

Frecuencia de prescripción de antibióticos en adultos hospitalizados por SARS-CoV-2 en una institución de alta complejidad en Santiago de Cali, Colombia

Luis Álvaro Melo-Burbano^{1,2,3*}, Duván Arley Galindes-Casanova^{1,2,4}, Edith Norela Benitez-Escobar^{1,2,5}, Jorge Karim Assis-Revez^{2,6}, Jorge Enrique Daza-Arana^{1,7,8}, José Millán Oñate-Gutiérrez^{1,2,9}

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia del uso de antibióticos y conocer qué variables clínicas y socio-demográficas se relacionaban con la probabilidad de sufrir infecciones asociadas a COVID-19.

Métodos: Se evaluaron adultos hospitalizados por COVID-19 quienes recibieron uno o más antibióticos durante su internación. Se realizó un análisis descriptivo de las variables en la población general, análisis bivariado en dos grupos (infección documentada vs infección presunta) y regresión logística multivariada de factores asociados a mortalidad.

Resultados: Se determinó que el 60,4% de los adultos hospitalizados por COVID-19, recibieron antibióticos. Se documentó coinfección en el 6,2% y sobreinfección en el 23,3%. El 75,8% de los cultivos reportaron gérmenes gramnegativos, 17,8% hongos y 14,2% grampositivos. Variables como edad, comorbilidades, UCI, anemia, esteroides, ventilación mecánica, hemofiltración se relacionaron de forma estadísticamente significativa con infección documentada. La cánula de alto flujo se asoció como factor protector. La mortalidad en general fue del 43,9%, 57,8% en el primer grupo y 38,1% en el segundo ($p=0.002$).

Conclusión: Existe una frecuencia considerable del uso de antibióticos en sujetos hospitalizados por COVID-19, particularmente relacionada con hallazgos relevantes de sobreinfección bacteriana, en aquellos con comorbilidades, como la diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, anemia y fragilidad, en quienes el comportamiento de la enfermedad cursa con mayor severidad y letalidad.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Coinfección, Sobreinfección, Agentes antibacterianos - antiinfecciosos, Farmacorresistencia Microbiana. (Fuente: MeSH).

Frequency of antibiotic prescribing in adults hospitalized for SARS-CoV-2 in a high complexity institution in Santiago de Cali, Colombia

Abstract

Objective: To determine the frequency of antibiotic use and to know which clinical and socio-demographic variables were related to the probability of suffering infections associated with COVID-19.

Methods: Adults hospitalized for COVID-19 who received one or more antibiotics during hospitalization were evaluated. We performed a descriptive analysis of variables in the general population' bivariate analysis in two groups (documented vs. suspected infection) and multivariate logistic regression of factors associated with mortality.

Results: It was determined that 60.4% of adults hospitalized for COVID-19 received antibiotics. Coinfection was documented in 6.2% and superinfection in 23.3%. Gram-negative germs were reported in 75.8% of cultures, fungi in 17.8% and gram-positive in 14.2%. Variables such as age, comorbidities, ICU, anemia, steroids, mechanical ventilation, hemofiltration were statistically significantly related to documented infection. High-flow cannula was associated as a protective factor. Overall mortality was 43.9%, 57.8% in the first group and 38.1% in the second ($p=0.002$).

Conclusion: There is a considerable frequency of antibiotic use in subjects hospitalized for COVID-19, particularly related to relevant findings of bacterial superinfection, in those with comorbidities, such as diabetes mellitus, immunosuppression, anemia and fragility, in whom the behavior of the disease is more severe and lethal.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, Coinfection, Superinfection, Antibacterial Agents, Microbial Drug Resistance. (MeSH)

1 Programa de Especialización en Medicina Interna, Universidad Santiago de Cali, Colombia.
2 Departamento de Investigación, Clínica de Occidente, Santiago de Cali, Colombia.
3 <https://orcid.org/0000-0002-3342-8519>
4 <https://orcid.org/0000-0003-0460-2466>
5 <https://orcid.org/0000-0002-0399-9476>
6 <https://orcid.org/0000-0001-8113-506X>
7 Grupo de Investigación Salud y Movimiento, Universidad Santiago de Cali, Colombia.
8 <https://orcid.org/0000-0002-4936-1507>
9 <https://orcid.org/0000-0002-6180-792X>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: luis.melo03@usc.edu.co

Recibido: 18/06/2022; Aceptado: 01/03/2023

Cómo citar este artículo: L.Á. Melo-Burbano, *et al.* Frecuencia de prescripción de antibióticos en adultos hospitalizados por Sars-cov-2 en una institución de alta complejidad en santiago de Cali, Colombia. *Infectio* 2023; 27(2): 94-101

Introducción

A finales de noviembre del año 2019, se reportó el primer caso de una nueva infección viral ocasionada por un beta coronavirus en la ciudad de Wuhan¹, China, lugar de origen de la pandemia actual por COVID-19.

Con la declaración emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de una nueva pandemia, el manejo se enfocó en el arsenal terapéutico disponible. Los antibióticos se convirtieron, una vez más, en un instrumento valedero, bien sea por la severidad del compromiso respiratorio en una situación de perplejidad clínica, o bien por el temor generalizado y su facilidad de consecución de forma automedicada, disparando así los indicadores de uso de antibióticos.

