

Neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2

SEBASTIÁN LUX F.^{1,5}, DANIEL RAMOS S.^{1,2,4}, CONSTANZA FLORESTANO O.¹, NICOLE FRITZSCHE V.^{1,6}, IGNACIO LALANNE S.², NICOLÁS MORENO B.², JAVIERA HERNÁNDEZ S.², JORGE GAVILÁN O.^{3,6} y FRANCISCO ARANCIBIA H.³

Ventilation associated pneumonia in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia

Introduction: Patients with COVID-19 can progress to severe acute respiratory failure and require invasive mechanical ventilation (IMV). The most frequent complication in these patients is ventilator-associated pneumonia (VAP), with higher reported incidences than in the pre-COVID era. The objective of this study is to report the prevalence, incidence rate and microbiology of VAP in patients on IMV with COVID-19. **Methods:** Patients with severe pneumonia and PCR (+) for SARS-CoV-2 who were admitted to IMV between march and july 2021 at the Instituto Nacional del Tórax (Chile) were included. Demographic, clinical and laboratory data from electronic records were collected. Cases of pneumonia associated with mechanical ventilation were recorded and characterized. **Results:** 112 patients were included, 42.8% of them presented VAP with an incidence rate of 28.8/1,000 IMV days. The most frequent isolated microorganisms were *Klebsiella pneumoniae* (29.6%), *Staphylococcus aureus* (21.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12.5%). Patients who underwent VAP spent almost twice as long on IMV, although they had not increase in mortality. **Conclusion:** VAP is a common complication in patients with severe pneumonia associated with COVID-19. The microbiology of these entities has not changed from the pre-pandemic era. These results become relevant in the initiation and suspension of antibiotics in this group of patients.

Key words: Pneumonia, Ventilator Associated; SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemic; Respiratory Insufficiency; Anti-Bacterial Agents.

Resumen

Introducción: Los pacientes con COVID-19 pueden evolucionar hacia una falla respiratoria aguda grave y requerir ventilación mecánica invasiva (VMI). La complicación más frecuente en estos pacientes es la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), con incidencias reportadas más altas que en la época pre-COVID. El objetivo de este estudio es reportar la incidencia, tasa de incidencia y microbiología de la NAVVM en pacientes en VMI con COVID-19. **Métodos:** Se incluyeron a todos los pacientes con neumonía grave y PCR (+) para SARS-CoV-2 que ingresaron y requirieron VMI entre marzo y julio del 2021 en el Instituto Nacional del Tórax (INT). Se recolectaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio de la ficha electrónica. Se registraron y caracterizaron los casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica. **Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes de los cuales el 42,8% presentó NAVVM, con una tasa de incidencia de 28,8/1.000 días de VMI. Los microorganismos aislados más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae* (29,6%), *Staphylococcus aureus* (21,8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%). Los pacientes que cursaron NAVVM estuvieron casi el doble de tiempo en VMI,

¹ Residente Neumología Adulto, Universidad de Chile, Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

² Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Servicio de Neumología, Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile.

⁴ Unidad de Paciente Crítico, Clínica Santa María, Santiago, Chile.

⁵ Unidad de Paciente Crítico, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

⁶ Unidad de Paciente Crítico, Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile.

pero sin presentar aumento de la mortalidad. **Conclusión:** La NAVM es una complicación frecuente en los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19. La microbiología de estas entidades no ha cambiado respecto a la era pre-pandémica. Estos resultados cobran relevancia en el inicio y suspensión de antibióticos en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilador; SARS-CoV-2; COVID-19; Pandemia; Insuficiencia Respiratoria; Agentes antibacterianos.

