

Artículo original

Mortalidad intrahospitalaria de pacientes con COVID-19 complicados con neumonías bacterianas en asistencia respiratoria mecánica en Cuidados Intensivos de Adultos en un Hospital del Paraguay

In-hospital mortality of patients with COVID-19 complicated by bacterial pneumonia on mechanical ventilation in Adult Intensive Care in a Hospital in Paraguay

Lorena Fontclara¹ 

Ricardo Caballero¹ 

Federico Fretes¹ 

Pablo Daniel Rolón Acosta¹ 

Marcelo Pederzani¹ 

Hugo Bianco¹ 

Belinda Figueredo¹ 

Gloria Aguilar^{1,2} 

Willi McFarland³ 

Carlos Miguel Rios-González² 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Sudamericana, Facultad de Ciencias de la Salud, Amambay, Paraguay.

³Center for Public Health Research, San Francisco Department of Public Health, San Francisco, CA, Estados Unidos de América.

Editor responsable: Domingo Pérez Bejarano . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque. Luque, Paraguay.

Revisor 1: Desiré Almirón Bareiro . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

Revisor 2: Luis Gómez Paciello . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente Juan Max Boettner. Asunción, Paraguay.

Autor de Correspondencia: Belinda Figueredo. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, San Lorenzo, Paraguay. Correo electrónico: bfigueredo@fcmuna.edu.py

Artículo recibido: 10 de octubre de 2023. **Artículo aprobado:** 15 de diciembre de 2023

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Fontclara L, Figueredo B, Caballero R, Fretes F, Rolón Acosta PD, Pederzani M, et al. Mortalidad intrahospitalaria de pacientes con COVID-19 complicados con neumonías bacterianas en asistencia respiratoria mecánica en Cuidados Intensivos de Adultos en un Hospital del Paraguay. Rev. Nac. (Itaiguá). 2024;16(1):001-015.

RESUMEN

Introducción: los pacientes con COVID-19 ingresan en mayor proporción a asistencia respiratoria mecánica, aumentando: el riesgo de neumonía asociada a ventilador (NAV) las tasas de mortalidad, los días de permanencia en las unidades de terapia intensiva (UCI) y los costos sanitarios.

Objetivo: determinar la Mortalidad intrahospitalaria de pacientes con COVID-19 complicados con neumonías bacterianas en asistencia respiratoria mecánica en Cuidados Intensivos de Adultos en un Hospital del Paraguay durante los años 2020 a 2021.

Metodología: estudio analítico de tipo cohorte retrospectiva. Se registraron variables demográficas, comorbilidades, puntajes en scores de gravedad como el APACHE II al ingreso, la cifra más baja de oxigenación durante la internación expresado por la PaO₂ / FIO₂, días de ventilación, colocación en decúbito prono, traqueotomía, medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, días de internación, así como las complicaciones y la mortalidad.

Resultados: fueron incluidos 214 pacientes, 135 ingresaron a asistencia respiratoria mecánica (ARM) de los cuales 58 (42,9 %) desarrollaron NAV, con edad mediana de 52 años (40-60). Los microorganismos de NAV fueron cocos Gram negativos en 98,3 %, incluyendo *Acinetobacter baumannii* en 46,5 %, *Klebsiella pneumoniae* en 22,8 %, *Pseudomona aeruginosa* en 15,5 % y 5,2 % *Stenotrophomona maltophilia*. La mortalidad intrahospitalaria fue del 44,8 %. Los menores de 50 años tienen una sobrevida mayor que los mayores (34 días vs 22 días, con p de 0,026).

Conclusión: la mortalidad intrahospitalaria fue del 44,8 %. La edad fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con NAV, por lo que los profesionales de la salud deben estar atentos a la posibilidad de NAV en pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica, especialmente en pacientes mayores de 50 años.

Palabras clave: mortalidad hospitalaria, COVID-19, infección hospitalaria, neumonía asociada al ventilador, Paraguay.

