



Infecciones Asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021

Yerson Gerardo Peña Mejía

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina, Departamento de Medicina Interna
Ciudad, Colombia
2022

Infecciones Asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021

Yerson Gerardo Peña Mejía
Estudiante Posgrado de Medicina Interna
Universidad Nacional de Colombia

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina interna

Director:
Carlos Humberto Saavedra Trujillo MD, MSc
Especialista Infectología
Magister Epidemiología Clínica
Profesor Titular
Departamento Medicina Interna

Co investigador:
Zaira Alejandra Peña Mejía
Estudiante VII Semestre Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Cogestores del proyecto:
Andrea García Moncayo, MD
José Leonardo Enciso, MD

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina, Departamento de Medicina Interna
Ciudad, Colombia

2022

Dedicatoria:

A Dios primero que todo por darme la perseverancia para seguir adelante en todo este proceso, a mi familia que son el centro de mi vida y mi motor, los amo.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Yerson Gerardo Peña Mejía

Fecha: 09/02/2022

Agradecimientos

Al Dr. Leonardo Enciso Olivera y la Dra. Andrea García Moncayo quien fuesen mis colaboradores más cercanos, al Servicio de Infectología por permitirme trabajar en este hermoso proyecto que beneficiara a la comunidad en general.

Resumen

Infecciones asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021.

Objetivos Investigar la prevalencia de coinfección y/o infección secundaria en pacientes hospitalizados con coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y síndrome respiratorio agudo severo confirmado.

Métodos Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado por PCR y antígeno (marzo-2020 a marzo 2021). En el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) se recibieron en total 3793 casos presuntivos IRA Grave por COVID-19(SARS CoV-2) de los cuales 1206 (32%) se confirmaron positivos, 1189 (31%) fueron negativos y 1398 (36%) no tenían datos completos por lo que fueron excluidos; de los anteriores cumplieron criterios de inclusión 952 pacientes se hizo un muestreo probabilístico por conveniencia con una muestra representativa de 161 pacientes, se analizaron los datos demográficos, microbiológicos y los resultados clínicos de los pacientes.

Resultado Se incluyeron 952 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 en hospitalización general y/o UCI durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2021, se documentaron 389 casos de infección bacteriana secundaria (IBS) confirmadas, en la UCI 318 (40.77%) mientras que en Hospitalización General 71(41.52%); de los aislamientos que se interpretaron como procesos infecciosos encontramos en primer lugar enterobacterias con más frecuencia *K.pneumoniae* (n:193), *E.coli* (n:105), entre otras; en segundo lugar los bacilos gramnegativos no fermentadores *P.aeruginosa* (n:80); en tercer lugar *S. aureus* (n: 58). El 42.2% de los aislamientos eran multiresistentes con prevalencia betalactamasas tipo AMPc (13%).La mortalidad general fue del 26.7%.

Conclusiones Encontramos alta prevalencia de IBS 40.8% en los pacientes con COVID-19 y se presentó de manera igual en pacientes críticamente enfermos hospitalización en UCI que en los no críticamente enfermos en hospitalización general con COVID-19; se documentaron 43.75 % de neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAV), así como también se evidenciaron 29.17% de bacteriemias asociadas a dispositivo, un dato que supone una estrecha relación de

dispositivos invasivos con la presentación eventos infecciosos y mortalidad, sin embargo el diagnóstico de IBS no tuvo influencia en la supervivencia de los pacientes.

Palabras llave: Coinfección bacteriana, infección bacteriana secundaria; Coronavirus, SARS-CoV-2.

Abstract

Infections associated with COVID-19 in hospitalized patients. 2021.

Objectives: To investigate the prevalence of coinfection and/or secondary infection in patients hospitalized with confirmed coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and severe acute respiratory syndrome.

Methods: A retrospective observational study of hospitalized patients with SARS-CoV-2 confirmed by PCR and antigen was conducted (March-2020 to March 2021). In the National University Hospital of Colombia (HUN) a total of 3,793 presumptive cases of Severe ARI due to COVID-19 (SARS CoV-2) were received, of which 1,206 (32%) were confirmed positive, 1,189 (31%) were negative, and 1,398 (36%) did not have complete data so they were excluded; Of the above, 952 patients met the inclusion criteria. A probabilistic convenience sampling was carried out with a representative sample of 161 patients. The demographic, microbiological and clinical results of the patients were analyzed.

Results: 952 hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 in general hospitalization and/or ICU were included during the period from March 2020 to March 2021, 389 cases of confirmed secondary bacterial infection (SBI) were documented, in the ICU 318 (40.77%) while in General Hospitalization 71 (41.52%); Of the isolates that were interpreted as infectious processes, we first found Enterobacteriaceae, most frequently *K.pneumoniae* (n:193), *E.coli* (n:105), among others; in second place the non-fermenting gram-negative bacilli *P.aeruginosa* (n:80); in third place *S. aureus* (n: 58). 42.2% of the isolates were multiresistant with a prevalence of cAMP-type beta-lactamases (13%). Overall mortality was 26.7%.

Conclusions: We found high prevalence of IBS 40.8% in patients with COVID-19 and it was presented in the same way in critically ill patients hospitalized in the ICU as in non-critically ill patients in general hospitalization with COVID-19; 43.75% of pneumonia associated with mechanical ventilation (NAV) were documented, as well as 29.17% of device-associated bacteremia, a fact that implies a close relationship of invasive devices with the presentation of infectious events and mortality, however the diagnosis of IBS had no influence on patient survival.

Keywords: Bacterial coinfection, bacterial secondary infection; Coronavirus, SARS-CoV-2.

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVI
Introducción	1
1. Justificación	19
2. Pregunta de Invesgación	
3. Marco Teórico	25
3.1 Contexto Actual.....	25
3.2 Estructura del Virus.....	26
3.3 Bases Teoricas: Coinfección e Infección Bacteriana Secundaria.....	27
3.2 Antecedentes de Investigación	28
3.3 Resistencia.....	30
4. Métodos	33
4.1 Objetivos	33
4.1.1 Objetivos General.....	33
4.1.2 Objetivos Especificos.....	33
4.2 Definición de Sujetos de Estudio	33
4.2.1 Diseño del estudio.....	33
4.2.2 Población.....	33
4.2.3 Sitio de Investigación	33
4.3 Criterios de Inclusión.....	33
4.4 Criterios de Exclusión	33
4.5 Variables del estudio.....	34
4.6 Tamaño de Muestra	34
4.7 Análisis Estadístico	35
4.8 Consideraciones Éticas.....	36
5. Resultados Descriptivos	37
5.1 Características de la Población.....	37
5.2 Perfil microbiológico	38
5.3 Dispositivos asociados a Infección.....	40
5.4 Uso de Antibióticos	41
5.5 Resistencia.....	42
5.6 Complicaciones	43
6. Discusion y Conclusiones	44

6.1 Discusión	47
6.2 Conclusión	49
Anexo: Tabla de Variables.....	51
Bibliografía	55

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Muestreo de pacientes.

Figura 2. Grafica de distribución de eventos por día.

Figura 3. Microorganismos aislados en Hospitalización General.

Figura 4. Microorganismos aislados en Unidad de Cuidado Intensivo.

Figura 5. Aislamiento de Cándida en UCI.

Figura 6. Caracterización de Antibióticos usados.

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Descripción de la población.	
Tabla 2. Distribución de IBS según servicio de hospitalización.	
Tabla 3. Infecciones nosocomiales por género.	
Tabla 4. Tipo de IBS en Hospitalización general.	
Tabla 5. Tipo de IBS en Unidad de Cuidado Intensivo	
Tabla 6. Dispositivo asociado a IBS.	
Tabla 7. Principales características, comorbilidades, datos biológicos.	
Tabla 8. Total, de antibióticos utilizados por paciente.	
Tabla 9. Tipo de Resistencia.	
Tabla 10. Patrón resistencia K.pneumoniae, E.coli, P.aeuriginosa, S.aureus.	
Tabla 11. Mortalidad General	
Tabla 12. Mortalidad en Infección IBS.	
Tabla 13. Mortalidad en UCI	
Tabla 14. Mortalidad en Hospitalización.	

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Abreviatura Término

<i>Ab</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AC	Anticuerpos.
ACE2:	Enzima convertidora de angiotensina 2.
ARN	Ácido ribonucleico.
CE	Escherichia coli
DE	Desviaciones Estándar
DM	Diabetes Mellitus.
E	Envoltura.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ERC	Enfermedad Renal Crónica.
GA	<i>Streptococo del grupo A</i>
H1N1	<i>Influenza virus A subtipo H1N1.</i>
HE	Hemaglutinina-esterasa
Hi	<i>Haemophilus influenzae</i>
HTA	Hipertensión Arterial.
HUN	Hospital Universitario Nacional de Colombia
IBS	Infección Bacteriana Secundaria
IC	Intervalo de confianza
IgM	Inmunoglobulina M
INS	Instituto Nacional de Salud de Colombia
IPTB	Infección piel y tejidos blandos.
ISQ-ISQ	Infección del sitio de incisión quirúrgica
ITSU-AC	Infección sintomática de tracto urinario asociada a catéter

Abreviatura	Término
ITS-AC	Infección de torrente sanguíneo asociada a catéter central
JHU	Johns Hopkins University.
Kp	<i>Klebsiella.pneumoniae</i>
M	Membrana.
Mcat	<i>Moraxella catarrhalis</i>
MERS-CoV.A	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
MDR	Multidrogoresistente
n	Total
N	Nucleocápside
NA	No alcanzado
NAV	Neumonía asociadas a ventilación mecánica
NEU1	Neumonía definida clínicamente
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PP	Posición Prona
RBD S1	Antígeno recombinante de la espícula S1.
S	Proteína espiga.
Sa	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAMS	<i>Staphylococcus aureus metilino sensible</i>
SAMR	<i>Staphylococcus aureus metilino resistente</i>
SARS-CoV.2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.

X
VII
I

Infecciones asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021

Introducción

La Pandemia de la COVID-19 es un desafío mayor para los médicos que laboran en unidades de cuidados intensivos, ya que se enfrentan a diario a los peores desenlaces de la enfermedad, en especial a la mortalidad de la misma, la cual se ve afectada por las coinfecciones bacterianas de sus pacientes. Antes de esta pandemia estaban identificados seis tipos de coronavirus que provocan infección a humanos, de estos el SARS CoV y el MERS-CoV. A fueron causantes de los dos últimos brotes pandémicos uno en el 2002 y el otro en el 2012 respectivamente (1). No obstante, en diciembre 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China se identificó un nuevo coronavirus como agente causal de casos de síndrome respiratorio agudo severo al que denominaron SARS-CoV-2; por su secuenciación genética diferente a los otros seis tipos de coronavirus (2). Este nuevo virus inició una epidemia en ese país y generó una emergencia sanitaria mundial llamada pandemia de la COVID-19, la cual está en curso y aún representa gran morbimortalidad. Para hacer frente a esta situación, se ha llevado a cabo diferentes estrategias orientadas a la contención y mitigación del virus, además de numerosos procesos de investigación dirigidos a la atención de la enfermedad, los cuales permiten un mejor conocimiento de la misma y un manejo clínico orientado en la evidencia (3).

