

COINFECCIÓN CON MICROORGANISMOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV 2 EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C

COINFECTION WITH RESPIRATORY MICROORGANISMS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION IN THE CITY OF BOGOTÁ D.C.

Autoría

Alexandra Porras-Ramírez ^{1,2}, Máximo Linares-Patiño ¹, Alejandro Rico-Mendoza ¹, María Fernanda Campos-Maya ³, Zuly Moreno-Perilla ², Diego Penagos-López⁴, Juan Carlos Torres-Acuña³, Hugo Páez-Ardila³, Miller Ruíz-Pinzón⁴, Cristian Jiménez- Estupiñán⁴, Irene Isaza-Jurisch⁴, Luis Cifuentes-González⁴, Camila Cano-Riaño², Paula Ortega-Prada².

1. Grupo de medicina comunitaria y salud colectiva, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

2. Coordinación de epidemiología, Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

3. Grupo de investigación de la subred norte, Hospital de Engativá y Hospital Simón Bolívar, Subred integrada de servicios de salud norte E.S.E.

4. Estudiante de medicina, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Contacto:

Alexandra Porras: (57+) 3157944204 Correo: porras.alexandra@gmail.com

Máximo Linares: teléfono: (57+) 3102471334 Correo: Maxlpatino@outlook.com

Resumen y palabras clave:

Objetivo: La coinfección por otros gérmenes en los pacientes que cursan con neumonía por SARS-CoV-2 ha sido descrita como un factor de riesgo para peores desenlaces, escenario que no ha sido estudiado en la población de este estudio, por lo cual se busca describir asociaciones y desenlaces clínicos.

Métodos: estudio retrospectivo anidado de casos y controles, de revisión de 168 historias clínicas de 4 centros en la ciudad de Bogotá, Colombia, del periodo del 2020 a 2022, de donde se obtuvieron variables clínicas y paraclínicas diligenciadas en bases de datos, para posteriormente realizar el análisis estadístico respectivo.

Resultados: el 75% de los 168 pacientes, eran hombres, el 47,62% de la población se encontraba entre los 51 y 75 años, el 70,24% presentaba alguna comorbilidad siendo la más prevalente la obesidad y sobrepeso con el 55,17%, un 14,05% tenía antecedentes de vacunación contra COVID, un 74,85% requirió ventilación mecánica; el uso de antibióticos fue del 82,74% siendo el más frecuente la ampicilina/sulbactam, con una mortalidad de 53,33%. Al análisis bivariado, se encontraron 18 variables con OR crudos con asociación de riesgo, que posteriormente, al llevar al análisis multivariado, se encontró significancia estadística y asociación de riesgo con SDRA (OR: 4,2 IC 95%: 1,15-15,3) y con requerimiento de UCI al ingreso (OR:6,6 IC 95%: 1,9-22,4), el resto de las variables presentan asociación positiva, pero con intervalos de confianza amplios y/o cruzando el valor nulo.

Conclusiones: la coinfección presentó asociación de riesgo estadísticamente significativa con relación a SDRA y de requerimiento de UCI al ingreso a hospitalización, más frecuentemente se lograron aislamientos a las 48 horas posteriores del ingreso y predominantemente se aislaron bacterias del régimen gram negativo. Es el primer estudio a nivel de la población que brinda datos clínicos que dan entrada a estudios más profundos sobre este tema.

Palabras clave:

Coronavirus infection, SARS CoV 2 pneumonia, antibiotics, infección viral, infección fúngica, neumonía asociada a la salud, neumonía nosocomial

Introducción:

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 que se originó a finales del año 2019 en Wuhan, China, y rápidamente se expandió a nivel mundial. A mediados de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a COVID-19 como una pandemia global, Desde entonces, la enfermedad ha afectado a todos los continentes y ha tenido un impacto significativo en la economía, la salud pública y la vida cotidiana de las personas en todo el mundo. Muchos países implementaron medidas de distanciamiento social, como cierres de escuelas y empresas, para frenar la propagación del virus. A medida que avanzaba la pandemia, varios países desarrollaron y aprobaron vacunas contra COVID-19, y la campaña de vacunación se ha

intensificado en todo el mundo. Aunque la situación ha mejorado en algunos países, la pandemia continúa siendo una amenaza global y las autoridades sanitarias siguen monitoreando de cerca la situación e implementando medidas para frenar la propagación del virus.