Introducción

Los pacientes con neumonía grave por coronavirus SARS-CoV-2 que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda grave tienen alta probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva (VMI), presentar estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y desarrollar complicaciones derivadas de la estadía en esta unidad¹. Dentro de estas complicaciones, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) es frecuente y se asocia a mayor estadía en UCI y mayor mortalidad². Sin embargo, el diagnóstico diferencial ante un nuevo evento inflamatorio en pacientes ventilados es amplio y no solo comprende la neumonía sino que también otros cuadros tales como la infección urinaria, bacteriemia, infección asociada a dispositivos y úlceras por presión³. En cuanto a las complicaciones no infecciosas destaca el tromboembolismo pulmonar (TEP)⁴ y la insuficiencia cardíaca⁵. En este contexto es un desafío el proceso diagnóstico para orientar la terapia de manera óptima.

En cuanto a NAVM en pacientes ventilados por neumonía grave asociada a COVID-19, se ha descrito una prevalencia entre 29 y 44,4%^{1,5,6} con una tasa de incidencia reportada entre 18 y 45,2 episodios por cada 1.000 días de VMI⁶⁻⁹. Maes et al, han descrito el doble de incidencia de NAVM en pacientes ventilados con COVID-19 *versus* otras etiologías⁷. En la época pre-COVID-19 se reportaba una tasa de incidencia de 6-16 episodios por cada 1.000 días de VMI¹⁰ y en Europa en el año 2017, una tasa de incidencia de 18,3¹¹. Los agentes causales de la NAVM no han cambiado en época pandémica a excepción del aumento de la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva⁷. Esto se relaciona con factores tales como la disfunción endotelial, inmunoparálisis, exceso de secreciones y la sobrecarga del sistema de salud¹². Se ha demostrado que la terapia corticoidal no influye en el desarrollo de coinfecciones y superinfecciones¹. Los agentes causales de la NAVM en COVID-19 son principalmente microorganismos comunitarios^{6,9}. Algunos autores desaconsejan el uso de antimicrobianos precoz en pacientes que

llegan a VMI cuando el cuadro clínico no es sugerente de neumonía bacteriana o shock séptico¹³, mientras que existe otro grupo de autores que avala su uso, siempre y cuando se fundamente en un diagnóstico microbiológico avanzado con un posterior descalamiento o suspensión precoz de antibióticos si no existe justificación para su uso^{6,12}. El objetivo del presente estudio es reportar la prevalencia, tasa de incidencia y microbiología de la NAVM en pacientes en VMI con COVID-19.

Pacientes y Métodos

Estudio observacional retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Instituto Nacional del Tórax (INT) entre marzo y julio de 2021. Fueron incluidos todos los pacientes con neumonía grave por coronavirus SARS-CoV-2, confirmados por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, con necesidad de VMI por insuficiencia respiratoria aguda grave. Se revisó la ficha médica electrónica y se registraron datos demográficos, exámenes de laboratorio (índices bioquímicos, proteína C reactiva (PCR), conteo de leucocitos, procalcitonina, dímero D y pro-BNP séricos), comorbilidades, uso de corticoides, tratamientos antibióticos, fecha de inicio de síntomas, duración de la VMI, de la estadía en UCI, de la estadía hospitalaria y mortalidad hospitalaria.

Fueron excluidos los pacientes ventilados sin demostración de infección por coronavirus SARS-CoV-2 y los pacientes sin neumonía por SARS-CoV-2, incluyendo a los pacientes cardíocirúrgicos, de cirugía torácica y trasplantados pulmonares. Además, fueron excluidos los pacientes con neumonía grave en ECMO (sistema de oxigenación por membrana extracorpórea).

Definiciones

Se definió neumonía grave por SARS-CoV-2 como la infección pulmonar viral asociada a insuficiencia respiratoria aguda que lleva a la

ventilación mecánica invasiva. El primer evento inflamatorio fue la infección por SARS-CoV-2. Un nuevo evento inflamatorio o segundo “hit” se definió como nuevo evento clínico con aparición o aumento de secreciones bronquiales, fiebre, hipoperfusión, aumento de los requerimientos de oxígeno, inicio o aumento de la necesidad de drogas vasoactivas, que motivó la toma de cultivos, estudios de imágenes y/o exámenes de laboratorio en un paciente en VMI. Se definió NAVM como la neumonía que se desarrolla en 48 o más horas después del inicio de la VMI¹⁴. Se definió coinfección bacteriana cuando un cultivo fue positivo en un aspirado traqueal al ingreso a la UCI¹⁵. Al registrar el estado de coinfección bacteriana al ingreso a UCI se tomó en cuenta a los pacientes con menos de 48 h de intubación orotraqueal (IOT) previo al ingreso al INT.

