



**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19 Y
SOBREINFECCIÓN POR MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS.**

AUTOR

CARLOS OLIVERS COBIAN CABALLERO

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 31 DE ENERO DE 2025



**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19 Y
SOBREINFECCIÓN POR MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

Carlos Olivers Cobian Caballero
con email carlos.cobian@urosario.edu.co

Tutor metodológico

Giovanni Rodríguez Leguizamón
con email giovanni.rodriguez@urosario.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 4 DE FEBRERO DE 2025

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.1.1 Situación problema.....	9
1.1.2 Problema de Investigación.....	10
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	11
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN PACIENTES CRÍTICOS.....	13
2.2 MORTALIDAD POR COVID-19.....	16
2.3 SOBREENFECCIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS EN PACIENTES CON COVID19	16
2.4 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS.....	17
3. HIPÓTESIS.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
5. METODOLOGÍA.....	22
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	22
5.3 POBLACIÓN.....	22
5.4 DISEÑO MUESTRAL.....	23
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	23
5.5.1 Diagrama de variables.....	23
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	24
5.6.1 Fuentes de información.....	24
5.6.2 Instrumento de recolección de la información.....	24
5.6.3 Proceso de obtención de la información.....	24
5.7 PRUEBA PILOTO.....	24
5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	25
5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	26
5.10 DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	27
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	
7. RESULTADOS.....	29
7.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	32
7.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA ASOCIADA A LA SOBREENFECCIÓN.....	33
7.3 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A EDAD.....	34
7.4 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA.....	34
7.5 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL.....	35
7.6 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A SITIO DE SOBREENFECCIÓN.....	36
8. DISCUSIÓN.....	39
9. CONCLUSIONES.....	46
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
11. ANEXOS.....	53
ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	53

ANEXO 2: PARÁMETROS DE CALIBRACIÓN DEL MODELO.....	57
Anexo 2.1 R² de Nagelkerke	57
Anexo 2.2. Prueba de Hosmer y Lemeshow	57

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Control de errores y sesgos del estudio.....	25
Tabla 2. Características demográficas y clínicas.....	30
Tabla 3. Distribución de microorganismos resistentes a carbapenémicos aislados.....	31
Tabla 4. Distribución de esquemas antibióticos dirigidos.....	31
Tabla 5. Probabilidades de supervivencia.....	32
Tabla 6. Probabilidades de supervivencia asociada a la sobreinfección.....	33
Tabla 7. Análisis de regresión logística de la relación entre diversas variables seleccionadas y la mortalidad.....	37
Tabla 8. Tabla de operacionalización de variables.....	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Diagrama de variables empleadas en el estudio.....	23
Figura 2. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia global.....	32
Figura 3. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia asociada a la sobreinfección.....	33
Figura 4. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia asociada a la edad.....	34
Figura 5. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según etiología microbiológica.....	35
Figura 6. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según uso de terapia de reemplazo renal.....	36
Figura 7. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según el sitio de sobreinfección.....	37

RESUMEN

Introducción: Los bacilos gram negativos constituyen las principales bacterias relacionadas con la sobreinfección bacteriana en pacientes críticos con COVID-19. Mostrando un amplio espectro de resistencia a los antimicrobianos. Las bacterias multidrogo-resistentes, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo, emergen como un desafío para la comunidad médica mundial.

Objetivo: Identificar los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos asociados a la mortalidad, en la población de pacientes con infección por COVID-19, con sobreinfección por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos (BGNRC), en un hospital de referencia en la ciudad de Bogotá.

Métodos: Estudio observacional, de corte transversal analítico, en 150 pacientes críticos con infección por COVID-19, con sobreinfección por BGNRC, en el período comprendido entre marzo de 2020 y marzo de 2022. El estudio se desarrolló en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital El Tunal. Los datos se obtuvieron de los registros clínicos de los pacientes y del sistema automatizado *Phoenix M50 (panel 406)* que proporcionó los aislamientos de BGNRC. Se realizó regresión logística multivariada mediante un modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para identificar la carga de factores asociados a la mortalidad. Para el análisis de supervivencia, se emplearon las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: La media del diagnóstico de sobreinfección bacteriana para microorganismos con resistencia a carbapenémicos luego del ingreso a UCI fue de 11 días (DE 7,7). El microorganismo aislado con más frecuencia fue *K. Pneumoniae* en 96 (64%) pacientes. Meropenem más ertapenem en 49 (32,6%) pacientes fue el esquema antibiótico dirigido que más se empleó. Fallecieron 100 (66,6%) pacientes. La probabilidad de supervivencia a los 7, 14 y 21 días, fue de 99,3%; 92,0% y 73,3% respectivamente. La supervivencia luego del inicio de la sobreinfección a los 7, 14 y 21 días fue de 83,1%; 60,4% y 48,7% respectivamente. Las variables predictivas de mortalidad resultaron ser la TRR (OR= 3,3; IC 95%: 1,2-8,8), la edad (OR= 3,0; IC 95%: 1,1-7,6), el aislamiento microbiológico de *K. pneumoniae* (OR= 3,2; IC 95%: 1,3-7,8) y el requerimiento de soporte vasopresor al inicio de sobreinfección (OR= 6,7; IC 95%: 2,7-16,8).

Conclusiones: La *K. pneumoniae* constituyó el microorganismo responsable de la mayoría de las infecciones. La terapia con meropenem y ertapenem fue el esquema antibiótico más utilizado. El modelo de regresión de Cox arrojó que el requerir TRR, la edad, tener una infección por *K. pneumoniae* y requerir soporte vasopresor al inicio de la sobreinfección fueron las variables predictoras de mortalidad.

Palabras clave. Sobreinfección, bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, COVID-19, mortalidad.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Situación problema

La pandemia de COVID-19 ha contribuido a la propagación de la resistencia a los antimicrobianos en las unidades de cuidado intensivo, observándose una presentación clínica más grave de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes con COVID-19. Estudios recientes informan tasas de mortalidad muy altas entre los pacientes con COVID-19 y estas infecciones, llegando incluso al 80% (1-4).

La mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 se sitúa en un rango de 15%-78%, pero en el caso de aquellos con sobreinfecciones bacterianas, la mortalidad puede alcanzar cifras superiores (5). La prevalencia de coinfección bacteriana fue del 5,3% (IC 95 % 3,8–7,4), mientras que la prevalencia de infección bacteriana secundaria fue del 18,4% (IC 95% 14,0–23,7) en diferentes estudios y contextos hospitalarios internacionalmente (6). En un estudio realizado en el Hospital Clinic de Barcelona por García-Vidal y colaboradores, se encontró una tasa de sobreinfección bacteriana de 3,4%, siendo más común en pacientes hospitalizados en UCI (56,8%), las infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias (36%), seguidas de neumonía intrahospitalaria (25%) e infecciones urinarias (27%), incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (9%). Los microorganismos más aislados fueron *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella spp.* Los pacientes mayores de 67 años, con falla renal crónica, cáncer y bajo tratamiento inmunomodulador como tocilizumab o esteroides, tuvieron mayor incidencia de sobreinfección (7).

En otro estudio realizado por Nebreda-Mayoral, se encontró que el 11% de los pacientes presentaron infecciones secundarias, siendo las más comunes las del tracto urinario, sistema respiratorio y del torrente sanguíneo. El 94% de estas infecciones fueron causadas por bacterias, siendo el 55,7% en pacientes de unidades de cuidado intensivo y el 54% de los aislamientos correspondientes a bacilos Gram negativos (8).

En la institución donde se llevó a cabo esta investigación, la presencia de microorganismos multidrogo-resistentes ya representaba un problema en las unidades de cuidados intensivos previo inicio de la pandemia. Sin embargo, con la llegada de la pandemia por COVID-19, se amplió la capacidad de camas en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), pasando de 43 a 113, incremento que generó un aumento en las infecciones y colonizaciones por bacilos Gram negativos, tanto con o sin resistencia, a los carbapenémicos. Incluso se reportaron cepas de *K. pneumoniae*, *K. Oxytoca*, *P. aeruginosa* y *E. cloacae*, resistentes a los carbapenémicos, las cuales no habían sido reportadas anteriormente.

Ante esta situación, se plantearon varias hipótesis sobre las posibles causas o factores asociados que podrían estar condicionando esta problemática. Es importante destacar que en el hospital donde se llevó a cabo la investigación, existía durante el período de pandemia una escasa disponibilidad de antimicrobianos efectivos contra los microorganismos resistentes a los carbapenémicos. Además, no se contaba con medios diagnósticos para determinar el tipo de carbapenemasa presente, ni con herramientas de diagnóstico molecular que permitiesen una identificación rápida de la resistencia a los carbapenémicos, situación que dificultó el inicio oportuno de una terapia antibiótica adecuada y, como resultado, se corría el riesgo de presentar fracaso terapéutico, lo cual tiene un impacto negativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Todo lo anteriormente expuesto reflejaba la complejidad de esta manifestación patológica y puso a prueba los recursos materiales y al personal del sistema de salud. También se evidenciaron tasas elevadas de sobreinfecciones bacterianas por bacilos gram negativos, tanto resistentes como no resistentes a los carbapenémicos, en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19.

1.1.2 Problema de Investigación

Existe desconocimiento y falta de uniformidad de criterios con respecto a los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y microbiológicos asociados a la sobreinfección bacteriana por bacilos Gram negativos resistentes a los (BGNRC) en pacientes críticos; y por demás, persiste un vacío de saberes sobre los factores de causalidad relacionados con la mortalidad en este grupo de pacientes.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se justifica por la necesidad de conocer y abordar los factores asociados a la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 que presentaron sobreinfección bacteriana por microorganismos Gram negativos resistentes a los carbapenémicos; hecho de gran relevancia en el contexto de la pandemia por SARS-COV2, dado que la sobreinfección bacteriana, potenció el empeoramiento del pronóstico y el aumento de la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

La presencia de sobreinfección bacteriana en pacientes críticos con COVID-19 se constituyó en un desafío clínico debido a la dificultad para definir con certeza, su presencia. Los microorganismos Gram negativos, especialmente aquellos que muestran resistencia a los antimicrobianos, son los principales causantes de estas infecciones secundarias. La resistencia bacteriana, en particular a los carbapenémicos, ha surgido como un problema grave a nivel mundial, lo que complica aún más el cómo actuar ante estas infecciones.

A pesar de la creciente evidencia de la importancia de la sobreinfección bacteriana en pacientes críticos con COVID-19, existe escasez de conocimientos en cuanto a los factores sociodemográficos, clínicos y microbiológicos que influyen en su aparición y en la mortalidad asociada. Esta investigación busca llenar ese vacío y proporcionar una mejor comprensión de los factores que contribuyen a la mortalidad en estos pacientes.

Destaca la relevancia de este estudio en el contexto específico de la institución donde se llevó a cabo el mismo, pues se observó un aumento de las infecciones por BGNRC durante la pandemia de COVID-19. La ausencia de medios diagnósticos precisos y la falta de nuevas opciones de tratamiento se constituyen en un desafío adicional para la atención de estos pacientes y puede llevar al fracaso terapéutico, con un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad. La identificación de factores asociados a la mortalidad de este grupo de pacientes permitirá impactar sobre los factores que sean modificables, y mantener una estrecha vigilancia sobre los no modificables.

El problema de la resistencia antimicrobiana constituye uno de los principales problemas de salud a nivel global, al que Colombia no escapa y la Unidad de Cuidado Intensivo de la institución gestora de la investigación tiene esta problemática como un evidente talón de Aquiles. Los resultados arrojados servirán de sustento para obtener medios diagnósticos, además de nuevas moléculas de antimicrobianos para enfrentar los problemas de resistencia.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos asociados a la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos en un hospital público de Bogotá, en pacientes con infección por COVID-19 en estado crítico y sobreinfección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos?

2. MARCO TEÓRICO

En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la presencia de sobreinfección bacteriana concomitante a la presentación clínica crítica de la enfermedad representó un desafío en términos de certeza diagnóstica. Además, se observó un aumento significativo en la presencia de aislamientos de diversos microorganismos durante el tratamiento de la enfermedad severa por SARS-CoV-2. Los bacilos Gram negativos fueron las principales bacterias asociadas a la sobreinfección bacteriana en pacientes críticos con COVID-19, y estos microorganismos muestran un amplio espectro de resistencia a los antimicrobianos. La resistencia bacteriana se ha convertido en un problema global, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), donde se observa una propagación de microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Algunos estudios han señalado una disminución de la susceptibilidad a los antibióticos en comparación con los períodos prepandemia, y se ha informado de un mayor riesgo de resistencia a los carbapenémicos en pacientes hospitalizados con COVID-19, tanto en cuidados intensivos como en áreas de hospitalización (9). Se han observado tasas más altas de sobreinfección en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, siendo las infecciones más frecuentes las bacteriemias, neumonía intrahospitalaria, urinarias y neumonía asociada al ventilado. Los microorganismos más frecuentemente aislados son *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella spp* (10).

La pandemia de COVID-19 ha contribuido a la propagación de la resistencia a los antimicrobianos en las unidades de cuidado intensivo, y se ha observado una presentación clínica más grave de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes con COVID-19. Estudios recientes informan tasas de mortalidad muy altas entre los pacientes con COVID-19 y estas infecciones, llegando incluso al 80% (1-4).