Aunque la mayoría de los sujetos desarrollan síntomas sin complicaciones, también un gran porcentaje importante de individuos requieren de hospitalización y cuidados intensivos debido a cuadros severos de dificultad respiratoria, coinfecciones o estados de shock, siendo los individuos de edad avanzada y con comorbilidades los de mayor riesgo².

La evidencia muestra que, durante el inicio de la pandemia, se trató con antibióticos la gran mayoría de los casos graves de coronavirus³⁻⁶, dicho tratamiento solo fue útil para un escaso número de sujetos en quienes se pudo documentar alguna infección secundaria derivada del COVID-19⁷. Con ello, es posible que se desencadene un agravante quizá aún más oneroso, el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.

En la actualidad, y especialmente en Latinoamérica, hay poca evidencia de las variables tanto clínicas como socio-demográficas que determinen la probabilidad de sufrir coinfecciones, así como la frecuencia de infección asociada a SARS-CoV-2 y los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria. Por consiguiente, se investigó la frecuencia del uso de antibióticos y las situaciones que motivaron su uso en los sujetos hospitalizados por COVID-19, en una clínica de alta complejidad de la ciudad de Santiago de Cali, Colombia.

Materiales y método

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo, de corte transversal con un componente analítico, en una clínica de alta complejidad de la ciudad de Santiago de Cali, centro de referencia en la región para la atención de sujetos con patologías cardiovasculares, oncológicas y COVID-19. La población objeto de estudio correspondió a sujetos hospitalizados por COVID-19 en quienes se administró uno o más antibióticos durante su estancia hospitalaria, en el periodo comprendido entre el mes de abril de 2020 y abril de 2021. Para estimar el tamaño de muestra se tuvo en cuenta la frecuencia de uso reportada (70%) en estudios previos^{3,5,8-11}, con una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95%, y un ajuste de no respuesta del 10%, para un total de 305 sujetos. El método de selección muestral fue por medio de un muestreo probabilístico.

En cuanto a los criterios de inclusión se tuvo en cuenta sujetos de edad mayor o igual a 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 ya sea por PCR (polymerase chain reaction), anticuerpos tipo IgG e IgM o antígenos para SARS CoV2, a quienes se les prescribió uno o más antibióticos en el contexto de la atención intrahospitalaria, excluyendo aquellos sujetos que tenían un manejo antibiótico o inmunomodulador establecido previo al diagnóstico de infección por COVID-19.

La información se obtuvo de la historia clínica, resultados de laboratorio clínico y del comité de infecciones de la institución, a través del formulario de Google Forms®. Cada individuo se identificó con código ID manteniendo su confidencialidad, y se consolidó en un formato en Microsoft Excel® diseñado para este fin. Una vez consolidada la información, el procesamiento del análisis de los datos se realizó con el programa estadístico STATA 16.0®.

Se registró como variables independientes: edad, sexo, la presencia de comorbilidades, lugar de internación, días de estancia hospitalaria, diagnóstico principal, condición de egreso, cultivos y tipo de germen identificado; variables dependientes: patrones de uso, tiempo y tipo de antibióticos empleados, presencia de infección.

En el análisis exploratorio de datos se describió la distribución de las variables independientes con respecto a la variable resultado considerando las características de aleatoriedad, distribución normal, homogeneidad y la identificación de valores extremos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables explicativas y de resultado en la población general, por medio de distribución de frecuencias, frecuencias absolutas y relativas. Para datos cuantitativos, las medidas de tendencia central y dispersión fueron analizadas numéricamente y luego se categorizó. En el análisis bivariado, las variables de exposición se estratificaron para estimar la prevalencia en la población de estudio con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. (IC_{95%}). Se evaluó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de exposición de las variables cualitativas mediante la prueba de Chi² y la media con la prueba t de Student.

Por último, un componente analítico tipo casos y controles con análisis múltiple por medio de regresión logística fue desarrollado para identificar factores de riesgo asociados a la mortalidad en la población de estudio. Se introdujeron únicamente las variables independientes con $p \leq 0,25$ en los modelos univariados al modelo logístico inicial, y a través de un procedimiento de eliminación retrógrado se concibió el modelo explicativo final (probabilidad de entrada $< 0,10$, probabilidad de retiro $> 0,25$). Asimismo, se ejecutó la prueba de bondad del ajuste de Hosmer - Lemeshow y de verosimilitud para la validación de los supuestos del modelo.

El proyecto fue aprobado por el Comité técnico científico de la Institución Clínica y el Comité de Ética y Bioética de la Facultad de Salud de la Universidad Santiago de Cali (Acta N°