Este estudio fue aprobado por el Comité ético-científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente en agosto de 2021.

Microbiología

A todos los pacientes que ingresaron a UCI se les realizó hemocultivos², cultivo de muestras de secreción de aspirado traqueal, urocultivo y determinación antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. El umbral de corte de positividad del cultivo secreción de aspirado traqueal fue de 10^5 UFC/ml. También ante un nuevo evento inflamatorio agudo se realizaron hemocultivos, cultivo de secreción de aspirado traqueal y urocultivo. Se consideró la cobertura antibiótica apropiada cuando la bacteria aislada era susceptible al tratamiento antibiótico administrado.

Análisis estadístico

Los resultados son expresados como valores promedio \pm desviación estándar para las variables numéricas de distribución normal y en porcentaje para las medidas en escala nominal. Las variables de distribución desconocida son consignadas como mediana y rangos intercuartílicos (RIQ). Las variables cualitativas son comparadas mediante la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fisher, y las variables continuas según su distribución con la prueba “t” de Student o la prueba de Mann-Whitney. Se realizó análisis de factores de riesgo de NAVM y el segundo evento inflamatorio a través de análisis univariado. Posteriormente se confeccionó curva ROC de cada factor de riesgo evaluado para predicción de NAVM, obteniendo el área bajo la curva de dicha interacción. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Se incluyeron 112 pacientes adultos ventilados por neumonía severa asociada a COVID-19 que ingresaron entre marzo y julio de 2021 en la UCI del INT. La mediana de edad fue 48,5 años (RIQ 39-60), 56% sexo masculino, 89% de los pacientes tenía alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes sobrepeso-obesidad (68%), enfermedad cardiovascular (35%) y diabetes mellitus tipo 2 (20%). Todos los pacientes usaron corticoides sistémicos según protocolo¹⁶. La mediana entre inicio de los síntomas e intubación orotraqueal fue 9 días (RIQ 7-12). La mediana de tiempo en VMI fueron 11 días (RIQ 6-21), la estadía en UCI fue 12 días⁸⁻¹⁸ y la estadía hospitalaria fue 21 días (RIQ 14-31). Catorce pacientes (13%) requirieron traqueostomía y la mortalidad en el hospital fue 14% (Tabla 1). Las causas de muerte fueron sepsis (15 casos) e insuficiencia respiratoria¹. De las causas de sepsis destacan 8 casos por infecciones por enterobacterias multirresistentes y 4 casos por infección por hongos: candidemia (2), aspergilosis pulmonar invasora (1) y mucormicosis (1). De los 112 pacientes, 68 ingresaron con menos de 48 h de VMI. De estos, 14 (20,5%) pacientes tenían un cultivo de aspirado traqueal positivo para un microorganismo.

Segundo evento inflamatorio

Los pacientes que se complicaron con un segundo evento inflamatorio fueron 69 (62%) y la mediana de tiempo a este evento fue de 9,3 días (RIQ 7-12). Las causas más frecuentes del segundo evento inflamatorio fueron NAVM (69%), bacteriemia (9%), infección urinaria (7%) e infección asociada a dispositivo (6%). La prevalencia de NAVM fue de 42,8% con una tasa de incidencia de 28,8 casos por cada mil días de VMI.

Las causas no infecciosas fueron tromboembolismo pulmonar (3%) y *status* convulsivo (3%). Ocho pacientes (12%) que presentaron un segundo evento inflamatorio no tuvieron diagnóstico (Tabla 2).