ABSTRACT

Introduction: patients with COVID-19 are more likely to require mechanical ventilation, which increases the risk of ventilator-associated pneumonia (VAP), mortality rates, length of stay in intensive care units (ICUs), and healthcare costs.

Objective: to determine the in-hospital mortality of patients with COVID-19 complicated by bacterial pneumonia on mechanical ventilation in Adult Intensive Care in a Hospital in Paraguay during the years 2020 to 2021.

Methodology: this is a retrospective cohort analytical study. Demographic variables, comorbidities, severity scores such as APACHE II on admission, the worst oxygenation during hospitalization expressed by PaO₂/FiO₂, days of ventilation, prone position, tracheostomy, pharmacological and non-pharmacological therapeutic measures, days of hospitalization, as well as complications and mortality were recorded.

Results: a total of 214 patients were included, 135 were admitted to mechanical ventilation (MRA), of which 58 (42.9 %) developed VAP, with a median age of 52 years (40-60). VAP microorganisms were Gram-negative cocci in 98.3 %, including *Acinetobacter baumannii* in 46.5 %, *Klebsiella pneumoniae* in 22.8 %, *Pseudomona aeruginosa* in 15.5 %, and *Stenotrophomona maltophilia* in 5.2%. In-hospital mortality was 44.8 %. Those under 50 years of age have a longer survival than those older (34 days vs. 22 days, with p of 0.026).

Conclusion: the overall mortality rate was 44.8%. Age was an independent risk factor for mortality in patients with VAP, so healthcare professionals should be aware of the possibility of VAP in patients who require mechanical ventilation, especially in patients over 50 years of age.

Keywords: Hospital Mortality; COVID-19; Cross Infection; Ventilator-Associated Pneumonia; Paraguay.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con coronavirus 19 (COVID-19) ingresan en mayor proporción a asistencia respiratoria mecánica, aumentando: el riesgo de neumonía asociada a ventilador (NAV) las tasas de mortalidad, los días de permanencia en las unidades de terapia intensiva (UCI) y los costos sanitarios⁽¹⁻³⁾.

Los pacientes con COVID-19 en asistencia respiratoria mecánica (ARM) pueden desarrollar hasta en un 25% NAV y en el 44 % de los casos no se ha podido aislar gérmenes en el lavado broncoalveolar (BAL)⁽³⁾.

Las NAV fueron más frecuentes en pacientes con COVID-19 positivos que en pacientes negativos: 29 vs 7,1 por 100 episodios de ventilación ($p < 0,01$) y 17,2 vs 12,2 por 1000 días de ventilación ($p < 0,01$)⁽⁴⁾.

Se asociaron significativamente con la mortalidad en pacientes COVID-19 ingresados a UCI: edad ≥ 60 años, las comorbilidades (Diabetes Mellitus, cardiopatía, Enfermedad Renal Crónica), los índices de gravedad (APACHE II, SOFA inicial), procalcitonina elevada, utilización de vasopresor,

asistencia respiratoria mecánica y utilización del decúbito prono; así como la presencia de SDRA y el requerimiento de depuración extrarenal. En el análisis multivariado (por regresión logística) los factores de riesgo de mortalidad independientes fueron la edad mayor de 60 años, la utilización de noradrenalina y depuración extrarenal durante la hospitalización⁽⁵⁾.

La NAV se asoció con un aumento de la mortalidad al día 60 entre pacientes con COVID-19 (HR=1,75 [IC 95 %, 1,32; 2,33], $p<0,01$)⁽⁶⁾. Se consideran factores de riesgo de mortalidad en pacientes con NAV y COVID-19: sexo masculino (HR = 1,5, IC 95 %: 1,1 - 2,2, $p = 0,021$), puntuación APACHE II más alta (HR = 1,2, IC 95 %: 1,1 - 1,4, $p < 0,001$ para aumento por cada 5 puntos), insuficiencia cardíaca crónica (HR = 2,9, IC 95 %: 1,6 - 5,4, $p = 0,001$) y diálisis (efecto dependiente del tiempo: HR = 2,7, IC 95 %: 1,3 - 5,7, $p = 0,008$)⁽⁷⁾.