Investigaciones sobre la evolución de la enfermedad han mostrado la presencia de infecciones bacterianas asociadas a la neumonía por SARS-CoV-2, las cuales constituyen un factor de riesgo para los desenlaces fatales de la enfermedad. En el estudio de Kim y col, donde evaluaron 1217 muestras, 116 de las cuales dieron positivo para SARS-CoV-2,

de estos, 24 fueron positivos para al menos otro patógeno respiratorio (4). En Qingdao China, un estudio en 30 pacientes con infección respiratoria aguda grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se encontró que el 80% de ellos tenía anticuerpos (AC) IgM al menos para un patógeno respiratorio, los más frecuentes fueron virus de la influenza A (60,00%) y el virus de la influenza B (53,33%), seguidos de *Mycoplasma pneumoniae* (23,33%) y *Legionella pneumophila* (20,00%) (5).

Múltiples estudios describen en sus hallazgos que un número importante de pacientes con la COVID-19, en sus estados más graves desarrollan coinfecciones por bacterias y/u otros microorganismos, incluidos virus. Este fenómeno desencadena peores resultados en la atención, como más tiempo de estancia hospitalaria, presencia de resistencia antimicrobiana, complicaciones mayores y desenlaces fatales (6), datos que deben tomarse en cuenta para mejorar las futuras atenciones. Dentro de los microorganismos más frecuentemente identificados en infecciones hospitalarias se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, los bacilos no fermentadores y las enterobacterias (7).

Si bien, la evidencia para respaldar la asociación de coinfección bacteriana e IBS a la COVID-19 es limitada, se han realizado estudios que describen que la presencia de éstas va hasta el 44,4%, con una mortalidad mayor al 50% de los pacientes que se encontraban en UCI, una alta frecuencia de uso de antibióticos en dicha enfermedad y elevada resistencia a los mismos (7). Las recomendaciones actuales en la atención de la enfermedad no apoyan la prescripción de antimicrobianos de entrada en estos pacientes, se contempla en algunos casos su uso, en especial en pacientes con COVID-19 grave que presenten neumonía, sepsis o sospecha de sobreinfección bacteriana. (8) Considerando lo anterior se precisa con urgencia estudios de este tipo para soportar intervenciones apropiadas, guías y protocolos de antimicrobianos específicas para la pandemia. El objetivo del presente estudio es describir la frecuencia de coinfecciones e infecciones secundarias bacterianas en 952 pacientes con la COVID-19 durante la hospitalización.

1. Justificación

Estimar la prevalencia de coinfección bacteriana e IBS en pacientes con Covid-19 plantea obtener una influencia importante en el refinamiento empírico de pautas de manejo de antibióticos para pacientes con COVID-19 de la UCI. Poder identificar los microorganismos prevalentes en las coinfecciones, describir los tratamientos utilizados o las medidas profilácticas empleadas para las infecciones bacterianas secundarias permite establecer el grupo de antibióticos pertinentes en la población descrita, además de establecer sus perfiles de resistencia.

Revisando la literatura médica actual y los datos presentados anteriormente, la enfermedad de la COVID-19 aún presenta gran impacto en la mortalidad y especial en la de unidades de cuidados intensivos, es por esto que se necesitan estudios más amplios para evaluar todos los factores que en ella influyen, y en este caso la prevalencia real de coinfección bacteriana junto con su impacto y riesgo en mortalidad, así como pronóstico en pacientes críticamente enfermos con neumonía grave por SARS-CoV-2 en las unidades de cuidados intensivos del hospital universitario nacional. Además, en el país no hay muchos estudios hasta el momento que describan estos datos en la población, el presente análisis planteado permitiría ser la base para otras hipótesis de investigación en Colombia.

Las infecciones bacterianas asociadas a las neumonías virales han demostrado una importante causa de morbimortalidad; la mayoría de las muertes en el brote de influenza de 1918 tuvieron una infección bacteriana posterior, particularmente por *Streptococcus pneumoniae* (9). Y a pesar de la importancia probada de las coinfecciones en la gravedad de las enfermedades respiratorias, no se hicieron muchos estudios durante los grandes brotes anteriores de infecciones respiratorias, prueba de ello fueron los pobres registros en la pandemia de influenza H1N1 2009 a pesar de su gran asociación (10-13). No obstante, la actual pandemia de COVID-19 ha marcado un punto diferente en este aspecto,

dado que desde hace mucho tiempo ninguna enfermedad abarcó una población tan grande, permitiendo que todos los países del mundo realicen estudios para encontrar evidencia científica que permita tratar esta enfermedad, en ese contexto es importante realizar estudios para objetivar la prevalencia de las mismas en la población colombiana.

La pandemia de la COVID-19 -Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) cobró la vida de 2.316.702 personas de un total de 106.136.103 pacientes confirmados con la infección a nivel mundial (Letalidad de 2.18%) afectando a 192 países al 07 de febrero de 2021, en ese momento Colombia se encontraba en el décimo primer lugar de morbilidad y décimo segundo lugar de mortalidad. (13). A la fecha actual (15 enero de 2022) la Pandemia se ha extendido a 204 países, cobrando la vida de 5.531.843 personas de un total de 324.196.758 pacientes confirmados con la infección (Letalidad de 1.7%), con un total de 9600.798.680 total de dosis de vacunas administradas. (14).

Según el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), al inicio del estudio (7 de febrero 2021) se habían confirmado 2.157.216 casos, con 55.993 fallecidos, con una letalidad de 3,1%, mayor que la letalidad mundial, al 15 de enero 2022 hay 5.511.479 casos confirmados y 130.860 fallecidos, con una tasa de letalidad de 2.37%, permaneciendo mayor que la letalidad mundial. (15)

Debido a las comorbilidades los mayores de 60 años son los más afectados y representan las frecuencias más altas en los estados más graves de la enfermedad, requiriendo hospitalizaciones por más tiempo y manejo en unidades de cuidados intensivos. (16)

La evidencia médica describe que las infecciones pulmonares de origen viral a menudo van seguidas de la aparición de infecciones secundarias, lo que conlleva complicaciones clínicas y resultados negativos de la enfermedad; Los datos iniciales encontrados de infecciones bacterianas secundarias reflejan que un número significativo de pacientes hospitalizados por coronavirus, desarrollan coinfecciones bacterianas secundarias como neumonías y otras sepsis, evidencia para concluir que son un factor de riesgo sustancial para los resultados adversos de la COVID-19. En China, un estudio retrospectivo encontró que el 96% de los pacientes con infecciones bacterianas secundarias presentaron desenlaces fatales y en Cuba, en una serie de 13 casos la coinfección bacteriana fue de 69,2% (7). Se han documentado la coinfección bacteriana en pacientes críticamente enfermos con influenza con porcentajes tan altos como 20-30% (11-12) y esto asociado a

mayor gravedad de enfermedad, con aumento de gasto de los recursos sanitarios y aumento en el riesgo de mortalidad. (13)

La infección por coronavirus trae por sí sola implícita un riesgo de muerte no despreciable en los adultos mayores y con mayor comorbilidad, esta combinación de factores pueden acarrear complicaciones que llevan a estas poblaciones a presentar tiempos de estancia hospitalaria más prolongados, exponiéndose tanto a estados de inmunosupresión como a mayor riesgo de susceptibilidad a microorganismos del ambiente nosocomial y en consecuencia desarrollar coinfecciones bacterianas, en especial en estancias en unidades de cuidados intensivos. (16)

La mayoría de los casos de COVID-19 se encuentran en estados leves-moderados de la enfermedad, el principal porcentaje de presentación de coinfecciones bacterianas e IBS es en pacientes con las formas severas de la COVID-19 incrementando el riesgo de desenlace fatal; acorde a descrito en diferentes publicaciones. En muchos de estos casos se tomó la decisión de utilizar métodos empíricos para el tratamiento de estas llevando al uso excesivo de antibióticos y la posterior resistencia bacteriana tan perjudicial en todos los aspectos. (7-11,16)

2.Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de coinfección e infección bacteriana secundaria en pacientes hospitalizados con la COVID-19?

P: Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con la COVID-19

I: Coinfección o Infección secundaria asociada

C: Ausencia de coinfección o Infección secundaria asociada

O: Prevalencia de coinfección o Infección secundaria asociada, antibioticoterapia utilizada, resistencia bacteriana, mortalidad.

T: Marzo 2020-Marzo 2021

3.Marco Teórico

3.1 CONTEXTO ACTUAL

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China se evidenció la presencia de un nuevo coronavirus a partir de un brote respiratorio. Este virus fue denominado por el Comité internacional de taxonomía viral como Coronavirus-2 generador de Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan, donde rápidamente se elevó la tasa de contagios, extendiéndose a todo el mundo, además de las complicaciones múltiples y la mortalidad, lo que llevó a una emergencia internacional de salud pública en las semanas siguientes hasta ser declarado pandemia el 11 de marzo del 2020 mundial por la OMS con una categoría de muy alto riesgo (1).

La familia Coronaviridae era desconocida hasta las epidemias previas originadas por los virus SARS-CoV y MERS-CoV en 2003 y 2012 con las cuales ha cobrado atención; su fácil dispersión y la capacidad de causar neumonías atípicas severas en los enfermos, provocando un gran porcentaje de mortalidad también los puso en la mira. Desde diciembre 2019 aparece este nuevo tipo de virus perteneciente a esta familia denominado SARS-CoV 2 causante de la Enfermedad COVID-19 que ha provocado las peores crisis sanitarias y socioeconómicas de los últimos tiempos a nivel mundial (17).