Tabla 1. Principales características sociodemográficas y clínicas

Variable	Infección Documentada (n=90)		Infección Presuntiva (n=215)		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0,515
Femenino	32	35,6	85	39,5	117	38,4	
Masculino	58	64,4	130	60,5	188	61,6	
Edad							0,014
<60 años	25	27,8	92	42,8	117	38,4	
≥60 años	65	72,2	123	57,2	188	61,6	
Promedio (DE)	65,1 (15,16)		61,09 (17,84)		62,27 (17,17)		0,047
Días Hospitalización							
< 7 días	6	6,7	75	34,9	81	26,6	0,000
7 – 14 días	18	20	83	38,6	101	33,1	0,002
> 14 días	66	73,3	57	26,5	123	40,3	0,000
Promedio (DE)	26,81 (18,78)		12,2 (12,01)		16,51 (15,79)		0,000
Días Antibióticos							
< 24 horas	1	1,1	22	10,2	23	7,5	0,006
< 7 días	23	25,6	138	64,2	161	52,8	0,000
7 – 14 días	27	30	44	20,5	71	23,3	0,072
> 14 días	39	43,3	11	5,1	50	16,4	0,000
Promedio (DE)	15,12 (12,05)		5,23 (4,86)		8,15 (8,92)		0,000
Comorbilidades							
Hipertensión arterial	87	96,7	177	82,3	264	86,6	0,001
Diabetes Mellitus 2	48	53,3	101	47	149	48,9	0,311
Cáncer	44	48,9	51	23,7	95	31,2	0,000
ERC	17	18,9	39	18,1	56	18,4	0,877
Obesidad	14	15,6	26	12,1	40	13,1	0,414
Otras	23	25,6	30	14	53	17,4	0,120
	29	32,2	37	17,2	59	19,3	0,004
Síntomas							
Fiebre	46	51,1	130	60,5	176	57,7	0,132
Tos	43	47,8	128	59,5	171	56,1	0,059
Disnea	46	51,1	108	50,2	154	50,5	0,889
Astenia	25	27,8	66	30,7	91	29,8	0,611
Mialgias	26	28,9	52	24,2	78	25,6	0,391
Área Internación							0,002
Cuidado intensivo	71	78,9	131	60,9	202	66,3	
Sala general	19	21,1	84	39,1	103	33,7	
Variables Severidad							
Dímero D (ng/ml)							
< 1000	32	35,6	110	51,2	142	46,6	0,013
≥ 1000	36	40,0	65	30,2	101	33,1	0,098
≥ 3000	22	24,4	40	18,6	62	20,3	0,248
Promedio (DE)	2989,7 (5308,5)		2384,8 (4627,6)		2563,3 (4837,5)		0,348
Ferritina (ng/ml)							
<1000	42	46,7	120	55,8	162	53,1	0,144
≥1000	48	53,3	95	44,2	143	46,9	
Promedio (DE)	1847,0 (2858,1)		1424,9 (2265,3)		1549,4 (2457,8)		0,215
Troponina (ng/ml)							
<45	72	80	162	75,4	234	76,7	0,381
≥135	18	20	53	24,6	71	23,3	
Promedio (DE)	55,0 (126,5)		264,1 (989,5)		202,4 (838,5)		0,003
PaO ₂ /FiO ₂ (inicial)							
< 100	18	20	42	19,5	60	19,7	0,926
< 200	30	33,3	40	18,6	70	23	0,005
< 300	22	24,5	69	32,1	91	29,8	0,183
≥ 300	20	22,2	64	29,8	84	27,5	0,179
Promedio (DE)	211,7 (113,5)		231,3 (107,9)		225,5 (109,7)		0,165
Leucocitos (x mm ³)							
< 4000	14	15,6	20	9,3	34	11,2	0,114
< 12000	49	54,4	127	59,1	176	57,7	0,456
≥ 12000	27	30	68	31,6	95	31,1	0,779
Promedio (DE)	10959,1 (9352,0)		10959,2 (9161,3)		10958,5 (9202,5)		1,000

Linfocitos (x mm ³)							
< 1000	63	70	133	61,9	196	64,3	0,176
≥ 1000	27	30	82	38,1	109	35,7	
Promedio (DE)	933,4 (1193,4)		1106,6 (1771,1)		1055,5 (1622,1)		0,322
Neutrófilos (x mm ³)							
< 4000	22	24,4	37	17,2	59	19,4	0,145
< 9600	33	36,7	108	50,2	141	46,2	0,030
≥ 9600	35	38,9	70	32,6	105	34,4	0,289
Promedio (DE)	9334,4 (8583,8)		8469,3 (5166,0)		8724,7 (6361,1)		0,375
Hemoglobina (g/dl)							
< 7	2	2,2	2	0,9	4	1,3	0,366
< 9	15	16,7	16	7,4	31	10,2	0,015
< 11	17	18,9	30	14	47	15,4	0,276
≥ 11	56	62,2	167	77,7	223	73,1	0,006
Promedio (DE)	11,7 (2,6)		12,7 (2,2)		12,4 (2,4)		0,003
Plaquetas (x mm ³)							
< 150000	20	22,2	32	14,9	52	17	0,046
≥ 150000	70	77,8	183	85,1	253	83	0,120
Promedio (DE)	249508 (130212)		268322 (125187)		262771 (126767)		0,246
Nitrógeno ureico(mg/dl)							
< 20	38	42,2	116	53,9	154	50,5	0,062
≥ 20	52	57,8	99	46,1	151	49,5	
Promedio (DE)	31,28 (26,71)		25,11 (21,17)		26,93 (23,07)		0,053
Creatinina (mg/dl)							
< 1,2	66	73,3	165	76,7	231	75,7	0,526
≥ 1,2	24	26,7	50	23,3	74	24,3	
Promedio (DE)	1,55 (2,17)		1,36 (2,11)		1,41 (2,12)		0,483
LDH (U/l)							
< 350	45	50	109	50,7	154	50,5	0,912
≥ 350	45	50	106	49,3	151	49,5	
Promedio (DE)	381,18 (198,29)		392,78 (199,01)		389,35 (198,54)		0,642
PCR (mg/dl)							
< 10	2	2,2	15	7	17	5,6	0,099
≥ 10	88	97,8	200	93	288	94,4	
Promedio (DE)	146,19 (93,53)		135,73 (108,91)		138,81 (104,56)		0,398
Procalcitonina (ng/ml)							
< 0,5	24	26,7	79	36,7	103	33,8	0,000
0,5 – 2	17	19	11	5,1	28	9,2	0,001
2 – 10	6	6,7	7	3,3	13	4,3	0,391
≥ 10	6	6,7	7	3,3	13	4,3	0,324
Promedio (DE)	2,51 (4,83)		4,61 (21,61)		3,90 (17,81)		0,201
Complicaciones							
Ventilación Mecánica	63	70	87	40,5	150	49,2	0,000
Terapia Dialítica	32	35,6	45	20,9	77	25,3	0,007
Parada cardíaca	34	37,8	49	22,8	83	27,2	0,007
Injuria Miocárdica	13	14,4	29	13,5	42	13,8	0,825
Antibiótico empleado							
Piperacilina/Tazobactam	64	71,1	119	55,4	183	60	0,033
Claritromicina	44	48,9	136	63,4	180	59	0,005
Meropenem	60	66,7	39	18,1	99	32,5	0,000
Vancomicina	45	50	47	21,9	92	30,2	0,000
Condición de egreso							
Vivo	38	42,2	133	61,9	172	56,1	0,002
Muerto	52	57,8	82	38,1	133	43,9	
Tratamiento							
Corticosteroides	84	93,3	184	85,6	268	87,9	0,327
Tromboprofilaxis	60	66,7	125	58,1	185	60,7	0,352
Colchicina	78	86,7	181	84,2	259	84,9	0,694
Ivermectina	70	77,8	171	79,5	241	79	0,249
Anticoagulación	21	23,3	47	21,9	68	22,3	0,939
Vasopresores	10	11,1	12	5,6	22	7,2	0,113
Oxígeno por CN	24	26,7	72	33,5	96	31,5	0,154
Cánula de alto flujo	5	5,6	28	13	33	10,8	0,042