Comparación entre pacientes con y sin NAVM

La duración de la ventilación mecánica fue 9,5 días antes de diagnosticar el episodio de NAVM. Los pacientes con NAVM eran mayores (52,5 años (RIQ: 42-66,2) vs. 46 (RIQ: 36,5-57,5) ($p = 0,02$)) y la duración de VMI fue más prolongada (16,5 días (RIQ: 11,2-29,5) versus 8 (RIQ: 5-11,7) ($p = 0,01$)). No hubo diferencias en las comorbilidades. La NAVM aumentó significati-

Tabla 1. Características generales de los pacientes COVID-19 en ventilación mecánica invasiva que desarrollaron o no neumonía asociada a ventilación mecánica

Variable evaluada	NAVM Mediana y RIQ n (%)	Sin NAVM Mediana y RIQ n (%)	p
N	48	64	
Edad (años)	52,5 (42-66,2)	46 (36,5-57,5)	0,02
Sexo masculino	28 (58%)	35 (55%)	0,70
Comorbilidad	45 (94%)	55 (86%)	0,18
Cardiovascular	17 (35%)	22 (34%)	0,35
Sobrepeso-obesidad	35 (73%)	41 (64%)	0,32
Diabetes mellitus	11 (23%)	12 (19%)	0,59
Respiratoria crónica	8 (17%)	9 (14%)	0,90
Uso de corticoides	48 (100%)	64 (100%)	1,00
PCT ingreso (ng/mL)	0.95 ± 3	0.63 ± 1.27	0,48
PCR ingreso (mg/dL)	252 ± 573	234 ± 483	0,85
ProBNP sérico (pg/mL)	950 ± 3.377	428 ± 637	0,36
Dímero D sérico (ng/mL)	5.060 ± 9.123	2.717 ± 4.024	0,08
Leucocitos (células/ μ L)	11.211 ± 5.284	9.572 ± 4.015	0,03
Tiempo síntomas a IOT (días)	8 (6-10)	10 (8-13)	0,08
Duración VMI (días)	16,5 (11,2-29,5)	8 (5-11,7)	0,01
Estadía en UCI (días)	16,5 (11-28,7)	10 (6-14)	0,001
Estadía hospitalaria (días)	26 (19,2-47)	19 (12,2-69)	< 0,001
Fallecidos	9 (19%)	7 (11%)	0,24

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica, RIQ: Rango intercuartílico, PCT: Procalcitonina sérica, PCR: Proteína C reactiva sérica, ProBNP: Péptido natriurético cerebral sérico, IOT: Intubación orotraqueal, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VMI: Ventilación mecánica invasiva, p calculada para variables continuas con t student o la prueba de Mann-Whitney y variables categóricas con chi-cuadrado.

Tabla 2. Causas de segundo evento inflamatorio en pacientes adultos con neumonía grave asociada a COVID-19 en ventilación mecánica invasiva

Variable evaluada	n (%)
Segundo evento inflamatorio	69 (62%)
Tiempo a segundo evento (RIQ)	9,3 días (7-12)
Causa segundo evento inflamatorio	
NAVM	48 (69%)
Bacteriemia	6 (9%)
Infección urinaria	5 (7%)
Infección asociada a catéter venoso central	4 (6%)
Aspergilosis pulmonar invasora	2 (3%)
Candidemia	1 (1%)
Tromboembolismo pulmonar	2 (3%)
Status convulsivo	2 (3%)
Sin diagnóstico	8 (12%)

RIQ: Rango intercuartílico, NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

vamente la estadía en UCI y en el hospital. La mortalidad de los pacientes con y sin NAVM fue 19% versus 11% respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0,1$) (Tabla 1 y Figura 1).

La cobertura antibiótica fue apropiada en 36 (75%) casos (Tabla 3). En el análisis de factores de riesgo de NAVM no existió diferencias significativas entre ambos grupos y las áreas bajo la curva ROC para predicción de dichos eventos tuvieron un pobre rendimiento (Tabla 4).