La pandemia de la COVID-19 -Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) cobró la vida de 2.316.702 personas de un total de 106.136.103 pacientes confirmados con la infección (Letalidad de 2.18%) afectando a 192 países datos del 07 de febrero de 2021, momento dónde inicio el estudio, en ese momento Colombia se encontraba en el décimo primer lugar de morbilidad y décimo segundo lugar de mortalidad. (14). Actualmente a fecha del 15 de enero de 2022 la Pandemia se ha extendido a 204 países, cobrando la vida de 5.531.843 personas de un total de 324.196.758 pacientes confirmados con la infección, (Letalidad de 1.7%). La enfermedad al inicio de la pandemia

fue mayor en países como Estado Unidos, India, Brasil y Reino Unido con 27.004.715, 10.826.363, 9.524.640 y 3.957.177 número de casos respectivamente, actualmente continúan predominando los mismos países con mayor número de casos en total (Estados Unidos 65236475, India 36582129, Brasil 22815827, Reino Unido 14967817 y Francia 13240304) (12). Por otra parte, los países que desde el inicio de la pandemia presentan mayor número de fallecidos por la enfermedad son Estado Unidos, Brasil, México, India y Reino Unido con 463.437, 231.534, 166.200, 154.996 y 112.681 muertes respectivamente según el Centro de recursos sobre el coronavirus de Johns Hopkins University (JHU), tendencia que a enero 2022 continua similar (Estados Unidos 869212, Brasil 620609, India, 485350, Rusia 319911 y México 300912 muertes). (14)

Según el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), al inicio del estudio se habían confirmado 2.157.216 casos, con 55.993 fallecidos, con una letalidad de 3,1%, mayor que la letalidad mundial; a la terminación del estudio hay 5.511.479 casos confirmados y 130.860 fallecidos, con una tasa de letalidad de 2.37%, permaneciendo mayor que la letalidad mundial. (15) Actualmente la mayor frecuencia de fallecimientos se encuentra entre los 60 a 80 años, en el sexo masculino con el 60,8% y entre las principales comorbilidades asociadas a los fallecidos en orden de mayor a menor están la Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Obesidad, Enfermedades respiratorias, Enfermedad renal y Cardíaca continua igual inclinación que al inicio de la pandemia. (11,17)

3.2 ESTRUCTURA DEL VIRUS

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae en la subfamilia Coronavirinae, con cuatro géneros: los Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, de los anteriores géneros, los patógenos para el ser humano son los alfa y betacoronavirus (17). Son virus ARN monocatenarios positivos que tienen forma esférica y unas proteínas en forma de punta proyectadas desde su membrana que asemejan una forma de corona solar de dónde viene su nombre. Son virus de ARN positivo de cadena sencilla de 26–32 kilobases de tamaño, constituyendo uno de los genomas más grandes conocidos para un virus de ARN (17). Su estructura se caracteriza por estar envuelto por una bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped y está conformada por

4 proteínas estructurales (proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N)) y una hemaglutinina-esterasa (HE) (17). La proteína S en la superficie es responsable de la entrada del virus a las células huésped por medio de sus 2 subunidades S1 y S2. La subunidad S1 actúa como puente entre el virus y los receptores celulares y la subunidad S2 se encarga de la fusión entre la membrana viral y celular (18-20). El RBD S1 ata fuertemente al ser humano al receptor ACE2 para fundirse en la membrana de las células en especial las del epitelio respiratorio y digestivo. (19 -21) Es por esto que la proteína S es indispensable para la neutralización mediada por anticuerpos, además dar información a nivel atómico para orientar desarrollo de vacunas (21-25).

3.3 BASES TEORICAS: COINFECCION E INFECCION BACTERIANA SECUNDARIA

Un metanálisis dónde se evaluaron 24 estudios de pacientes con COVID-19 confirmado (17 de coinfección bacteriana y 7 de infección bacteriana secundaria) en países como Estados Unidos, China, Tailandia, Singapur y España, se encontró coinfección en 3,5% e infección secundaria en 14,3% de los pacientes con COVID-19. La infección bacteriana notificada fue de 6,9% (IC del 95%) pero varió de 5,9% en los pacientes hospitalizados hasta 8,1% en los pacientes en estado crítico en hospitalización en UCI. Más de 70% de los pacientes recibieron antibióticos principalmente de amplio espectro, a pesar de una tasa baja general de infecciones bacterianas (26).

En la revisión de Chao-Ping Wu y otros, describen que la leucocitosis neutrofílica es el sello distintivo de la neumonía bacteriana asociada, mientras que los pacientes con COVID-19 suelen presentar un recuento normal de glóbulos blancos con linfopenia. No obstante, no son los únicos aspectos se debe apoyar para el diagnóstico en la evolución clínica y estudios microbiológicos: fiebre nueva o recrudescente; nueva aparición o cambio en el carácter del esputo; nueva leucocitosis o nueva neutrofilia (o ambas); nuevos hallazgos de imagen relevantes; y requisitos de oxígeno nuevos o en aumento. Además de los elementos de riesgo como catéteres venosos centrales permanentes o catéteres del tracto urinario (27).

Es necesario comprender mejor la prevalencia de la coinfección y la infección secundaria en general, pero adquiere mayor importancia en la COVID-19 dada la alta morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Se cree que la coinfección y o Infección bacteriana

secundaria tienen un efecto negativo en la salud, ya que muchos agentes patógenos coinfectantes o superinfectantes pueden interactuar directamente entre sí o indirectamente a través de los recursos del huésped o del sistema inmunológico (28). Las interacciones dentro de huéspedes coinfectados pueden alterar la transmisión, la progresión clínica y el control de múltiples enfermedades infecciosas (29-30).

La coinfección se define como la existencia de infección bacteriana confirmada por laboratorio, mediante cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, el uso de paneles moleculares para virus y bacterias y/o métodos de detección de antígenos, la cual se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-COV-2/COVID-19.(31-32) Infección secundaria, superinfección o sobreinfección se define como la aparición de infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso, en presencia de al menos un cultivo positivo de muestra respiratoria (aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o resultado de pruebas moleculares como PCR multiplex y en un contexto clínico compatible con infección.(8)

3.4 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

Se está volviendo evidente a nivel mundial que las infecciones bacterianas asociadas y/o secundarias ocurren en muchos pacientes con COVID-19 y pueden estar asociadas con mayor complicación o resultados fatales de la enfermedad.

Zhou y col, describieron 191 pacientes con COVID-19, el 15% presentó coinfecciones bacterianas, incluido el 50% de los no sobrevivientes, resaltando que 27/28 pacientes con COVID-19 con coinfecciones fallecieron. Además, encontraron que al 95% de los pacientes se les administró antibióticos. (33) Otro estudio similar al inicio de la pandemia es el Zhu, X. et al, donde se utilizó PCR en tiempo real para detectar 39 patógenos diferentes causantes de coinfecciones en COVID-19. Encontraron que 243 (94,2%) pacientes estaban coinfectados con al menos 1 de los patógenos. Las coinfecciones bacterianas fueron predominantes (91,8%) sobre las infecciones virales (31,5%) y fúngicas (23,3%) (32).

Según el metanálisis de Lansbury et al, donde incluyeron 30 estudios que incluyeron total de 3834 pacientes, encontró que el 7% (IC 95%) de los pacientes hospitalizados con

COVID-19 tenían una coinfección bacteriana, además una mayor proporción de pacientes de UCI tenían coinfecciones bacterianas que los pacientes en entornos mixtos sala general/UCI (14%, IC del 95%: 5-26, I 2 = 74,7% versus 4%, IC del 95%: 1 -9, I 2 = 91,7%). Los patógenos bacterianos más frecuentes fueron *Mycoplasma*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. La proporción combinada con una coinfección viral fue del 3% (IC del 95%: 1-6, n = 1014, I 2 = 62 · 3%), siendo el virus sincitial respiratorio y la influenza A los más comunes. Las coinfecciones fúngicas fueron mínimas. (34)

En el estudio de cohorte de Song et al, con una población de 89 pacientes se presentó coinfección en 18 pacientes. Se detectó en 6 pacientes coinfección con Kp (*Klebsiella pneumoniae*), en 5 pacientes coinfección con CE (*E. coli*), en 4 pacientes coinfección con Mcat (*Moraxella catarrhalis*), también en 4 pacientes coinfección con Hi (*Haemophilus influenzae*), en 2 pacientes co- infección con Ab (*Acinetobacter baumannii*), en 2 pacientes coinfección con Sa (*Staphylococcus aureus*), en 1 paciente coinfección con PA (*Pseudomonas aeruginosa*), y en 1 paciente coinfección con GAS (estreptococo del grupo A). Además 6 pacientes contrajeron coinfección con más de dos bacterias (28).

De Francesco et al, encontró en un estudio retrospectivo, que de 443 individuos infectados con SARS-CoV-2, 242 individuos tuvieron una positividad para patógenos atípicos (anticuerpos positivos contra *Mycoplasma* y / o *Chlamydia*, p <0,0001). Las proporciones de pacientes críticos con COVID-19 con coinfección por patógenos atípicos fueron más altas que las de pacientes infectados solo con SARS-CoV-2 (13,2% vs 5,9%, p = 0,01), sumado también que fueron más propensos a desarrollar complicaciones y tuvieron una tasa de mortalidad ligeramente más alta en comparación con el grupo de únicamente infección SARS-CoV-2. Más de las tres cuartas partes de los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos y más de la mitad de los pacientes (266, 60%) recibieron tratamiento antiviral (35).

En el estudio multicéntrico de Feng y col, las infecciones bacterianas secundarias se asociaron significativamente con la gravedad del resultado. Este estudio incluyó a 476 pacientes con COVID-19 divididos en 3 grupos (moderada, grave y críticamente enfermos). Los pacientes críticamente enfermos tenían el mayor porcentaje de coinfección bacteriana (34,5%) en comparación con los pacientes de los grupos moderada y gravemente enfermos (3,9% y 8,3%, respectivamente) (36).

En la investigación retrospectiva de Damien Contou y colaboradores, se evaluaron 92 pacientes que entraron a UCI por SARS-CoV2, entre ellos el 28% fueron considerados coinfectados con una bacteria; entre las bacterias identificadas se encontraron *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (n = 10/32, 31%), *Haemophilus influenzae* (n = 7/32, 22%), *Streptococcus pneumoniae* (n = 6/32, 19%), *Enterobacteriaceae* (n = 5/32, 16%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2/32, 6%), *Moraxella catarrhalis* (n = 1/32, 3%) y *Acinetobacter baumannii* (n = 1/32, 3%). Entre las 24 bacterias patógenas aisladas del cultivo, 2 (8%) y 5 (21%) fueron resistentes a la cefalosporina de tercera generación ya la combinación amoxicilina-clavulanato, respectivamente. (37)

En Barcelona el estudio de la García y colaboradores, encontró que de 989 pacientes, 51 se diagnosticaron con superinfecciones bacterianas adquiridas en el hospital, en su mayoría causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, en 43 pacientes (4,7%), con un tiempo medio (DE) desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico de superinfección de 10,6 (6,6) días. Los pacientes con coinfecciones adquiridas en la comunidad y sobreinfecciones adquiridas en el hospital tuvieron peores resultados. (38)

3.5 RESISTENCIA

Para el inicio de la pandemia no se había desarrollado ningún tratamiento antiviral por lo que la estrategia del desarrollo de vacunas fue una carrera contrarreloj para lograr disminuir las tasas de infección con el objetivo de mejorar la efectividad en la prevención de COVID-19 en la población general. (39,40). Esta ausencia de tratamiento podría haber sido otro factor asociado que llevó a los médicos a recetar antimicrobianos de amplio espectro con más frecuencia, por consiguiente, deben reforzarse con prioridad los enfoques de administración de antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19 y en especial en los pacientes críticamente enfermos.(41) Aunque al inicio de la pandemia la evidencia en impacto del consumo excesivo o sin indicación clara de antibióticos era limitada, (42) a inicios del 2022, ya hay estudios investigativos que plantean este impacto. (41,43).

Según miembros de la Unidad de Resistencia a los Antibióticos y Patógenos de Roma (31), la incidencia de coinfecciones bacterianas en casos de COVID-19 es menor que en pandemias de influenza anteriores. Sin embargo, las tasas de coinfección aumentan en los pacientes ingresados en UCI, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,

Legionella pneumophila, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* y *Klebsiella spp.* son las principales especies aisladas, aunque también se notifican coinfecciones por *Mycobacterium tuberculosis* -COVID-19. Las superinfecciones por bacterias resistentes a los antibióticos ocurren en el 1,3% de los pacientes en la UCI por lo que se debe controlar la prescripción frecuente de antibióticos de amplio espectro, los principios de administración de antimicrobianos deben reconsiderarse para evitar el desarrollo y la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos (7, 31).