CN: Cánula nasal; DE: Desviación estándar; ERC: Enfermedad renal crónica

Fuente: Elaboración propia

20-2021). De acuerdo a la normatividad nacional Resolución 8430 de 1993 y resolución 2378 de 2008 de Colombia, esta investigación se consideró sin riesgo.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 305 sujetos, diagnosticados con COVID-19 hospitalizados en la institución y que recibieron uno o más antibióticos, los cuales se subdividieron en dos grupos para el análisis. El primer grupo fueron los individuos en quienes se documentó una infección bacteriana a través de un cultivo microbiológico (hemocultivo, urocultivo o cultivo de secreción) mientras que en los del segundo grupo recibieron antibióticos porque se consideró que cursaban con una infección presuntiva, más no se demostró en los estudios realizados. Del total de individuos hospitalizados (925) por COVID-19 durante el periodo de observación, 559 recibieron antibióticos lo que representa una frecuencia de su uso del 60,4%. De igual manera, se determinó un porcentaje de infección global documentada del 29,5%, 6,2% correspondiente a coinfección y 23,3% a sobreinfección, en los sujetos incluidos en el estudio.

El promedio de edad fue de 62,27 + 17,1 años, con mayor frecuencia de infección en sujetos de edad > a 60 años, pertenecientes al primer grupo ($p=0.014$). Se observó un resultado similar en este grupo tanto en el tiempo de hospitalización, como el de uso de antibióticos ($p=0.000$).

Tabla 2. Tipificación gérmenes aislados en cultivos microbiológicos.

Germen identificado	Origen muestra	n	%	Total (%)
<i>P.aeruginosa</i>	Urocultivo	5	12,5	14 (15,6)
	Hemocultivo	1	3,7	
	Secreción orotraqueal†	6	15,4	
	Otros	2	33,3	
<i>E.coli</i>	Urocultivo*	12	30	18 (20)
	Hemocultivo*	5	18,5	
	Secreción orotraqueal	-	-	
	Otros	1	16,7	
<i>K.pneumoniae</i>	Urocultivo*	10	25	27 (30)
	Hemocultivo	5	18,5	
	Secreción orotraqueal*	10	25,6	
	Otros	2	33,3	
<i>E.faecalis</i>	Urocultivo	2	5	6 (6,7)
	Hemocultivo	-	-	
	Secreción orotraqueal	2	5,1	
	Otros	2	33,3	
<i>C.albicans</i>	Urocultivo	5	12,5	12 (13,3)
	Hemocultivo	3	11,1	
	Secreción orotraqueal	4	10,3	
<i>C.tropicalis</i>	Urocultivo	5	12,5	8 (8,9)
	Hemocultivo	1	3,7	
	Secreción orotraqueal	2	5,1	
<i>S.aureus</i>	Urocultivo	-	-	6 (6,7)
	Hemocultivo°	2	7,4	
	Secreción orotraqueal	4	10,3	
Otros	Urocultivo	4	9,5	28 (31,1)
	Hemocultivo	9	33,3	
	Secreción orotraqueal	15	38,5	

*KPC (n=7) °MRSA (n=2) †BLEE (n=7) ‡ Carbapenemasa (+)

Fuente: Elaboración propia

Referente a las comorbilidades en general, concurrió la presencia de al menos una comorbilidad en cerca del 87% de los casos, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer, la obesidad y la enfermedad renal crónica. Se observó que el hecho de padecer de una enfermedad crónica, fue un factor frecuente en el desarrollo de infección, siendo éste un hallazgo específico y estadísticamente significativo ($p=0.000$) para el caso de diabetes mellitus tipo 2.