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN PACIENTES CRÍTICOS

Los bacilos Gram negativos son microorganismos responsables en la actualidad de la mayor cantidad de infecciones nosocomiales, sin embargo estas infecciones, asociadas con la necesidad de emplear antimicrobianos, en algunas ocasiones de forma inadecuada, pueden generar mecanismos de resistencia inducida, principalmente debido a la propagación de genes de resistencia mediados por plásmidos, que codifican BLEE y carbapenemasas, apareciendo resistencia a los distintos grupos de cefalosporinas y carbapenémicos (11).

Las carbapenemasas, son enzimas con el potencial de generar resistencia a las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos (12). Uno de los reservorios probados y posiblemente el más importante de las enterobacterias productoras de carbapenemasas es el tracto digestivo, el cual es colonizado por las enterobacterias; sin embargo, por diversos factores ambientales, pueden pasar de colonizadores a patógenos infecciosos en el tracto intestinal, respiratorio,

urinario, en el torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, sistema osteomiorticular, entre otros (13).

A partir del año 2001 se comenzaron a reportar en el mundo con más frecuencia bacilos Gram negativos resistentes a los antibióticos carbapenémicos (11). Desde entonces, se ha propagado existiendo alrededor de 140,000 casos de infecciones anuales (14). En áreas endémicas, la prevalencia de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos (BGNRC) en pacientes hospitalizados varía entre 3-7%, siendo mayor en pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (15,16).

Klebsiella pneumoniae es la enterobacteria que presenta mayor frecuencia de resistencia a carbapenémicos (14,17). Sin embargo, cada vez se informa mayor resistencia a carbapenémicos en *E. coli*, *K. oxytoca* y *E. cloacae*. Otros microorganismos que también se han identificado como productores de carbapenemasa son los bacilos Gram negativos no fermentadores como; *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. matophilia* quienes en términos de frecuencia ocupan un lugar preponderante (15).

En el año 2009, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos crearon lineamientos específicos para el manejo de BGNRC, los cuales fueron actualizados en 2013 y 2015. Estos lineamientos incluyen recomendaciones para intervenciones médicas, que están encaminadas a establecer una mejor vigilancia de cultivos clínicos, además de la identificación de colonizaciones en pacientes portadores asintomáticos (11).

Con relación al genotipo, la KPC Ambler clase A constituye la carbapenemasa identificada con mayor frecuencia, siendo por ende la de más prevalencia (15). Esta prevalencia, le confiere desde el punto de vista clínico una gran importancia por el desarrollo de infecciones a las cuales se les atribuye una gran morbimortalidad en los países del sur, principalmente en América Latina. Un estudio multicéntrico sobre infecciones por BGNRC desarrollado en siete instituciones hospitalarias de América Latina se encontró que la mayoría de los microorganismos aislados (44/53, 83%) fueron productores de carbapenemasas tipo KPC, un importante número de los aislamientos (39/53, 73%) correspondieron a *K. Pneumoniae*. Sin embargo, existen regiones y países que han logrado con diversas estrategias un dramático descenso de esta prevalencia. En los Estados Unidos América, se reportó durante el periodo de 2006-2015, lo siguiente; en el año 2006 el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella spp* y *E. coli* productores de carbapenemasa fue de 9%, en 2007 fue de 10,0% y ocho años después, en el año 2015, 3,0%. El porcentaje anual de aislados por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos disminuyó 15% por año (17).

La frecuencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en Europa Occidental es alta y se asemeja a la reportada en algunos países del continente americano. El proyecto GEIH-GEMARA-REIPI, un estudio desarrollado en diferentes instituciones españolas (proyecto GEIH-GEMARA-REIPI) evidenció que las carbapenemasas OXA-48 (71,5%) y VIM-1 (25,3%) fueron

las más que con más frecuencia fueron identificadas y la *K. pneumoniae* (74,4%) la especie más involucrada. (18).

En un hospital de la Comunidad de Madrid entre los años 2013 y 2014 se identificaron 197 casos de BGNRC. La prevalencia de infección por microorganismos productores de carbapenemasas fue de 33,5% y el otro 66,5% se informó como colonización. En esta serie el microorganismo más frecuente aislado fue la *Klebsiella pneumoniae* (88%) y la carbapenemasa OXA-48 fue la más detectada (92%) (19). En países como China los BGNRC han emergido como bacterias endémicas en no pocos hospitales de este país convertido en bacterias endémicas en muchas instituciones de salud del país; según información suministrada por la Red de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en China, en el período comprendido entre el 2005 al 2014 los reportes de enterobacterias productoras de carbapenemasas registraron un aumento de 2,4 al 13,4% (20).

El primer reporte de aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KPC en América Latina, fue reportado en nuestro país en la ciudad de Medellín en el año 2005, Colombia fue declarado como un país con endemismo para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC (21). Diferentes grupos de investigación han abordado los aspectos epidemiológicos y del comportamiento de estos microorganismos en el entorno hospitalario, haciendo énfasis en las unidades de cuidado intensivo. En un informe que recogió datos de catorce instituciones de salud, de tercer nivel, en diferentes regiones de Colombia en los años 2006, 2007 y 2008 – que tenía como objetivo describir la epidemiología de patógenos Gram negativos resistentes a múltiples antimicrobianos – se destaca una prevalencia para el grupo de enterobacterias productoras de carbapenemasa del uno por ciento en *K. pneumoniae*, en unidades de cuidados intensivos. La prevalencia para el *E. cloacae* fue la misma. Se presentó un aumento de los no fermentadores resistentes productores de carbapenemasas en unidades de cuidados intensivos, esta resistencia pasó de 14,0% a 28,0% en imipenem y de 16% a 26% para el caso de meropenem (22).

Un estudio multicéntrico que involucró veintitrés unidades de cuidados intensivos de diferentes regiones e instituciones de salud en Colombia, entre el año 2009 y el año 2012, evidenció que la *K. pneumoniae* constituyó la enterobacteria que con más frecuencia se aisló y su resistencia a los antibióticos carbapenémicos se elevó del 7,0% en el año 2009 al 13,0% en el 2012 (21).

Reportes acerca de la vigilancia nacional sobre resistencia antimicrobiana de microorganismos Gram negativos no fermentadores y enterobacterias en infecciones nosocomiales, informaron al *P. aeruginosa* y *A. baumannii* como los patógenos que presentaron una mayor resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos con un promedio de 32,4% y 53,2% respectivamente, seguido de *K. pneumoniae* y *E. coli*, con una resistencia de 14,6% y 1,8% de modo respectivo (23).

2.2 MORTALIDAD POR COVID-19

El riesgo de infección por SARS-CoV-2 y su evolución clínica son impredecibles, ya que no se conocen completamente los factores que aumentan la susceptibilidad al contagio y empeoran el curso de la enfermedad. Un alto porcentaje de pacientes con enfermedad grave requirió hospitalización y/o falleció. Los factores consistentemente asociados con una evolución desfavorable y resultados fatales de la infección son el sexo masculino y la edad avanzada. A nivel mundial, la infección por COVID-19 se ha relacionado con una alta morbilidad, especialmente en personas con condiciones médicas crónicas preexistentes, como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y enfermedades respiratorias crónicas. Además, se ha observado que la edad avanzada aumenta el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y de fallecer, posiblemente debido a una respuesta inmune menos robusta o a una combinación de factores, como ser adulto mayor y tener comorbilidades (24).

Hasta mayo de 2023, a nivel mundial se habían registrado 6,9 millones de defunciones por infección por COVID-19. Los países con la mayor mortalidad reportada fueron Estados Unidos (1 163 871), Brasil (702 421), India (531 818) y Rusia (398 736). En Colombia, hasta esa fecha, se habían reportado 142 741 defunciones por COVID-19 (25).

Se calcula en exceso de mortalidad durante la pandemia por COVID-19, se estima que el impacto de la pandemia a la hora de hablar de mortalidad es más devastador que los registros estadísticos oficiales. La información sobre las muertes reportadas por COVID-19 ofrecen solamente una visión parcial de la verdadera carga de mortalidad. La diferencia entre el exceso de mortalidad y las muertes por COVID-19 reportadas podría haber estado condicionado por varios factores, subdiagnóstico relacionado con falta de pruebas moleculares para la confirmación diagnóstica, malos sistemas de registros y notificación, aumento de la mortalidad relacionado con imposibilidad para acceder a una atención médica de calidad, colapso de los sistemas de salud los cuales se vieron desbordados por una demanda que sobrepasaba con creces la oferta. (26).

2.3 SOBREENFECCIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS EN PACIENTES CON COVID19

Un reciente reporte de la Organización Mundial de la Salud evidencia un aumento de bacterias que ocasionan infecciones con el potencial de ocasionar la muerte con resistencia a múltiples antimicrobianos. En este boletín se describieron niveles excesivamente altos de resistencia en bacterias (superior al 50%) que ocasionaron infecciones del torrente sanguíneo en ambientes hospitalarios. Para el adecuado manejo de estas infecciones que tienen un gran potencial para llevar a la muerte se requieren antibióticos de amplio espectro como es el caso de los carbapenémicos, sin embargo, cerca del 8% de las septicemias causadas por *K. pneumoniae* eran productoras de carbapenemasas, lo que aumentaba el riesgo de muerte por una infección no tratable (27).

El estudio “*Infecciones asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados.*” de la Universidad Nacional de Colombia, encontró que el 13% de los aislamientos de bacterias Gram negativas presentaban producción de enzimas tipo carbapenemasas. En esta serie fueron documentados patrones de resistencia para las bacterias de mayor representatividad epidemiológica entre las que se encontraban *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas 5 (12%) y *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas 4 (33%) (28).

En la Unión Europea y el Área Económica Europea (UE/AEE) se notificó un aumento de las infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenémicos entre el 2020-2021 (los dos primeros años de la pandemia por COVID-19) versus el período 2018-2019. Estas infecciones aumentaron más entre los pacientes de la UCI (+114%) que entre los pacientes que no estaban en la UCI (+41%) (29). En Brasil, la pandemia de COVID-19 se correlacionó con un aumento en la incidencia de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos tanto en la UCI como fuera de esta (30).

En una pequeña cohorte de pacientes italianos con COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en aspirado bronquial fue el agente más común que causó sobreinfección, y la resistencia se atribuyó a la mutación/delección de la porina OprD en lugar de la producción de carbapenemasas (30).

2.4 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS

La infección por bacterias Gram negativas resistentes a los carbapenémicos es un problema creciente en la medicina, especialmente en los entornos hospitalarios. Estos organismos resultan ser resistentes a un grupo de antibióticos que se encuentran entre los más potentes disponibles en el mercado, siendo esto un elemento que dificulta la terapéutica. Los factores de riesgo para contraer una infección por estos microorganismos incluyen;

- *Uso previo de antibióticos:* El uso excesivo o inapropiado de antibióticos, como por ejemplo los carbapenémicos, puede favorecer el desarrollo de resistencia bacteriana.
- *Hospitalización prolongada:* Las infecciones nosocomiales son comunes, y la hospitalización prolongada aumenta el riesgo de exposición gérmenes resistentes.
- *Intervenciones invasivas:* Procedimientos como el uso de catéteres venosos centrales, sondas vesicales, la ventilación mecánica invasiva o cirugías mayores se relacionan con el desarrollo de infecciones nosocomiales.

- *Estado inmunocomprometido:* Pacientes con sistemas inmunológicos debilitados, como aquellos con cáncer, VIH, trasplante de órganos o enfermedades autoinmunes, son más vulnerables a infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- *Enfermedades crónicas subyacentes:* Condiciones como la diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, o enfermedades cardiovasculares pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones.
- *Falta de higiene y control de infecciones en el hospital:* La higiene deficiente, una inadecuada desinfección, de equipos médicos y de las superficies hospitalarias y el control deficiente de las infecciones pueden facilitar la transmisión de estas bacterias resistentes.
- *Estancia en unidades de cuidados intensivos:* Las unidades de cuidados intensivos suelen ser áreas de alto riesgo debido a la presencia de pacientes con condiciones de gravedad, que requieren procedimientos invasivos frecuentemente y la necesidad de requerir los pacientes antibióticos de amplio espectro.
- *Historia de infecciones previas por gérmenes resistentes:* Las infecciones previas por BGNRC pueden predisponer a la colonización y/o reinfección.
- *Transmisión cruzada en entornos de atención sanitaria:* La transmisión directa entre pacientes a través de las manos del personal de salud o superficies contaminadas aumenta el riesgo.

La producción de carbapenemasas por microorganismos Gram negativos, es un acontecimiento que viene en aumento, constituyendo una verdadera amenaza para los sistemas de salud pública, ya que el margen para tratar estos microorganismos se hace muy estrecho. Diversos factores de riesgo se asocian con la infección y colonización por BGNRC, estos incluyen, la colonización, estar en estrecho contacto con un paciente colonizado/infectado, estancia hospitalaria, la exposición previa a antibioticoterapia (principalmente β -lactámicos, cefalosporinas, carbapenémicos y fluoroquinolonas), uso de dispositivos invasivos, la estancia en UCI, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, infección previa por microorganismos resistentes a carbapenémicos, comorbilidades (cardiopatía previa, enfermedad renal crónica terminal con requerimiento de terapia de reemplazo renal, inmunosupresión). Un estudio desarrollado en los Estados Unidos, que evaluó la relación entre colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas vs. colonización por enterobacterias con resistencia a cefalosporinas y posterior infección sistémica con enterobacterias resistentes a carbapenémicos mostró que 20 pacientes de la serie desarrollaron infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos dentro de los 30 días posteriores a la colonización (22).

