculada al hecho de que en dichos pacientes podría haber existido un mayor tiempo de exposición de la vía aérea al ambiente y a biotrauma propio de la VMI³⁴.

Una intervención que cambió a nivel mundial el panorama pronóstico de los pacientes con COVID-19 grave y crítico fue el uso de dexametasona. La relación entre el uso de esteroides y el tocilizumab, podría deberse a las propiedades inmunomoduladoras de los fármacos¹⁴.

Nuestros resultados reproducen hallazgos previamente descritos. Acorde con reportes previos, el sexo masculino y una mayor edad son factores asociados al riesgo de infecciones secundarias en COVID-19¹⁴. Se ha reportado que hasta 70.5% de los pacientes con sobreinfecciones son hombres y que la más del 25% de dichos pacientes pueden tener más de 60 años.²⁵ Entre otros factores que se

asociaron a un mayor riesgo de infecciones secundarias en COVID-19 grave y crítico, las comorbilidades jugaron un papel preponderante. En una cohorte italiana, las principales comorbilidades ligadas al desarrollo de infecciones del torrente circulatorio a fueron diabetes mellitus 2 y falla hepática de moderada a grave.²² En un estudio llevado a cabo en Bélgica, se reportó que la comorbilidad con mayor fuerza de asociación en las infecciones secundarias en pacientes con COVID-19 crítico fue la diabetes mellitus 2, sin embargo, otras dos comorbilidades comunes en la cohorte fueron la hipertensión arterial sistémica y la obesidad.²³ Nuestros resultados no mostraron una asociación independiente entre la presencia de diabetes mellitus y el desarrollo de infecciones intrahospitalarias. Lo anterior podría explicarse por el hecho de que nuestro centro lleva a cabo protocolos institucionales para el control glucémico intrahospitalario. Resulta interesante que la obesidad no ha sido consistentemente reportada como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones secundarias. Se han estudiado intervenciones terapéuticas para COVID-19; el uso de corticoesteroides y tocilizumab se ha vinculado previamente al desarrollo de infecciones secundarias.^{14, 23}

En contraste con nuestro estudio, que reporta desarrollo de infecciones secundarias en 14%, dicha complicación se ha reportado hasta en el 49% en otras cohortes.¹⁴ Lo anterior podría deberse a que nuestro centro tiene un estricto control en la implementación de paquetes preventivos en pacientes hospitalizados, además de ser un centro caracterizado por la atención a pacientes graves con padecimientos complejos.

De manera interesante se encontró que el efecto de los corticoesteroides en la disminución de la mortalidad intrahospitalaria, podría verse afectada por la presencia de sobreinfecciones bacterianas. Lo anterior podría explicarse por el hecho de que una sobreinfección bacteriana se asocia a activación de vías de señalización no ser susceptibles al efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides¹⁴. De manera similar, las infecciones intrahospitalarias podrían exacerbar el efecto inflamatorio generado por la respuesta inmune ante el SARSCoV-2¹⁴.

De forma paralela a nuestros, se ha reportado que la antibioticoterapia empírica contra no modifica la frecuencia de infecciones secundarias en los pacientes con

COVID-19 grave o crítico²⁵. La elevada frecuencia en el uso de antimicrobianos empíricos pudiera explicarse por el hecho de que, en los pacientes con COVID-19 grave o crítico, el patrón tomográfico y la elevación de reactantes de fase aguda llevaron a que fuera una práctica común la antibioticoterapia empírica. El sobreuso de antibiosis se ha reportado previamente²⁵.

En la descripción microbiológica de los aislamientos de nuestra cohorte se encontró que los principales tipos de infecciones secundarias fueron la neumonía hospitalaria/asociada a la ventilación mecánica invasiva y las infecciones primarias del torrente sanguíneo. Entre los principales aislamientos independientemente del sitio anatómico, se encontraron en mayor frecuencia especies del complejo *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Klebsiella pneumoniae*. La principal infección fúngica en la cohorte fue la CAPA. La microbiología de las infecciones secundarias en COVID-19 ha sido variable en los diferentes estudios. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, donde se buscó establecer diferencias en la microbiología entre las olas de COVID-19, los principales aislamientos fueron Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* otras especies de *Staphylococcus coagulasa negativo*.²⁵ A semejanza de los pacientes con influenza, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 parecen ser más propensos a desarrollar aspergilosis. Por lo que, entre las infecciones micóticas, CAPA es la más prevalente en diferentes cohortes³³.