Dos terceras partes de los individuos fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, fenómeno vinculado de forma estadística con la evidencia demostrada de infección ($p=0.002$). El principal antibiótico empleado fue Piperacilina/Tazobactam, seguido de Claritromicina, Meropenem y Vancomicina.

Con respecto a las variables de severidad, fueron varios los resultados interesantes. En el caso particular de la hemoglobina, los individuos con un valor en promedio inferior a 11,7 g/dl, tuvieron mayor valor significativo ($p=0.003$) en aquellos sujetos en quienes se identificó una infección. Puntualmente en el rangos entre 7 y 9 g/dl se observa la mayor diferencia ($p=0.015$). De igual manera, individuos con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al momento del ingreso al servicio (primera medición) menor a 200 se relacionaron con infección documentada valor ($p=0.005$). Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa a favor de la ausencia de una infección manifiesta con valores de dímero D inferiores a 1000 ng/ml ($p=0.013$). Un hallazgo similar se encontró para el caso del recuento de neutrófilos menor a $9.600 \times \text{mm}^3$ ($p=0.030$), el valor promedio de la troponina superior a 264 ng/ml ($p=0.003$), niveles absolutos de hemoglobina mayores a 11 g/dl ($p=0.006$) y procalcitonina menor de 0,5 ng/ml ($p=0.000$) y menor de 2 ng/ml ($p=0.001$).

El soporte con ventilación mecánica invasiva ($p=0.000$), la necesidad de terapia de reemplazo renal ($p=0.007$) y el paro cardiorrespiratorio ($p=0.007$) fueron las complicaciones con resultados de significancia estadística evidente en los sujetos que cursaron con infección documentada durante el tiempo de internación. Por el contrario, el manejo con cánula de alto flujo ($p=0.042$), así como la condición de egreso ($p=0.002$), se vieron impactadas significativamente en los individuos en quienes no se evidenció una infección. La mortalidad durante el periodo de observación en el primer grupo fue del 57,8% y del 38,1% en el segundo, con un porcentaje general del 43,9%.

Los gérmenes de mayor frecuencia manifiesta fueron *Klebsiella Pneumoniae* (30%) con predominio en cultivo de secreción orotraqueal (25,6%), *Escherichia Coli* (20%) preponderó en urocultivos (30%), mientras que *Pseudomonas aeruginosa* (15,6%), *Cándida albicans* (13,3%) y *Cándida tropicalis* (8,9%) se distribuyeron de forma similar en los urocultivos (12,5%), aunque la primera fue más frecuente en cultivos de secreción traqueal (15,4%) y la segunda lo fue en los hemocultivos (10,3%). El 75,8% de los cultivos reportaron gérmenes gramnegativos, 17,8% hongos y 14,2% grampositivos.

Adicionalmente, se analizó la asociación de resistencia bacteriana con mortalidad, la cual fue del 18,7%, particularmente debida a *Klebsiella Pneumoniae KPC* (5,2%), *E. Coli BLEE* (2,2%), *A. baumannii* y *Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente* (1,5%) y otros microorganismos (4,5%).

La varianza de la mortalidad se explicó a través de diferentes modelos logísticos en concordancia con el modelo teórico de trabajo para identificar las variables cuya significancia estadística e importancia teórica, permitieran la construcción del modelo con mayor ponderación. El análisis de los resultados del modelo de regresión logística múltiple, permitió identificar la presencia de infección confirmada, administración de esteroides, antecedente de cáncer y la edad mayor a 60 años como factores de riesgo para el evento de mortalidad (casos) con significancia estadística, así como el uso de cánula nasal de alto flujo (CNAF) representó un factor protector para dicho desenlace. La variabilidad del evento de mortalidad hospitalaria es explicada en un 21,5% (R^2) por estas variables incluidas en el modelo final (Tabla 3).

La evaluación del modelo de regresión logística final mostró un buen ajuste a los datos (Hosmer-Lemeshow) con un Chi2 (GL=5) de 187.86 ($p=0.570$); de una comparación de frecuencias esperadas y observadas en los cuantiles de riesgo, No es seguro que hay una diferencia entre ellos, es decir, los valores observados y esperados son similares. En la clasificación del modelo se encontró que la capacidad del modelo para clasificar casos como casos es de 68,4% (sensibilidad), y la capacidad de clasificar controles como controles es de 77,3% (especificidad). Se evidencia entonces la alta capacidad de exclusión de pacientes sin posibilidad de muerte del modelo. Entre los casos predichos por el modelo, la probabilidad de ser caso es del 70%. El modelo estimó un 76% de probabilidad de ser controlado (sobrevivientes) en pacientes que no morirían.

Discusión

El presente estudio es el primero en su clase reportado en la nación que abarca un año de observación, en el cual se tienen en cuenta tres picos de pandemia representativos. Se in-

Tabla 4. Odds Ratio (OR) ajustados del modelo final de Regresión Logística para mortalidad hospitalaria.