En América Latina, la pandemia de COVID-19 comenzó a propagarse a finales de febrero de 2020 y desde entonces ha afectado a todos los países de la región. Al igual que en el resto del mundo, la respuesta a la pandemia ha variado entre los países de América Latina, y algunos han enfrentado una mayor cantidad de casos y muertes que otros. Y a nivel de Colombia comenzó a propagarse a finales de marzo de 2020 y desde entonces ha afectado a todo el país; específicamente a nivel de la ciudad de Bogotá, la capital de Colombia, la respuesta a la pandemia ha sido particularmente desafiante debido a la alta densidad poblacional y el alto nivel de contaminación en la ciudad. Además, el sistema de salud de Bogotá ha enfrentado una sobrecarga importante debido a la cantidad de casos de COVID-19 en la ciudad.

La coinfección con bacterias, virus y hongos ha sido un problema importante en la respuesta a la pandemia de COVID-19 a nivel mundial, en Latinoamérica y en Colombia. La presencia de coinfecciones puede agravar la enfermedad y aumentar el riesgo de complicaciones graves y muerte, A nivel mundial, se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19. Esto ha sido atribuido a una disminución en la capacidad del sistema inmunológico para combatir las infecciones debido al impacto de COVID-19. En Latinoamérica, la falta de acceso a servicios de salud de calidad ha llevado a un aumento en la incidencia de infecciones bacterianas, fúngicas y virales secundarias en pacientes con COVID-19. La situación en Colombia, es similar dada la falta de acceso a servicios de salud de calidad y la falta de recursos médicos han llevado a un aumento en la incidencia de infecciones secundarias en pacientes con COVID-19.

Siendo un cuadro frecuente, en los primeros estudios (10) se encontraron incidencias de menos de 5% en el área de hospitalización general y llegando hasta el 21% en el área de cuidado intensivo de acuerdo a los estudios de Langford. A pesar de las bajas tasas puede deberse al uso de antimicrobianos empíricos de amplio espectro (3). Dentro de las causas del deterioro del paciente con neumonía viral por SARS-CoV-2, la generada partir de coinfecciones por bacterias u otro tipo de

virus ha sido documentada en los contextos de UCI y hospitalización general, las cuales presentan una baja incidencia, sin reconocer la verdadera importancia respecto al ingreso a UCI, mortalidad y/o requerimiento de ventilación mecánica. Es importante reconocer bajo qué circunstancias clínicas y paraclínicas los pacientes pueden presentar otro componente infeccioso y cuál es el impacto en relación con el curso de la enfermedad, y más importante, en nuestra población, que cuenta con distintas características en relación con los distintos estudios en los que se han estudiado esta complicación.

Materiales y métodos:

Estudio de casos y controles retrospectivo anidado en el periodo comprendido entre mayo del 2020 y diciembre del 2022. Se realizaron dos aleatorizaciones: la primera, a tres bases de datos de aproximadamente 200 pacientes cada una, y posteriormente en Excel, mediante la función =RAND(), se seleccionaron 168 historias clínicas de pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en la subred norte E.S.E en las UMHEs Simón Bolívar, UMHEs Engativá, UMHEs Suba en la ciudad de Bogotá en quienes en un periodo de tiempo comprendido entre las primeras 48 horas del ingreso hospitalario y las 48 horas posteriores (para lograr diferenciar las posibles infecciones relacionadas con la comunidad y las relacionadas con el cuidado de la salud) donde se documentara el aislamiento de algún microorganismo en muestras o tejidos a nivel pulmonar (lavado broncoalveolar, muestra de esputo) o de hemocultivos y que hayan tenido relevancia clínica que ameritan iniciar un tratamiento respectivo de acuerdo a criterio médico para ese momento, las historias clínicas de los pacientes que no cumplieran estos criterios, fueron excluidos, para ser tomados como control; se identificaron pacientes que cuenten con alguna prueba molecular de SARS-CoV-2 que no se haya logrado identificar algún foco de infección clínicamente y/o crecimiento de cultivos para algunos microorganismos, también se consideró control los pacientes que a pesar de tener algún cultivo positivo no recibieron terapia antimicrobiana efectiva, bien sea por egreso o por mortalidad previa al crecimiento de los cultivos.

