

# Infecciones asociadas a la atención de la Salud en pacientes internados en una Unidad de Terapia Intensiva durante la pandemia por COVID-19 en el año 2020

## Health care-associated infections in patients admitted to the Intensive Care Unit during the COVID-19 pandemic in 2020 (COVIAAS)

Matías Accoce<sup>1,2</sup>, Betiana A. Guidetto<sup>1</sup>, Javier Hernán Dorado<sup>1</sup>, Lucía Paravano<sup>1</sup>, Mercedes T. Galarza<sup>1</sup>, Irene Paola Outi<sup>1</sup> y Alejandro Martín Abrate<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Sanatorio Anchorena San Martín, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Universidad Abierta Interamericana. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Buenos Aires, Argentina

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: el estudio no recibió financiamiento.

Recibido: 14 de septiembre de 2021 (segunda versión: 20 de mayo de 2022) / Aceptado: 28 de septiembre de 2022

### Resumen

**Introducción:** La pandemia por coronavirus se diseminó mundialmente con una amplia variedad de presentaciones clínicas. Se reportó que 15% de los pacientes requirió internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Estudios epidemiológicos demostraron que pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMi) por SARS-Cov-2 presentan más riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). **Objetivo:** Describir la incidencia IAAS en adultos internados en UCI en VMi del Sanatorio Anchorena San Martín, durante la pandemia en 2020. **Pacientes y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo, el análisis de normalidad se efectuó mediante test Shapiro-Wilk. El análisis de regresión múltiple se realizó en forma automática, (*backward selection*). Para la comparación entre grupo COVID-19 y no COVID-19 se utilizó T test o Test de Wilcoxon según correspondiera; y el  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Todas las estimaciones de las funciones de incidencia acumuladas fueron realizadas con el paquete *cmprsk*. **Resultados:** Se incluyeron 252 pacientes, 40 desarrollaron IAAS (incidencia acumulada de 15,9%), con un total de 60 eventos de IAAS. La edad (OR 0,96), cantidad de accesos venosos centrales (AVC) (OR 2,01), COVID-19 (OR 2,96) y decúbito prono (OR 2,78) se asociaron a IAAS. Desarrollar IAAS se asoció a más días de VMi y estadía en UCI. La incidencia acumulada de IAAS en pacientes NO COVID fue menor que en COVID-19. Días de VMi y mortalidad en UCI fueron mayores en pacientes con COVID. El 29,6% de los pa-

### Abstract

**Background:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread fast globally comprising a great variety of clinical presentations. It was reported that 15% of patients required admission to intensive care units (ICU). Previous epidemiological studies have reported higher risk of healthcare-associated infections (HCAI) in those patients requiring invasive mechanical ventilation (iMV) due to COVID-19. **Aim:** To analyze the incidence of HCAI in adults under iMV admitted to ICU of Anchorena San Martín Clinic during COVID-19 pandemic. **Methods:** Retrospective cohort study, the analysis of normality was carried out using the Shapiro-Wilk test. The multiple regression analysis was performed automatically, based on backward elimination of the variables (*backward selection*). For the comparison between the COVID-19 and non-COVID-19 groups, the T test or Wilcoxon test was used, as appropriate; and the  $\chi^2$  or Fisher's exact test. All cumulative incidence function estimates were made with the *cmprsk* package. **Results:** 252 patients were included, 40 patients developed HCAI (accumulated incidence was 15.9%), counting for 60 total HCAI events. Age (OR 0.96), number of central venous access devices (CVAD) (OR 2.01), COVID-19 (OR 2.96) and prone positioning (OR 2.78) were associated with HCAI. HCAI was associated with more days of iMV and ICU stay. The accumulated incidence of HCAI in non-COVID-19 patients was lower than in COVID-19 patients. iMV days and mortality were higher in COVID-19. 29.6% of COVID-19 patients developed HCAIs

### Correspondencia a:

Matías Accoce

matiasaccoce@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6157-097X>

cientes con COVID-19 desarrolló algún tipo de IAAS vs 7,1% en NO COVID. **Conclusión:** Describimos la incidencia de IAAS en nuestra cohorte. La presencia de COVID-19, AVC, el decúbito prono y estadía en UCI se asociaron con mayor probabilidad de contraer una IAAS.

**Palabras clave:** infecciones asociadas al cuidado de la salud; COVID-19; unidad de cuidados intensivos.

vs 7.1% of non-COVID-19 ones. **Conclusion:** We describe the incidence of HCAI. Age, COVID-19, CVAD, prone positioning and ICU stay were associated with higher probability of HCAs.

**Keywords:** healthcare-associated infection; COVID-19; intensive care units.

## Introducción

La pandemia causada por un nuevo coronavirus (COVID-19) se ha diseminado rápidamente a nivel mundial con una amplia variedad de presentaciones clínicas, desde cuadros leves, en su mayoría, hasta enfermedad grave de los cuales 15% requiere internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>1</sup>. La inmunosupresión generada por la combinación de la enfermedad y los tratamientos instaurados incrementarían la susceptibilidad a infecciones secundarias como neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAVM), infecciones urinarias asociadas a catéter vesical (ITU) y bacteriemias asociadas a catéteres venosos centrales (BAC)<sup>2,3</sup>.

El desarrollo de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) ha sido previamente asociado a mayor estadía en UCI, morbimortalidad y a un incremento en los costos sanitarios<sup>4-6</sup>. Durante el año 2020, se ha generado un estrés en los sistemas de atención médica y sobrecarga en el personal de salud sin precedentes. Los diferentes centros han tenido que contratar personal nuevo en medio de este contexto, en muchos casos sin especialidad realizada. La curva de aprendizaje a las normas institucionales pudo verse afectada, repercutiendo en la adherencia a medidas llamadas *bundle*<sup>7</sup>. En este escenario es de esperar que la calidad de atención pudiera verse afectada incluso en pacientes internados por otras causas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva (VMi) por COVID-19 presentan prolongados períodos de soporte ventilatorio, sedación profunda y bloqueantes neuromusculares, con el consecuente aumento en los días de uso de accesos venosos centrales (AVC) y catéter vesical (CV) incrementando el riesgo de desarrollo de IAAS<sup>8</sup>.