Se ha demostrado que las hospitalizaciones previas y prolongadas constituyen factores de riesgo para la colonización por BGNRC. En una investigación desarrollada en el Sudeste Asiático, en Tailandia, que incluyó pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, el objetivo fue determinar la prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Y los factores de riesgo para colonización. La prevalencia de colonización reportada fue del 11,6% y el *A. baumannii* (n=15) fue el microorganismo que más se aisló. El internamiento hospitalario seis meses antes de la infección fue el principal factor de riesgo reportado. La administración previa de antibióticos de amplio espectro fue otro de los factores de riesgo que se documentó, y este riesgo mostro un aumento significativo cuando el antimicrobiano empleado fue un carbapenémico (15,16). Otra investigación llevada a cabo también en Tailandia demostró que la administración de cefalosporinas de tercera generación y de carbapenémicos antes del aislamiento microbiológico constituyeron factores de riesgo para la colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (22).

En Colombia se han desarrollado investigaciones muy parecidas a las ya mencionadas, en las cuales se relacionan la exposición previa a antibióticos como cefalosporinas y carbapenémicos, como factores de riesgo para presentar una infección por BGNRC. En la ciudad de Medellín se llevó a cabo un estudio de casos y controles en dos instituciones de salud, se incluyeron pacientes con infecciones por enterobacterias con resistencia al Ertapenem, los cuales se compararon con cien pacientes con infecciones por enterobacterias que mostraron sensibilidad al ertapenem. El haber recibido previamente algún carbapenémico y la exposición a cefepime, fueron los factores con una fuerte asociación para presentar una infección por BGNRC en la población de estudio (31).

La necesidad de utilizar dispositivos invasivos (catéteres, tubos) también constituyen factores de riesgo. Un estudio desarrollado en Tailandia, mostró que el empleo de sonda para la nutrición enteral ($P = 0.008$), está relacionado con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (22). Estos riesgos se asemejan a cuando se emplean otros dispositivos médicos como, tubos endotraqueales y catéteres venosos centrales, estos han sido factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo y neumonía asociada a la ventilación mecánica (15).

También se han estudiado factores de riesgo relacionados con bacteriemias por *K. pneumoniae* con genes de resistencia a los carbapenémicos. Una investigación desarrollada en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano, en Neiva, reportó que comorbilidades como la HTA, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus, así como la previa exposición a glucopéptidos (vancomicina) y carbapenémicos son factores potenciales para producir infección en el paciente críticamente enfermo (16).

3. HIPÓTESIS

- H_0 . Los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos no se asocian con la mortalidad de pacientes con COVID-19 en estado crítico con sobreinfección por bacilos Gram negativos con resistencia a los carbapenémicos.
- H_a . Los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos se asocian con la mortalidad de pacientes con COVID-19 en estado crítico con sobreinfección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos asociados a la mortalidad, en la población de pacientes críticos con infección por COVID-19, con sobreinfección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a los pacientes con sobreinfección por bacilos GRAM negativos con resistencia a carbapenémicos con COVID-19 críticamente enfermos según variables epidemiológicas y clínicas seleccionadas, en el período de tiempo comprendido entre marzo de 2020 a marzo de 2022.
2. Identificar los bacilos Gram negativos más frecuentes aislados con resistencia a carbapenémicos.
3. Describir las tasas de mortalidad en los pacientes críticos con infección por COVID-19 sobreinfectados por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
4. Determinar las supervivencias global y asociada a la sobreinfección en los pacientes críticos con infección por COVID-19 sobreinfectados por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.
5. Identificar los factores asociados a la mortalidad en los pacientes con infección por COVID-19 sobreinfectados por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio es de tipo cuantitativo, la investigación busca determinar la fuerza de asociación o correlación entre variables, la generalización y objetivación de los resultados a través de una muestra para hacer inferencia a una población de la cual toda muestra procede.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal analítico. Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes, además se procedió a la búsqueda de los aislamientos positivos para bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos en el sistema automatizado *Bact Alert/Vitek 2* del laboratorio de microbiología del hospital previa aprobación del estudio por el Comité de Ética de la institución.

5.3 POBLACIÓN

Pacientes mayores de 18 años, con infección por COVID-19 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para SARS/CoV2, admitidos en la UCI en condición crítica, con sobreinfección por bacilos Gram negativos con resistencia a carbapenémicos, en el período comprendido entre marzo de 2020 y marzo de 2022. El estudio se desarrolló en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital El Tunal.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Admisión en UCI entre marzo de 2020 a marzo de 2022.
- Prueba molecular RT-PCR SARS-CoV-2 positiva (*Amplification Kit* Ref 09N77-090 según el protocolo de Berlín)(31)
- Pacientes con presencia de sobreinfección del torrente sanguíneo, respiratorias o ambas luego de 48 horas de ser admitidos en UCI.
- Aislamiento microbiológico en muestras de, sangre, del tracto respiratorio o ambas de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con sobreinfección documentada menor a 48 horas de ingreso y 48 horas después de su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Muerte antes de 48h de ingreso a UCI.
- Pacientes que no requirieron ventilación mecánica invasiva.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Selección de la muestra: se tomaron todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, posteriormente, se realizó el cálculo de tamaño muestral, para lo cual se tomó una muestra aleatoria de 150 individuos, suficiente para estimar, con una confianza del 99% y una precisión de +/- 10 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente fue de alrededor del 32%. En porcentaje de reposiciones necesarias se ha previsto sea del 10%. El cálculo de tamaño de muestra consideró la distribución de los microorganismos encontrados en los pacientes sobreinfectados del estudio de Jara 2016(32) que reporta que el porcentaje de resistencia a carbapenémicos fue 32%. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la **calculadora Epidat 3.1**. Se realizó aleatorización sobre el reporte de aislamientos de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos en pacientes con COVID-19 críticos.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables

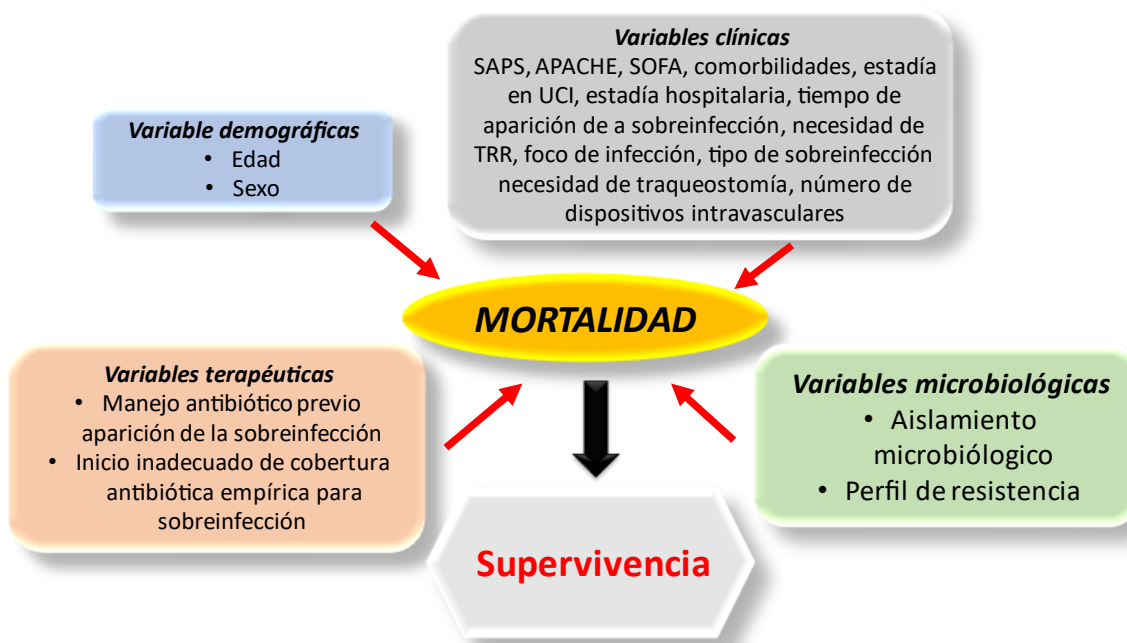


Figura 1. Diagrama de variables empleadas en el estudio, (ver en anexos definición operativa de las diferentes variables del estudio).

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

Se tomaron datos de fuentes secundarias provenientes de los registros clínicos de los pacientes. Se consultaron variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y terapéuticas. Los datos del aislamiento microbiológico y perfil de resistencia de los bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos se obtuvieron de la base de datos del sistema automatizado *Bact Alert/Vitek 2* del laboratorio de microbiología clínica del hospital, además, se tomaron datos de la base de datos del servicio de cuidado intensivo de pacientes con confirmación de infección por COVID-19.

5.6.2 Instrumento de recolección de la información

Con el fin de extraer la información de la historia clínica individual se creó un cuestionario a fin de facilitar el proceso, el cual recogió la información epidemiológica, clínica, terapéutica y microbiológica. Esta información fue registrada en una hoja de cálculo de Excel, con las variables previamente descritas y por parte de un solo operador para garantizar la calidad del dato.

5.6.3 Proceso de obtención de la información

Previa autorización del Comité de Ética de la Subred Integrada de Servicios de Salud Sur se procedió a la búsqueda de los registros clínicos de los pacientes con aislamientos positivos para bacilos Gram negativos con resistencia a carbapenémicos en los cuales se había confirmado la infección por COVID-19 a través RT-PCR para SARS-CoV2, en el sistema automatizado *Bact Alert/Vitek 2* del laboratorio de microbiología del Hospital El Tunal. Posteriormente se identificaron y se seleccionaron los aislamientos de pacientes que corresponden al período marzo de 2020 a marzo de 2022.

Una vez identificados los aislamientos se procedió a confrontar los datos de estos con los registros de la historia clínica electrónica individual del paciente y así confirmar los criterios de inclusión y exclusión en el estudio. Los datos de la historia clínica fueron posteriormente ingresados a una hoja de cálculo de Excel preestablecida, que incluía igualmente variables preestablecidas.

5.7 PRUEBA PILOTO

Obtenida la autorización del Comité de Ética de la institución se procedió a seleccionar una población muestral de cinco pacientes. En la misma se comprobó la viabilidad y factibilidad en la ejecución de la investigación con respecto a los recursos humanos, materiales y al tiempo de ejecución de la investigación.

5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Tabla 1. Control de errores y sesgos del estudio

Tipo	Descripción de la probabilidad de ocurrencia	Forma de control
Selección	Existía el riesgo de que pacientes con colonización o contaminación por bacilos Gram negativos con y sin resistencia a carbapenémicos sean incluidos dentro de la población de estudio.	Se tuvo en cuenta el criterio de experto (Infectólogo) para definir casos de infección, colonización y contaminación por bacilos Gram negativos con y sin resistencia a carbapenémicos. Además se aplicaron criterios de definición de caso, por parte del equipo médico.
Información	Se corría el riesgo de no identificar correctamente los microorganismos y de una inadecuada interpretación del tipo de resistencia de los bacilos Gram negativos. Además, existía la posibilidad de errores de digitación, omisión de datos al recolectar la información.	Para evitar este sesgo principalmente la identificación de los bacilos Gram negativos y puntos de corte, los datos se tomarán de la base automatizada <i>Bact Alert/Vitek</i> y para el fenotipo de resistencia se definió finalmente con expertos (Infectólogo y Microbiólogo), además de emplear los puntos de corte del CLSI. Se estandarizó el proceso de extracción de información del paciente en las historias clínicas por parte de un solo operador.
Medición	Existió el riesgo de un uso inadecuado de los score empleados en UCI, APACHE II, SAPS II y SOFA.	Los sesgos de medición relacionados con severidad SOFA, SAPS II y APACHE II. Se controlarán con el uso de escalas sistemáticas validadas por organizaciones científicas (Software). La puntuación de las escalas aplicadas fue realizada por parte del investigador, para evitar el uso inadecuado de los puntajes empleados.

Para cumplir este acápite se procedió a asegurar que el registro de los datos cumpliera al menos con cuatro criterios: **Validez**; cuando el porcentaje de cumplimiento del registro fuera al menos de un 90%, **Exactitud**; cuando midiera lo que se pretendía medir; para ello se compararon los datos con estándares aceptados o con otras medidas de los mismos datos. **Confianza**, referida siempre a la veracidad de los datos. La utilidad de los registros definió la **Calidad** de estos, por lo que hubo que verificarla, para asegurar que proporcionara una información válida para los investigadores, los pacientes y los usuarios. Para realizar la limpieza, preparación y transformación de los datos se utilizó el software **OpenRefine**.

5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información fue descrita con frecuencias relativas (porcentaje, tasas) y absolutas (media, mediana, desviación estándar) según correspondía atendiendo a las características de las variables. Para las variables cualitativas, la asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la sobreinfección bacteriana se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba de Chi-cuadrado para tendencia. Para las variables cuantitativas se empleó la distribución, y la asociación se constató a través de medias o medianas (prueba T-student o test de U de Mann-Whitney).