Posterior a la identificación de los pacientes y la clasificación de cada uno como caso o control, se diligenciaron variables clínicas (edad, sexo, comorbilidades, evolución clínica, requerimiento de oxígeno, Etc.) paraclínicas (hemograma, procalcitonina, proteína C reactiva, toma y positividad de

cultivos 48 horas antes y después del ingreso hospitalario) así como sus desenlaces (mortalidad a 14 y 15 días, estancia en UCI, estancia en hospitalización, muerte, requerimiento de ventilación mecánica, choque séptico, sepsis, presencia de lesión renal aguda al ingreso y durante la hospitalización) y variables de tratamiento (tratamiento con esteroides, antibioticoterapia al ingreso y durante la hospitalización, tratamiento con antifúngicos y tratamiento con antivirales) reingreso en los últimos 30 días, para con ellas las variables categorizarlas de manera dicotómica. Los datos que no se encontraron en la revisión de historias clínicas se dejaron espacio en blanco en la base de datos. La selección de la muestra se realizó mediante EPI INFO garantizando un intervalo de confianza del 95% en una caracterización 1:1

Se realizó el análisis estadístico en STATA 14, mediante la codificación “sum” para la caracterización de la edad para la media y mediana de edad, “tab” para el estudio descriptivo. Para el análisis de riesgo, se usó la codificación “cc” para el estudio de OR crudos tomando con valor nulo 1, y con estos resultados, se llevó a regresión logística con la codificación “logistic” para mitigar el sesgo de confusión y evitar la colinealidad de las variables para obtener OR ajustados. Se calcularon intervalos de confianza al 95%, con un valor de P: <0.05 para considerarse estadísticamente significativo.

Resultados:

En una primera instancia y haciendo referencia al análisis descriptivo, del total de la muestra, el 75% eran hombres (n=126) y 42% mujeres (n=42) , de los cuales en el aspecto clínico: el 90,98,% (n=111) no tuvo cambios en la expectoración, de acuerdo a la clasificación de la disnea el 26.42 % se encontró en la categoría 5, el 25.16% en la categoría 3, el 21% en la categoría 1, 14,47% en la categoría 4 y el 12,58% en la categoría 2, el 56,89% (n=95) ingresó con índices de saturación alterados, el 73, 2% (n=112) presentó tos pero solo el 9,02% refirió algún cambio en la expectoración ,76,36% presentó alguna alteración a la auscultación al ingreso, respecto a días de síntomas, el 52,44% tenía menos de 7 días de síntomas, el 37,2% entre 8 a 14 días y el 10,37% más de 15 días de síntomas.

En lo que corresponde a comorbilidades, el 70,24% (n=118) presentaba alguna comorbilidad asociada, y dentro de la escala de sobrevida de charlson a 10 años, el 20,96% de la población presentaba un puntaje de 0, el 19,16% puntaje de 1, 15,57% puntaje de 2. Respecto a la distribución

de las comorbilidades, el 15,23% presentó o curso durante su proceso de COVID asociado un cuadro de falla cardiaca, pero solo 95 pacientes fueron llevados a estudio ecocardiográfico, donde el 83% presentaba una FEVI preservada y solo el 7,37% una FEVI deprimida, 10,7% tenía enfermedad coronaria documentada, el 42,26% hipertensión arterial, 27,53% diabetes mellitus tipo 2, 13,69% enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 8,33% algún grado de enfermedad renal crónica y el 4,76% algún grado de inmunosupresión en donde el 50% se relaciona a infección por VIH y el otro 50% con enfermedades autoinmunes.