Identificar los factores de riesgo asociados a dicha complicación podría sentar las bases para desarrollar nuevas medidas dirigidas a su prevención e impactar favorablemente en el curso clínico de pacientes gravemente enfermos<sup>9</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de IAAS en pacientes adultos internados en la UCI de un centro de la provincia de Buenos Aires, con requerimiento de VMi durante la pandemia por COVID-19 en el año 2020.

## Pacientes y Método

Estudio observacional, analítico y de cohorte retrospectivo, realizado en la UCI del Sanatorio Anchorena San Martín, Buenos Aires, Argentina, entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2020.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación de la institución (código de aprobación 9-2021) y registrado en *clinicaltrials.gov* con el número de identificación NCT04819165. Debido al carácter retrospectivo del mismo, se eximió de consentimiento informado.

### Objetivo primario

Describir la incidencia de IAAS en una cohorte de pacientes adultos internados en la UCI, con VMi, en un Sanatorio Privado de la provincia de Buenos Aires, Argentina, durante la pandemia de COVID-19, en el año 2020.

### Objetivos secundarios

- Describir factores asociados a las IAAS.
- Describir el impacto de las IAAS respecto a mortalidad/días de estadía en UCI/días de VMi.
- Describir los patógenos más frecuentemente asociados a las IAAS.
- Describir y comparar la incidencia de IAAS y resultados clínicos en pacientes con y sin COVID.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, ingresados a la UCI del Sanatorio Anchorena San Martín, que requirieron de VMi por más de 24 h, en el período señalado.

### Criterios de exclusión

Pacientes derivados de otras instituciones que presenten IAAS al momento del ingreso a esta institución.

Pacientes en los cuales no se hubiera podido completar los registros por datos faltantes.

### Definiciones

Se consideró *IAAS* a aquellas infecciones contraídas por un paciente durante la internación en el sanatorio, las que no presentaba ni estaba incubando en el momento de su ingreso.

Se definió como *NAVM* a todo paciente que presentara dispositivo invasivo por más de 48 hs, evolucionara con fiebre > 38°C, leucocitosis (leucocitos > 12,0 x 10<sup>9</sup>/L) o leucopenia (leucocitos < 4,0 x 10<sup>9</sup>/L), y cultivo positivo en aspirado traqueal con 10<sup>5</sup> ufc de un microorganismo potencialmente patógeno, o lavado broncoalveolar > 10<sup>4</sup> ufc, e infiltrado progresivo o nuevo en imagen de tórax (descartando otras causas del mismo).

### *Bacteriemia/fungemia asociada a catéter*

- Signos clínicos (fiebre, hipotensión arterial, dolor, eritema, secreción, aumento de la temperatura) con cultivo positivo de la punta de catéter por técnica semicuantitativa de Maki  $\geq 15$  ufc y/o cuantitativo de Brun Buisson, más hemocultivos positivos de muestras tomadas antes de retirar el catéter con recuento  $\geq 1.000$  ufc, o levaduras positivas.
- Hemocultivo positivo de sangre periférica más cultivo de punta de catéter por técnica de Maki  $\geq 15$  ufc, en ausencia de otro foco responsable de bacteriemia/fungemia.
- Hemocultivo positivo más signos clínicos de sepsis, más hallazgos por imagen (ecodoppler, TAC, RM, flebografía) de trombosis de venas centrales o colección compatible con émbolo séptico o fungoma relacionados con la presencia de catéteres centrales.
- Retrocultivo cuantitativo positivo con un recuento diferencial de colonias  $\geq 5$  a 10 veces (o tiempo de positividad  $> 2$  horas) en relación a recuento de colonias de un mismo microorganismo de hemocultivo periférico asociado a un cuadro clínico.
- Hemocultivo positivo más cultivo positivo por punción/aspiración del área de inserción del catéter.

*Infección urinaria asociada a CV*, paciente con un CV permanente colocado por más de 48 h y que presentara fiebre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), dolor suprapúbico, dolor o sensibilidad del ángulo costovertebral, urgencia miccional, disuria y/o aumento de la frecuencia urinaria, asociado a urocultivo positivo con  $\geq 10^5$  ufc/mL con no más de dos especies de microorganismos. Las especies de *Candida* spp. o levaduras no especificadas de otra manera, quedaron incluidas como microorganismos responsables realizando los esfuerzos necesarios para la diferenciación entre colonización e infección. Usualmente se recomienda: realizar dos urocultivos con recambio de catéter<sup>10</sup>.

*Diagnóstico de COVID-19*: Presencia de RT-PCR (sigla en inglés) o antígeno para SARS-CoV-2 positivo en hisopado nasofaríngeo.