Se realizó el análisis de supervivencia (mortalidad, estancia en UCI). Se emplearon las curvas de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia que muestra la proporción de pacientes que aún estaban vivos en los períodos de tiempo establecidos para la medición (a los siete, catorce, veintiún días, al mes y a los dos meses). La prueba de Log-Rank de Mantel-Haenszel, fue utilizada para comparar la supervivencia entre los grupos, para aquellas variables categóricas. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para analizar la relación entre las variables explicativas y la supervivencia del paciente.

Para estimar la asociación entre la exposición de interés y los desenlaces se emplearon modelos lineales generalizados (glm) según la naturaleza de la variable de interés y la medida epidemiológica a calcular, así, por ejemplo, para estimar los factores asociados a la mortalidad se utilizó un glm familia: binomial link:logit, Se calcularon los OR, con su intervalo de confianza al 95%(IC95%). El modelo se analizó de manera simple/cruda y ajustada para confusores. Para llevar a cabo los análisis estadísticos bivariados y multivariados se acudió al **software SPSS 29.0**

Se estimaron los hazard ratio (HR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se realizaron análisis univariados y multivariados para evaluar la asociación entre cada variable explicativa. Un HR mayor que 1 indica un mayor riesgo de fallecimiento, mientras que un HR menor que 1 indica lo contrario.

5.10 DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Al culminar la investigación se publicará un artículo en una revista de impacto, además se espera presentar los resultados del estudio en los congresos nacionales de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo e Infectología. Para la presentación del estudio en los congresos nacionales citados se expondrán los resultados a forma de temas libres o carteles

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la Resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y tal como dicta el título II, capítulo 1, artículo 11 esta es una investigación **sin riesgo**, por tratarse de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico en el que los datos fueron recolectados a partir de las historias o registros clínicos de pacientes hospitalizados y de la base de datos de resultados de laboratorio. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Autonomía: Este proyecto es un estudio sin riesgo, ya que se tomó información de una base de datos o registros clínicos y en ningún momento hubo contacto con el paciente y no aparecieron los nombres de los pacientes ni las instituciones donde se recopiló la información.

Respeto por las personas: Se aseguró respeto por la información obtenida de las historias clínicas de cada paciente, no se divulgó el nombre ni las características clínicas o sociodemográficas de los mismos. La información fue manejada confidencialmente por los investigadores y se protegió la identidad de los pacientes mediante la anonimización de los datos al ser procesados en el software de SPSS 29.0 mediante la asignación de un código consecutivo.

Justicia: Se garantizó que la muestra se seleccionase sin ningún tipo de discriminación por género o por etnia, tratando a todos los participantes del estudio con igual consideración y respeto. Los resultados del estudio se conocerán a través de publicaciones en revista indexadas. Se realizará un informe con los resultados globales del proyecto.

Beneficencia: El propósito de la investigación es conocer condiciones sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en UCI. En esa medida, los resultados del proyecto contribuirán al mejoramiento de la atención de los pacientes.

Confidencialidad: La información fue codificada y anonimizada para salvaguardar la confidencialidad. No se realizó consentimiento informado porque se revisaron historias clínicas de donde se extrajo la información requerida, el diseño del estudio es de carácter retrospectivo.

7. RESULTADOS

El presente estudio analizó información obtenida de 150 pacientes críticos con diagnóstico de COVID 19 con sobreinfección por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, predominaron los pacientes de los grupos de edades entre 45 – 64 años y los de 65 o más años representando 46% y 40% respectivamente. La mediana de la edad de los pacientes fue de 62 años. El 74,7% de los pacientes fueron hombres. El 30,7% de los pacientes de la serie requirió terapia de reemplazo renal, el 55,3% de los pacientes necesitó traqueostomía. El 50% de los pacientes presentó al menos una comorbilidad, las más frecuentes fueron HTA, Diabetes Mellitus, Obesidad y EPOC con un 36,6%; 35,3%; 27,3% y un 16,6% respectivamente. Un total de 42 (28%) no presentaba comorbilidades.

La media de los días de estancia hospitalaria estuvo en 40 días (DE 23,0), en cuanto a la media de estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) esta fue de 32 días (DE 19,0), la media del diagnóstico de sobreinfección bacteriana para microorganismos con resistencia a carbapenémicos luego del ingreso a UCI fue de 11 días (DE 7,7). La media de días de ventilación mecánica invasiva fue de 27 días (DE 14,0)

La media de las escalas predictoras de mortalidad al ingreso a UCI fueron para SAPS II de 44, APACHE II de 17,5 y SOFA de 7,1. En cuanto al sitio de infección se encontró que el 49,3% de los pacientes se documentó el aislamiento en secreción orotraqueal (SOT), hablando en favor del infecciones del tracto respiratorio, neumonía, traqueítis y traqueobronquitis asociadas a la ventilación mecánica, el 39,3% de los aislamientos ocurrió en sangre lo que traducía presencia de bacteremia, el 11,4% de los pacientes con aislamiento en SOT y sangre. Fallecieron 100 (67%) pacientes, y egresaron vivos 50 (33%) pacientes.

El microorganismo aislado con más frecuencia fue *K. pneumoniae* en 96 (64%) pacientes; seguido de *K. aerógenes*, *P. aeruginosa* y *K. oxytoca* con 22 (14,6%); 21 (14%) y 5 (3,3%) respectivamente. En 12 (8%) de los pacientes se obtuvo aislamiento polimicrobiano (dos o más microorganismos) en los cultivos realizados. En el caso de *K. pneumoniae* el 51%, 34% y 15% de los aislamientos se obtuvieron en SOT, sangre y SOT/Sangre respectivamente.

Previo al aislamiento microbiológico, se iniciaron esquemas empíricos de antibioticoterapia, resultando que en 140 (93,3%) pacientes fue inadecuado. El meropenem como monoterapia fue prescrito en un 25%, seguido de cefepime en monoterapia con un 9.3%. Las combinaciones antibióticas que más se prescribieron fueron meropenem con vancomicina en un 23% y cefepime con vancomicina en un 10%. En cuanto a las terapias antibióticas dirigidas, meropenem más ertapenem, en un 32,6% del total de pacientes, seguido, con un 11,3% por meropenem con fosfomicina y la combinación meropenem con polimixina en el 9,3%. No recibieron manejo antibiótico dirigido cuatro (2,6%) pacientes. Mortalidad 66,6%.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas

Variables	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	112	74,7
Femenino	38	25,3
Edad		
15 – 44 años	21	14
45 – 64 años	69	46
Mayor o igual 65 años	60	40
Terapia de reemplazo renal		
Si	46	30,7
No	104	69,3
Traqueostomía		
Si	83	55,3
No	67	44,7
Comorbilidades		
HTA	55	36,6
Diabetes Mellitus	53	35,3
EPOC	25	16,6
Obesidad	41	27,3
ERC	8	5,3
Cardiopatías	7	4,6
Hipotiroidismo	4	2,6
Enfermedades autoinmunes	3	2
Sin comorbilidades	42	28
Scores de predicción clínica		
SOFA (media; DE)	7,1 (3,2)	
APACHE II (media; DE)	17,5 (7,0)	
SAPS II (media; DE)	44 (13,2)	
Otros		
Días de VMI	27 (14,0)	
Estadía en UCI	32 (19,0)	
Estadía hospitalaria	40 (23)	
Tiempo diagnóstico de sobreinfección luego ingreso UCI	11 (7,7)	
Sitio de la infección		
Sangre	59	39,3
SOT	74	49,3
SOT/Sangre	17	11,4
Condición al egreso		
Fallecido	100	67,0
Vivo	50	33,0

Tabla 3. Distribución de microorganismos resistentes a carbapenémicos aislados

Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje
<i>K. pneumoniae</i>	96	64%
<i>K. aerógenes</i>	22	14,6%
<i>P. aeruginosa</i>	21	14,0%
<i>K. oxytoca</i>	5	3,3%
<i>S. marcescens</i>	4	2,6%
<i>A. baumannii</i>	4	2,6%
<i>K. ozaenae</i>	2	1,3%
<i>P. mirabilis</i>	2	1,3%
<i>E. cloacae</i>	2	1,3%
<i>E. coli</i>	1	0,6%
<i>S. martophila</i>	1	0,6%
<i>K. ascorbata</i>	1	0,6%
<i>S. plymuthica</i>	1	0,6%

*** Aislamientos polimicrobianos 12 (8%)

Tabla 4. Distribución de esquemas antibióticos dirigidos

Esquema antibiótico dirigido	Frecuencia	Porcentaje (%)
Meropenem/Ertapenem	49	32,6
Meropenem/Polimixina	14	9,3
Meropenem/Fosfomicina	17	11,3
Meropenem/Tigeciclina	9	6,0
Meropenem/Amikacina	4	2,6
Meropenem/Ertapenem/Fosfomicina	5	3,3
Ceftazidima Avibactam	2	1,3
Meropenem/Ertapenem/Amikacina	5	3,3
Meropenem/Tigeciclina/Amikacina	2	1,3
Doripenem/Polimixina	2	1,3
Meropenem/Fosfomicina/Amikacina	3	2,0
Meropenem/Fosfomicina/Tigeciclina	3	2,0
No recibieron	4	2,6
Otros esquemas	31	20,6

7.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

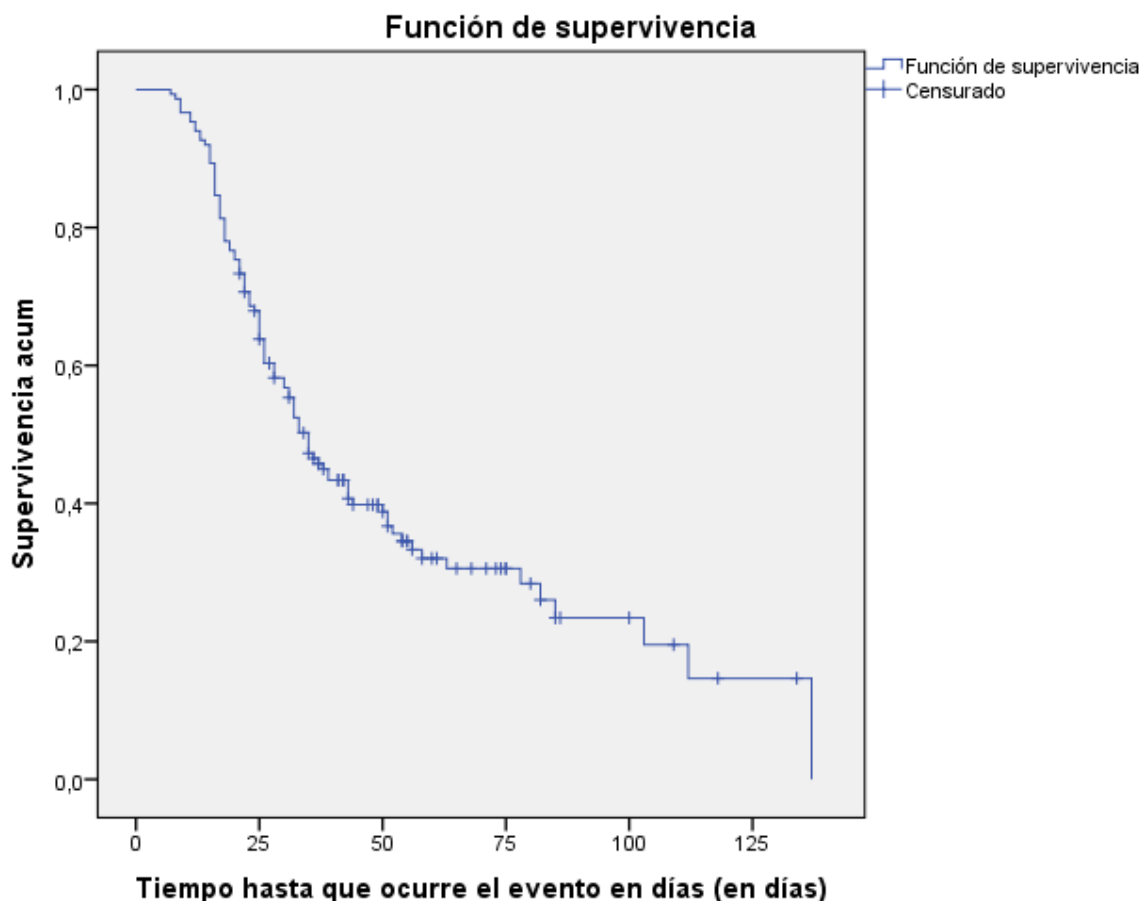


Figura 2. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia global

Se presentaron 100 defunciones representado el 66,6% de los casos. La probabilidad de supervivencia a los siete, catorce, 21 días fue de 99,3%; 92,0% y 73,3% respectivamente. Al mes y a los dos meses fue de 56,8% y 32% respectivamente.

Tabla 5. Probabilidades de supervivencia

Período de análisis en días	Probabilidad de supervivencia (%)
A los siete días de ingreso a UCI	99,3
A los 14 días de ingreso a UCI	92,0
A los 21 días de ingreso a UCI	73,3
Al mes de ingreso a UCI	56,8
A los dos meses de ingreso a UCI	32,0

7.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA ASOCIADA A LA SOBREENFECCIÓN.