Estudio microbiológico de la NAVM

Los microorganismos aislados en la NAVM fueron en total 59, siendo 43 (73%) bacilos gram negativos y 16 (27%) cocáceas gram positivas. En 26 casos se aisló una sola bacteria y en 15 casos se aisló dos o más bacterias. Las bacterias predominantes fueron *K. pneumoniae* (29,6%), *S. aureus* (21,8%) y *P. aeruginosa* (12,5%) (Tabla 5).

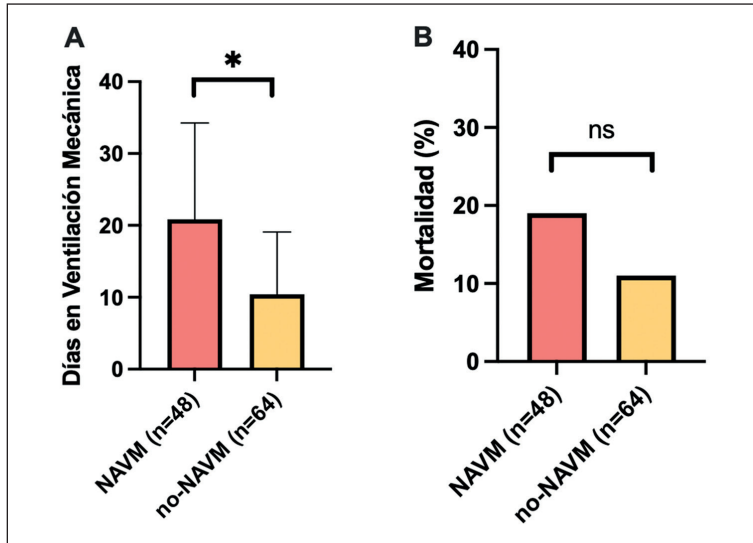


Figura 1. Días en ventilación mecánica invasiva y mortalidad en pacientes ventilados con COVID-19 con neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva. A) días en VMI; B) mortalidad en NAVM versus no-NAVM. Días en ventilación mecánica expresado en media y desviación estándar. Para comparar los grupos se realizó t de student, siendo * una $p < 0,05$. ns: diferencia no significativa.

Tabla 3. Variables relacionadas a la NAVM en pacientes adultos con neumonía grave por coronavirus SARS-CoV-2

Variables	NAVM Mediana (RIQ) n (%)
Incidencia de NAVM	48 (42,8%)
Tasa de incidencia de NAVM	28,8 casos/mil días en VMI
Tiempo a NAVM (días)	9,5 (7-12)
Cobertura antibiótica apropiada	36 (75%)

Tabla 4. Curva ROC de análisis univariado de factores de riesgo de NAVM y segundo hit en pacientes COVID-19 con ventilación mecánica invasiva

Variables	Área bajo la curva NAVM	Área bajo la curva 2 ^{do} evento inflamatorio
Edad (años)	0,539	0,565
Síntomas a IOT	0,397	0,516
PCT ingreso (ng/mL)	0,429	0,412
PCR ingreso (mg/dL)	0,366	0,341
proBNP sérico (pg/mL)	0,433	0,457
Dímero D sérico (ng/mL)	0,626	0,531
Leucocitos (células/m ³)	0,626	0,582

IOT: Intubación orotraqueal, PCT: Procalcitonina sérica, PCR: Proteína C reactiva sérica, proBNP: Péptido natriurético cerebral sérico.

Coinfección en pacientes con COVID-19

Del total de pacientes ventilados con COVID-19 analizados y con menos de 48 h de VMI 14/68 (20,6%) presentaron coinfección bacteriana al momento de ingreso a la UCI y los microorganismos aislados fueron 16. Los mi-

Tabla 5. Características microbiológicas de los pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19 en ventilación mecánica invasiva con neumonía asociada a ventilación mecánica