### **Análisis estadístico**

Los datos continuos se expresaron como media y desvío estándar (DE), o como mediana y rango intercuartílico (RIQ), según correspondiera. El análisis de normalidad se efectuó mediante el test de Shapiro-Wilk. Los datos categóricos se expresaron como valores absolutos y/o porcentajes. Para analizar variables como predictoras de la ocurrencia de IAAS se llevó a cabo un análisis de regresión logística. La relación entre las variables disponibles para el análisis y el evento se analizó inicialmente mediante un análisis univariado. El análisis de regresión múltiple se realizó en forma auto-

mática, basado en eliminación hacia atrás de las variables (*backward selection*). Se evaluó multicolinealidad mediante el VIF (del inglés, factor de inflación de varianza) para las variables numéricas, así como la linealidad entre ellas y la variable dependiente (IAAS)<sup>11,12</sup>. En caso de falta de linealidad, las mismas fueron estratificadas de acuerdo a la bibliografía consultada o según el criterio de los autores. Las variables seleccionadas para el modelo final se describieron con su correspondiente *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza de 95% (IC 95%). La bondad del ajuste del modelo final se analizó mediante el test de Hosmer Lemeshow. La capacidad de discriminación del mismo se evaluó mediante el área bajo la curva y su IC 95%. Se graficaron las funciones de incidencia acumulada (FIA) de IAAS y sus componentes (NAC, BAC e ITU). Así mismo, se graficó la FIA de IAAS estratificada por el diagnóstico de COVID-19. Todas las estimaciones de las FIAs fueron realizadas con el paquete *emprsk*<sup>13,14</sup>. Para la comparación entre el grupo con COVID-19 y sin COVID-19 se utilizó el T test o el Test de Wilcoxon para comparar variables numéricas, según correspondiera; y el  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Todas las hipótesis fueron a dos colas y se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ . El procesamiento de datos se realizó con el *software* R (versión 4.0.3).

## **Resultados**

Durante el período de estudio se enrolaron 252 pacientes, 154 hombres (61%) y 98 mujeres (39%) con una mediana de edad de 65 años [RIQ 53-74].

La mediana de estadía en UCI fue de siete días [RIQ 4-15,3]. El motivo de ingreso más frecuente fue insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en 54,8% ( $n = 138$ ), mientras que la causa más frecuente de VMi fue neumonía (37,1%), seguido de IRA inespecífica (18,3%) y coma (15,9%). La mediana de APACHE II al ingreso fue de 15 [RIQ 10-21] y 38,9% de los pacientes (98/252) tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19. Las características demográficas se observan en la Tabla 1.

Desarrollaron IAAS 40 pacientes (incidencia acumulada 15,9%). Al analizar la cantidad de eventos ( $n = 60$ ), la incidencia acumulada fue de 23,8%. Cincuenta y cinco episodios se presentaron como un primer evento (15 BAC, 21 NAVM y 19 ITU) y cinco episodios como un segundo evento (3 BAC, 1 NAVM, 1 ITU).

La incidencia de BAC fue de 7,14%, representando 30% de los episodios. La mediana de días desde la colocación del dispositivo hasta el desarrollo del primer evento fue de 8,5 días [RIQ 6,25-9,75]. En cuanto al segundo evento, la mediana de días de colocación del dispositivo fue 12 [RIQ 8,5-12].

**Tabla 1. Descripción general de la población de estudio. Pacientes en ventilación mecánica invasiva. UCI Sanatorio Anchorena San Martín, Argentina. 01-03 a 31-12-2020**

n	252
Edad (mediana [RIQ])	65,0 [53,0-74,0]
Sexo masculino (n (%))	154 (61%)
APACHE II (mediana [RIQ])	15,00 [10,00 - 21,00]
SAPS II (mediana [RIQ])	37,00 [28,00 - 50,00]
TISS-28 (mediana [RIQ])	30,00 [20,00 - 35,00]
COVID-19 positivo (n (%))	98 (38,9%)
Días VMi (mediana [RIQ])	4,00 [2,00 - 10,00]
LOS UCI (mediana [RIQ])	7,00 [4,00 - 15,25]
FMO (n (%))	118 (46,8%)
Shock (n (%))	138 (54,8%)
Decúbito prono (n (%))	47 (18,7%)
Diálisis (n (%))	44 (17,5%)
Mortalidad en UCI (n (%))	97 (38-5%)
Mortalidad a 28ds (n (%))	113 (44-8%)

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; TISS-28: *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System*. COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus; VMi: ventilación mecánica invasiva; LOS UCI: del inglés *Length of stay*, estadía en unidad de cuidados intensivos; FMO: Falla multiorgánica.

La incidencia de NAVM fue de 8,73%, representando 37% de los eventos. La mediana de días de colocación de dispositivo hasta el primer evento fue de 7,5 días [RIQ 5-17].

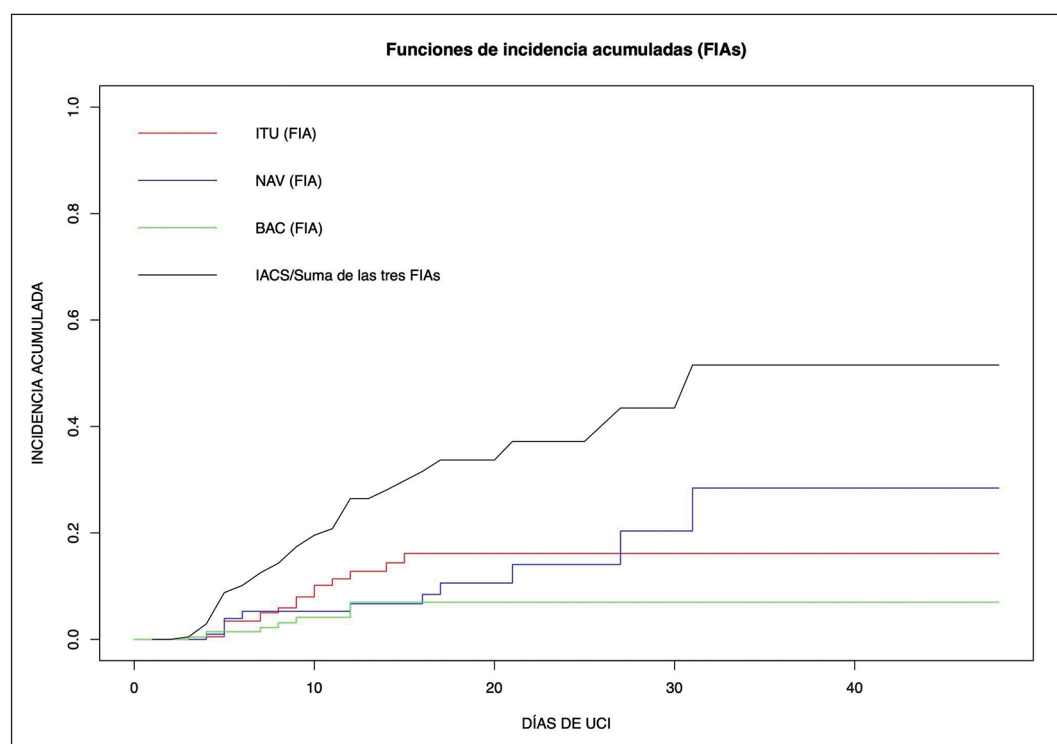
La incidencia de ITU fue de 7,93%, representando 33% de los eventos. La mediana de días desde la colocación del dispositivo hasta el primer evento fue ocho días [RIQ 5-10].