Adicionalmente, el 55,17% presentó diagnóstico de obesidad o sobrepeso y de otros antecedentes el 69,57% presentaba dislipidemia como diagnóstico adicional, junto con enfermedades neuromusculares y embarazo con un 13,04% y el 17,39% respectivamente. Dentro de la población, el 8,97% presentó infección previa por SARS-CoV-2, el 14,05% presentó vacunación COVID, y de estos solo el 5,93% tenía un esquema de vacunación completo y la vacuna más frecuentemente administrada fueron Sinovac (46,67%), AstraZeneca (26,67%) y Pfizer (20%). Al ingreso, el 10,98% refirió consumo de algún antibiótico, de los cuales los betalactámicos fueron los predominantes con el 68,18%, seguido de macrólidos en el 18,1%.

Respecto a los estudios de ingreso, el 12,57% presentó derrame pleural al ingreso o durante la hospitalización, pero solo el 4,79% se logró llevar a drenaje, donde el 57,14% se relacionó con trasudado de acuerdo con los criterios de light, para otros estudios imagenológicos, el 54,22% presentó consolidaciones, y con esta el 67,79% tenía infiltrados pulmonares, el 4,03% cavitaciones y el 28,19% vidrio esmerilado.

En cuanto a la bioquímica sanguínea del hemograma: el 39,88% presentó leucocitosis y el 2,47% leucopenia, ningún paciente se documentó con neutropenia, el 59,26% linfopenia, el 22,09% presentó anemia de acuerdo con los criterios por sexo de la OMS, el 8,59% presentó trombocitopenia y el 2,45% trombocitosis, el 69,39% presentó niveles de hemoglobina glicosilada por encima de 6.5%, respecto a la función hepática, se tomó solo las pruebas de transaminasas dada su relación con severidad de COVID, siendo la TGO/AST (aspartato amino transferasa/ glutamato oxalacetato transaminasa) elevada por encima de punto de corte del laboratorio (RN= <37 mg/dl) el 75.16%, y la TGP/ALT (aspartato alanino Transferasa/ Glutamato piruvato transaminasa) elevada por encima del punto de corte del laboratorio (RN= <65 mg/dl) un 28,95%.

En los parámetros gasométricos, el 55,91% presentó un trastorno severo y moderado de la oxigenación y un 26,17% un trastorno leve de la oxigenación. Con los niveles de dímero D, se diferenció el punto de corte a partir de los 50 años, siendo así que tener un dímero D elevado para mayor de 50 años fue 52,32%, y menores de 50% el 18,42%. Los niveles de procalcitonina fueron elevados (RN= < 0.25 mg/dl) en el 81,25% de los pacientes, aunque es de aclarar que solo a 32 pacientes se les tomó este estudio, con la proteína C reactiva (RN < 3 mg/dl), todos los pacientes presentaron niveles elevados. Alteraciones de la glucosa sea bien hipoglucemia e hiperglucemia (<70->180 mg/dl) se presentó en un 22,45%.

En la función renal la elevación de la creatinina (RN <1.2 mg/dl) junto con la elevación de BUN (Nitrógeno ureico) (RN<20 mg/dl) fueron de 28,3% y 55,63% en el orden dado. Los niveles de LDH (Lactato deshidrogenasa (RN <250 mg/dl) se encontraron elevados en el 97,47%, junto con la ferritina (RN <200 mg/dl) En el 91,56%, la troponina (RN< 0.04 ng/dl) el 68,75% y niveles de lactato elevados (RN< 2.0 mg/dl) un 26,75%

De acuerdo a las dinámicas durante el ingreso y la hospitalización; al 28,31% se le tomaron cultivos las primeras 48 horas de ingreso (bien sea hemocultivos y/o SOT), mientras que al 58,90% se tomaron a las 48 horas posteriores, el 30,12% presentó falla ventilatoria la ingreso, y el 49,40% presentó requerimiento de UCI al ingreso, el 89,05% presentó falla ventilatoria durante la hospitalización, siendo la más común el tipo 1 en el 78,29%, seguida de tipo 3 el 14,73%. el 96,05% requirió oxígeno al ingreso, siendo lo más comunes la cánula nasal el 44,4% y la máscara de no Reinhalación el 4.06%.