Si bien se ha demostrado que la Dexametasona mejora la supervivencia de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria por COVID-19, podría por otro lado acortar el tiempo de aparición de NAV, por un posible empeoramiento de la disfunción inmune asociada a una disminución del antígeno leucocitario humano-DR expresado por una disminución de las células CD4+ circulantes⁽⁸⁻¹⁰⁾.

No hay reportes que evalúen la frecuencia y mortalidad de NAV en pacientes con COVID-19 ingresados a terapia intensiva de adultos en Paraguay. El objetivo del estudio fue determinar la Mortalidad de pacientes con COVID-19 complicados con neumonías bacterianas en asistencia respiratoria mecánica en Cuidados Intensivos de Adultos en un Hospital del Paraguay durante los años 2020 a 2021.

METODOLOGÍA

El diseño del estudio fue analítico cohorte retrospectivo con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron en el estudio a pacientes con COVID-19, confirmado por PCR-RT, en muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo de ambos sexos, a partir 18 años de edad, ingresados al Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay), entre agosto de 2020 a agosto de 2021. Se excluyeron pacientes con sospecha de neumonía asociada a ventilador en quienes no se realizaron cultivos. Se utilizaron fuentes secundarias, los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas.

Se definió NAV como aquella adquirida luego de 48 hs en ARM, con nuevo o progresivo infiltrado en la radiografía de tórax; y dos de los siguientes criterios: fiebre (temperatura $\geq 38.3^\circ$), leucocitosis ($\geq 12 \times 10^3 / \text{mm}^3$) o leucopenia ($\leq 4 \times 10^3 / \text{mm}^3$), aspirado purulento o alteración gasométrica, además cultivo positivo por lavado broncoalveolar (BAL) $\geq 10^4$ o secreción traqueal (ST) $\geq 10^6$. Se excluyeron pacientes con sospecha de neumonía asociada a ventilador en quienes no se realizaron cultivos.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, tabaquismo, tratamiento inmunosupresor, cardiopatía, cáncer), puntajes en scores de gravedad como el APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) al ingreso, la cifra más baja de oxigenación durante la internación expresado por la $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$ (Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno), días de ventilación, colocación en decúbito prono, traqueotomía, medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, días de internación, así como las complicaciones (insuficiencia renal aguda, neumotórax, úlceras por presión, bacteriemias, infecciones de catéteres e infecciones urinarias) y la mortalidad.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos intercuartílico. Las dicotómicas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

Usamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis de los predictores de mortalidad utilizando las siguientes covariables: sexo, edad > 50 años, obesidad, diabetes, hipertensión, relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$, APACHE > 20 , días de NAV > 7 días PCR > 75 . Se consideró significativo a $p < 0.05$

El estudio se llevó a cabo previa aprobación del protocolo por el Comité de Ética de la Institución. Se respetaron los principios bioéticos relacionados.

RESULTADOS

Fueron incluidos 214 pacientes mediante muestro no probabilístico de casos consecutivos, 135 ingresaron a ARM, y 58 (42,9 %) desarrollaron NAV. La edad mediana fue de 52 años (40 - 60), mayor proporción del sexo masculino (53,4 %).

El 98,3 % de los pacientes presentó alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (55,2 %), obesidad (53,4 %) y diabetes mellitus (32,7 %).

Las medianas de los puntajes de severidad al ingreso, APACHE II y SOFA, los días de enfermedad previo a UCI, los días de internación en UCI, los días en ARM, los días en ARM que desarrolló NAV, la peor PaO₂ /FIO₂ durante internación en UCI se observan en la **Tabla 1**, así como también las medianas de las variables laboratoriales del ingreso.