Variables	OR Ajustado	[IC 95%]		Valor P
Infección	1,83	1,04	3,24	0,038
Uso de esteroides	5,53	1,93	15,85	0,001
Cáncer	2,96	1,46	6,01	0,003
Edad > 60 años	1,06	1,04	1,08	0,000
Cánula Nasal de Alto Flujo	0,28	0,11	0,71	0,008

Fuente: Elaboración Propia

cluyeron 305 historias clínicas de sujetos hospitalizados una clínica de alta complejidad de Cali, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. Se encontró una frecuencia de uso de antibióticos del 60,4%, dato inferior al esperado, consecuente con los hallazgos de diversos estudios^{3,6,11,12} con un promedio de 57,4%, pero claramente menor a resultados de otros autores^{5,7-10,13-16} donde el promedio del uso de antibióticos fue del 77,4%. Por otra parte, el porcentaje de coinfección/sobreinfección documentada fue de 29,5%, similar a otro estudio realizado en el país que encontró 24%¹¹ y a un estudio francés con el 27%¹². Desde el punto de vista de la coinfección (6,2%) y sobreinfección (23,3%) por separado, nuestros resultados fueron semejantes a los obtenidos en el estudio de Musuza et al.¹⁷ de 6,8% y 22% respectivamente.

En concordancia con otros estudios publicados, los sujetos de sexo masculino¹⁸, así como los de edad mayor a 60 años^{18,19} con COVID-19 e infección documentada, presentaron una mayor gravedad y mortalidad, así como mayor tiempo de estancia hospitalaria, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y exposición a antibióticos de amplio espectro^{1,20}, probablemente relacionado con la alta incidencia de SARS-CoV-2 que ocasionó brotes con alta demanda en los servicios de salud.

Las comorbilidades siguen jugando un rol preponderante en el desarrollo natural de la enfermedad. Es claro que la presencia de comorbilidades condiciona una serie de complicaciones frecuentes, incluyendo desde luego la infección²¹⁻²³. Un hallazgo interesante se presentó en el análisis bivariado de las comorbilidades, en particular con los individuos con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 que presentan una mayor frecuencia de esta condición (48,9% vs 23,7%, $p=0.000$), conforme a los resultados obtenidos por otros autores^{2,24}, en los cuales la diabetes propició y acentuó la sobreinfección, como en nuestro análisis. Por otra parte, el cáncer, independiente del tipo, adquirió importancia en nuestro modelo de regresión logística en relación con la mortalidad, tal y como sucedió en otros estudios^{25,26} en donde se incrementó la incidencia de SDRA, ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica y letalidad.

Tabla 3. Microorganismos resistentes asociados con mortalidad.

Germen identificado	Origen muestra	n	%	Mortalidad (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Hemocultivo	1	50	2 (1,5)
	Secreción orotraqueal	1	50	
<i>E.coli BLEE</i>	Urocultivo	3	100	3 (2,2)
<i>K.pneumoniae KPC</i>	Urocultivo	3	42,9	7 (5,2)
	Hemocultivo	1	14,3	
	Secreción orotraqueal	1	14,3	
	Otros	2	28,6	
<i>S.aureus MR</i>	Hemocultivo	2	100	2 (1,5)
Otros	Secreción orotraqueal	4	66,7	6 (4,5)
	Otros	2	33,3	

Nuestro estudio evidenció resultados muy semejantes a los de otros autores en los sujetos con coinfección/sobreinfección documentada en relación al ingreso a UCI^{10,24,27,28}, al requerimiento de terapia de reemplazo renal^{1,29,30}, a la necesidad de ventilación mecánica invasiva^{20,24}, la cual también fue consecuente con la severidad de la infección así como lo encontró un estudio alemán³¹, y al uso de cánula de alto flujo, que se relacionó en la regresión logística con menor letalidad, de igual manera como en varios trabajos^{12,32,33}, aunque éste hallazgo fue contrario al de un estudio francés³⁴.

En cuanto a las variables de severidad, los resultados hallados en nuestro estudio son proporcionales a los de diversas investigaciones^{1,13,15,23,27}, en donde la linfopenia, la proteína c reactiva elevada, el descenso de la PaO₂/FiO₂ son factores asociados con la severidad del cuadro clínico, en tanto que los niveles de dímero D inferiores a 1.000 ng/ml, recuento de neutrófilos y valor de hemoglobina en rangos normales orientaron hacia condiciones de menor severidad. Característicamente, al igual que datos publicados por Rajni et al.²⁸, los niveles bajos de hemoglobina, en nuestro caso inferiores a 11,7 g/dl (en promedio) se vincularon con mayor tendencia a la infección. Adicionalmente, referente a la procalcitonina, nuestros datos son similares a los de otros estudios en función de que niveles inferiores a 2 ng/ml concordaban con menor severidad y menor uso de antibióticos^{18,28,35}, en cambio que niveles mayores guardaban relación directa con infecciones graves y mayor mortalidad^{36,37}.