La presencia de choque séptico al ingreso o durante la estancia hospitalaria fue del 47,02%, pero el requerimiento de vasopresor al ingreso fue de 16,67% y durante la hospitalización fue del 65,27%, siendo el vasopresor más común la norepinefrina el 75,7% seguida de la adrenalina el 15,89% y vasopresina el 3,74%, en los escenarios de requerimiento de más vasopresor el 2do más utilizado fue la vasopresina el 39,29% seguido de la dobutamina el 25% y la noradrenalina el 21,43% y de ser necesario un tercer vasopresor la vasopresina se encuentra con el 75% seguido de la dobutamina el 25%.

La presencia de sepsis al ingreso o durante la hospitalización fue del 55,36%, así como de trombosis del 15,48% siendo la más frecuente a nivel de pulmonar (53,85%), seguida por miembros superiores (23,08%) y finalmente miembros inferiores (15,38%), otros pacientes con dos sitios de trombosis, se encontró el 33% a nivel pulmonar, abdominal y de sistema nervioso central, la documentación de sangrado fue 11,73%, así como la presencia de SDRA en un 47,62% y un 13,86% para miocarditis por imágenes o por clínica, con una mortalidad global de 53,33%. con una mortalidad a 14 días del 18,4% de 15 a 30 días del 34,36% El 21,43% de los pacientes tuvo lesión renal aguda de acuerdo a los criterios KDIGO al ingreso y el 45,51 durante algún momento de la hospitalización, la documentación de fibrosis pulmonar únicamente por imágenes fue de 25,6, y los días de estancia en hospitalización, el 55,69% duró hospitalizado más de 15 días, el 26,95% de 8 a 14 días y el 17,37% menos de 7 o menos día; la estancia en UCI, el 43,7% estuvo más de 15 días, EL 34,07% de 8 a 14 días y 22,22% 7 a menos días. De toda la población el 74,84% requirió ventilación mecánica, de estos el 73,49% requirió pronación y estuvo con ventilación mecánica no invasiva de modo de rescate un 41,67%, el 76,05% tuvo catéter venoso central.

Respecto al tratamiento, el 85,71% recibió manejo con esteroide, siendo el más común la dexametasona (84,72%), seguida de la metilprednisolona (13,89%). La exposición a antibioticoterapia fue del 82,74%, siendo la primera línea de manejo ampicilina/sulbactam en combinación con claritromicina (26,43% y 34,64%) seguido del uso de piperacilina/tazobactam (20,43%), meropenem (15,71%). La formulación de antibioticoterapia al ingreso fue del 56,89%, el manejo antifúngico durante la estancia hospitalaria fue del 7,74%; antiviral, 3,57% y el reingreso relacionado por causas infecciosas fue del 1,84%

En los aislamientos, el 44,26% fue aislado a nivel de SOT, y el 55,74% en hemocultivo y en doble aislamiento fue 30%, de estos, de los crecimientos a las primeras 48 horas siendo positivos en un 9,82%, con un total de 14 crecimientos, siendo el más común *Klebsiella pneumoniae* junto con *Staphylococcus aureus* en un 14,29%. En los crecimientos de las 48 horas posteriores al ingreso, fueron positivos el 47,62%, con un total de 79% crecimientos, siendo más frecuente la *Klebsiella pneumoniae* un 35,44% seguida de la *P. Aeruginosa* y *S. Marcenses*, *A. Baumannii* un 6,33%, seguidos de la *E. coli* y la *K. Oxytoca* un 5,06%. Y respecto a los cultivos de hongos fueron positivos el 6,55%, con un total de 10 aislamientos, siendo la más común la *C. Albicans* un 50% (Tabla 1).

Ahora bien, dentro del análisis bivariado se llevó a cruce de variables, de la variable dependiente con las otras variables de estudio, con el fin de obtener OR crudos, En donde se logró encontrar que los pacientes con Coinfección bacteriana, fúngica y/o viral tienen 2.1 veces el riesgo de ser hombre, 2.2 veces el riesgo de tener sobrepeso/obesidad, 1.2 veces el riesgo de tener leucocitosis, 6.8 veces el riesgo de requerir hospitalización en UCI al ingreso hospitalario, 8.08 veces el riesgo de choque séptico, 8.7 veces el riesgo de sepsis, 7.08 veces el riesgo de SDRA, 8.2 veces el riesgo de miocarditis y 12.7 veces el riesgo de ventilación mecánica en comparación a los pacientes sin Co Infección con significancia estadística. El resto de las variables no presentó asociaciones y/o significancia estadística (Tabla 2).