### Factores asociados al desarrollo de IAAS

En el análisis univariado se halló asociación estadística entre el desarrollo de IAAS y las variables edad, SAPS II, diagnóstico de COVID-19, estadía en UCI, días de VMi, requerimiento de decúbito prono (DP), diálisis y número de AVC (Tabla 2).

La Tabla 3 muestra el análisis de regresión logística múltiple. La edad (OR 0,96), cantidad de AVC (OR 2,01), diagnóstico de COVID-19 (OR 2,96) y requerimiento de DP (OR 2,78) tuvieron relación con la aparición de IAAS. La precisión diagnóstica de dicho modelo obtuvo un área bajo la curva de 0,908 (0,857-0,959).

Con el fin de considerar los riesgos competitivos en el tiempo, analizamos la función de incidencia acumulada (FIA). En la Figura 1 se observa el incremento de FIA del primer evento del total de IAAS y de cada una por separado a lo largo del tiempo, cuyos valores fueron: total de 51%, ITU 16%, NAV 28% y BAC 7%.



**Figura 1.** Estimación de la función de incidencia acumulada (FIA) de los componentes de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), bacteriemia asociada a catéter (BAC) e infección del tracto urinario (ITU). Luego se realizó la estimación global de IAAS (suma de los tres FIA). COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2. Factores asociados al desarrollo de IAAS. Pacientes en ventilación mecánica invasiva. Análisis univariado

	Total (n = 252)	IAAS NO (n = 212)	IAAS SI (n = 40)	OR (IC95%)	p-valor
Edad (años)					
Mediana [Q1- Q3]	65,0 [53,0- 74,0]	66,0 [55,0- 75,0]	54,0 [44,8- 64,3]	10,6 (5,02 – 23,0)	< 0,001
Género					
Masculino (n (%))	154 (61,1%)	126 (59,4%)	28 (70,0%)		0,211
Femenino (n (%))	98 (38,9%)	86 (40,6%)	12 (30,0%)	0,63 (0,29 – 1,28)	
APACHE II					
Mediana [Q1- Q3]	15,0 [10,0- 21,0]	16,0 [11,0- 22,0]	13,0 [8,50- 18,5]	0,95 (0,91 – 1,00)	0,051
Perdidos (n (%))	7 (2,8%)	6 (2,8%)	1 (2,5%)		
SAPS II					
Mediana [Q1- Q3]	37,0 [28,0- 50,0]	39 [28,0- 51,0]	31,0 [24,5- 42,0]	0,97 (0,95 – 0,99)	0,013
Perdidos (n (%))	8 (3,2%)	7 (3,3%)	1 (2,5%)		
COVID-19					
NO (n (%))	154 (61,1%)	143 (67,5%)	11 (27,5%)		< 0,001
SI (n (%))	98 (38,9%)	69 (32,5%)	29 (72,5%)	5,46 (2,65 – 12,03)	
Estadía UCI (días)					
Mediana [Q1- Q3]	7,00 [4,00- 15,3]	6,00 [4,00- 11,0]	20,5 [14,8- 27,8]	1,1 (1,06 – 1,14)	< 0,001
Días VMi					
Mediana [Q1- Q3]	4,00 [2,00- 10,0]	3,00 [2,00- 7,00]	15,5 [9,00- 25,0]	1,13 (1,09 – 1,19)	< 0,001
Decúbito prono					
NO (n (%))	205 (81,3%)	188 (88,7%)	17 (42,5%)		< 0,001
SI (n (%))	47 (18,7%)	24 (11,3%)	23 (57,5%)	10,6 (5,02 – 23,00)	
Diálisis					
NO (n (%))	208 (82,5%)	180 (84,9%)	28 (70,0%)		0,026
SI (n (%))	44 (17,5%)	32 (15,1%)	12 (30,0%)	2,41 (1,08 – 5,15)	
Cantidad de AVC					
Mediana [Q1- Q3]	1,00 [1,00 - 1,25]	1,00 [1,00 - 1,00]	2,00 [1,00 - 3,00]	3,72 (2,46 – 5,95)	< 0,001
Condición al egreso					
Muerto (n (%))	97 (38,5%)	77 (36,3%)	20 (50,0%)		0,106
Vivo (n (%))	155 (61,5%)	135 (63,7%)	20 (50,0%)	0,57 (0,29 – 1,13)	
Mortalidad a 28 días					
Muerto (n (%))	113 (44,8%)	93 (43,9%)	20 (50,0%)	1,28 (0,65 – 2,53)	
Vivo (n (%))	139 (55,2%)	119 (56,1%)	20 (50,0%)		0,475

Análisis univariado de variables asociadas al desarrollo de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; COVID-19: Enfermedad por el nuevo coronavirus; UCI: Unidad de cuidados intensivos. Días VMi: días de ventilación mecánica invasiva; AVC: acceso venoso central.

### Impacto clínico del desarrollo de IAAS

La presencia de IAAS se asoció a más días de VMi y estadía en UCI. Sin embargo, no se halló asociación estadística con la mortalidad en UCI ni al día 28 (Tabla 2).