Microorganismos	Microorganismos aislados en NAVM (n = 59)
Gram negativos	43
<i>K. pneumoniae</i>	19
<i>P. aeruginosa</i>	8
<i>E. coli</i>	4
<i>A. baumannii</i>	3
<i>S. maltophilia</i>	3
<i>E. chloacae</i>	2
<i>P. mirabilis</i>	2
<i>B. cepacia</i>	1
<i>M. morgani</i>	1
Gram positivos	16
<i>S. aureus (meticilino resistente)</i>	14 (3)
<i>S. mitis</i>	1
<i>S. constellatus</i>	1
1 bacteria aislada	26
2 bacterias aisladas	12
3 bacterias aisladas	3
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

croorganismos aislados fueron 8 bacterias gram negativas y 8 bacterias gram positivas. Las más frecuentes fueron: *K. pneumoniae* (2), *P. aeruginosa* (2) *S. aureus* (3), *Streptococcus pneumoniae* (3). La mayoría de las bacterias eran susceptibles a los antimicrobianos (81,2%).

Discusión

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, ha aumentado la necesidad de VMI en pacientes con neumonía grave, lo cual se relaciona directamente con el riesgo de NAVM. En este estudio se describe la incidencia y tasa de incidencia de NAVM la cual es mayor a lo reportado en la era pre COVID-19 y similar a lo reportado durante la pandemia. En nuestra cohorte encontramos una incidencia del 42,8% de NAVM con una tasa de incidencia de 28,8/1.000 días de VMI. Pickens et al. analizaron 179 pacientes y 368 muestras de lavado bronquioalveolar (LBA) de pacientes en VMI por infección pulmonar severa por SARS-CoV-2. Reportaron una tasa de incidencia de 42,5/1.000 días en VMI y una incidencia de 44,4% de NAVM⁶. La incidencia obtenida en nuestro estudio es similar, sin embargo la tasa de incidencia es menor. Esto puede deberse al método de estudio invasivo desarrollado por estos investigadores, el uso de estudio molecular de patógenos respiratorios y cultivo cuantitativo, a diferencia nuestra cohorte que fue por cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal. Maes et al. reportaron una incidencia de 28/1.000 días en VMI similar a nuestros resultados⁷. Cuando seleccionamos los pacientes que desarrollaron un segundo evento inflamatorio, obtuvimos una incidencia de NAVM de 69%. Ante tan alta incidencia creemos que es apropiado el inicio de antibióticos de amplio espectro después de la toma de cultivos abarcando también otras posibles causas. En este sentido Ferrando et al. describieron en este contexto otras causas relevantes asociadas a mortalidad como hemorragia, shock séptico e insuficiencia cardíaca³. De este modo, es fundamental realizar el diagnóstico etiológico apropiado.

En relación a los microorganismos aislados en la NAVM predominaron los bacilos gram negativos. Los principales microorganismos aislados fueron *K. pneumoniae* (29,6%), *S. aureus* (21,8%) y *P. aeruginosa* (12,5%). Pickens et al. reportaron los microorganismos más frecuentes en NAVM: *S. aureus* (21%), *Klebsiella pneumoniae* (15%) y *P. aeruginosa* (12%)⁶. De forma similar, en la cohorte de Maes et al. y de Blonz

et al.⁹, también hubo predominio de las bacterias gram negativas.

Con respecto al tratamiento antibiótico iniciado cuando se sospechó NAVM en nuestro estudio fue apropiado en el 75% de los casos, lo cual es similar a lo reportado por Nseir et al.² que fue 72,5%. La mayoría de los casos con tratamiento antimicrobiano inapropiado correspondieron a bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos. Ante esto último, cobra particular relevancia la vigilancia de los patógenos multirresistentes y la activación de medidas apropiadas de aislamiento de cohortes y uso de antibióticos de mayor espectro esperando el resultado de los estudios microbiológicos.