4. Métodos

4.1 Objetivos

4.1.1 Objetivo General:

Determinar la prevalencia de coinfección y/o infección secundaria en pacientes con la COVID-19/SARS CoV2 hospitalizados en el periodo de marzo del 2020 a marzo del 2021.

4.1.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con la COVID-19 en hospitalización.
- Establecer la presencia de coinfección o infección secundaria en pacientes hospitalizados con COVID-19 a través de cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, paneles moleculares y/o métodos de detección de antígenos.
- Identificar la prevalencia de coinfección o infección secundaria del paciente COVID-19 al ingreso y/o durante el tiempo de hospitalización.
- Describir los antibióticos de uso frecuente y su perfil de resistencia en los pacientes hospitalizados con la COVID-19.
- Determinar los tiempos de evolución de la COVID-19 entre los pacientes que presentan coinfección y los que presentan infección secundaria durante la estancia hospitalaria.

4.2 Definición de Sujetos de Estudio

- **Coinfección:** Se define coinfección a la infección adquirida en la comunidad diagnosticada en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario por COVID-19 y antes de siete días desde el inicio de los síntomas de COVID-19.
- **Infección bacteriana secundaria:** Se define como la infección adquirida a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario y más de siete días desde el inicio de los síntomas de COVID-19.

4.2.1 Diseño del estudio

- Estudio de corte transversal descriptivo retrospectivo.

4.2.2 Población

- **Población Objeto:** Pacientes con la COVID-19 en Bogotá D.C
- **Población a Estudio:** Pacientes con la COVID-19 hospitalizados en Hospital Universitario Nacional de Colombia
- **Población disponible:** Pacientes que cumplan los criterios de inclusión

4.2.3 Sitio de Investigación

Hospital Universitario Nacional de Colombia

4.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes hospitalizados en el centro médico de estudio
- Pacientes hospitalizados con la COVID-19 Confirmado por Antígeno, PCR
- Pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 demostrada por criterios último consenso COVID-19 Asociación Colombiana Infectología: Sospecha Clínica alta (Contacto con paciente con diagnóstico de SARS CoV-2/COVID-19, Viaje o residencia en áreas con presencia de caso terciario): Cuadro Clínico Compatible (con al menos dos síntomas fiebre mayor 38°C, tos, dificultad respiratoria, onicofagia, fatiga) + anormalidades en tomografía o Radiografía de tórax

compatibles con COVID-19 (Parches de vidrio esmerilado periférico, bilateral y bibasal) (8).

4.4 Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos clínicos insuficientes o incompletos
- Pacientes con pérdida en el Seguimiento (remisión a otras instituciones)
- Pacientes con previa infección o infección bacteriana secundaria antes del diagnóstico de la COVID -19.
- Pacientes hospitalizados con la COVID-19 y con preexistencia de inmunosupresión asociada.

4.5 Variables del Estudio

- Se definieron las siguientes variables en el estudio: Sociodemográficas como edad y sexo, fecha de ingreso y egreso al hospital y variables clínicas como comorbilidades, desenlace, coinfección, IBS, microorganismo aislado, susceptibilidad antimicrobiana, antibiótico, ubicación, número de eventos infecciosos, dispositivo asociado.

4.6 Tamaño de la Muestra

Tipo de Muestreo: Muestreo por conveniencia

La población blanco son los todos pacientes hospitalizados con COVID-19 en hospitalización general y/o UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia, demostrada por criterios último consenso COVID-19 Asociación Colombiana Infectología.

En el periodo del estudio (marzo 2020- marzo 2021) en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) se recibieron en total 3793 casos presuntivos IRA Grave por COVID-19(SARS CoV-2) de los cuales 1206 (32%) se confirmaron positivos, 1189 (31%) fueron negativos y 1398 (36%) no tenían datos completos por lo que fueron excluidos; de los anteriores cumplieron criterios de inclusión 952 pacientes

Se calculó una muestra probabilística a través de frecuencias con un resultado de 161 casos para representatividad del estudio para evaluar las características demográficas, microorganismos, marcadores de mal pronóstico, uso de antibióticos y los resultados clínicos; teniendo en cuenta que, de acuerdo a la literatura, que muestra que la frecuencia de coinfección es de 4% y la infección secundaria es de hasta 15%, con estos datos se puede terminar la varianza en una población determinada. Cálculo realizado por fórmula simplificada Dr. Jorge Hernando Donado Gómez MD. Ms. 2012. (Ver Ecuación 1)

$$(1) \quad n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)} + Z_{\beta} \sqrt{\pi_0(1-\pi_0)}}{\pi_1 - \pi_0} \right]^2$$

Se aleatorizó la muestra mediante la distribución tipo Bernoulli generando un numero aleatorio por medio de software Excel y estableciendo un umbral de probabilidad de pertenencia a la muestra.

Los datos se obtuvieron revisando las historias clínicas de los pacientes hospitalizados durante marzo 2020 a marzo 2021 para obtener los datos de las variables a estudiar.

La recolección de los datos se realizó en una hoja digital de Excel a partir de las historias clínicas de los pacientes.

4.7 Análisis Estadístico

- **Tipo Análisis univariado-descriptivo:** Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas. En las variables cuantitativas se realizó estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de las variables analizadas. Las variables categóricas se reportan como números absolutos y porcentajes. Así mismo, se calculó tiempos de estancia hospitalaria, tiempo de diagnósticos de COVID- 19 y asilamiento para clasificación de Coinfección/IBS.

4.8 Consideraciones Éticas

Durante el desarrollo de este estudio no se realizó ninguna intervención en las variables demográficas y fisiológicas de los participantes, por lo cual este trabajo de investigación se considera de riesgo mínimo según la resolución No 8430 de 1993 de la legislación colombiana y del Comité de Ética al cual será sometido a revisión.

La manipulación y revisión de la información de los participantes se realizó exclusivamente por los investigadores del estudio y se mantendrá absoluta confidencialidad respecto a la identidad y estado de salud. Este protocolo se sometió y aprobó por el Comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia.

5. Resultados Descriptivos

5.1 Características de la población

Para el periodo de la investigación el mayor porcentaje de pacientes que habían sido atendidos con sospecha de SARS-COV2 COVID-19 en el Hospital Universitario Nacional de Colombia fueron los ambulatorios 1520 (40,59%), en hospitalización general 1407(37.58%) mientras que en Unidad de Cuidado Intensivo se atendieron 817 (21,82%) pacientes teniendo en cuenta que es un centro de remisión a nivel Nacional para atención de pacientes críticos con COVID-19. Para este momento se contaba con una infraestructura de 168 Camas Hospitalización General y 47 Camas de Hospitalización en Cuidado Intensivo e Intermedio.

En el periodo del estudio (marzo 2020- marzo 2021) en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) se recibieron en total 3793 casos presuntivos IRA Grave por COVID-19(SARS CoV-2) de los cuales 1206 (32%) se confirmaron positivos, 1189 (31%) fueron negativos y 1398 (36%) no tenían datos completos por lo que fueron excluidos; de los anteriores cumplieron criterios de inclusión 952 pacientes ver Figura 1. Se encontró una proporción mucho más alta de hombres 68.1% como se observa en la Tabla 1. La mediana de edad de la población fue de 59.33 (DE 13.1) con una edad mínima de 19 años y máxima de 90 años.

Figura 1. Muestreo de pacientes

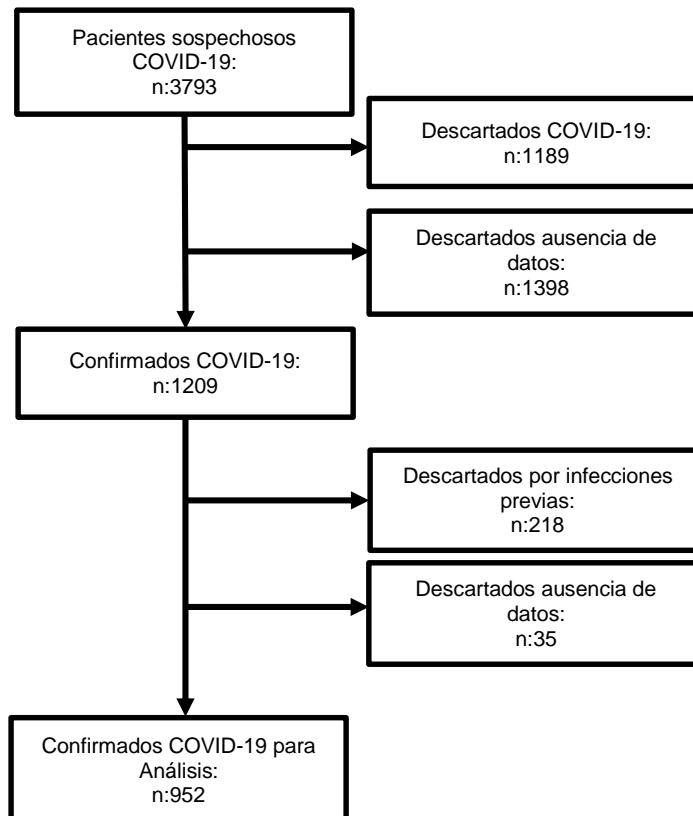


Tabla 1. Descripción de la población

	N	%
Hombre	649	68.17
Mujer	303	31.82
Edad	Promedio 59.33 (DE 13.1)	
Edad Hombres	Promedio 58.7 (DE 13.33)	
Edad Mujeres	Promedio 60.6 (DE 12.70)	
Mortalidad General	258	26.6
Mortalidad Hombre	163	17.1
Mortalidad Mujer	94	9.8
Mortalidad UCI	239	30
Mortalidad Hospitalización General	18	10

Fuente Propia
Características de la población estudiada

Se documentaron 389 casos de infección bacteriana secundaria (IBS) confirmadas, en la UCI 318 (40.77%) mientras que en Hospitalización General 71(41.52%) como se puede ver en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de IBS según servicio de hospitalización.

Servicio donde adquirió IBS	Reporte Final IBS					
	Confirmado	%	Descartado	%	Total	%
Hospitalización General	71	41.52	100	58.4	171	100
UCI	318	40.77	463	59.2	781	100
Total	389	40.9	563	59.1	952	100

Fuente Propia
Interpretación Pearson $\chi^2(1) = 0.0327$ Pr = 0.856

En cuanto a la distribución de IBS entre géneros se presenta en la Tabla. 3.