Nuestro estudio presenta debilidades derivadas de su naturaleza retrospectiva. Si bien no es posible eliminar el sesgo inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio, el elevado número de muestra y el análisis estadístico permitieron establecer asociaciones significativas. Los sesgos en la recolección de datos fueron limitados, ya que para la realización del trabajo se contó con un equipo especialmente designado para la adquisición curación de datos. La generalización de nuestros resultados podría verse afectados por la naturaleza unicéntrica de nuestro estudio, por lo que será necesario replicar nuestros hallazgos en otro entorno. Durante el periodo de estudio, nuestra población fue representativa de la población general ya el ingreso hospitalario no dependió de las características

inherentes al paciente. A lo largo del periodo de estudio ocurrieron cambios en los estándares de atención de los pacientes ingresados por COVID-19. Dichos cambios podrían haber afectado la relación entre las características de los pacientes los desenlaces por lo que los resultados deben de interpretarse de manera cuidadosa. Nuestro trabajo no permite contestar la interrogante sobre si alguno de los factores de riesgo se asocia a algún tipo de aislamiento microbiológico en particular, o bien si algún aislamiento microbiológico se ve asociado a mayor mortalidad.

Nuestro estudio reporta los factores que se asocian a un mayor riesgo de adquirir infecciones intrahospitalarias en los pacientes con COVID-19 grave y crítico. La importancia de nuestros hallazgos radica en que el reconocimiento de los factores de riesgo podrá permitir una vigilancia activa e intensificar medidas de prevención de infecciones hospitalarias.

Este tipo de estudios resulta de gran importancia puesto que la pandemia por COVID-19 surgió, en parte, como resultado de la sobreexplotación de recursos naturales, un escenario que cada día es más común²⁷. La pandemia por COVID-19 no será la última ocasión que los sistemas sanitarios sean puestos al límite de su capacidad, especialmente en el escenario de pacientes críticamente enfermos.

CONCLUSIONES

El sexo masculino, una edad mayor a 60 años, la presencia de obesidad, el inicio de ventilación mecánica invasiva en las primeras 24 horas de estancia, el uso de corticoesteroides y el uso de tocilizumab se asocian un mayor riesgo de desarrollar infecciones adquiridas en el hospital en pacientes ingresado con COVID-19 grave o crítico.

REFERENCIAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (2020).
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2022>
4. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. Epub 2022 Mar 10. Erratum in: *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1468. PMID: 35279232; PMCID: PMC8912932.
5. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.
6. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, Shrestha BR, Arabi YM, Ng J, Gomersall CD, Nishimura M, Koh Y, Du B; Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2. Epub 2020 Apr 6. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):e42. PMID: 32272080; PMCID: PMC7198848.

7. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-chinajoint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
8. Auld, Sara C. MD, MS1–3; Harrington, Kristin R. V. BS3; Adelman, Max W. MD, MPH4; Robichaux, Chad J. MPH5,6; Overton, Elizabeth C. MSPH7; Caridi-Scheible, Mark MD1,8; Coopersmith, Craig M. MD1,9; Murphy, David J. MD, PhD1,2,7; the Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges, *Critical Care Medicine*: February 2022 - Volume 50 - Issue 2 - p 245-255 doi: 10.1097/CCM.0000000000005185
9. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020; published online March 13. DOI:10.1001/jama.2020.4031.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
13. Álvarez-Maldonado, P. et al. *Gac Med Mex.* 2021;157:103-107.
14. Behal, Michael PharmD1; Barlow, Brooke PharmD1; Mefford, Breanne PharmD, BCCCP1; Thompson Bastin, Melissa L. PharmD, PhD, BCPS1; Donaldson, J. Chris PharmD, BCCCP1; Laine, Melanie PharmD, BCCCP1; Bissell, Brittany D. PharmD, PhD, BCCCP1,2 *Pharmacotherapy in Coronavirus Disease 2019 and Risk of Secondary Infections: A Single-Center*

Case Series and Narrative Review, *Critical Care Explorations*: July 2021 - Volume 3 - Issue 7 - p e0492 doi: 10.1097/CCE.0000000000000492.

15. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah HD, Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. 2020. COVID-19 with different severities: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 201:1380–1388.
16. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2637-2646. doi: 10.1007/s42399-020-00610-8. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33163859; PMCID: PMC7599121.
17. Mehta J, Rolta R, Mehta BB, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. Role of Dexamethasone and Methylprednisolone Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Hospitalized Patients: A Review. *Front Microbiol*. 2022 Feb 15;13:813358. doi: 10.3389/fmicb.2022.813358. PMID: 35242118; PMCID: PMC8886296.
18. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
19. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101.
20. Hernández-Cárdenas CM, Choreño-Parra JA, Torruco-Sotelo C, Jurado F, Serna-Secundino H, Aguilar C, García-Olazarán JG, Hernández-García D,

- Choreño-Parra EM, Zúñiga J, Lugo-Goytia G. Clinical Risk Factors for Mortality Among Critically Ill Mexican Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 27;8:699607. doi: 10.3389/fmed.2021.699607. PMID: 34513872; PMCID: PMC8429783.
21. Shafran, N., Shafran, I., Ben-Zvi, H. et al. Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep* 11, 12703 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92220-0>.
22. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13319. <https://doi.org/10.1111/eci.13319>.
23. De Bruyn A, Verellen S, Bruckers L, Geebelen L, Callebaut I, De Pauw I, Stessel B, Dubois J. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 2;22(1):207. doi: 10.1186/s12879-022-07192-x. PMID: 35236299; PMCID: PMC8890021.
24. Zuglian G, Ripamonti D, Tebaldi A, Cuntrò M, Riva I, Farina C, Rizzi M. The changing pattern of bacterial and fungal respiratory isolates in patients with and without COVID-19 admitted to intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 23;22(1):185. doi: 10.1186/s12879-022-07176-x. PMID: 35196993; PMCID: PMC8865172.
25. Chan XHS, O'Connor CJ, Martyn E, Clegg AJ, Choy BJK, Soares AL, Shulman R, Stone NRH, De S, Bitmead J, Hail L, Brealey D, Arulkumaran N, Singer M, Wilson APR. Comparison of Antibiotic Use between the First Two Waves of COVID-19 in an Intensive Care Unit at a London Tertiary Centre: reducing broad-spectrum antimicrobial use did not adversely affect mortality. *J Hosp Infect*. 2022 Mar 23:S0195-6701(22)00092-5. doi: 10.1016/j.jhin.2022.03.007.
26. Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, Goyal JP, Tadepalli K, Mathur P, Venkateswaran R, Venkatasubramanian R, Khadanga S, Bhattacharya S, Mukherjee S, Baveja S, Sistla S, Panda S, Walia K. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian

- Experience. *Infect Drug Resist.* 2021 May 24;14:1893-1903. doi: 10.2147/IDR.S299774. PMID: 34079300; PMCID: PMC8164345.
27. Lawler OK, Allan HL, Baxter PWJ, Castagnino R, Tor MC, Dann LE, Hungerford J, Karmacharya D, Lloyd TJ, López-Jara MJ, Massie GN, Novera J, Rogers AM, Kark S. The COVID-19 pandemic is intricately linked to biodiversity loss and ecosystem health. *Lancet Planet Health.* 2021 Nov;5(11):e840-e850. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00258-8. PMID: 34774124; PMCID: PMC8580505.
28. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE Jr, Martin GP, Reitsma JB, Moons KGM, Collins G, van Smeden M. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ.* 2020 Mar 18;368:m441. doi: 10.1136/bmj.m441
29. Klein, S., Flanagan, K. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16, 626–638 (2016). <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.
30. Cairns S, Reilly J, Stewart S, et al. The prevalence of health care-associated infection in older people in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(8):763–767.
31. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med.* 2007 Oct;262(4):408-14. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x. PMID: 17875176.
32. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, Mambet C, Anton G, Tanase C. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res.* 2018 Sep 6;2018:2180373. doi: 10.1155/2018/2180373. PMID: 30271792; PMCID: PMC6146775.
33. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, Klimko N, Lass-Flörl C, Oladele RO, Vinh DC, Zhu LP, Böll B, Brüggemann R, Gangneux JP, Perfect JR, Patterson TF, Persigehl T, Meis JF, Ostrosky-Zeichner L, White PL, Verweij PE, Cornely OA; European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM

Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jun;21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333012; PMCID: PMC7833078.

34. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest.* 2016 Nov;150(5):1109-1117. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.019. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27477213.