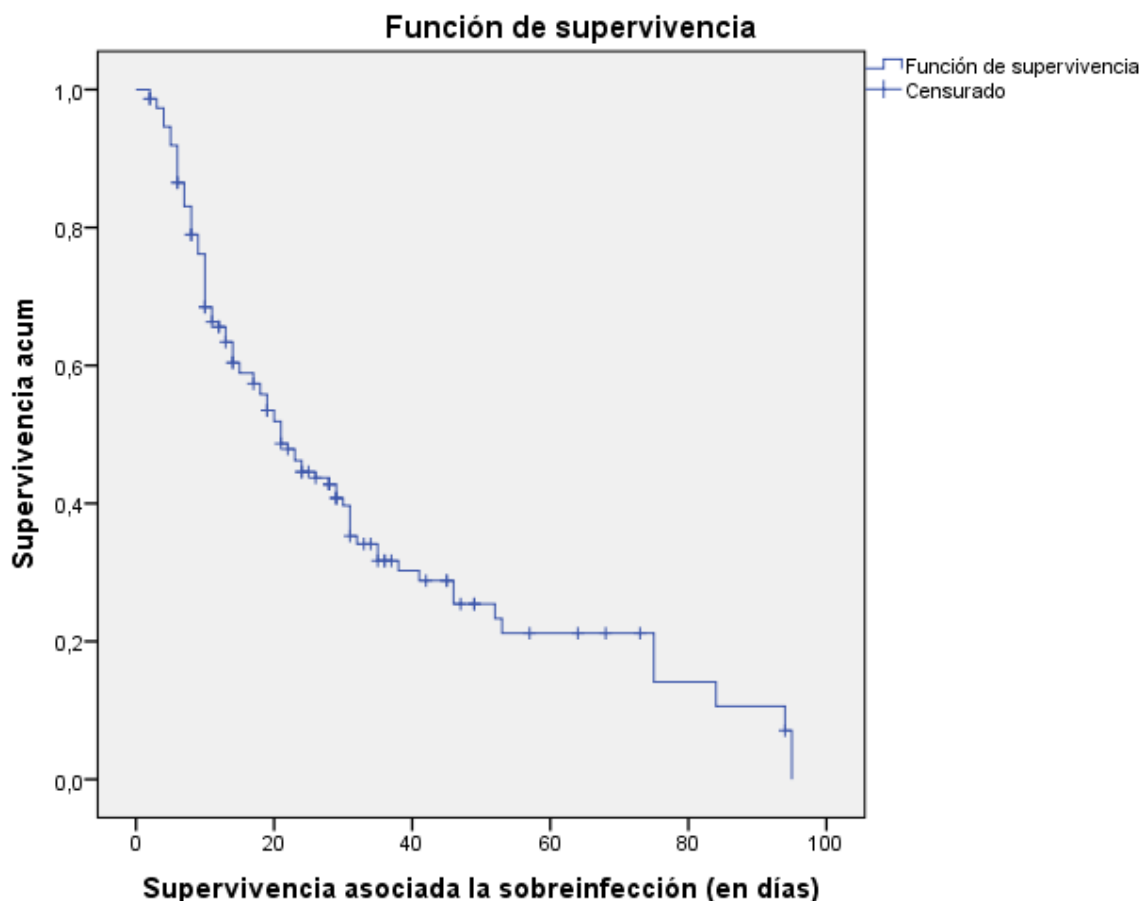


Figura 3. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia asociada a la sobreinfección

La probabilidad de supervivencia luego del inicio de la sobreinfección a los siete, 14 y 21 días fue de 83,1%; 60,4% y 48,7% respectivamente. Al mes y a los dos meses fue de 39,7% y 21,2% respectivamente.

Tabla 6. Probabilidades de supervivencia asociada a la sobreinfección

Período de análisis en días	Probabilidad de supervivencia (en %)
A los siete días de ingreso a UCI	83,1
A los 14 días de ingreso a UCI	60,4
A los 21 días de ingreso a UCI	48,7
Al mes de ingreso a UCI	39,7
A los dos meses de ingreso a UCI	21,2

7.3 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A EDAD

Al comparar la supervivencia global según edad no se encontró diferencia significativa usando la prueba de Long-Rank ($p=0,198$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,657	1	,198

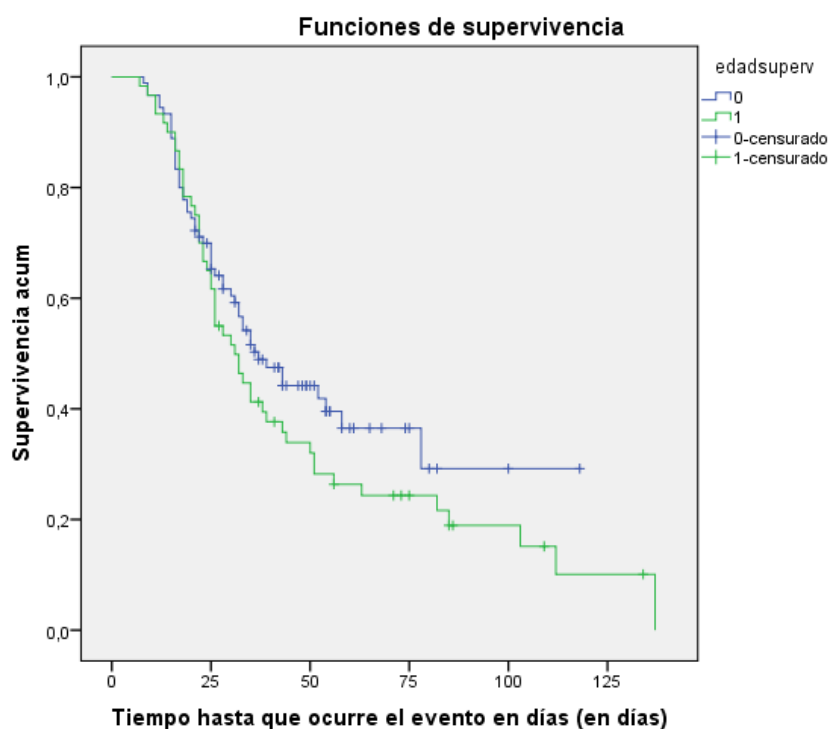


Figura 4. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia asociada a la edad, (0 corresponde a pacientes menores de 60 años, 1 corresponde a pacientes mayores o con 60 años).

7.4 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA

Al comparar la supervivencia global según etiología microbiológica, paciente con aislamientos de *K. pneumoniae* vs. otros microorganismos se encontró diferencia significativa usando la prueba de Long-Rank ($p=0,001$)

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,373	1	,001

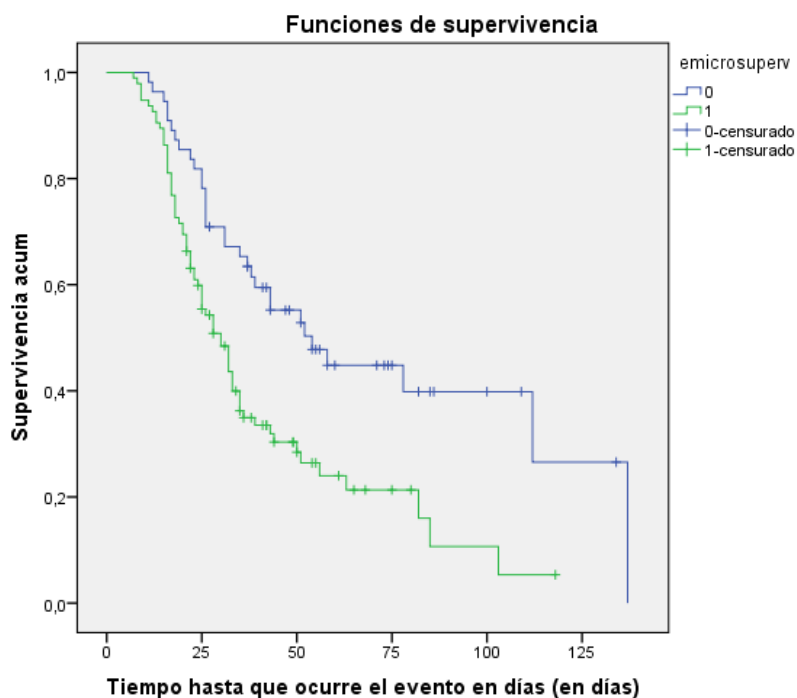


Figura 5. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según etiología microbiológica, (0 corresponde a aislamiento de microorganismos distintos a *K. pneumoniae*, 1 corresponde a aislamiento *K. pneumoniae*).

7.5 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Al comparar la supervivencia global según terapia de reemplazo renal (pacientes que requirieron vs. pacientes que no requirieron TRR) no se encontró diferencia significativa usando la prueba de Long-Rank ($p=0,235$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,411	1	,235

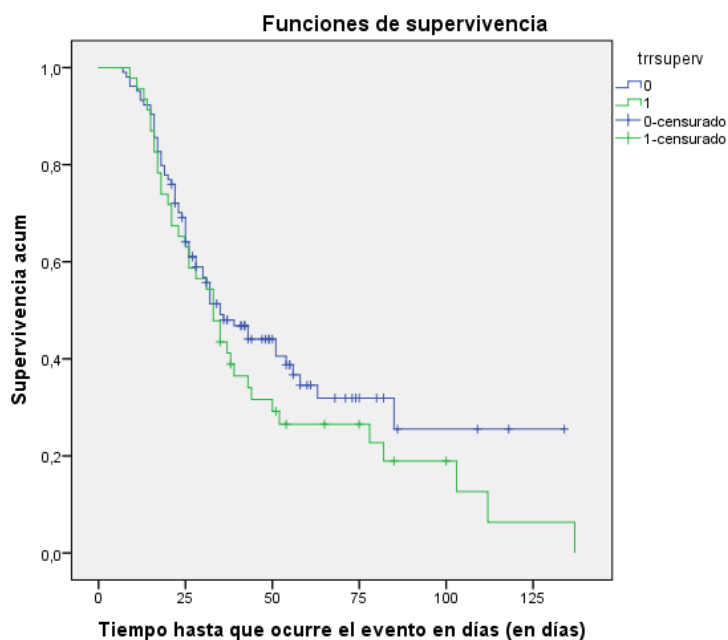


Figura 6. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según uso de terapia de reemplazo renal (TRR), (0 corresponde a no requerimiento de TRR, 1 corresponde a requerimiento de TRR).

7.6 SUPERVIVENCIA ASOCIADA A SITIO DE SOBREENFECCIÓN

Al comparar la supervivencia global según el sitio de sobreinfección no se encontró diferencia significativa usando la prueba de Long-Rank ($p=0,330$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,948	1	,330

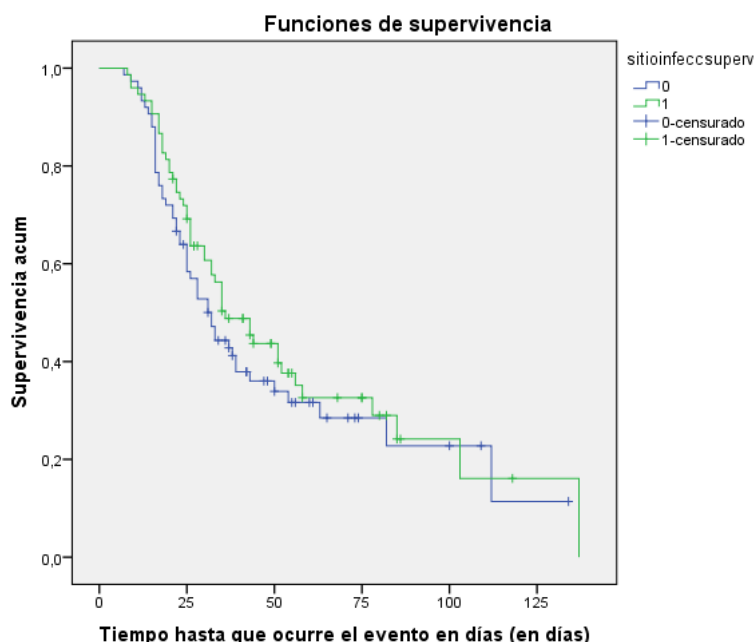


Figura 7. curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia según el sitio de sobreinfección, (0 corresponde a foco de sobreinfección diferente al torrente sanguíneo, 1 corresponde a foco de sobreinfección en el torrente sanguíneo).

Tabla 7. Análisis de regresión logística de la relación entre diversas variables seleccionadas y la mortalidad

	Variables de la ecuación						I.C. 95% para EXP (B)	
	B	E.T.	Wald	gl	Sig	Exp(B)	Inferior	Superior
TRR	1,204	0,498	5,855	1	0,016	3,334	1,257	8,844
Edad	1,105	0,472	5,470	1	0,019	3,019	1,196	7,623
Aislamiento microbiológico	1,187	0,445	7,109	1	0,008	3,277	1,369	7,840
Requerimiento de soporte vasopresor	1,913	0,466	16,8114	1	0,000	6,772	2,714	16,896
Constante	-1,402	0,445	9,928	1	0,002	,246		

Las variables que resultaron predictivas de mortalidad resultaron ser la TRR, la edad, el aislamiento microbiológico y el requerimiento de soporte vasopresor; en tal sentido se interpreta que fue 3,3 veces más probable fallecer en los enfermos con TRR que aquellos que no necesitaron TRR (OR= 3,3; IC 95%: 1,2-8,8). De igual forma, fue 3,0 veces más probable el deceso en los enfermos con edad igual o superior a 60 años que los que tenían menor edad (OR= 3,0; IC 95%: 1,1-7,6). Los enfermos con aislamiento de *K. pneumoniae* tuvieron 3,2 veces más probabilidad de fallecer que aquellos que no tenían aislamiento de *K. pneumoniae* (OR= 3,2; IC

95%: 1,3-7,8). Los enfermos con requerimiento de soporte vasopresor al inicio de la sobreinfección presentaron un riesgo de morir del 570%, en relación con aquellos que no necesitaron requerimiento vasopresor al iniciar la sobreinfección.