Cuando estudiamos coinfección bacteriana reportamos una prevalencia de 20,5% similar a lo reportado por otros autores, y similar a lo reportado en el metaanálisis de Langford et al.¹. Por otra parte Blonz et al.⁹ describieron un 11,2% de coinfección bacteriana en una cohorte de 118 pacientes. En esta experiencia el uso de antibióticos empíricos fue 89,9% al ingreso a UCI. Cuando se analizó la coinfección, los microorganismos más frecuentes fueron *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *K. pneumoniae*. Blonz et al. reportaron 25 cultivos positivos de los cuales 24% correspondió a *S. aureus*, 20% enterobacterias y 12% *S. pneumoniae*, lo cual no difiere con nuestros resultados. Por su parte Pickens et al. aislaron 46% *S. aureus*, 36% *S. viridans* y 11% *S. pneumoniae* con una representación menor de los bacilos gram negativos⁶.

En relación a las comorbilidades de nuestra cohorte, casi el 90% tenía alguna comorbilidad siendo las más frecuente el sobrepeso y obesidad, enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial o cardiopatía) y diabetes mellitus tipo 2. Estos resultados son similares a lo publicado por otros autores^{7,9}. Sin embargo, la cohorte de Pickens et al. tenía mayor edad y mayor carga de enfermedad⁶. En suma y orientado a la alta prevalencia de comorbilidades en los pacientes COVID-19 en VMI, es de extrema relevancia orientar las medidas de autocuidado a estas poblaciones y además el enfoque de las campañas de vacunación a estos grupos de riesgo en primera instancia.

Reportamos un 14% de fallecidos, lo cual es un número bajo respecto a otras experiencias. Ferrando et al. reportaron una mortalidad del 31%³. La causa predominante de muerte en nuestros pacientes fue la sepsis, fundamentalmente la infección por enterobacterias multirresistentes e infecciones fúngicas. En nuestro estudio, no se consideró la inclusión de los pacientes en ECMO, estos pacientes derivados desde otros centros con VMI durante más de 48 h, con mayor gravedad y

mayor probabilidad de morir. Por otro lado, son pacientes que tienen mayor tiempo de ventilación mecánica, estadía hospitalaria, complicaciones intrahospitalarias y posibilidad de desarrollar infecciones por gérmenes multirresistentes. En suma una población distinta a la que se busca evaluar en este estudio. En nuestro centro entre 2020-2021 se registró una mortalidad del 37% en paciente con COVID-19 y ECMO (datos no publicados) y en Chile entre marzo y agosto de 2020 fue 38,8%¹⁷.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Este estudio retrospectivo fue realizado en un único centro de la red de salud pública, con recursos limitados en cuanto a disponibilidad de camas críticas, insumos y tecnología. Sin embargo, el manejo de los enfermos se realizó según estándares internacionales y guiado por la evidencia. Algunos pacientes llevaban más de dos días en VMI en el centro de origen, lo que se debe tener en cuenta al analizar la microbiología y es la justificación del alto número de pacientes excluidos al analizar la coinfección. Además, hubo falta de registro en ficha del uso previo de antimicrobianos en el grupo de pacientes en que se analizó coinfección (n = 68). Tampoco había buen registro del uso de antimicrobianos en los centros en donde estuvieron los enfermos previamente.

La posibilidad de realizar un estudio invasivo en nuestro centro existe, pero la factibilidad de obtener cultivo de aspirado traqueal, permite que exámenes como el lavado bronquioalveolar se realice en segunda línea ante un paciente que no responde al tratamiento antimicrobiano inicial, en la búsqueda de microorganismos resistentes y hongos. Por otro lado, el riesgo de contagio del personal de salud en la toma de muestra de vía aérea inferior mediante broncoscopia hizo que este examen fuera infrecuente y en casos seleccionados bien justificados. En esta cohorte retrospectiva prácticamente todos los enfermos eran derivados de otros hospitales de la red asistencial, por lo que la obtención de datos de la ficha electrónica era a veces incompleta generando sesgos de registro y de memoria. Algunos datos demográficos, clínicos o puntajes no eran registrados de manera sistemática por lo que no fueron incluidos en este estudio como PaO₂/FiO₂, posición prono, uso de sedantes o traqueostomía. Tampoco el registro acabado de medidas antropométricas permitió calcular el índice de masa corporal para realizar el diagnóstico certero de enfermedades nutricionales. Los pacientes provienen de distintas latitudes del país y con distin-

tos tiempos de VMI por lo que la microbiología de la NAVM puede ser distinta y no comparable a la de otros centros del país.