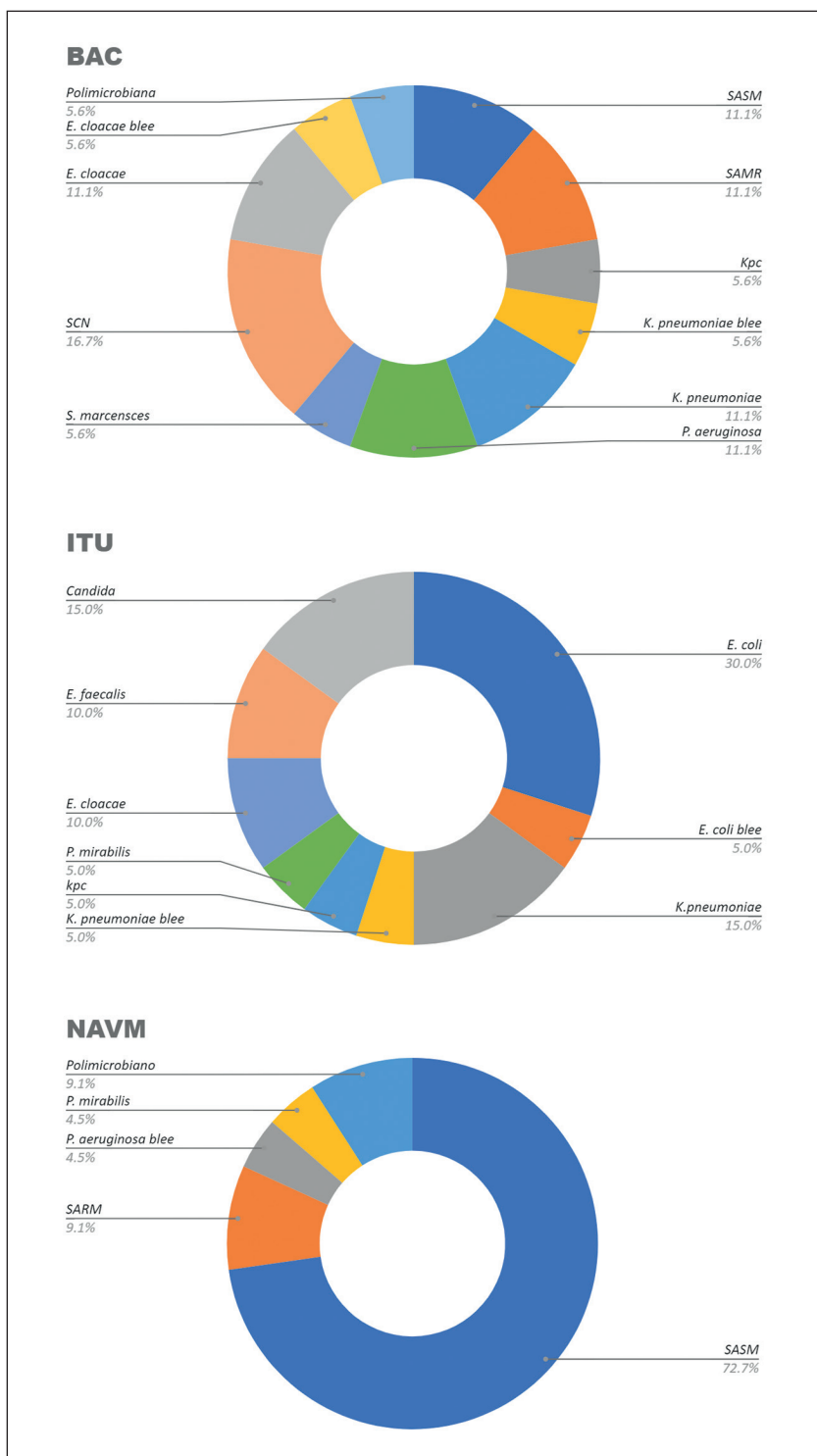
### Etiología de las IAAS

Con respecto a las BAC los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* con igual distribución entre sensible a meticilina (SASM) y resistente a meticilina (SARM) y en segundo

lugar *Klebsiella pneumoniae* (Tabla 4).

En el caso de NAVM, en 82% de los casos (18/22) el microorganismo causal fue *S. aureus*, correspondiendo 88% a SASM (n = 16). Solo un paciente desarrolló un segundo evento de NAVM. (Tabla 4).

Por último, en las ITU las etiologías más frecuentes fueron *Escherichia coli* (n = 6) y *K. pneumoniae* (n = 5), dentro de esta última una cepa productora de β-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y una cepa de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa, respectivamente. Solo un paciente presentó un segundo episodio de ITU (Tabla 4 y Figura 2).



**Figura 2.** Distribución de microorganismos en BAC, ITU y NAVM. SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativa, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *E. faecalis*: *Enterococo faecalis*. BLEE: betalactamasa de espectro extendido, Kpc: *Klebsiella* productora de carbapenemasa.

**Tabla 3.** Factores asociados al desarrollo de IAAS. Pacientes en ventilación mecánica invasiva. Modelo de regresión logística múltiple

Predictores	OR	IAAS	
		Conf. Int (95%)	p
Edad	0,96	0,93 – 0,98	<b>0,003</b>
Estadía en UCI	1,04	1,00 – 1,09	0,097
Cantidad de AVC	2,01	1,13 – 3,67	<b>0,020</b>
COVID-19 SI	2,96	1,04 – 8,69	<b>0,042</b>
Decúbito Prono: SI	2,78	1,01 – 7,74	<b>0,047</b>

Tabla 3. Modelo de regresión lineal múltiple. Análisis de variables independientemente asociadas al desarrollo de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). Precisión diagnóstica del modelo: área bajo la curva de 0,908 (0,857-0,959). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; AVC: acceso venoso central; COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus.