Tabla 1: Características de pacientes con COVID-19 y neumonías asociadas a ventilador en el Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA (n = 58)

Características	n= 58
Edad en años, n° (%)	
<50	28 (48,3)
≥50	30 (51,7)
Sexo, n° (%)	
Masculino	31 (53,4)
Femenino	27 (46,6)
Comorbilidad, n° (%)	
Hipertensión arterial	32 (55,2)
Obesidad	31 (53,4)
Diabetes mellitus	19 (32,7)
EPOC	4 (6,9)
Enfermedad renal crónica	4 (6,9)
Tabaquismo	3 (5,2)
Tratamiento inmunosupresor	3 (5,2)
Cardiopatía	2 (3,4)
Cáncer	2 (3,4)
Asma	1 (1,7)
Escalas de gravedad, mediana (Q1-Q3)	
APACHE II	12 (10-18)
SOFA al ingreso	5 (0-13)
Características durante internación, mediana (Q1-Q3)	
Días de enfermedad previo a UCI	8 (7-10)
Días de internación en UCI	21 (17-27)
Días en ARM	19 (4-45)
Días en ARM que desarrolló NAV	10 (8-13)
Peor PaO ₂ /FIO ₂ durante internación en UCI	72 (63-102)
Variables laboratoriales inflamatorias, mediana (Q1-Q3)	
DD >1 mg/dL), n: 48	3,4 (1,3-9)
Ferritina (ng/mL), n: 51	1561 (741-2170)
Linfocitos (mg/L), n: 58	1435 (1060-1955)
PCR (pg/mL), n: 58	155(77-213)

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ARM: Asistencia respiratoria mecánica, NAV, neumonía asociada a ventilador, PaO₂ /FIO₂: Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno, DD: Dímero D, PCR: proteína C reactiva

Los microorganismos de NAV fueron cocos Gram negativos en 98,3 %, incluyendo *Acinetobacter baumannii* 46,5 %, *Klebsiella pneumoniae* 22,8 %, *Pseudomona aeruginosa* 15,5 % y 5,2 % *Stenotrophomona maltophilia*. Sólo en 1 paciente el causante de NAV fue *Aspergillus fumigatus*.

El tratamiento farmacológico y no farmacológico se describen en la Tabla 2. El tratamiento más utilizado fueron los corticoides (84,5 %) y el 70,7 % fue anticoagulado. El decúbito prono se realizó en un 86,2 % de los pacientes. La mediana de días de utilización de asistencia respiratoria mecánica fue de 19 días (Rango 4 – 45) y de la estancia hospitalaria en la terapia intensiva fue de 21 (17-27). Las complicaciones más frecuentes durante la internación fueron: shock (94,8 %), insuficiencia renal (62,1 %), que requirieron hemodiálisis sólo el 12,1 %; Presentaron úlceras por presión (15,5 %) y neumotórax (8,6 %). Además de NAV presentaron bacteremia 53,4 %, infección de catéter 25,8 % e infección urinaria 12,1 %. La mortalidad global fue del 44,8 %. (Tabla 2)

Tabla 2: Tratamiento y complicaciones de pacientes con COVID-19 y neumonías asociadas a ventilador en el Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA (n = 58)

Tratamiento, n (%)	n=58
Corticoides	49 (84,5)
Vasopresores	55 (94,8)
Heparina de bajo peso molecular	
Anticoagulación	41 (70,7)
Profilaxis	17 (29,3)
Remdesivir	28 (24,3)
Plasma fresco congelado	15 (25,9)
Tocilizumab	10 (17,2)
Decúbito prono	50 (86,2)
Complicaciones, n (%)	17 (29,3)
Insuficiencia renal aguda	36 (62,1)
Hemodiálisis	7 (12,1)
Úlceras de presión	9 (15,5)
Neumotórax	5 (8,6)
Bacteremia	31 (53,4)
Infección de catéter	15 (25,8)
Infección urinaria	7 (12,1)
Mortalidad, n° (%)	26 (44,8)

En la **Tabla 3** se observan los factores de riesgo de mortalidad, constatándose que tener más de 50 años y desarrollar la NAV luego de 7 días en ARM se constituyeron como factores de riesgo.