8. DISCUSIÓN

El estudio presentado evalúa los factores asociados a la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 y sobreinfección por bacilos Gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Constituye este uno de los estudios con mayor cantidad de pacientes incluidos, esto pese a no alcanzar el número de pacientes proyectados en el cálculo del tamaño muestral.

El CREVID, un estudio observacional multicéntrico realizado en Italia, con un diseño muy similar al del presente estudio, arrojó que la mediana de edad fue de 66 años, con predominio de los pacientes del sexo masculino 77,2% (32). El tipo de infección más común fue la bacteriemia (64,5%) y en cuanto al aislamiento microbiológico la *K. pneumoniae* (88,6%). El 56,9% de los pacientes recibieron una terapia empírica adecuada, este resultado se aleja por mucho de los hallazgos del presente trabajo. Este último aspecto es de suma importancia pues está demostrado que la detección temprana de la sobreinfección y el inicio rápido de un tratamiento adecuado son factores importantes en la reducción de la mortalidad.

Gómez-Simmonds et al., en un hospital de la ciudad de Nueva York encontraron que la mayoría de los pacientes del estudio eran de la tercera edad (edad media de 67 años, RIC 50-72). La fuente de infección más común fue el tracto respiratorio (11/13), el 54% de los pacientes desarrolló bacteriemia. La *K. pneumoniae* fue el microorganismo que más se aisló (11/13), con presencia de carbapenemasa tipo KPC-2 y KPC-3. El tratamiento inicial de las infecciones por *K. pneumoniae* productora de KPC consistió principalmente en ceftazidima/avibactam, administrado en combinación con otros antimicrobianos (polimixina B, eravaciclina, o levofloxacino). La limitación de este estudio radicó en que se trató de una serie de casos, donde solo incluyeron trece pacientes (33).

El grupo italiano de Montrucchio y colaboradores publicaron una serie de casos de siete pacientes con infección por COVID-19 con hisopado rectal e infección invasiva por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémico la mediana (rango intercuartilico; RIC) de SOFA, SAPS, y APACHE II al momento de ser admitidos en UCI fue 12 (11-13), 54 (51-60), 25 (24-26) respectivamente. La duración de la estadía hospitalaria y de la ventilación mecánica fue de 34 (24-40) y 34 (23-40) días respectivamente. El tiempo medio entre el ingreso a la UCI y la aparición de la sobreinfección por los bacilos mencionados fue de 12 (7-15) días. Con relación al momento exacto de aparición de la sobreinfección no existe una respuesta única debido a las variaciones en cada caso, estudios han sugerido que la aparición de estas infecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 generalmente ocurre a partir de los días siete a catorce de hospitalización, especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica invasiva o tratamientos invasivos. La importancia de esta variable radica en mantener una vigilancia clínica y paraclínica que permita establecer un diagnóstico temprano y por consiguiente una conducta terapéutica también precoz que permita impactar en la mortalidad (34).

Algunas de las comorbilidades presentes en los pacientes se ha documentado que agravan el pronóstico, teniendo en algunos casos impacto directo en la mortalidad, y hay estudios en los cuales enfermedades crónicas no transmisibles constituyen factores asociados a la mortalidad en pacientes con SARS-Cov-2 y sobreinfección por enterobacterias productoras de carbapenemasa. Russo et al., Sharifipour et al. y Pintado et al., y el grupo de la Universidad de Zagazig en Egipto, describen resultados muy similares a la de nuestra investigación, siendo las enfermedades cardiovasculares, la EPOC, la diabetes mellitus tipo2 y la obesidad las entidades más frecuentes entre los pacientes de los estudios citados (35-38).

Varios factores pudieron incidir en que la mortalidad, al compararla con otros estudios, fuese mayor en la presente serie; en varios de los estudios citados se contó con la posibilidad de establecer el tipo de carbapenemasa lo que facilitó una terapia antibiótica dirigida, más eficaz, contando, además, con nuevas moléculas de antimicrobianos. La presencia de resistencia a polimixina fue muy frecuente en los aislamientos de nuestros microorganismos

Un mosaico heterogéneo de factores probablemente contribuyó al desarrollo de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos en la presente investigación. Las manifestaciones subyacentes de la enfermedad, la desregulación de la arquitectura del sistema inmunológico, condicionada por la propia infección por SARS-Cov2, además del uso de corticoides en casi la totalidad de los pacientes. También el empleo **indiscriminado** de antibióticos de amplio espectro de forma empírica sin evidencia de coinfección bacteriana al momento de la admisión hospitalaria pudo haber generado una presión antibiótica para la aparición de bacterias multidrogo-resistentes.

Un estudio transversal desarrollado en Italia, en pacientes con COVID-19 hospitalizados en la UCI con infecciones por *A. baumannii* multirresistentes. muestra un predominio del sexo masculino y de la tercera edad, resultados muy similares a los encontrados en la presente investigación. En relación con variables clínicas los scores SAPS y SOFA tuvieron una media (DE) de 33,7 (15,5) y 5,3 (2,9) respectivamente, conectadas estas cifras con la estadía hospitalaria. Se observa como resultado del análisis multivariado con regresión de Cox, que el lactato mayor a 2 mmol/l al momento de iniciar la infección, la colonización por *A. baumannii* y la terapia con esteroides se asociaron con la mortalidad a los 30 días (35). En el presente estudio no fue posible evaluar el impacto de los esteroides en la sobreinfección, pues la inmensa mayoría de los pacientes recibió terapia con corticoides, sin embargo, se asume el uso generalizado de estos en los pacientes con infección por SARS-Cov2 - a partir de las recomendaciones del estudio Recovery - como una de las causas que dispararon las infecciones en pacientes críticos durante la pandemia. Igualmente se realizaron análisis de supervivencia a los 30 días, con una tasa de 18,8%, tal vez, la menor tasa de supervivencia enunciada por dicho estudio de referencia; que al compararlo con lo hallado en la presente investigación por sus autores, sugiere que puede estar en relación con el agente microbiológico, pues está bien documentada la alta mortalidad de las infecciones por *A. baumannii*, debido a varias razones; a) la alta capacidad de este microorganismo para resistir muchos de los antibióticos que se utilizan para combatirlo, b) su

capacidad para formar biofilms, lo que le permite adherirse a superficies y resistir la acción de los antibióticos y del sistema inmunológico del huésped, contribuyendo al desarrollo de infecciones crónicas y persistentes y c) su alta virulencia junto a factores de evasión inmunitaria.

Un estudio de cohorte observacional retrospectivo en pacientes con infecciones por *Acinetobacter* ssp. con resistencia a carbapenémicos, que recibieron cefiderocol en Italia, España, Francia y Alemania reportó una supervivencia a los 28 días para el grupo de pacientes con COVID 19 de 41,7% (39), si lo comparamos con la supervivencia global de nuestra investigación, la nuestra fue mayor, sin embargo, si evaluamos exclusivamente la supervivencia asociada a la sobreinfección los resultados son muy similares. Es importante señalar que el uso de cefiderocol como tratamiento dirigido pudo influir en estos resultados.

Un grupo de investigadores del Hospital Ramon Cajal (40), en un estudio de casos y controles, encontró en el grupo de pacientes con infecciones por COVID-19 y sobreinfección por microorganismos productores de carbapenemasa, que la edad de los pacientes fue similar a la de la presente investigación, al igual que las comorbilidades que padecían los mismos. Es muy sugerente el hecho de que la infección de vías urinarias fuese el sitio de localización más frecuente de las sobreinfecciones. Al igual que en la presente serie, *K. pneumoniae* fue el microorganismo que más se aisló, siendo la KPC la carbapenemasa que más se detectó. Con relación al tratamiento antibiótico empírico, a diferencia de nuestra investigación, acertaron en el 44,8% de los casos.

Un estudio realizado en Italia mostró que la prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémico aumentó durante el pico de la pandemia debido a la alta utilización de antibióticos y las condiciones de hacinamiento en los hospitales (34). En la India, en un hospital de Nueva Delhi también se documentó un aumento de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes con COVID-19, la sobrecarga de pacientes y el uso indiscriminado de antibióticos fueron factores clave en la propagación de las infecciones. Estudios de varias regiones han informado sobre un aumento de la resistencia a los carbapenémicos dominada principalmente por cepas de *K. pneumoniae*, que se produjeron principalmente en unidades de cuidados intensivos que trataban a pacientes con COVID-19 grave (41). En el Hospital Militar Central de Ruzomberok, en Eslovaquia, la incidencia relativa de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemasa aumentó significativamente durante el período del COVID-19 en 4,8 veces. Casi la mitad de los pacientes con aislamiento positivo para este microorganismo en el Hospital Militar Central de Ruzomberok, tuvieron una infección por COVID-19 al mismo tiempo (42).

En relación con los esquemas antibióticos dirigidos, la tendencia actual va encaminada al uso de nuevas moléculas como, ceftazidima/avibactam, ceftalozano/tazobactam, meropenem/vaborbactam, cefiderocol y imipenem/cilastatina/relebactam (43). Pintado et al. en un estudio desarrollado en Madrid, en el Hospital Universitario Ramón Cajal refieren que trataron la mayoría de los episodios de infecciones con ceftazidima avibactam en monoterapia o combinada con amikacina y utilizaron ocasionalmente en infecciones por *S. marcescens*

productoras de VIM susceptibles ciprofloxacino y/o aztreonam (37,40). En el estudio CREVID, la ceftazidima/avibactam en monoterapia o en combinación con otros antibióticos activos contra los microorganismos fue el antimicrobiano más utilizado. Esquemas con polimixina fueron empleados en un menor número de pacientes (32). Carvalho et al. en Paraná, Brasil observaron un aumento del consumo de polimixinas en pacientes con infección COVID-19 y sobreinfección por *A. baumannii* productor de carbapenemasas, consideraron que este hallazgo podía estar relacionado con el aumento de la prescripción empírica de este antimicrobiano, presumiblemente por el aumento de las infecciones por este microorganismo, lo que aumenta la expectativa de que los pacientes presenten infección por *A. baumannii* productor de carbapenemasas (44). En consecuencia, puede haber una mayor presión de selección para la resistencia microbiana, además de que la falta de este recurso en el mercado obliga a utilizar terapias subóptimas para el tratamiento de estas infecciones.

El tratamiento de los pacientes infectados con enterobacterias resistentes a carbapenémicos representa un gran desafío. Dependiendo del tipo de carbapenemasa producido, estas cepas son resistentes a varios fármacos betalactámicos, y su susceptibilidad a fármacos no betalactámicos no es predecible debido a la adquisición de diferentes mecanismos de resistencia adicionales (42). Por lo tanto, las opciones terapéuticas son limitadas y la respuesta al tratamiento incierta. Los aislamientos clínicos extremadamente resistentes, especialmente co-resistentes a carbapenémicos, aminoglucósidos, polimixinas y tigeciclina se han reportado cada vez más en todo el mundo y representan una posibilidad real de diseminación de bacilos Gram negativos resistentes a pan-fármacos (44). El estudio ARES que incluyó pacientes de Alemania, España, Italia y Francia, evaluó el tratamiento de cefiderocol en pacientes con infecciones por *Acinetobacter ssp.*, reportaron que el éxito clínico fue mayor en pacientes sin shock séptico, sin COVID-19, y con puntuaciones SOFA más bajas (39). En nuestra serie los pacientes requirieron esquemas antibióticos dirigidos, con polimixina, tigeciclina, fosfomicina, amikacina, ciprofloxacino por lo general biconjugados o triconjugados. Durante el segundo pico de la pandemia comenzó a circular una nueva cepa de *K. pneumoniae* que únicamente era sensible a fosfomicina, sin embargo, con muy pobre respuesta clínica a este fármaco. El esquema antibiótico con doble carbapenémico fue la terapia que más se empleó al momento de tratar a nuestros pacientes, sin embargo, no es claro el impacto de esta estrategia de tratamiento en nuestro escenario, lo que muy probablemente requiera un análisis en un estudio a desarrollar próximamente. La inusual combinación de ertapenem con otro carbapenémico en la terapia de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasa se basa en la evidencia de que ertapenem podría unirse a la carbapenemasa con una afinidad muy alta que previene la hidrólisis de la otra molécula de carbapenémico y preserva su actividad bactericida. A partir de las distribuciones de MIC de meropenem, suponemos que esta opción terapéutica podría funcionar mejor para las carbapenemasas tipo KPC. Señalar que en los estudios consultados no encontramos los esquemas con doble carbapenémicos como opción terapéutica (32,37,40,44,45), esta situación pudiese explicarse porque esta estrategia es considerada como una opción en situaciones donde no hay antibióticos efectivos disponibles para tratar estas infecciones resistentes, además casi todas las publicaciones consultadas eran de países de Europa Occidental y América del Norte,

donde existen muy pocos países de ingresos bajos o medios, que serían los países con menos accesos a nuevos antibióticos. En el centro donde fue desarrollada la investigación no había disponibilidad de moléculas activas contra Gram negativos productores de carbapenemasas durante la pandemia. Además de la aparición de resistencia a los antimicrobianos que veníamos empleando en esquemas biconjugados o triconjugados para casos de multirresistencia, esta situación pudo estar relacionada con la mortalidad.