Y finalmente, en el análisis multivariado, para controlar el sesgo de confusión, se llevó a un modelo de regresión logística, se tomaron las variables que evitaran una pérdida menor del 10% del total de la muestra, igual manera las variables que no presenta significancia estadística y colinealidad, como por ejemplo: falla ventilatoria, falla ventilatoria al ingreso, creatinina elevada y BUN elevado con lesión renal aguda al ingreso y durante la estancia hospitalaria además de las variables que no contaran con plausibilidad biológica también se omitieron del análisis.

Con el fin de obtener OR ajustado, en los pacientes con coinfección bacteriana, fúngica /o viral se presentó asociación positiva con respecto a requerimiento de UCI al ingreso y de SDRA con significancia estadística, las otras variables a pesar de mostrar asociación de aumentar el riesgo, no presentaba relación estadísticamente significativa (Tabla 2).

Discusión:

La coinfección bacteriana en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 ha sido descrito a nivel de la literatura científica con una asociación negativa a desenlaces clínicos importantes como son la mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, shock séptico y al mismo tiempo de exposición de antibioticoterapia, que de acuerdo a hallazgos de los primeros escritos de Langford (10) en donde la co infección puede ser menor del 5% y aumentar ligeramente en el área de UCI, valores que a través de la pandemia fueron fluctuantes dado la ausencia de criterios diagnósticos claros, la dificultad de obtener muestras significativas y en muchas ocasiones el pobre rendimiento de algunos cultivos condicionados por factores del paciente, de la muestra y/o del laboratorio; este artículo

intenta ser el primero en describir el perfil de la coinfección en nuestra población y sus riesgos ajustado mediante un modelo de regresión logística, lo cual le da un importante peso.

Se encontró mayor prevalencia de infección en pacientes de género masculino que se soporta de los hallazgos de otros estudios en donde los pacientes con coinfección suelen ser en su mayoría hombres dado su relación de mayor riesgo de enfermedad, de ingreso a UCI y de muerte (25), de igual manera no se relaciona la edad a la el riesgo de infectarse (35), al menos en este estudio, que a pesar que en otros estudios se ha realizado una meta regresión para confirmar dicho hallazgo, es importar tomar en cuenta que la edad conlleva a mayor número de comorbilidades que podrían facilitar la coinfección, ameritando estudios más profundos en este aspecto, donde inclusive otros estudios (36) describen como factor de riesgo correlacionado a la edad: la desnutrición, generando discrepancia dado que los cuadros de obesidad y sobrepeso se relaciona con mayor severidad.

Respecto a las variables clínicas, se encontró que los signos de síntomas de la paciente no se relacionaron con la presencia de infección, dato a un impreso dado ausencia de evidencia científica contundente, no obstante, en los estudios de West Blade. Et (22) la presencia de desaturación al ingreso se relaciona con riesgo de coinfección, pero es una variable un tanto imprecisa, dado que la desaturación de oxígeno se encuentra relacionada con la severidad de la enfermedad asociado a la leucocitosis, la trombocitopenia, en el estudio de Bhatt PJ. Et. (31).

Otros datos (31) demuestran que la evidencia de leucocitosis y la función renal elevada se asocia como variables para el riesgo de coinfección, que en nuestro artículo en el modelo multivariado que los pacientes con infección tiene 2.4 veces el riesgo de tener leucocitosis sin significancia estadística, no obstante, en nuestra población la situación de pandemia y la poca accesibilidad a la toma de ciertos exámenes clínicos, el procesamiento de procalcitonina no fue tan frecuente, pero en los estudios de West Blade (22) y de Vaugh (36) los niveles negativo de procalcitonina (<0.1 ng/l) dado su valor predictivo negativo de casi 98%, surgen como una herramienta importante para descartar procesos infecciosos al menos de la índole bacteriana.