**Tabla 4.** Etiología de las IAAS en pacientes en ventilación mecánica invasiva

Microorganismos	n° de eventos/N
<b>Bacteriemia asociada a catéter</b>	
18 episodios totales	
<i>S. aureus</i>	4/18
<i>K. pneumoniae</i>	4/18
<i>P. aeruginosa</i>	2/18
<i>S. marcescens</i>	1/18
S. CN	3/18
<i>E. cloacae</i>	3/18
Polimicrobiana	1/18
<b>Neumonía asociada a la ventilación mecánica</b>	
22 episodios totales	
<i>S. aureus</i>	18/22
<i>P. aeruginosa</i>	1/22
<i>P. mirabilis</i>	1/22
Polimicrobiana	2/22
<b>Infección urinaria asociada a catéter</b>	
20 episodios totales	
<i>E. coli</i>	7/20
<i>K. pneumoniae</i>	5/20
<i>P. mirabilis</i>	1/20
<i>E. cloacae</i>	2/20
<i>E. faecalis</i>	2/20
<i>Candida</i> spp	3/20

*S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, Scn: *Staphylococcus coagulasa* negativa, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *E. faecalis*: *Enterococo faecalis*.

Tabla 5. Comparación entre pacientes con COVID-19 vs sin COVID-19

	Total (n = 252)	COVID NO (n = 154)	COVID SI (n = 98)	p-valor
Edad (años)				
Mediana [Q1 - Q3]	65,0 [53,0 - 74,0]	66,0 [55,0 - 75,8]	63,0 [51,3 - 70,8]	0,345
Género				
Masculino	154 (61,1%)	85 (55,2%)	69 (70,4%)	0,016
Femenino	98 (38,9%)	69 (44,8%)	29 (29,6%)	
APACHE II				
Mediana [Q1 - Q3]	15,0 [10,0 - 21,0]	16,0 [11,0 - 22,0]	14,0 [9,50 - 18,0]	0,017
Perdidos	7 (2,8%)	4 (2,6%)	3 (3,1%)	
IAAS				
NO	212 (84,1%)	143 (92,9%)	69 (70,4%)	< 0,001
SI	40 (15,9%)	11 (7,1%)	29 (29,6%)	
TISS-28				
Mediana [Q1 - Q3]	30,0 [20,0 - 35,0]	30,0 [22,0 - 36,0]	30,5 [17,3 - 35,0]	0,101
Decúbito Prono				
NO	205 (81,3%)	148 (96,1%)	57 (58,2%)	< 0,001
SI	47 (18,7%)	6 (3,9%)	41 (41,8%)	
Diálisis				
NO	208 (82,5%)	137 (89,0%)	71 (72,4%)	0,001
SI	44 (17,5%)	17 (11,0%)	27 (27,6%)	
Estadía UCI (días)				
Mediana [Q1 - Q3]	7,00 [4,00 - 15,3]	6,00 [4,00 - 11,0]	10,0 [5,00 - 18,8]	0,006
Días VMi				
Mediana [Q1 - Q3]	4,00 [2,00 - 10,0]	3,00 [2,00 - 6,00]	7,50 [3,00 - 15,8]	< 0,001
Condición al egreso				
Muerto	97 (38,5%)	50 (32,5%)	47 (48,0%)	0,014
Vivo	155 (61,5%)	104 (67,5%)	51 (52,0%)	

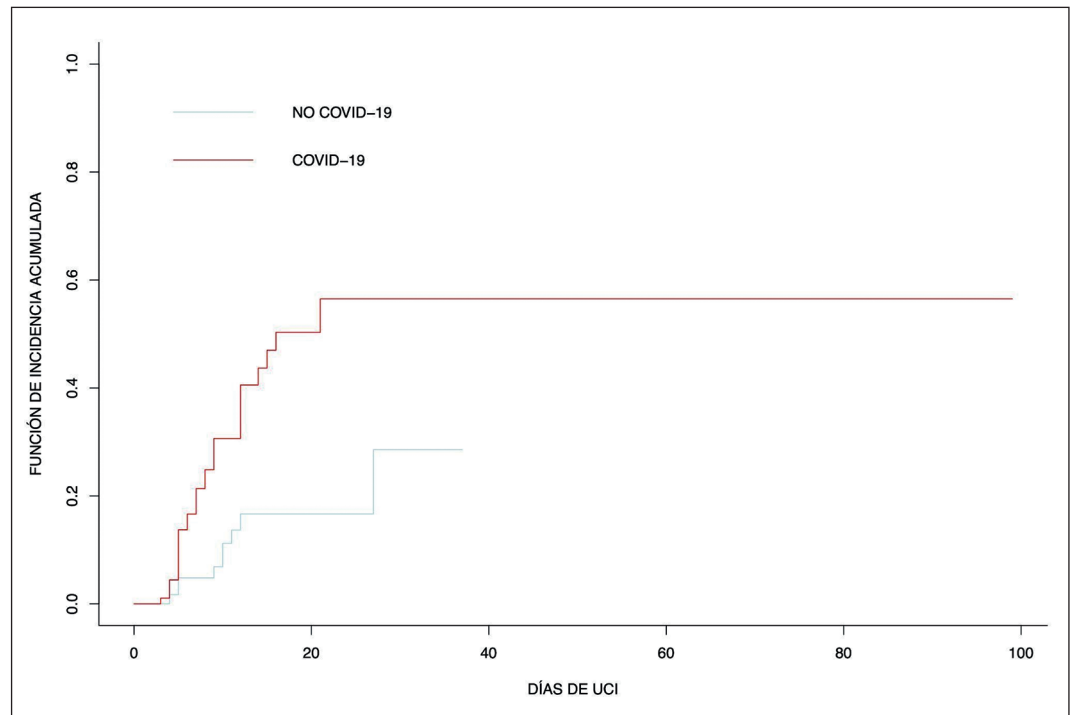
APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; IAAS: infecciones asociadas a la atención de la salud; TISS-28: *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Días VMi: días de ventilación mecánica invasiva.