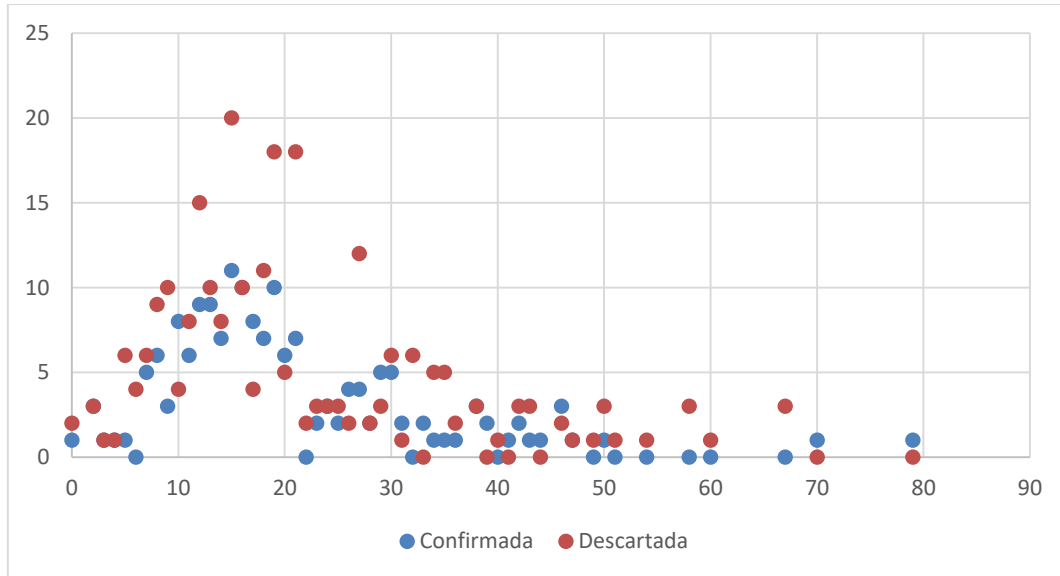
Tabla 3. Infecciones nosocomiales por género.

Género	Reporte Final IBS					
	Confirmado	%	Descartado	%	Total	%
Mujer	124	40.92	179	59.08	303	100
Hombre	265	40.9	384	59.1	649	100
Total	389	40.9	563	59.1	952	100

Fuente Propia
Pearson $\chi^2(1) = 0.0001$ Pr = 0.993.

El Tiempo de estancia hospitalaria si la IBS era confirmada tuvo una mediana 19.9 días (DE 11.89) con una estancia mínima de 0 y máxima de 79 días; mientras que para las infecciones descartadas fue de 20.6 días (DE 12.8) con una estancia mínima de 0 días y máxima de 67 días sin diferencias estadísticamente significativas.

Como se puede ver en la Figura 2. después del día 5 de estancia hospitalaria hay un incremento gradual de los casos confirmados para IBS teniendo un pico máximo al día 14 que finalmente va disminuyendo después del día 20 de estancia hospitalaria.



Fuente Propia.
Relación de estancia hospitalaria y aparición de infecciones.

Figura 2. Grafica de distribución de eventos

5.2 Perfil Microbiológico

5.2.1 Aislamiento Microbiológico

En hospitalización general las IBS que se presentaron con mayor frecuencia fueron infección urinaria asociada a catéter 54 (35%), neumonía 44(28.5%) e infección de torrente sanguíneo asociada a catéter central 31 (22.08%) como se presenta en las Tablas 4.

Tabla 4. Tipo de IBS en Hospitalización general

IBS	n	%
ISTU-AC	54	35.07
NEU1	44	28.57
ITS-AC	33	22.08
ISQ-ISQ	19	12.99
IPTB	2	1.3
Total	154	100

ITSU-AC: Infección sintomática de tracto urinario asociada a catéter, ITS-AC: Infección de torrente sanguíneo asociada a catéter central, NEU1: Neumonía definida clínicamente, ISQ-ISQ: Infección del sitio de incisión quirúrgica; NAV1: Neumonía asociada a ventilación IPTB: Infección piel y tejidos blandos.

En unidad de cuidado intensivo las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron Neumonía asociada a ventilación mecánica 326(43.75%) e infección de torrente sanguíneo asociada a catéter central 224(29.17 %) teniendo en cuenta la necesidad de ventilación mecánica por el compromiso respiratorios y dispositivos de acceso central para monitorización continua y administración de medicamentos como se presenta en las Tablas 5.

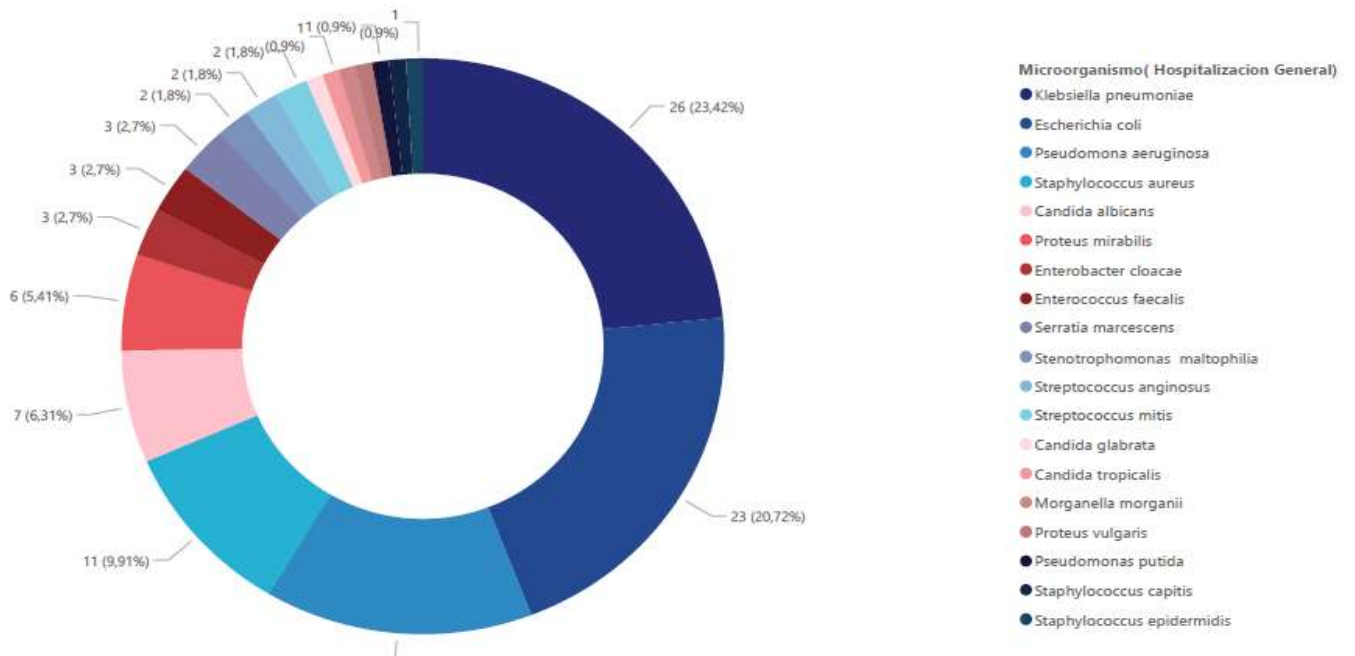
Tabla 5. Tipo de IBS en Unidad de Cuidado Intensivo

IBS	n	%
NAV1	326	43.75
ITS-AC	224	29.17
ISTU-AC	175	22.79
SINU	24	3.13
ISQ-ISQ	5	0.65
IPTB	2	0.52
Total	768	

ITSU-AC: Infección sintomática de tracto urinario asociada a catéter, ITS-AC: Infección de torrente sanguíneo asociada a catéter central, NEU1: Neumonía definida clínicamente, ISQ-ISQ: Infección del sitio de incisión quirúrgica NAV1: Neumonía asociada a ventilación IPTB: Infección piel y tejidos blandos, SINU: Sinusitis.

Al describir los hallazgos según las especies de microorganismos que principalmente se aislaron en los cultivos de las muestras estudiadas que fueron tratados como agentes infecciosos por la presentación clínica encontramos enterobacterias en primer lugar *K.pneumoniae* (n:193), *E.coli* (n:105); en segundo lugar los Bacilos gramnegativos No fermentadores *P.aeruginosa* (n:80); en tercer lugar *S.aureus* (n: 58).

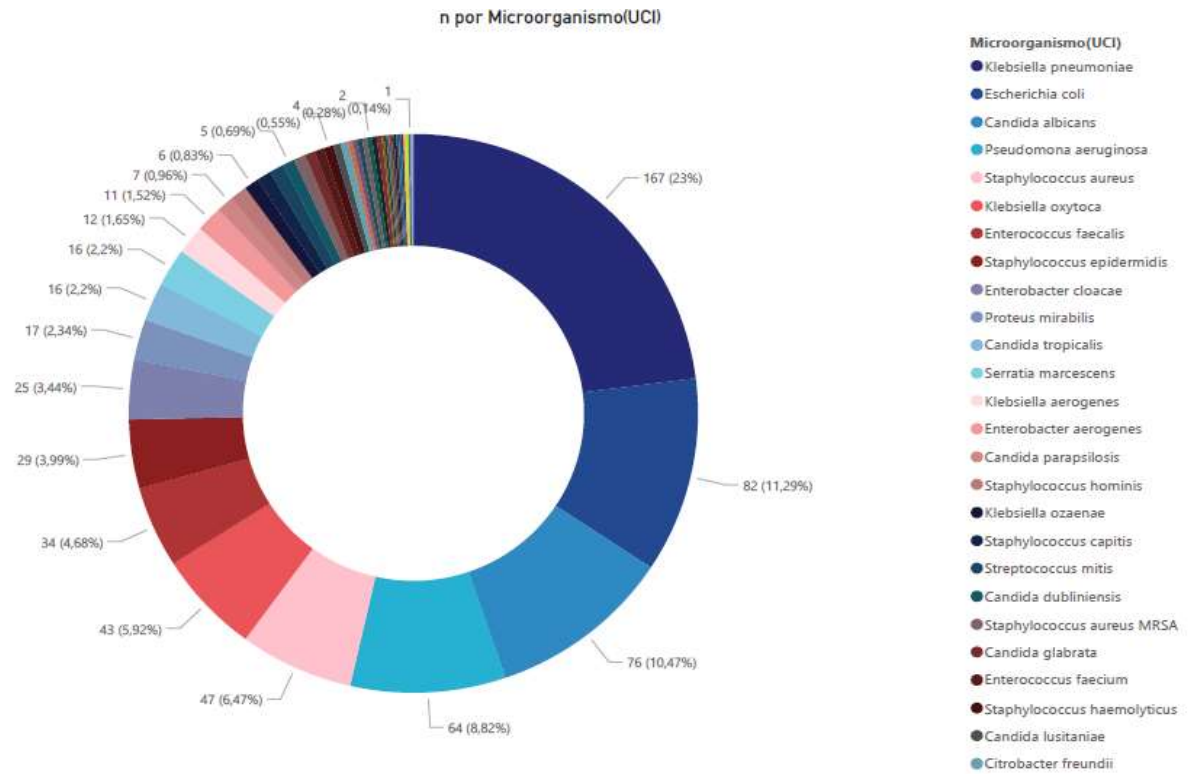
El aislamiento más prevalente en hospitalización general fue de *K.Pneumoniae* 26(23.4%) seguido de *E.coli* 23(20.7) y *P.aeruginosa* 16(14.41%); en la UCI el aislamiento más frecuente fue *K.Pneumoniae* 167(23%) ver Figura 3,4.



Fuente Propia

Composición microbiana de pacientes en hospitalización general.

Figura 3. Microorganismos aislados en Hospitalización General



Fuente Propia.