Como ya mencionamos, se ha descrito la severidad en requerimiento de UCI, choque séptico, mortalidad en diferentes estudios, (22) (36) (31), encontrando en nuestra población el riesgo de

ingreso a UCI y de SDRA son estadísticamente significativos y que podrían relacionarse con cuadros más severos y con los desenlaces de la literal actual.

El cuadro de coinfección a través de la literatura se ha intentado clasificar como la infección verdadera que se entiende como fuera de los centros de salud y nosocomial o superinfección (30) esta última con peores desenlaces en comparación a la infección asociada a la comunidad. A Pesar no poder dar declaraciones o recomendaciones de este tema en este artículo, se si podría relacionar que los pacientes con crecimientos en los cultivos tomados luego de las 48 horas del ingreso, presentaban igualmente peores desenlaces, que también podría dar la entrada a nuevas investigaciones, también es importante anotar que las variables fueron tomadas en 3 distintos momentos de la pandemia y que la vacunación podría confundir si la mortalidad fue realmente por la coinfección o por la podría infección por coronavirus

Respecto al tratamiento y a los aislamientos, la prescripción de antibióticos empíricamente al principio de la pandemia fue abrumadora dado la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas en los pacientes, que al pasar los diferentes periodos de la pandemia y de la investigación clínica ayudó controlar la formulación indiscriminada de antibióticos, pero igualmente, la falta de criterios claros para definir coinfección bacteriana dificulta al clínico a la hora de tener herramientas para determinar si un paciente tiene o no coinfección.

Finalmente, en los aislamientos, dentro de las primeras 48 horas, predominantemente se encontró aislamiento de gram positivos para *S. aureus* y agentes virales (9,82%) que de acuerdo a la literatura es esperado y visto en distintos estudios clínicos (23) (24) (22) y en donde casi el 60% de los aislamiento corresponde a bacterias, y de igual manera en los cultivos de las 48 horas posteriores al ingreso (47,62%), el predominio fue de gérmenes gram negativos, surgiendo la inferencia que la co infección nosocomial o / superinfección es más frecuente, que se podría explicar de acuerdo a hipótesis de una base de convalecencia inmune en donde posterior al proceso inflamatorio que produce el coronavirus, genera una susceptibilidad inmune y anatomía que facilita la coinfección (33) , pero es información aún hipotética a este momento.

Limitaciones:

El siguiente estudio cuenta con varias limitaciones: primero es un estudio prospectivo que no permite ver la evolución en el tiempo de los pacientes, cuenta con limitación metodológica por la poca muestra dado que muchos pacientes no se encontraban durante los picos respiratorios de la paciente, además de encontrarse en distintas etapas del proceso de vacunación que podría impactar en el desenlace de estos pacientes.

Cuenta de igual manera con varios sesgos, de clasificación por tener en las historias clínicas datos precisos sobre fechas de vacunación, sesgo de población específica dado que contamos con pacientes en malas condiciones socioeconómicas en estatus migratorio y/o de abandono que podría de base empeorar el cuadro clínico

Conclusiones:

Los pacientes con coinfección bacteriana, fúngica y/o viral presentó asociación riesgo estadísticamente significativos en relación al riesgo de SDRA y de requerimiento de UCI al ingreso al correr el modelo de regresión logística.

se logró principalmente aislamientos a las 48 horas posteriores del ingreso y predominantemente se aislaron bacterias del índole gram negativo, siendo datos reproducibles y coherentes con la literatura actual, lo que también nos soporta el hecho de la co infección en la comunidad es poco probable y las relacionadas con la salud en este tipo de pacientes. A pesar de ser el primer estudio a nivel de nuestra población colombiana en lo que concierne a la coinfección brinda datos clínicos que dan entrada a estudios más profundos sobre este tema, carece del poder para realizar recomendaciones fuertes.

Conflictos de interés y financiamiento

El siguiente artículo se encuentra bajo financiamiento del grupo GOIKA y la asociación panamericana de la salud (OMS); conflictos de interés, ninguno.