### Comparación entre grupos (No COVID-19 vs. COVID-19)

La incidencia acumulada de IAAS en los pacientes NO COVID-19 fue significativamente menor con respecto a pacientes con diagnóstico de COVID-19 (7,1 y 29,6%, respectivamente  $p < 0,001$ ), siendo la variable de mayor asociación con el desarrollo de IAAS. La distribución de las IAAS en los pacientes con COVID-19 fue: 18 NAVM (incidencia de 18,3%) de las cuales 17 correspondían a un primer evento, BAC 14 (incidencia de 14,3%) 12 correspondientes al primer evento, ITU 14 (incidencia de 14,3%) 13 correspondientes a un primer evento. En cuanto a características al ingreso a UCI, se hallaron

diferencias significativas con mayor predominio de hombres y menor gravedad al ingreso por APACHE II en los con COVID-19. Estos pacientes requirieron en mayor proporción estrategias de rescate de hipoxemia refractaria y terapia de sustitución renal. Los días de VMi y la estadía en UCI fueron significativamente mayores en pacientes con COVID-19 como así también la mortalidad al egreso de UCI (Tabla 5).

En la Figura 3 se observa la diferencia en la incidencia acumulada de IAAS a lo largo del tiempo entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y sin COVID-19, –cuyos valores fueron de 56 y 17% ( $p < 0,001$ )– respectivamente.



**Figura 3.** Estimación de la función de incidencia acumulada de las infecciones asociadas a la atención de la salud en función del tiempo, - estratificado por COVID-19 SI / COVID-19 NO. COVID-19: Enfermedad por el nuevo coronavirus; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

## Discusión

Entre los principales resultados de nuestro estudio hallamos, al analizar la cantidad de eventos, una incidencia acumulada de IAAS de 23,8% siendo el diagnóstico de COVID-19 la principal variable asociada a su desarrollo. Los pacientes con IAAS presentaron más días de VMi y estadía en UCI; sin embargo, no hallamos asociación estadística entre IAAS y mortalidad.

### *Incidencia de IAAS y factores asociados*

Los reportes de incidencia de IAAS durante la pandemia son disímiles. Mientras *Zhang* y cols., en China, informan una incidencia de 58%<sup>15</sup>, *Vijay* y cols., reportan una incidencia menor (3,6%) incluyendo pacientes internados en UCI y en sala general<sup>16</sup>. A nuestro conocimiento, en el único estudio argentino publicado, se describe una incidencia de infecciones secundarias mayor a la identificada en nuestra cohorte<sup>17</sup>. Dicha heterogeneidad podría ser explicada, al menos en parte, por el diferente grado de respuesta local a la abrupta propagación del nuevo coronavirus y el desconocimiento inicial de la patología, generando la necesidad de una rápida reestructuración, tanto edilicia como del personal, y la incorporación de nuevas estrategias de prevención, pudiendo afectar la adherencia a las medidas ya conocidas<sup>16,18-20</sup>.

La principal variable asociada al desarrollo de IAAS en nuestra cohorte fue el diagnóstico de COVID-19. El

modelo de regresión incluyó además la estadía en UCI, la cantidad de AVC, la necesidad de decúbito prono y la edad. A excepción de esta última, todas las variables incluidas en el modelo presentaron diferencias significativas al comparar los pacientes con y sin COVID-19. Por otro lado, la incidencia de IAAS en COVID-19 fue significativamente mayor. Por esto consideramos que nuestro modelo se vio fuertemente influenciado por el factor COVID-19 y la utilidad del resto de las variables en una población general de pacientes en UCI debe ser considerada con cautela.

### *Descripción de IAAS*

Al analizar en forma individual cada uno de los eventos de IAAS, las NAVM representaron el 9%. La incidencia descrita en Argentina por el estudio SATICOVID fue superior (32,3%)<sup>17</sup>. Esta diferencia podría relacionarse a la heterogeneidad en las características de las más de 60 UCIs incluidas. En consecuencia, es de esperar que los resultados obtenidos por dicho estudio sean más representativos de la realidad clínica en nuestro país. Sin embargo, dada las características de nuestro reporte, fue posible realizar una descripción detallada de los agentes causales, uso de dispositivos hasta el evento, y comparación de la incidencia general de IAAS en pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19 internados en UCI durante el mismo período. La razón estandarizada de infección fue 0,53, dentro del valor de referencia (< 1) reportado

por el programa nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de Argentina (VIHDA 2018 valores registrados pre-pandemia)<sup>21</sup>. Al igual que en otras publicaciones, SASM fue el principal agente involucrado<sup>22,23</sup>.

En cuanto a las ITU, la incidencia fue de 8% con una razón estandarizada de infección de 2, lo cual supera ampliamente el valor reportado por VIHDA 2018 (< 1)<sup>21</sup>. Estos valores pueden ser explicados, en parte, por el uso prolongado de catéteres urinarios y la imposibilidad del retiro temprano del dispositivo debido a la complejidad de estos pacientes. En cuanto a la etiología, *E. coli* fue la primera causa, no difiriendo de la epidemiología habitual en la cual predominan las enterobacterias<sup>24</sup>.

Por último, las BAC significaron una incidencia de 7%, menor a la reportada en el estudio SATICOVID (23,4%). Hallamos una razón estandarizada de 3, superando el valor informado por VIHDA 2018<sup>21</sup>. *Staphylococcus aureus* y *K. pneumoniae* fueron los microorganismos involucrados, coincidente con los agentes etiológicos más frecuentes descritos en las UCIs de adultos en Argentina<sup>25</sup>.