Composición microbiana de pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 4. Microorganismos aislados en Unidad de Cuidado Intensivo

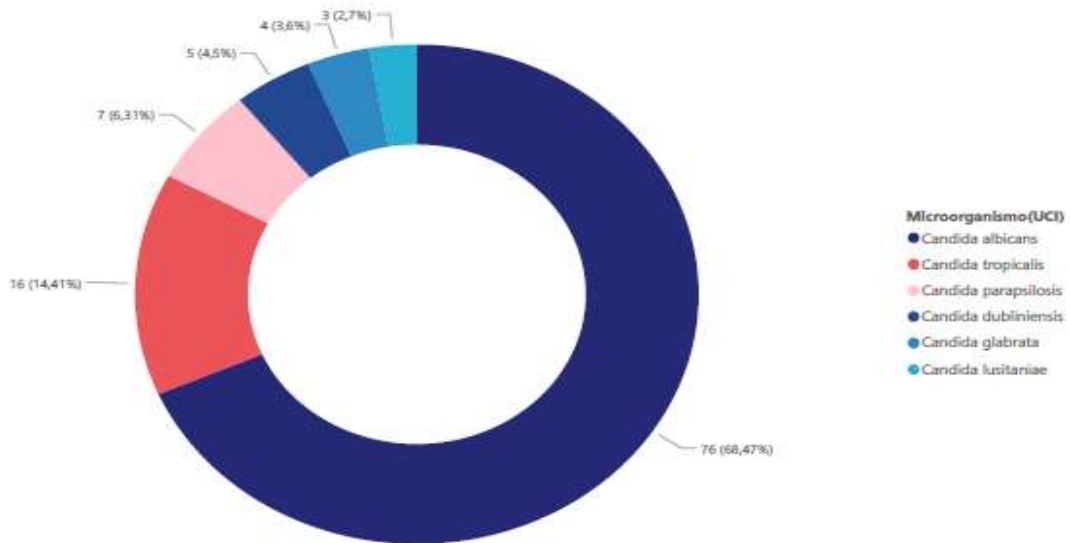


Figura 5. Aislamiento de Cándida en UCI

5.2.2 Dispositivo asociado a infección

El 85% de los pacientes tuvieron aislamiento en los dispositivos, en su mayoría 46.5% correspondía a la ventilación mecánica, mientras que el 26.44% fueron por sonda vesical y el 23% por catéter venoso central (CVC). Ver Tabla 6.

Tabla 6. Dispositivo asociado a IBS

Dispositivo	n	%
Ventilación Mecánica	378	46.5
Sonda Vesical	215	26.44
CVC	188	23.1
Herida Quirúrgica	19	2.3
Catéter periférico	13	1.5
Total	813	

Fuente propia.

IBS: Infección Bacteriana Secundaria CVC: Catéter Venoso Central

De los 952 pacientes confirmados como positivos para COVID-19 en hospitalización general y/o UCI, se tomó un muestreo probabilístico con representatividad de 161 pacientes que se aleatorizó mediante el método tipo Bernoulli para evaluar las características demográficas, microorganismos, marcadores de mal pronóstico, uso de antibióticos y los resultados clínicos de los pacientes infectados. Las características clínicas principales, comorbilidades, datos biológicos al ingreso al Hospital Universitario Nacional de Colombia; los resultados se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Principales características, comorbilidades, datos biológicos.

	Total	%
n	161	
Hipertensión	64	(39.8)
Sobrepeso	52	(32.3)
Diabetes Mellitus	46	(28.6)
Hipotiroidismo	22	(13.7)
Cardiopatía Isquémica	14	(8.7)
EPOC	10	(6.2)
Enfermedad Renal Crónica	9	(5.6)
Infección Bacteriana Secundaria	143	(88.8)
Sin Coinfección / IBS	17	(10.55)
Coinfección Bacteriana	1	(0.62)
Mortalidad General	73	(45.3)

Fuente propia.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, UCI: Unidad de Cuidado Intensivo IBS: Infección Bacteriana Secundaria
Mortalidad General a 50 días.

5.3 Uso de Antibióticos

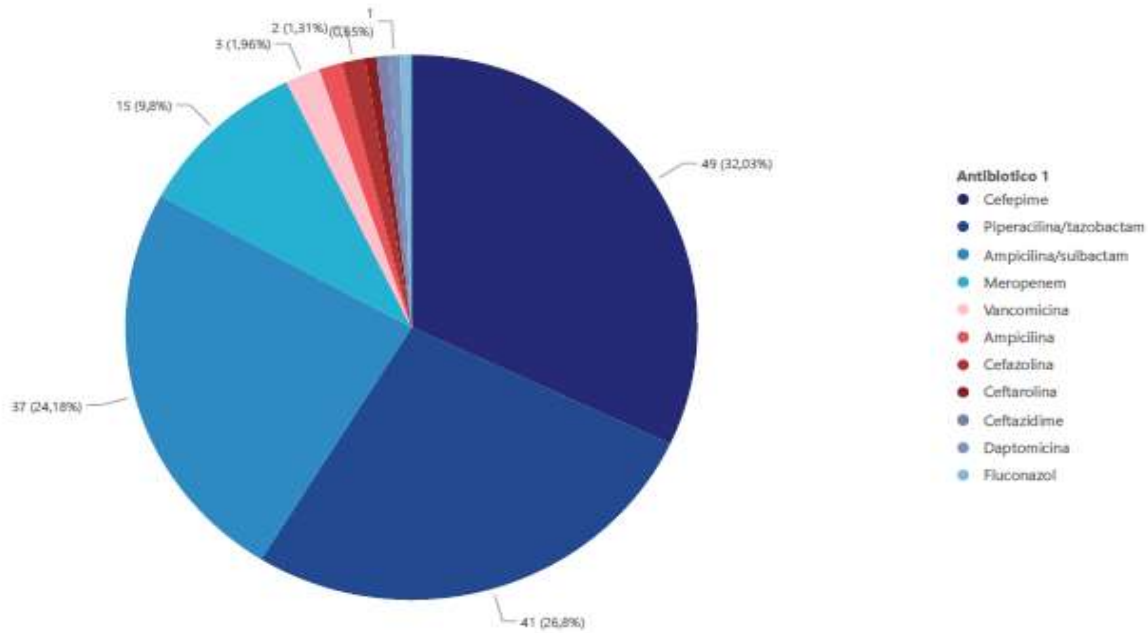
Los 161 pacientes recibieron tratamiento empírico, 106 (65.8%) recibieron un único antibiótico como ve en la Tabla 8; con predilección durante la hospitalización a la administración de Cefepime 49 (32.1%) como se observa en la Figura 6.

Tabla 8. Total, de antibióticos utilizados por paciente.

Numero de Antibióticos	n	%
1	106	65.8
2	30	18.6
3	10	6.2
0	8	5.0
4	4	2.5
5	3	1.9

Fuente propia.

Número total de antibióticos usados por cada paciente.



Fuente propia

Figura 5. Caracterización de Antibióticos usados.

5.4 Resistencia

De las bacterias Gram negativas aisladas en los cultivos 23 (21.3%) presentaban producción de betalactamasas tipo AMP-C y 14 (13%) producción de enzimas tipo carbapenemasas; de los *Staphylococcus aureus* 11 (6.8%), 8 (4.9%) eran sensibles a oxacilina mientras que 3 (1.85%) presentaban resistencia a meticilina ver Tabla 9; ver Teniendo en cuenta la clasificación de la OMS para resistencia bacteriana un hallazgo relevante de los aislamientos obtenidos fue que 68 (42.2%) eran multiresistentes. Ver Tabla 9.

Tabla 9. Tipo de Resistencia

Resistencia	n	%
Multiresistente	68	42.2
Sin resistencia	52	32.3
Única	23	14.3
Sin aislamiento	18	11.2

Fuente propia.

Se documentaron patrones de resistencia para las bacterias de mayor representatividad epidemiológica: *K.pneumoniae* productora de carbapenemasas 5(12%), *E.coli* productora de enzimas tipo BLEE 6(30%), *P.aeruginosa* productora de carbapenemasas 4(33%), *S.aureus* SAMR 3(1.85%) descritos en la Tabla 10.

Tabla 10. Patrón resistencia *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

Microorganismo	Patrón Resistencia	n	%
<i>K.pneumoniae</i> n:41	Natural	27	65.8
	KPC	5	12.1
	AMP-C	4	9.7
	BLEA	3	7.3
	BLEE	2	4.8
<i>E. coli</i> n:20	BLEE	6	30
	Natural	5	25
	AMP-C	5	25
	KPC	2	10
	BLEA	2	10
<i>P.aeruginosa</i> n:12	Natural	6	50
	KPC	4	33
	AMP-C	2	17
<i>S. aureus</i> n:11	SAMS	8	4.9
	SAMR	3	1.85

Fuente propia.

Descripción de resistencia para cada Microorganismo de importancia epidemiológica.

5.5 Complicaciones

En cuanto mortalidad general fue del 26.7% ver Tabla 11; según el servicio de hospitalización donde se localizaba el paciente en la UCI se presentó en 239 (30.3%) mientras que hospitalización general 18(10%), la discriminación si se Descartaba o se Confirmaba la infección IBS se muestra en la Tabla 12.

Tabla 11. Mortalidad General

Mortalidad General	Vivo	%	Muerte	%	Total
UCI	542	69.6	239	30.6	781
Hospitalización General	153	90	18	10.5	171
Total	695	73.2	257	26.7	952

Fuente propia.

Mortalidad según sitio de hospitalización

Tabla 12. Mortalidad en Infección IBS.

Mortalidad	Vivo	%	Muerte	%	Total
Descartada	405	72.2	158	27.7	563
Confirmada	290	74.7	99	25.26	389
Total	695	73.2	257	26.7	952

Fuente Propia.

Pearson $\chi^2(1) = 0.7139$ Pr = 0.398

Encontramos también que la mortalidad en UCI con IBS fue del 28% mientras que la mortalidad en hospitalización general fue de 12.8% como se ve en la Tabla 13,14.

Tabla 13. Mortalidad en UCI

Mortalidad UCI	Vivo	%	Muerte	%	Total
Descartada	313	67.9	150	32	463
Confirmada	229	72	89	27.99	318
Total	542	69.6	239	30.3	781

Fuente Propia.

Descripción de mortalidad en UCI

Tabla 14. Mortalidad en Hospitalización.

Mortalidad Hospitalización	Vivo	%	Muerte	%	Total
Descartada	92	92	8	8	100
Confirmada	61	87.1	10	12.8	71
Total	153	90	18	10	171

Fuente Propia.

Descripción de mortalidad en hospitalización general

6. Discusión y Conclusión

6.1 Discusión

Mostramos una cohorte de pacientes con COVID-19 centrándonos en describir las coinfecciones y las infecciones bacterianas secundarias adquiridas en el hospital. Teniendo en cuenta lo anterior la presencia de infecciones bacterianas asociadas a la neumonía por SARS-CoV2, constituyen un factor de riesgo para desenlaces fatales de la enfermedad desencadenando peores resultados en la atención, como más tiempo de estancia hospitalaria, presencia de resistencia antimicrobiana, complicaciones mayores entre otras (6).