La frecuencia de microorganismos tuvo un comportamiento distintivo en nuestro análisis, toda vez que *Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron el gérmenes más documentados, diferente a los hallazgos obtenidos en varios reportes^{17,24,38} y con cierto grado de similitud a algunos estudios^{22,27} donde *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* sobresalieron. Nuestros datos (75,8%) concuerdan con que la mayoría de sobreinfecciones son causadas por gérmenes gramnegativos³¹. La distribución de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Cándida albicans* y *Cándida tropicalis* es equiparable con lo reportado en la literatura^{5,7,28,37,39}, con discrepancia a los datos publicados de *Acinetobacter baumannii*²⁴ debido por supuesto a la epidemiología local. Para el caso de los gérmenes grampositivos, documentamos resultados similares a Pappou et al²², con prevalencia menor al 15%, pero contrarios a los de otros autores^{16,40} en donde cobró importancia la presencia de *S. aureus* meticilino resistente, superando el 25%. Por último, en materia del uso de esteroides, se obtuvieron datos en la regresión logística, concordantes con otras observaciones^{16,24}, en las cuales se relacionó con mayor tasa de infecciones por gérmenes oportunistas y multidrogoresistentes, aumentando tasas de mortalidad.

Es evidente que la resistencia antibiótica es un problema de salud pública cada vez mayor y una importante causa de mortalidad hospitalaria⁴¹. Esto se debe principalmente al uso excesivo y abuso de antibióticos, en condiciones clínicas que probablemente no los requieran, pero que, frente a la incertidumbre generada por el desconocimiento total de la enfermedad, se apela a sospechar en una coinfección bacteriana.

Diversos estudios^{8,16,20,26,42-44} han demostrado que la resistencia a los antibióticos se asocia con una mayor mortalidad en el entorno hospitalario. Los resultados de estos estudios sugieren que los pacientes hospitalizados con infecciones resistentes a los antibióticos tienen una tasa de mortalidad significativamente más alta que aquellos con infecciones sensibles y un mayor tiempo de permanencia hospitalaria, así como con un aumento en los costos de tratamiento.

Nuestros datos son consecuentes con dichos estudios, así como con los resultados de un estudio griego⁴⁵, el cual analizó una cohorte pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistente, en donde la mortalidad llegó hasta el 71%. Esto se debe a que los pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos necesitan un tratamiento más prolongado, y en algunos casos más costoso, para lograr una curación completa. Esto también puede llevar a una mayor tasa de infecciones por hospitalización, lo que aumenta el riesgo de mortalidad y complicaciones.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Al tratarse de un estudio monocéntrico, la muestra se limitó a la epidemiología microbiológica de una sola institución, dificultando la extrapolación de resultados. No se tuvo en cuenta la coinfección viral, pues no se consideró significativa. Se generalizó el uso de corticosteroides, sin discriminar el tipo de esteroide utilizado, ni el tiempo de uso de los mismos, restringiendo la posibilidad de encontrar diferencias entre los componentes empleados.

En conclusión, existe una frecuencia considerable del uso de antibióticos en sujetos hospitalizados por COVID-19, particularmente relacionada con hallazgos relevantes de sobreinfección bacteriana, con atención especial en pacientes con comorbilidades, principalmente la población con diabetes mellitus, estados de inmunosupresión, anemia y fragilidad, en quienes el comportamiento de la enfermedad cursa con mayor severidad y letalidad. Paralelamente, es importante destacar la racionalización progresiva del uso de antibióticos observada en el actual estudio, basada en las recomendaciones de las guías de manejo, el conocimiento paulatino adquirido de la infección por SARS-Cov-2 y las campañas dedicadas a minimizar la resistencia a los antimicrobianos.

Responsabilidades éticas

Protección de humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para desarrollar este proyecto.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen del paciente en relación con la divulgación de los datos y que el documento no contiene datos que permitan su identificación.

Financiamiento. Los autores declaran no haber recibido financiamiento alguno para realizar este estudio.