### IAAS y resultados clínicos

Los pacientes que desarrollaron IAAS presentaron más días de internación en UCI y de VM, determinando mayor tiempo de exposición al factor de riesgo. En nuestro estudio, el desarrollo de infecciones nosocomiales ocurrió entre el 7° y 9° día de colocación del dispositivo. En contexto de pandemia, el incremento de la carga laboral, el estrés y los cambios en los procedimientos, priorizando

minimizar el tiempo de contacto con el paciente, podrían relacionarse a la dificultad en el mantenimiento de los mismos<sup>20</sup>. Por último, no hallamos asociación estadística entre IAAS y mortalidad. Sin embargo, dicha relación se encuentra ampliamente descrita en la literatura médica<sup>26</sup>.

Nuestro estudio presenta como debilidades las inherentes a su diseño (retrospectivo y monocéntrico); además, parte de la muestra estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de COVID-19, lo cual limita la generalización de los resultados. Por otro lado, las principales fortalezas fueron la posibilidad de comparar los resultados en pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19 incluidos sincrónicamente. Además, nos permitió describir un posible efecto colateral al que podrían haber sido expuestos durante la pandemia pacientes que no contraen la enfermedad.

### Conclusiones

Describimos la incidencia acumulada de IAAS en nuestra cohorte. El diagnóstico de COVID-19, cantidad de AVC, requerimiento de decúbito prono y la mayor estadía en UCI se asociaron con un incremento del riesgo de contraer IAAS. Sin embargo, se necesita de estudios multicéntricos y prospectivos para evidenciar la verdadera asociación entre estas variables. Por otro lado, no hallamos asociación estadística entre el desarrollo de IAAS y mortalidad al día 28 ni al alta de UCI.

### Referencias bibliográficas

- 1.- Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 620-32. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
- 2.- Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 27(3): 451-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>.
- 3.- Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- 4.- Kalanuria A A, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014; 18: 208. <https://doi.org/10.1186/cc13775>.
- 5.- Rouzé A, Nseir S. Continuous control of tracheal cuff pressure for the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013; 440-7. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e3283636b71>.
- 6.- Rosenthal V D, Dwivedy A, Calderón M E R, Esen S, Hernández HT, Abouqal R, et al. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *J Infect*. 2011;62: 136-41. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.12.004>.
- 7.- Estenssoro E, Plotnikow G, Loudet C I, Ríos F G, Kanoore Edul V S, Andrian M, et al. Structural capacity,- technological human resources and mechanical ventilation requirements in 58 intensive care units in Argentina during the SARS-CoV-2 pandemic. *A SATICOVID-19 Study*. *Medicina (Bs Aires)* 2022; 82(1): 35-46. PMID: 35037859.
- 8.- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoia 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: an European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 188-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>.
- 9.- Eom J S, Lee M-S, Chun H-K, Choi H J, Jung S-Y, Kim Y-S,- et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *Am J Infect Control*. 2014; 42: 34-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.023>.
- 10.- Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan'H. Jara. Manual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud en Argentina. In: [www.cofa.org.ar](http://www.cofa.org.ar) [Internet]. Available: <http://www.cofa.org.ar/wp-content/uploads/2020/02/ManualVigAsocVIHDA2020.pdf>.
- 11.- Hosmer D W Jr, Lemeshow S,- Sturdivant R X. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons; 2013.
- 12.- Fox J. *Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models*. SAGE Publications; 2015.
- 13.- Austin P C, Lee D S, Fine J P. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016; 133: 601-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719>.
- 14.- cmprsk: Subdistribution analysis of competing risks. [cited 10 Sep 2021]. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>.

- 15.- Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill covid-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 1958-64. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>.
- 16.- Vijay S, Bansal N, Rao B K, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary infections in hospitalized COVID-19 patients: Indian experience. *Infect Drug Resist.* 2021;14: 1893-903. <https://doi.org/10.2147/IDR.S299774>.
- 17.- Estenssoro E, Loudet CI, Ríos F G, Kanoore Edul V S, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00229-0).
- 18.- Inagaki H, Saito A, Sugiyama H, Okabayashi T, Fujimoto S. Rapid inactivation of SARS-CoV-2 with deep-UV LED irradiation. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 1744-7. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1796529>.
- 19.- Delgado-Gallegos J L, Montemayor-Garza R de J, Padilla-Rivas G R, Franco-Villareal H, Islas J F. Prevalence of stress in healthcare professionals during the COVID-19 pandemic in Northeast Mexico: a remote, fast survey evaluation, using an adapted COVID-19 stress scales. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207624>.
- 20.- Cawcutt K A, Starlin R, Rupp M E. Fighting fear in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; June 25: 1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.315>.
- 21.- Programa nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de Argentina (VHIDA). Jul 2019. Available: [https://dtoepidemiologia.files.wordpress.com/2019/08/reporte\\_anual\\_2018.pdf](https://dtoepidemiologia.files.wordpress.com/2019/08/reporte_anual_2018.pdf).
- 22.- De Pascale G, De Maio F, Carelli S, De Angelis G, Cacaci M, Montini L, et al. *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Crit Care.* 2021; 25: 197. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03623-4>.
- 23.- Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran M D, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021; 25: 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.
- 24.- López M J, Cortés J A. Urinary tract colonization and infection in critically ill patients. *Medicina Intensiva (English Edition).* 2012; 36: 143-51. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.06.007>.
- 25.- Farina J, Cornistein W, Balasini C, Chuluyan J, Blanco M. Infecciones asociadas a cateter venosos centrales. Actualización y recomendaciones intersociedades. *Medicina.* 2019;79: 53-60. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v79n1/v79n1a08.pdf>.
- 26.- Souza E S, Belei R A, Carrilho CMD de M, Matsuo T, Yamada-Ogatta S F, Andrade G, et al. Mortality and risks related to healthcare-associated infection. *Texto & Contexto Enfermagem.* 2015; 24: 220-8. <https://doi.org/10.1590/0104-07072015002940013>.