Dentro de las características demográficas de nuestra población se encontró mayor prevalencia de hombres 68%. Similar con la epidemiología nacional y mundial (14,15), el promedio de edad global fue edad 59.3 años asociada a múltiples comorbilidades entre las que se destacan la presentación de hipertensión y sobrepeso hallazgo que es igual al encontrado en otros estudios como el metanálisis de Peckham y colaboradores, donde se encontró de 3.111.714 casos, la mayoría de los pacientes eran hombres y además presentaban casi tres veces la probabilidad de requerir una unidad de cuidado intensivo (OR=2,84; IC95%=2,06-3,92) y mayor probabilidad de morir (OR=1,39; IC95%=1,31-1,47) en comparación con las mujeres (38, 44).

En un meta-análisis dónde se evaluaron 24 estudios de pacientes con COVID-19 confirmado en países como Estados Unidos, China, Tailandia, Singapur y España, se encontró coinfección en 3,5% (26), en nuestro estudio no se pudo encontrar prevalencia de coinfección bacteriana en la población del Hospital Universitario Nacional ya que la población es de pacientes referenciados de otras instituciones así como uso previo de antibioticoterapia por lo que no se pudo confirmar la misma; los hallazgos en lo que respecta a IBS tienen alta prevalencia fue 40.8% de los pacientes con COVID-19 y se presentó de manera igual en pacientes críticamente enfermos que en los no enfermos, pudiéndose deber a la preocupación del personal de salud por identificar el proceso infeccioso asociado, obteniendo un sobre registro de las mismas (26); probablemente estos resultados se obtuvieron debido a que el centro hospitalario donde se realizó este estudio es de cuarto nivel de atención y centro de referencia nacional para pacientes por SARS.COV.2, resaltando que dentro de los pacientes del total de la base de datos

recolectada ninguno es de atención inicial de urgencias del hospital donde se realizó el estudio.

En el primer y segundo pico de la pandemia la mortalidad en Unidades de Cuidados intensivos se aumentó, como describe Ferrando, C, y colaboradores (2020), con un estudio multicéntrico donde se estudiaron 663 pacientes encontrando una mortalidad global en UCI del 31% (203 pacientes) (45), Zhou y col (2020) encontraron que de 191 pacientes con COVID-19, 28 presentó coinfecciones bacterianas de los cuales 27 (95%) fallecieron.(33) El presente estudio también ocupó el tiempo de primer y segundo pico de la pandemia en el país, mostrando una mortalidad general de 26.7% la cual consideramos tiene relación con el alto porcentaje de pacientes de la muestra se encontraban en la UCI. Del total de los pacientes que se encontraron en UCI fallecieron el 30%. En la literatura la asociación de IBS y hospitalización en UCI indica una mayor probabilidad de mortalidad, se documentó que en pacientes con ingresos a la UCI con infección por COVID-19 la mortalidad combinada podría presentarse de 10- 68% y podría ascender hasta el 53,2 % de los pacientes que requirieron atención en la UCI y no pudieron recibirla debido a limitaciones de recursos. (46,47). En nuestro estudio encontramos infección bacteriana secundaria en el 41.52% en los pacientes admitidos a la UCI y aunque la gravedad de la enfermedad se correlaciona negativamente, también lo hace la IBS, sin embargo un hallazgo relevante en nuestra investigación fue que la mortalidad no fue afectada por la IBS; por lo que se necesitan estudios más amplios para evaluar todos los factores que en ella influyen, en este caso la prevalencia de coinfección e infección bacteriana secundaria junto con su impacto y riesgo en mortalidad. (48).

Es de anotar que en nuestra población de estudio se documentaron 43.75 % de neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAV), así como también se evidenciaron 29.17% de bacteriemias asociadas a dispositivo, un dato que supone una estrecha relación de dispositivos invasivos con la presentación eventos infecciosos y mortalidad, estos hallazgos coinciden con otros estudios donde se evaluó sobreinfección del tracto respiratorio, la infección del torrente sanguíneo y choque séptico. (45, 48, 49). Por otro lado se ha demostrado la posición prona (PP) mejora la supervivencia del paciente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (56-58); sin embargo se ha establecido como factor de riesgo el SDRA para NAV (59), relacionada a la inflamación pulmonar que puede conducir a una alteraciones inmunológicas afectando la respuesta

humoral y celular (60). Se ha relacionado la posición prona con el aumento del riesgo de microaspiraciones, aunque los efectos puntuales de la pronación en comparación con la gravedad de la inflamación pulmonar subyacente sigue siendo un hallazgo que se encuentra en estudio (61). Otro factor de riesgo reconocido para NAV es la terapia antimicrobiana de amplio espectro previa determinada en múltiples estudios y encontrada en nuestra investigación (62).

La incidencia de infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 varía entre las diferentes regiones geográficas (4,5). Dentro de los microorganismos más frecuentemente identificados en infecciones hospitalarias se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, los bacilos no fermentadores y las enterobacterioides, (7) también una alta prevalencia de asociación con virus de la influenza A (60,00%) y el virus de la influenza B (53,33%), seguidos de *Mycoplasma pneumoniae* (23,33%) y *Legionella pneumophila*. (5,38). Las especies detectadas con mayor frecuencia fueron *Enterobacterales*, *Klebsiella pneumoniae* (46%), seguido de *Escherichia coli* (31%), Gram negativos no fermentadores *Pseudomonas aeruginosa* (22%) y Gram positivos *Staphylococcus aureus* (15%), tampoco se detectó ningún virus, especialmente ningún virus de influenza entre los pacientes a los que se les realizó paneles que detectan virus de la influenza.

La identificación de *K. pneumoniae* es importante en los aislamientos bacterianos intrahospitalarios, debido a la alta resistencia que presenta a carbapenémicos; esto teniendo en cuenta los informes de *K. pneumoniae* documentados en pacientes de cuidados intensivos como Saavedra, C, y colaboradores (2018), en Bogotá, Colombia, (50); Giovanetti y colaboradores (2017) Cesar, Colombia, (51) donde registraron resistencia para *K. pneumoniae* y *E. coli* aislados en UCI con una prevalencia del 28.3% y del 21.8% respectivamente, y para servicios diferentes a UCI presentaron una resistencia del 43.1% para *K. pneumoniae* y del 17% para *E. coli*. Otro estudio en el 2015 por Gómez JF y Sánchez JA, en una UCI de la ciudad de Pereira, Colombia, se evidenció la presencia de bacterias BLEE, con el 32% para *E. coli* y el 16% para *K. pneumoniae*, observándose que, aunque estas prevalencias son diferentes no están alejadas a nuestros hallazgos (52).

Antes de la pandemia por COVID-19 la resistencia a los antimicrobianos era la crisis de salud ya instaurada en el planeta. Donde las instituciones de salud a nivel mundial lideradas por la OMS han hecho de la resistencia a los antimicrobianos una prioridad, pero la aparición y el desarrollo de la pandemia ha puesto en sobre aviso de la nueva probable pandemia que se adviene como una amenaza creciente para la humanidad, teniendo en cuenta que las infecciones virales de por sí traen una carga de enfermedad importante, sino que también abren el camino para infecciones bacterianas secundarias que pueden ser potencialmente mortales (42). Así la experiencia adquirida sobre infecciones bacterianas durante la pandemia de *Influenza* H1N1 en 2009, donde se presentaron en alto porcentaje en los casos graves, (9) llevo a considerar al inicio de esta pandemia por COVID-19 la administración de antibioterapia empírica en la gran mayoría de pacientes aumentando considerablemente la probabilidad de resistencia microbiana. En nuestra investigación se identificó que el 65.8% de los pacientes recibió al menos un antibiótico, llama la atención que el 42.2% de los aislamientos presentaba multiresistencia y el patrón de resistencia más común hallado para las bacterias Gram negativas fueron la presentación de betalactamasas tipo *AMPc* con el 21.3% de los aislamientos. Durante la pandemia de COVID-19, se informó una mayor utilización de antimicrobianos, destacándose la necesidad de adherirse a los principios de administración razonable de antibióticos para optimizar las estrategias de indicación, duración y discontinuación o desescalamiento de antibióticos. (53-54) Se demostró que cefepime es el antibiótico más utilizado durante nuestra investigación y se deben tener en cuenta las consecuencias a largo plazo del uso liberal de antibióticos de amplio espectro (55). Estos hallazgos deben hacer reconsiderar cambiar los principios de administración de antimicrobianos para evitar el desarrollo y la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos, como evidenciaron también Gonzalez-Zorn, 2021 y Zavala-Flores y Salcedo-Matienzo, 2020 que asocian la COVID-19 a resistencias antimicrobianas emergentes. (41,43)

La principal limitación de este estudio fue su carácter retrospectivo por sesgos de información y selección ya que los datos se recolectaron de la historia clínica, datos faltantes en las variables y por ser centro de referencia por lo que tampoco se pudo determinar la prevalencia de coinfección. Otra limitación es el bajo acceso a diagnósticos por biología molecular, sin embargo, se encontró considerable infección asociada con cultivos e interpretados por la clínica, eso debería ser sometido a discusión dándole importancia al resultado de los cultivos sumando a otros hallazgos clínicos y paraclínicos.

6.2 Conclusión

La alta prevalencia de infecciones documentadas en el estudio puede estar relacionada con que es un hospital universitario con alta afluencia de personal, la rotación de personal no entrenado para responder a la demanda de pacientes hospitalizados y la necesidad del personal médico en documentar IBS, que finalmente pudo intervenir tanto en el sobre registro como en la presentación de infecciones; así como también a la severidad de la presentación enfermedad, sin embargo la mortalidad general de nuestro estudio que fue del 26.6% manteniéndose por debajo de la publicada por el Ministerio de salud que es de 29%(63).

Un dato importante de mencionar fue la supervivencia especialmente en pacientes en hospitalización general ya que el 10% se presentó mortalidad y en los pacientes críticamente enfermos fue del 30%.

Otro punto a resaltar es la gran frecuencia de microorganismo multidrogoresistentes registrados llevándonos a pensar en nuevas estrategias para mejorar factores preventivos para el desarrollo de las mismas; es de considerar que el estudio mostró cuando se podría sospechar infección bacteriana entre el día 5 y el día 14 de estancia hospitalaria donde se obtuvo más registro de las mismas, lo que nos llevaría a implementar estrategias preventivas en estos días críticos.

En conclusión la confesión y la infección bacteriana secundaria son un problema relevante en pacientes con la COVID-19/SARS-COV-2 por el aumento de la morbimortalidad sumado a la elevada frecuencia de VMI por SDRA por lo que es prioridad conocer los factores relacionados a esta para implementar estrategias preventivas eficaces para prevenir NAV, diagnóstico y tratamiento temprano de coinfecciones e IBS, así como también el uso responsable antibióticos evitando la inducción de gérmenes multidrogoresistentes (MDR).