Contribuciones de los autores. Conceptualización y recolección de datos: LM, DG, EB. Metodología: JD, JA, JO. Análisis de datos: LM, JD, JO. Redacción de borradores: LM, DG, EB. Todos los autores participaron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020). doi:10.1056/nejmoa2002032
- Peramo-Álvarez, F. P., López-Zúñiga, M. Á. & López-Ruz, M. Á. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med. Clin. (Barc.)* (2021) doi:10.1016/j.medcli.2021.04.023.
- Al-Hadidi, S. H. *et al.* The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. *Microb. Drug Resist.* (2021) doi:10.1089/mdr.2020.0619.
- Getahun, H., Smith, I., Trivedi, K., Paulin, S. & Balkhy, H. H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization* vol. 98 442 (2020). doi:10.2471/BLT.20.268573
- Kubin, C. J. *et al.* Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect. Dis.* 8, (2021). doi:10.1093/ofid/ofab201
- Yock-Corrales, A. *et al.* High rates of antibiotic prescriptions in children with COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome: A multinational experience in 990 cases from Latin America. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 110, 1902–1910 (2021). doi:10.1111/apa.15847
- Rawson, T. M. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 71, 2459–2468 (2020). doi:10.1093/cid/ciaa530
- Baskaran, V. *et al.* Co-infection in critically ill patients with COVID-19: An observational cohort study from England. *J. Med. Microbiol.* 70, 001350 (2021). doi:10.1099/JMM.0.001350
- Calderón-Parra, J. *et al.* Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One* 16, e0251340 (2021). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0251340
- Cultrera, R. *et al.* Co-infections in critically ill patients with or without covid-19: A comparison of clinical microbial culture findings. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, (2021). doi:10.3390/ijerph18084358
- García-Posada, M. *et al.* Clinical outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and evidence-based on the pharmacological management reduce mortality in a region of the Colombian Caribbean. *J. Infect. Public Health* 14, 696–701 (2021). doi:10.1016/J.JIPH.2021.02.013
- Saade, A. *et al.* Infectious events in patients with severe COVID-19: results of a cohort of patients with high prevalence of underlying immune defect. *Ann. Intensive Care* 11, 83 (2021). doi: 10.1186/S13613-021-00873-X
- Chedid, M. *et al.* Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J. Infect. Public Health* 14, 570–576 (2021). doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001
- Langford, B. J. *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 27 520–531 (2021). doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Nebreda-Mayoral, T. *et al.* Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* (2020) doi:10.1016/J.EIMC.2020.11.003.
- Cataño-Correa, J. C., Cardona-Arias, J. A., Mancilla, J. P. P. & García, M. T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One* 16, e0254671 (2021). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0254671
- Musuuz, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16, e0251170 (2021). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0251170
- Calderon, M. *et al.* Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with COVID-19 pneumonia. *JAC-Antimicrobial Resist.* 3, (2021). doi: 10.1093/JACAMR/DLAB133
- Williamson, E. J. *et al.* OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 584, 430 (2020). doi: 10.1038/S41586-020-2521-4
- Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D. & O'Grady, J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe* 1, e11 (2020). doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4
- Sanyaolu, A. *et al.* Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr. Clin. Med.* 2, 1069–1076 (2020). doi: 10.1007/S42399-020-00363-4
- Paparroupa, M. *et al.* The prevalence of early- and late-onset bacterial, viral, and fungal respiratory superinfections in invasively ventilated COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 94, 1920–1925 (2022). doi: 10.1002/JMV.27548
- Martinez, J. C. L. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio* 25, (2021).
- Nasir, N., Rehman, F. & Omair, S. F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J. Med. Virol.* 93, 4564–4569 (2021). doi: 10.1002/JMV.27000
- Gudiol, C. *et al.* Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: A multicentre, international study. *J. Infect.* 83, 306–313 (2021). doi: 10.1016/J.JINF.2021.07.014
- Satyanarayana, G. *et al.* Coinfections in Patients With Cancer and COVID-19: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Study. *Open Forum Infect. Dis.* 9, (2022). doi: 10.1093/OFID/OFAC037
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V. & Lim, W. S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 81, 266–275 (2020). doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- Rajni, E. *et al.* Prevalence of Bloodstream Infections and their Etiology in COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital in Jaipur. *Indian J. Crit. Care Med.* 25, 369 (2021). doi: 10.5005/JIP-JOURNALS-10071-23781
- Copaja-Corzo, C. *et al.* Antibiotic Use and Fatal Outcomes among Critically Ill Patients with COVID-19 in Tacna, Peru. *Antibiot.* 2021, Vol. 10, Page 959 10, 959 (2021). doi: 10.3390/ANTIBIOTICS10080959
- Fernández, P. *et al.* THE INCIDENCE, RISK FACTORS AND IMPACT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN HOSPITALIZED PATIENTS DUE TO COVID-19.
- Buehler, P. K. *et al.* Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Reports Med.* 2, 100229 (2021). doi:10.1016/J.XCRM.2021.100229
- Pettit, N. N. *et al.* Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect. Dis.* 21, 516 (2021). doi: 10.1186/s12879-021-06219-z
- Gershengorn, H. B. *et al.* The impact of high-flow nasal cannula use on patient mortality and the availability of mechanical ventilators in COVID-19. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 18, 623–631 (2021). doi: 10.1513/ANNALSATS.202007-803OC
- Demoule, A. *et al.* High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 1039–1042 (2020). doi: 10.1164/RCCM.202005-2007LE
- Rhee, C. *et al.* Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw. open* 3, e202899 (2020). doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.2899
- Lippi, G. & Plebani, M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 505, 190 (2020). doi: 10.1016/J.CCA.2020.03.004
- Beović, B. *et al.* Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 75, 3386–3390 (2020). doi: 10.1093/JAC/DKAA326
- Mirzaei, R. *et al.* Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life* vol. 72 2097–2111 (2020). doi: 10.1002/iub.2356
- García-Vidal, C. *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 27, 83–88 (2021). doi: 10.1016/J.CMI.2020.07.041
- Zhu, X. *et al.* Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 285, 198005 (2020). doi: 10.1016/J.VIRUSRES.2020.198005
- Saini, V. *et al.* Paradigm Shift in Antimicrobial Resistance Pattern of Bacterial Isolates during the COVID-19 Pandemic. *Antibiot.* 2021, Vol. 10, Page 954 10, 954 (2021). doi: 10.3390/ANTIBIOTICS10080954
- Ghosh, S., Bornman, C. & Zafer, M. M. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Journal of Infection and Public Health* vol. 14 555–560 (2021). doi:10.1016/j.jiph.2021.02.011
- Lucien, M. A. B. *et al.* Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int. J. Infect. Dis.* 104, 250–254 (2021). doi: 10.1016/J.IJID.2020.12.087
- Mahmoudi, H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg. Infect. Control* 15, Doc35 (2020). doi: 10.3205/DGKH000370
- Karakontantis, S., Gikas, A., Astrinaki, E. & Kritsotakis, E. I. Excess mortality due to pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in hospitalized patients. *J. Hosp. Infect.* 106, 447–453 (2020) doi: 10.1016/J.JHIN.2020.09.009