En conclusión, en este estudio de la vida real obtuvimos una alta incidencia y tasa de incidencia de NAVM la cual prolonga la duración de la ventilación mecánica, estadía en UCI y estadía hospitalaria, aumentando los costos en salud. También reportamos un alto porcentaje de coinfección bacteriana. Los microorganismos aislados en este contexto clínico fueron similares a lo publicado por otros autores. Creemos que no se justifica el uso de antibióticos empíricos en la admisión a la UCI en los pacientes ventilados con COVID-19 grave, a excepción de los pacientes en *shock* o con neumonía bacteriana, previo estudio microbiológico apropiado. Si se sospecha NAVM es recomendable iniciar tratamientos antibióticos de amplio espectro previa toma de cultivos y suspender o disminuir el espectro antibiótico al tener los resultados de los cultivos.

Referencias bibliográficas

- 1.- LANGFORD BJ, SO M, LEUNG V, RAYBARDHAN S, LO J, KAN T, et al. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; S1198743X21006364.
- 2.- NSEIR S, MARTIN-LOECHES I, POVOA P, METZELARD M, DU CHEYRON D, LAMBIOTTE F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care* 2021; 25: 177.
- 3.- FERRANDO C, MELLADO-ARTIGAS R, GEA A, ARRUTI E, ALDECOA C, BORDELLA, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2020; 67: 425-37.
- 4.- DI MINNO A, AMBROSINO P, CALCATERRA I, DI MINNO MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46: 763-71.
- 5.- GIACOBBE DR, BATTAGLINI D, ENRILE EM, DENTONE C, VENA A, ROBBA C, et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 2021; 10: 555. doi:10.3390/jcm10040555
- 6.- PICKENS CO, GAO CA, CUTTICA MJ, SMITH SB, PESCE LL, GRANT RA, et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for CO-

- VID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 921-32.
- 7.- MAES M, HIGGINSON E, PEREIRA-DIAS J, CURRAN MD, PARMAR S, KHOKHAR F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021; 25: 25.
- 8.- ROUZÉ A, MARTIN-LOECHES I, POVOA P, MAKRIS D, ARTIGAS A, BOUCHEREAU M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 188-98.
- 9.- BLONZ G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 72. doi:10.1186/s13054-021-03493-w
- 10.- MORRIS AC, HAY AW, SWANN DG, EVERINGHAM K, MCCULLOCH C, MCNULTY J, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: Impact of implementing a care bundle*: *Crit Care Med*. 2011; 39: 2218-24.
- 11.- KOULENTI D, TSIGOU E, RELLO J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 1999-2006.
- 12.- WICKY P-H, NIEDERMANN MS, TIMSIT J-F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 25: 153, s13054-021-03571-z.
- 13.- SCHOUTEN J, DE WAELE J, LANCKOHR C, KOULENTI D, HADDAD N, RIZK N, et al. Antimicrobial stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 58: 106409. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106409
- 14.- KALIL AC, METERSKY ML, KLOMPAS M, MUSCEDERE J, SWEENEY DA, PALMER LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (5): e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
- 15.- RAKIRO J, SHAH J, WAWERU-SIIKA W, WANYOIKE I, RIUNGA F. Microbial coinfections and superinfections in critical COVID-19: a Kenyan retrospective cohort analysis. *IJID Reg*. 2021; 1: 41-6. doi:10.1016/j.ijregi.2021.09.008
- 16.- THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704.
- 17.- DÍAZ RA, GRAF J, ZAMBRANO JM, RUIZ C, ESPINOZA JA, BRAVO SI, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Chile: A Nationwide Incidence and Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204: 34-43.

Correspondencia a:

Dr. Sebastián Lux Febre
Instituto Nacional del Tórax
José M. Infante 717. Comuna de Providencia.
Santiago, Chile.
E-mail: sebastianluxfebre@gmail.com