En un estudio de casos y controles refieren una mortalidad en UCI del 76,2%. En este estudio los análisis de regresión de Cox univariado y multivariado, revelaron que la obesidad, la puntuación SOFA, el número total de comorbilidades, el recuento absoluto de leucocitos y la PCR, fueron factores de riesgo independientes, para aumentar la mortalidad de los pacientes. La probabilidad de supervivencia al mes fue inferior al 30% (46). El estudio realizado en el Hospital Ramón Cajal reportó un mortalidad del 43,3% en el grupo pacientes con COVID-19 e infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (40). Ergen, Kocoglu et al., reportaron un brote de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en una unidad de cuidados intensivos de COVID-19 en Turquía (47), en este estudio la presencia de un catéter de hemodiálisis femoral se asoció fuertemente a infecciones invasivas por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, además encontraron una asociación significativa entre la vejez y la infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos con resultados adversos (mortalidad). Obsérvese la disparidad de resultados con relación a la mortalidad (48), encontrando estudios que reportan una mortalidad inferior a la de nuestra serie y otros con una mayor mortalidad. Se puede decir que, la variabilidad de las tasas de mortalidad se debe a una interacción compleja entre factores relacionados con la gravedad de las infecciones, las condiciones de salud previa, la resistencia antimicrobiana, la calidad de los servicios de salud y la respuesta inmunológica de los pacientes. La explicación a esta situación tiene múltiples aristas; pueden considerarse entre estas: las condiciones subyacentes y las comorbilidades (estas por sí mismas son capaces de ensombrecer el pronóstico), la severidad de la infección por COVID-19, que puede influir significativamente en las tasas de mortalidad, y esta severidad a la vez puede estar influida por el serotipo del virus, el acceso y la calidad del cuidado médico, la robustez de los sistemas de salud, el impacto en la mortalidad durante la pandemia (acceso a tecnologías diagnósticas y a nuevos antibióticos para poder tratar las infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas).

La mortalidad por *A. baumannii* resistente a carbapenémico, portadores del gen de resistencia OXA23 en un hospital de tercer nivel en Teherán fue del 50%. Estancia media en UCI de 13,5 días. El 61,2% de los aislamientos fue recuperado en SOT y los 38,8% restantes en sangre (48). Ficzik et al., en un estudio desarrollado en el Hospital Militar Central de Ruzomberok registraron una tasa de mortalidad de casi el 71% entre los pacientes con COVID-19 que requirieron soporte ventilatorio invasivo y desarrollaron neumonía asociada a la ventilación causada por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémico (42). Varios estudios reportan (49,50, 51) la neumonía asociada a la ventilación como el foco de infección más frecuente en pacientes con infección secundaria por COVID-19, este dato no es menos importante pues durante la pandemia identificar neumonía asociada a la ventilación resultaba complicado, pues no pocas veces la sintomatología

de la infección primaria se superponía con la sobreinfección, hacer el diagnóstico radiológico se dificultaba por la similitud en los cambios pulmonares, como infiltrados bilaterales en vidrio esmerilado, opacidades en parches y consolidaciones, que también pueden observarse en la neumonía asociada a la ventilación. Los pacientes podían presentar una combinación de estos hallazgos. Si desde el punto de vista clínico y radiológico existía dificultad, al aplicar los criterios ventilatorios también resultaba complicado llegar al diagnóstico, dado la complejidad en la interpretación de los datos ventilatorios en el contexto de un daño pulmonar causado por el COVID-19. Un enfoque multidisciplinario que combine los parámetros ventilatorios con estudios microbiológicos y clínicas avanzadas es esencial para hacer un diagnóstico temprano y más preciso.

EL estudio CREVID reportó una mortalidad hospitalaria por todas las causas del del 41,5% y una mortalidad a los 30 días del 33,3% (32). En el análisis de regresión de Cox, la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a la ventilación en comparación con la infección del trato urinario, infección del torrente sanguíneo en comparación con la infección del tracto urinario, la linfopenia al ingreso y la edad fueron predictores de mortalidad a los 30 días. El 56,9% de los pacientes que recibió terapia antibiótica empírica apropiada.

Entre las fortalezas del estudio debemos hablar del tamaño de la muestra, contar con 150 pacientes permite realizar análisis estadísticos robustos y la posibilidad de identificar patrones significativos. Hasta el momento es uno de los estudios en Colombia y el mundo que más pacientes incluyó con resistencia a carbapenémicos en el contexto de la pandemia por COVID-19. Además, esta casuística tan amplia aumenta la validez de los resultados y mejora la generalización de las conclusiones. La investigación aborda un tema que sigue siendo muy actual y a la vez crítico, dado el impacto de la pandemia de COVID-19 y el aumento de infecciones por bacterias con resistencia a los carbapenémicos. Esto hace que los hallazgos sean de alta relevancia para la atención clínica en unidades de cuidados intensivos. El estudio permite un análisis integral de los factores que contribuyen a la mortalidad. Este enfoque holístico puede ayudar a identificar mecanismos complejos subyacentes. El estudio nos ayuda a comprender como estas infecciones complican el curso clínico de los pacientes con COVID-19. Los resultados de la investigación podrían influir directamente en las prácticas clínicas en unidades de cuidados intensivos, ayudando a los médicos a identificar factores que pueden impactar en la mortalidad, además de ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento de infecciones nosocomiales complicadas. La identificación de factores específicos asociados con la mortalidad, podría ser útil para predecir que pacientes tienen mayor riesgo de desenlaces adversos, permitiendo intervenciones tempranas y dirigidas. Los hallazgos sobre la interacción entre COVID-19 y la resistencia bacteriana a los carbapenémicos, podrían tener implicaciones para la formulación de políticas de control institucionales y distritales de las infecciones nosocomiales y el uso adecuado de antibióticos, un tema trascendental en la era postpandemia. Los elementos mencionados hacen que el estudio sea un aporte valioso tanto para la investigación, como para la práctica clínica, en el contexto de enfermedades infecciosas y COVID-19.

La presente investigación tiene algunas limitaciones, como es el hecho de que el estudio se circunscribió a una sola institución, con su propio patrón y/o concepción en el orden epidemiológico sobre resistencia a los antimicrobianos lo que pudiese restringir la generalización de los hallazgos. No fue posible tipificar las carbapenemasas y a la vez el tipo de carbapenemasas, lo que tiene un valor pronóstico, además de permitir guiar la terapia antibiótica. Finalmente, no fue posible evaluar el impacto de algunas terapias incluidos los fármacos inmunomoduladores (esteroides) y de los vasopresores en el análisis final. El diseño retrospectivo reduce el control sobre múltiples factores de confusión y la recopilación de datos.

9. CONCLUSIONES

La *K. pneumoniae* constituyó el microorganismo responsable de la mayoría de las infecciones. La terapia con meropenem y ertapenem fue el esquema antibiótico más utilizado. El modelo de regresión de Cox arrojó que el requerir TRR, la edad igual o mayor de 60 años, tener una infección por *K. pneumoniae* y requerir soporte vasopresor al inicio de la sobreinfección fueron las variables predictoras de mortalidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Escudero-Sanchez, R., Gioia, F., Herrera, S., Vizcarra, P., Fortún, J., Cobo, J., Martín-Dávila, P., Morosini, M. I., Cantón, R., & Moreno, S. (2022). Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infectious diseases* (London, England), 54(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>
2. Farfour, E., Lecuru, M., Dortet, L., Le Guen, M., Cerf, C., Karnycheff, F., Bonnin, R. A., Vasse, M., Lesprit, P., & SARS-CoV-2 Hospital Foch study group (2020). Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19. *American journal of infection control*, 48(12), 1533–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.015>
3. Nori, P., Szymczak, W., Puius, Y., Sharma, A., Cowman, K., Gialanella, P., Fleischner, Z., Corpuz, M., Torres-Isasiga, J., Bartash, R., Felsen, U., Chen, V., & Guo, Y. (2020). Emerging Co-Pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacterales Infections in New York City COVID-19 Patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(6), 106179. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106179>
4. Gomez-Simmonds, A., Annavajhala, M. K., McConville, T. H., Dietz, D. E., Shoucri, S. M., Laracy, J. C., Rozenberg, F. D., Nelson, B., Greendyke, W. G., Furuya, E. Y., Whittier, S., & Uhlemann, A. C. (2021). Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(2), 380–384. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa466>
5. Chaddha, U., Kaul, V., & Agrawal, A. (2020). What is the True Mortality in the Critically Ill Patients with COVID-19?. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 24(6), 383–384. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23435>
6. Langford, B. J., So, M., Simeonova, M., Leung, V., Lo, J., Kan, T., Raybardhan, S., Sapin, M. E., Mponponsuo, K., Farrell, A., Leung, E., Soucy, J. R., Cassini, A., MacFadden, D., Daneman, N., & Bertagnolio, S. (2023). Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Microbe*, 4(3), e179–e191. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00355-X)
7. Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., Marco, F., ... COVID-19 Researchers Group (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
8. Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A.

- (2020). Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 40(4), 158–165. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
9. Pascale R, Bussini L, Gaibani P, Bovo F, Fornaro G, Lombardo D, et al. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* abril de 2022;43(4):461-6
 10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ECDC; 2019. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>
 11. Woodworth, K. R., Walters, M. S., Weiner, L. M., Edwards, J., Brown, A. C., Huang, J. Y., Malik, S., Slayton, R. B., Paul, P., Capers, C., Kainer, M. A., Wilde, N., Shugart, A., Mahon, G., Kallen, A. J., Patel, J., McDonald, L. C., Srinivasan, A., Craig, M., & Cardo, D. M. (2018). Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms - United States, 2006-2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(13), 396–401. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6713e1>
 12. Bratu, S., Landman, D., Alam, M., Tolentino, E., & Quale, J. (2005). Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(2), 776–778. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.776-778.2005>
 13. Zhang, Y., Guo, L. Y., Song, W. Q., Wang, Y., Dong, F., & Liu, G. (2018). Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC infectious diseases*, 18(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3160-3>
 14. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
 15. Katchanov, J., Asar, L., Klupp, E. M., Both, A., Rothe, C., König, C., Rohde, H., Kluge, S., & Maurer, F. P. (2018). Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *PLoS one*, 13(4), e0195757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>
 16. Benavides Plazas, J. Factores Asociados a infección en el torrente sanguíneo por *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos / Jhonattan Benavides plazas, Carlos Enrique Conde martin. <https://biblioteca.usco.edu.co/cqi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=32688>
 17. Villegas, M. V., Pallares, C. J., Escandón-Vargas, K., Hernández-Gómez, C., Correa, A., Álvarez, C., Rosso, F., Matta, L., Luna, C., Zurita, J., Mejía-Villatoro, C., Rodríguez-Noriega, E., Seas, C., Cortesía, M., Guzmán-Suárez, A., & Guzmán-Blanco, M. (2016). Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by

- Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. *PLoS one*, 11(4), e0154092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154092>
18. Cantón R, Bou G. Resistencia antimicrobiana en bacilos gramnegativos: una amenaza actual y global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Supl 2):2-10. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-X0213005X1761806X>
 19. López-Dosil, M., Bischofberger, C., Sáez, D., & García-Picazo, C. (2017). Epidemiología de la diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital comarcal y un hospital de media estancia en Madrid [Epidemiology of the carbapenemase-producing Enterobacteriaceae spread in a community acute hospital and a non-acute rehabilitation hospital in Madrid]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 30(6), 458–463
 20. Hu, F. P., Guo, Y., Zhu, D. M., Wang, F., Jiang, X. F., Xu, Y. C., Zhang, X. J., Zhang, C. X., Ji, P., Xie, Y., Kang, M., Wang, C. Q., Wang, A. M., Xu, Y. H., Shen, J. L., Sun, Z. Y., Chen, Z. J., Ni, Y. X., Sun, J. Y., Chu, Y. Z., ... Huang, W. (2016). Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22 Suppl 1, S9–S14. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.001>
 21. Muñoz-Price, L. S., Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., Daikos, G. L., Cormican, M., Cornaglia, G., Garau, J., Gniadkowski, M., Hayden, M. K., Kumarasamy, K., Livermore, D. M., Maya, J. J., Nordmann, P., Patel, J. B., Paterson, D. L., Pitout, J., Villegas, M. V., Wang, H., Woodford, N., ... Quinn, J. P. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
 22. McConville, T. H., Sullivan, S. B., Gomez-Simmonds, A., Whittier, S., & Uhlemann, A. C. (2017). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS one*, 12(10), e0186195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186195>
 23. Ovalle, M. V., Saavedra, S. Y., González, M. N., Hidalgo, A. M., Duarte, C., & Beltrán, M. (2017). Results of the national surveillance of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and Gram negative bacilli in health care-associated infections in Colombia, 2012-2014. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 37(4), 473–485. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3432>
 24. Malagón-Rojas Jeadran, Ibáñez Edgar, Parra B Eliana L., Toloza-Perez Yesith Guillermo, Álvarez Sebastián, Mercado Marcela. Analysis of COVID-19 Mortality and Survival in Colombia: A prospective Cohort Study; 25(3): 176-181. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012393922021000300176&lng=en. Epub May 15,2021. <https://doi.org/10.22354/in.v25i3.943>
 25. Coronavirus: número de muertes por país en 2023 [Internet]. Statista. [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/>