Bibliografía:

1. Andrea Calcagno, V. G. (19 de Agosto de 2020). *Clinical Microbiology and Infection*. Obtenido de Co-infection with other respiratory pathogens in COVID-19 patients: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2820%2930494-8>
2. Angela M Caliendo, M. P. (16 de 08 de 2021). Uptodate . Obtenido de COVID-19: Diagnosis: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=COVID&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=7
3. Arabi YM, D. A.-H. (2019). Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. . *Int J Infect Dis* , 81:184–190.
4. Charles Feldman, R. A. (25 de Abril de 2021). *Pneumonia*. doi: <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>
5. Chen N., Z. M. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* . , 395:507–513.
6. Cooke G, H. A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. . *Clin Infect Dis* . , Dec 3;71(9):2459-2468.
7. Ki Wook Kim, I. W. (16 de Febrero de 2021). *Scientific Reports*. Obtenido de Respiratory viral co-infections among SARS-CoV-2 cases confirmed by virome capture sequencing: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83642-x>
8. Kim D., Q. J. (2020). Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* . , 323:2085–2086.4
9. Kyoung Ho Roh, Y. K.-W. (18 de Mayo de 2021). *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6651045>
10. Langford, B. J. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 8.
11. Leuzinger K., R. T. (2020). Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 emergence amidst community-acquired respiratory viruses. *J Infect Dis* . , 222:1270–1279.

12. Marca, A. L. (2020). Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. Elsevier Public Health Emergency Collection, 18.
13. Natasha Chida, M. M. (22 de junio de 2020). Infectious Diseases Society of America . Obtenido de Infectious Diseases Society of America : <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/co-infection-and-Antimicrobial-Stewardship/>
14. Pemán, J. (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? Revista Iberoamericana de Micología, 12.
15. Philipp Koehler, M. (2020). Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. The lancet ,20.
16. Wang, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA , 2.
17. Yap FHY, G. C. (2004). Increase in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. Clin Infect Dis , 39:511–516.
18. Zhu N., Z. D. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. . N Engl J Med. , 382:727–733.
19. El Abbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. Infection [Internet]. 2021;49(3):559–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>
20. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial coinfections in Coronavirus disease 2019. Trends Microbiol [Internet]. 2021;29(10):930–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
21. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 2020;81(2):266–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>

22. Fontana C, Favaro M, Minelli S, Bossa MC, Altieri A. Co-infections observed in SARS-CoV-2 positive patients using a rapid diagnostic test. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):16355. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-95772-3>
23. Zamora-Cintas MI, López DJ, Blanco AC, Rodriguez TM, Segarra JM, Novales JM, et al. Coinfections among hospitalized patients with covid-19 in the first pandemic wave. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021;101(3):115416. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115416>
24. Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, Bhatia R, SaiKiran KVP, Singh V, et al. Coinfections with other respiratory pathogens among patients with COVID-19. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2021;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.00163-21>
25. Roh KH, Kim YK, Kim S-W, Kang E-R, Yang Y-J, Jung S-K, et al. Coinfections with respiratory pathogens among COVID-19 patients in Korea. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2021;2021:6651045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6651045>
26. Lai C-C, Yu W-L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021;54(1):46–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>
27. Chiurlo M, Mastrangelo A, Ripa M, Scarpellini P. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. *New Microbiol*. 2021;44(2):71–83
28. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(5):e0251170. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
29. Bhatt PJ, Shiao S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and secondary bloodstream infections: A multicenter case-control study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;72(12):e995–1003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1748>
30. Chong WH, Saha BK, Ananthkrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection* [Internet]. 2021;49(4):591–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>

31. Cimolai N. The complexity of co-infections in the era of COVID-19. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2021;3(7):1502–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s42399-021-00913-4>
32. Aghbash PS, Eslami N, Shirvaliloo M, Baghi HB. Viral coinfections in COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(9):5310–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27102>
33. Pakzad R, Malekifar P, Shateri Z, Zandi M, Akhavan Rezayat S, Soleymani M, et al. Worldwide prevalence of microbial agents' coinfection among COVID-19 patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2022;36(1):e24151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24151>
34. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 21;72(10):e533–41.
35. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 2;