A. Anexo: Cuadro Operativo de Variables

Variable	Definición	Resultado	Naturaleza	Escala	Tipo de variable
Identificación	Número de HC	Número	Cualitativa	Nominal	Independiente
Edad	Edad del Caso en el momento de la notificación	Número	Cuantitativa	Razón	Independiente
Sexo	Sexo del Caso	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Independiente
Fecha de ingreso a hospital	Fecha Ingreso a Hospital	dd/mm/aaaa	Cuantitativa	Razón	Independiente
Fecha de diagnóstico de COVID-19	Fecha Diagnostico COVID	dd/mm/aaaa	Cuantitativa	Razón	Independiente
Fecha de PCR o Antígeno Positivo para COVID-19	Fecha de la Prueba	dd/mm/aaaa	Cuantitativa	Razón	Independiente
Fecha egreso de hospital	Fecha de egreso de Hospital	dd/mm/aaaa	Cuantitativa	Razón	Independiente
Comorbilidad1	Enfermedades preexistentes	-Diabetes Mellitus (DM)	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad2	Enfermedades preexistentes	-Hipertensión arterial (HTA)	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad3	Enfermedades preexistentes	-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Cualitativa	Nominal	Independiente

Comorbilidad4	Enfermedades preexistentes	-Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad5	Enfermedades preexistentes	-Cardiopatía isquémica (CI)	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad6	Enfermedades preexistentes	-Insuficiencia renal Crónica	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad7	Enfermedades preexistentes	-Obesidad	Cualitativa	Nominal	Independiente
Comorbilidad	Enfermedades preexistentes	-Cardiopatía isquémica (CI)	Cualitativa	Nominal	Independiente
Estado al egreso de UCI/Hospitalización General	Estado del paciente	Vivo Muerto	Cualitativa	Nominal	Independiente
Coinfección	Existencia de infección bacteriana, micótica, virus confirmada por laboratorio. Mediante cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, paneles moleculares para bacterias y/o métodos de detección de antígenos, la cual se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19	SI NO	Cualitativa	Nominal	Independiente
Infección bacteriana secundaria	Aparición de infección bacteriana,	SI NO	Cualitativa	Nominal	Independiente

	micótica, virus luego de las 48 horas del ingreso, en presencia de al menos un cultivo positivo de muestra respiratoria (aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o resultado de pruebas moleculares como PCR multiplex y en un contexto clínico compatible con infección.				
Microorganismo aislado	Tipo de microorganismo	Nombre	Cualitativa	Nominal	Independiente
Susceptibilidad antimicrobiana	Resistencia a Antibiótico	ausencia resistencia única multiresistencia	Cualitativa	Nominal	Independiente
T_{pregreso1}	Tiempo promedio entre el ingreso a hospitalización y fecha de Egreso	Tiempo promedio total de días de Hospitalización	Cuantitativa	Razón	Dependiente
T_{pregreso1}	Tiempo promedio entre el aislamiento microbiológico en hospitalización y fecha de Egreso	Tiempo promedio en días	Cuantitativa	Razón	Dependiente
Antibiótico	Tipo de antibiótico	Nombre	Cualitativa	Nominal	Independiente
T rango terapéutico	Tiempo promedio en el uso de antimicrobiano	Tiempo promedio en días	Cuantitativa	Razón	Dependiente

Ubicación	Ubicación del paciente Hospitalización general/ UCI	Hospitalización General/UCI/UCI N	Cualitativa	Nominal	Independiente
Eventos Infecciosos	Numero de eventos infecciosos identificados al ingreso durante la internación y hasta el egreso del paciente	Numero	Cuantitativa	Nominal	Independiente
Dispositivo asociado	Tipo de dispositivo asociado: Catéter Venoso Central, Catéter Periférico, Catéter Arterial, Sonda vesical, Tubo Orotraqueal, Catéter PEEC, Cánula Traqueotomía	Nombre	Cualitativa	Nominal	Independiente

Bibliografía

1. Rodriguez-Morales A, Bonilla-Aldana D, Tiwari R, Sah R, Rabaan A, Dhama K. COVID-19, an Emerging Coronavirus Infection: Current Scenario and Recent Developments – An Overview. *Journal of Pure and Applied Microbiology* [Internet]. 2020;14(1):05-12. Available from: <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02>
2. Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG. *et al.* Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos. *Nature* 579, 270–273 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Rojas DJPM, Loría DMQ, Sánchez DMG, Chinchilla DAS. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19. *Rev Auspiciada Por El Hosp Dr Rafael Ángel Calderón Guard.* 2020;86(629). Disponible en: <http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/view/287>
4. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-6.. doi: 10.1001 / jama.2020.6266
5. Xing Q, Li G, Xing Y, Chen T, Li W, Ni W, et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. *medRxiv.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.29.20027698>
6. Rubin R. What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season? *JAMA.* 2020;324(10):923-925. doi: 10.1001 / jama.2020.15260
7. Aguilera-Calzadilla Y, Diaz-Morales Y, Ortiz-Díaz L, Gonzalez--Martínez O, Lovelle-Enríquez O, Sánchez-Álvarez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2020; 49 (3). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793>

8. Rodríguez-Morales, Álvarez Moreno, Saavedra Trujillo. Consenso Colombiano SARS-CoV-2/COVID-19. Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) 2021, Tercera edición. Pag:17-18
9. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962–70.
10. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 637
11. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011;139:555e62.
12. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40:1487e98.
13. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, Riddell J, Mangino JE, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: incidence and impact among 507 US patients, 2013e14. *J Clin Virol* 2016;80:12e9.
14. Johns Hopkins, University of Medicine. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021 [citado 7 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
15. Instituto Nacional de Salud Colombia. Noticias coronavirus-casos [Internet]. COVID-19 en Colombia. 2021 [citado 7 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>
16. Rivero V, Alberto J, Ledezma R, Carlos J, Pacheco H, Iván, et al. La salud de las personas adultas mayores durante la pandemia de COVID-19. *J Negat No Posit Results*. 2020;726-39. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3772>.
17. King A, Lefkowitz E, Adams M, Carstens E. *Virus Taxonomy; 9th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 1st ed. San Diego, EEUU: Elsevier; 2012.
18. Fehr A, Perlman S. *Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis*. In: Maier H, Bickerton E. *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York; 2015.

19. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(6):613-620.
20. Yi C, Sun X, Ye J, Ding L, Liu M, Yang Z et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(6):621-630. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0458-z>.
21. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
22. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):382-385.
23. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-220. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
24. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
25. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-224. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
26. B.J. Langford et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* (2020). doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016
27. Wu CP et al. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020, 87 (11) 659-663; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc015>
28. Song W, Jia X, Zhang X, Ling Y, Yi Z. Co-infection in COVID-19, a cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):414-51. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.006>

29. Griffiths, EC, Pedersen, AB, Fenton, A. y Petchey, OL (2011). Naturaleza y consecuencias de la coinfección en humanos. *The Journal of Infection* , 63 (3), 200-206. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.06.005>
30. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *Iubmb Life*. 2020;10.1002/iub.2356. <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
31. Fattorini, L., Creti, R., Palma, C., Pantosti, A., Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens, & Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome (2020). Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 56(3), 359–364. https://doi.org/10.4415/ANN_20_03_14
32. Zhu, X., Ge, Y., Wu, T., Zhao, K., Chen, Y., Wu, B., Zhu, F., Zhu, B., & Cui, L. (2020). Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus research*, 285, 198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
34. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
35. De Francesco MA, Poiesi C, Gargiulo F, Bonfanti C, Pollara P, Fiorentini S, et al. Co-infection of chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae with SARS-CoV-2 is associated with more severe features. *J Infect*. abril de 2021;82(4):e4-7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.009>.
36. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-8.. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>.
37. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*.2020;10:119. PMC7475952.
38. Garcia-Vidal C et al., Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.

39. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
40. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021; 375, n2713. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2713>
41. Gonzalez-Zorn, B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(4), 646-647. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.055>.
42. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol.* :1-2. doi: 10.1017 / ice.2020.381).
43. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes con COVID-19 de un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Perurana*. 2020; 37(3), 393 - 395. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.1277>.
44. Peckham H, de Gruijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn L et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature Communications*. 2020;11(1). DOI.org/10.1038/s41467-020-19741-6.
45. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2020;67(8):425-37. DOI: [org/10.1016/j.redar.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003).
46. Armstrong, R. A., Kane, A. D., & Cook, T. M. (2021). Decreasing mortality rates in ICU during the COVID-19 pandemic. *Anaesthesia*, 76 *Suppl* 3, 10. <https://doi.org/10.1111/anae.15230>.
47. Armstrong, R. A., Kane, A. D., & Cook, T. M. (2020). Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*, 75(10), 1340–1349. <https://doi.org/10.1111/anae.15201>.
48. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. Pipetius Quah¹ , Andrew Li¹ and Jason Phua^{1,2} <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1>.

49. Algarín-Lara, E. Guevara-Romero, E. Osorio-Rodríguez et al., Factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de Barranquilla, Colombia, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, <https://doi.org/10.1016/j.acci.2021.07.002>.
50. Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, et al. Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un Hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. *REC*. 2018; 24: 13-9.
51. Giovanetti Y, Morales-Parra GI, Armenta-Quintero C. Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar (Colombia). *Medicina& Laboratorio* 2017; 23:387-398-
<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883698/resistencia-bacteriana.pdf>
52. Gómez-González JF, Sánchez-Duque JA. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. *MÉD. UIS*. 2018;31(2):9-15. Páginas. DOI: 10.18273/revmed.v31n2-2018001.
53. Furukawa D, Graber CJ. Antimicrobial Stewardship in a Pandemic: Picking Up the Pieces. *Clin Infect Dis*. 2021 May 18;72(10):e542-e544. doi: 10.1093/cid/ciaa1273. PMID: 32857832; PMCID: PMC7665318.
54. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul;26(7):808-810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360446; PMCID: PMC7190532.
55. Yam ELY. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *J Travel Med*. 2020 Sep 26;27(6):taaa098. doi: 10.1093/jtm/taaa098. PMID: 32539142; PMCID: PMC7313869.

56. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.DOI: [org/10.1056/nejmoa1214103](https://doi.org/10.1056/nejmoa1214103).
57. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(6):448-54. PMID: 20473258.

58. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25. DOI: [org/10.1186/s13054-021-03460-5](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5).
59. Luyt C-E, Bouadma L, Morris AC, Dhanani JA, Kollef M, Lipman J, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;1-16. DOI:10.1016/j.immuni.2017.06.021.
60. Roquilly A, McWilliam HEG, Jacqueline C, et al. Local Modulation of Antigen-Presenting Cell Development after Resolution of Pneumonia Induces Long-Term Susceptibility to Secondary Infections. *Immunity*. 2017;47(1):135-147.e5. doi:10.1016/j.immuni.2017.06.021.
61. Ayzac L, Girard R, Baboi L, Beuret P, Rabilloud M, Richard JC, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):871-8. DOI: [org/10.1007/s00134-015-4167-5](https://doi.org/10.1007/s00134-015-4167-5).
62. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):225-35. DOI: [org/10.1007/s00134-020-05929-3](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05929-3).
63. Alvarez Castaño VH, Guavita Cuta L, Ayala DA, Torres AL. VIGILANCIA DEMOGRÁFICA DE LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN COLOMBIA 2020 [Internet]. Bogotá, D.C, Colombia: Ministerio de Salud; 2021 [citado 1 de enero de 2022] p. 1-31. (Infografía COVID-19). Reporte No.53. Disponible en: www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/FRIDE/FVS/FED/FVSP/vigilancia-demografica-mortalidad-covid-19-colombia2020.pdf&clen=7347860