26. COVID-19 Excess Mortality Collaborators (2022). Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* (London, England), 399(10334), 1513–1536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
27. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass) report: 2022 World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
28. Peña Mejía, Y Infecciones asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021. [Internet]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2022 [citado: 2025, febrero] xviii, 49 páginas.
29. Kinross, P., Gagliotti, C., Merk, H., Plachouras, D., Monnet, D. L., Högberg, L. D., EARS-Net Study Group, & EARS-Net Study Group participants (2022). Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 27(46), 2200845. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>
30. Ayoub Moubareck, C., & Hammoudi Halat, D. (2022). The Collateral Effects of COVID-19 Pandemic on the Status of Carbapenemase-Producing Pathogens. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 823626. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.823626>
31. Maldonado, N., Castro, B., Berrio, I., Manjarrés, M., Robledo, C., & Robledo, J. (2017). Ertapenem resistance in 2 tertiary-care hospitals: Microbiology, epidemiology, and risk factors. *Resistencia a ertapenem en 2 instituciones hospitalarias de alto nivel de complejidad: microbiología, epidemiología y factores de riesgo. Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 35(8), 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.009>
32. Falcone, M., Suardi, L. R., Tiseo, G., Galfo, V., Occhineri, S., Verdenelli, S., Ceccarelli, G., Poli, M., Merli, M., Bavaro, D., Carretta, A., Nunnari, G., Venanzi Rullo, E., Trecarichi, E. M., Papalini, C., Franco, A., Del Vecchio, R. F., Bianco, V., Punzi, R., Francisci, D., ... Menichetti, F. (2022). Superinfections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre observational study from Italy (CREVID Study). *JAC-antimicrobial resistance*, 4(3), dlac064. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac064>
33. Gomez-Simmonds, A., Annavajhala, M. K., McConville, T. H., Dietz, D. E., Shoucri, S. M., Laracy, J. C., Rozenberg, F. D., Nelson, B., Greendyke, W. G., Furuya, E. Y., Whittier, S., & Uhlemann, A. C. (2021). Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(2), 380–384. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa466>
34. Montrucchio, G., Corcione, S., Sales, G., Curtioni, A., De Rosa, F. G., & Brazzi, L. (2020). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *Journal of global antimicrobial resistance*, 23, 398–400. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>
35. Russo, A., Gavaruzzi, F., Ceccarelli, G. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* 50, 83–92 (2022). <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>

36. Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 20, 646 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
37. Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Escudero-Sanchez, R., Gioia, F., Herrera, S., Vizcarra, P., Fortún, J., Cobo, J., Martín-Dávila, P., Morosini, M. I., Cantón, R., & Moreno, S. (2022). Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infectious diseases* (London, England), 54(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>
38. Ahmed, T., A. Afifi, S., M. Hassaneen, A., Radwan, M., Ateya, et al. R. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in COVID-19 patients admitted to intensive care units of Zagazig University Hospitals. *Microbes and Infectious Diseases*, 2024; 5(4): 1240-1252. doi: 10.21608/mid.2024.277993.1853
39. Giannella, M., Verardi, S., Karas, A., Abdel Hadi, H., Dupont, H., Soriano, A., Santerre Henriksen, A., Cooper, A., Falcone, M. & ARES Study Group (2023). Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* spp Infection in Critically Ill Patients With Limited Treatment Options: A Descriptive Study of Cefiderocol Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Open forum infectious diseases*, 10(7), ofad329. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad329>
40. Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Escudero-Sanchez, R., Gioia, F., Herrera, S., Vizcarra, P., Moreno, S. (2021). Carbapenemase-producing Enterobacterales infections in COVID-19 patients. *Infectious Diseases*, 54(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1963471>
41. Vijay, S., Bansal, N., Rao, B. K., Veeraraghavan, B., Rodrigues, C., Wattal, C., Walia, K. (2021). Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infection and Drug Resistance*, 14, 1893–1903. <https://doi.org/10.2147/IDR.S299774>
42. Fíck, J., Andrezál, M., Drahovská, H., Böhmer, M., Szemes, T., Liptáková, A., & Slobodníková, L. (2023). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in COVID-19 Era-Challenges and Solutions. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(8), 1285. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081285>
43. Bianco, G., Boattini, M., Comini, S., Casale, R., Iannaccone, M., Cavallo, R., & Costa, C. (2022). Occurrence of multi-carbapenemases producers among carbapenemase-producing Enterobacterales and in vitro activity of combinations including cefiderocol, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and aztreonam in the COVID-19 era. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 41(4), 573–580. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04408-5>
44. de Carvalho Hessel Dias, V. M., Tuon, F., de Jesus Capelo, P., Telles, J. P., Fortaleza, C. M. C. B., & Pellegrino Baena, C. (2022). Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *The Journal of hospital infection*, 120, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.11.011>

45. Thomas, G. R., Corso, A., Pasterán, F., Shal, J., Sosa, A., Pilonetto, M., de Souza Peral, R. T., Hormazábal, J. C., Araya, P., Saavedra, S. Y., Ovalle, M. V., Jiménez Pearson, M. A., Chacón, G. C., Carbon, E., Mazariegos Herrera, C. J., Velásquez, S. D. C. G., Satan-Salazar, C., Villavicencio, F., Touchet, N. M., Busignani, S., ... Melano, R. G. (2022). Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerging infectious diseases*, 28(11), 1–8. <https://doi.org/10.3201/eid2811.220415>
46. Aretha, D., Rizopoulou, S., Leonidou, L., Kefala, S., Karamouzou, V., Lagadinou, M., Spiliopoulou, A., Marangos, M., Fligou, F., Kolonitsiou, F., Paliogianni, F., & Assimakopoulos, S. F. (2024). Incidence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Critically Ill Patients with COVID-19 as Compared to Non-COVID-19 Patients: A Prospective Case-Control Study. *Critical care research and practice*, 2024, 7102082. <https://doi.org/10.1155/2024/7102082>
47. Ergen, P., Koçoğlu, M. E., Nural, M., Kuşkucu, M. A., Aydın, Ö., İnal, F. Y., Öztürk, H., Üçişik, A. C., Çaşkurlu, H., Güneysu, B., Yildirim, B., Midilli, K., Çağ, Y., Arslan, F., & Vahaboglu, H. (2022). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a COVID-19 intensive care unit; a case-control study. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 34(8), 517–523. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2064698>
48. Abdollahi, A., Aliramezani, A., Salehi, M., Norouzi Shadehi, M., Ghourchian, S., & Douraghi, M. (2021). Co-infection of ST2_{IP} carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with SARS-CoV-2 in the patients admitted to a Tehran tertiary referral hospital. *BMC infectious diseases*, 21(1), 927. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06642-2>
49. Costa, R. L. D., Lamas, C. D. C., Simvoulidis, L. F. N., Espanha, C. A., Moreira, L. P. M., Bonancim, R. A. B., Weber, J. V. L. A., Ramos, M. R. F., Silva, E. C. F., & Oliveira, L. P. (2022). Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 64, e6. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264006>
50. Zhang, H., Zhang, Y., Wu, J., Li, Y., Zhou, X., Li, X., Chen, H., Guo, M., Chen, S., Sun, F., Mao, R., Qiu, C., Zhu, Z., Ai, J., & Zhang, W. (2020). Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1958–1964. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>
51. Grasselli, G., Cattaneo, E., & Florio, G. (2021). Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Critical care (London, England)*, 25(1), 317. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03672-9>

11. ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 8. Tabla de operacionalización de variables

Nombre de la variable	Clasificación por relación con el estudio	Definición	Clasificación según naturaleza	Unidad de medición en el estudio	Objetivo específico con el que se relaciona
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el corte o período del estudio.	Cuantitativa	Años cumplidos	1, 4 y 5
Sexo	Independiente	Característica biológica al momento de nacer	Cualitativa nominal	Masculino o femenino	1
Condición al egreso	Dependiente	Se refiere a la condición al momento de egreso hospitalario	Cualitativa nominal	Vivo Fallecido	1, 3, 4 y 5
Estadía en UCI	Independiente	Tiempo transcurrido desde el ingreso a UCI hasta el momento de egreso	Cuantitativa discreta	Días de ingreso en UCI	1 y 4
Estadía Hospitalaria	Independiente	Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta su egreso	Cuantitativa discreta	Días de ingreso hospitalario	1
Tiempo (momento) del diagnóstico de la sobriñfección	Independiente	Tiempo transcurrido (días) desde el ingreso a UCI hasta el	Cuantitativa discreta	Días de transcurridos hasta el diagnóstico de	1 y 4

luego del ingreso a UCI		diagnóstico de la sobreinfección		la sobreinfección	
Necesidad de Terapia de reemplazo renal	Independiente	Pacientes que requieren terapia de reemplazo renal	Cualitativa nominal	Requirió TRR No requirió TRR	1, 4 y 5
*SAPS II score al ingreso a UCI	Independiente	Mide gravedad de la enfermedad en pacientes ingresados en UCI de 18 años o más, 24 horas después del ingreso a UCI, lleva una puntuación de 0-163 puntos, y una mortalidad prevista entre 0-100%	Cuantitativa discreta	Puntuación	1 y 5
* APACHE II score al ingreso a UCI	Independiente	Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, empleado en UCI en las primeras 24 horas de ingreso. Lleva una puntuación 0-67.	Cuantitativa discreta	Puntuación	1 y 5
* SOFA score al ingreso a UCI	Independiente	Utiliza seis puntuaciones para medir diferentes sistemas críticos del paciente (respiratorio,	Cuantitativa discreta	Puntuación	1 y 5

		cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico). Evalúa disfunción de órganos. Puntuación de 0-24 puntos.			
Necesidad de traqueostomía	Independiente	Pacientes que requieren traqueostomía durante la estadía en UCI	Cualitativa nominal	Requirió traqueostomía No requirió traqueostomía	1
Enfermedades crónicas pre existentes	Independiente	Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Cardiopatía Isquémica, Miocardiopatía, Insuficiencia cardiaca, dilatada, Diabetes Mellitus, HTA, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Obesidad, Enfermedad Renal Crónica, Patología hepática, Cáncer, Arritmias cardiacas, Enfermedad cerebrovascular, VIH/SIDA, Enfermedad del tejido conectivo,	1
Etiología microbiológica	Independiente	Aislamiento de bacilos gram negativos	Cualitativa nominal	Relación de microorganismos aislados	2

Foco de sobreinfección	Independiente	El foco de sobreinfección puede estar localizado en el torrente sanguíneo, tracto respiratorio o en ambos al unísono	Cualitativa nominal	Bacteriemia Infección del tracto respiratorio (NAV, traqueobronquitis)	1, 2 y 5
Inicio inadecuado de cobertura antibiótica empírica	Independiente	Cuando el inicio del antibiótico empírico no se corresponde con el perfil de sensibilidad del antibiograma	Cualitativa nominal	Inicio adecuado Inicio inadecuado	Objetivo 1
Manejo antibiótico previo inicio de la sobreinfección	Independiente	Esquema antibiótico utilizado antes del diagnóstico de la sobreinfección	Cualitativa nominal	Relación de antibióticos empleados	Objetivo 1
Uso de corticoides	Independiente	Esquema de corticoide empleado para el manejo del COVID-19	Cualitativa nominal	Utilizó No utilizó	Objetivo 1
Tiempo de uso de corticoides	Independiente	Tiempo de uso de corticoides	Cuantitativa	Días que utilizó esquema de corticoides	Objetivo 1
Determinación del tipo de resistencia microbiológica	Independiente	Tipo de resistencia microbiológica según fenotipo identificado en antibiograma	Cualitativa nominal	Productores de BLEE Productoras de AMPc Resistentes a carbapenémicos Productoras de penicilinasas Patrón usual	Objetivo 2
Tiempo de ventilación mecánica	Independiente	Días que requirió la ventilación	Cuantitativa discreta	Días de ventilación mecánica	Objetivo 1

		mecánica invasiva			
Número de dispositivos intra vasculares al momento de la sobreinfección	Independiente	Dispositivos intravasculares cuantificados al momento de la sobreinfección (CVC, línea arterial, PICC, catéter de hemodiálisis, acceso venoso periférico)	Cuantitativa discreta	Número de dispositivos	Objetivo 1 y 5

**Los scores (SAPS II, APACHE II Y SOFA) que se utilizaron durante la investigación fueron medidos únicamente al momento de ingreso de la Unidad de Cuidado Intensivo.*

ANEXO 2: PARÁMETROS DE CALIBRACIÓN DEL MODELO

Anexo 2.1 R² de Nagelkerke

Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	144,953 ^a	0,264	0,367

Anexo 2.2. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi cuadrado	gl	Sig.
1	6,471	8	0,595