Tabla 3: Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 y neumonías asociadas a ventilador ingresados en el Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA (n = 58)

Características	HR	Valor p	IC 95 %
Sexo	1,31	0,616	0,45-3,83
Edad > 50 años	3,56	0,009	1,37-9,24
Obesidad	2,76	0,224	0,53-14,30
Diabetes	0,46	0,170	0,15-1,38
Hipertensión	0,75	0,662	0,21-2,72
PaO ₂ /FiO ₂ < 100	3,93	0,070	0,89-17,34
APACHE > 20	0,82	0,728	0,28-2,45
Días de NAV > 7 días	5,62	0,024	1,25-25,18
PCR >75	1,56	0,198	0,64-8,65

PaO₂ /FIO₂: Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation NAV, neumonía asociada a ventilador. PCR: Proteína C reactiva

En la **Figura 1** se observa que el 25 % de los pacientes fallecen a los 21 días y 50 % a los 29 días de internación.

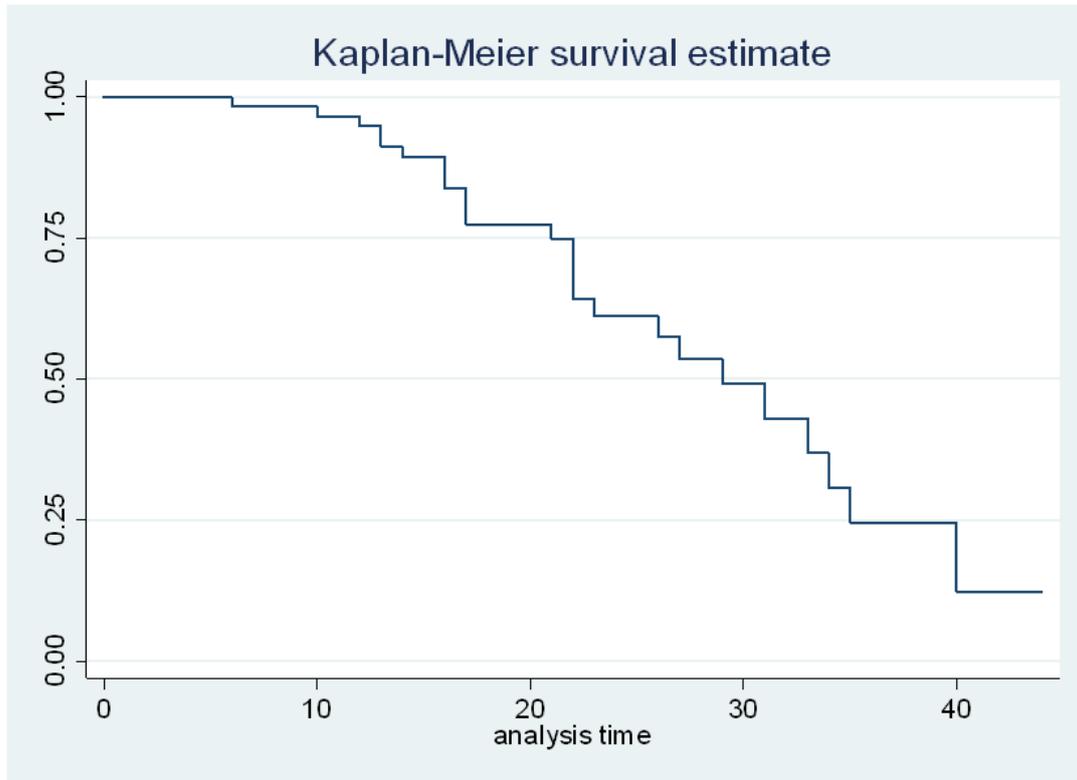


Figura 1: Sobrevida de pacientes ingresados en el Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA con neumonía por COVID-19 y neumonías asociadas a ventilador (n = 58)

En la **Figura 2** se observa que los menores de 50 años tienen una sobrevida mayor que los mayores (34 días vs 22 días, con p de 0,026)

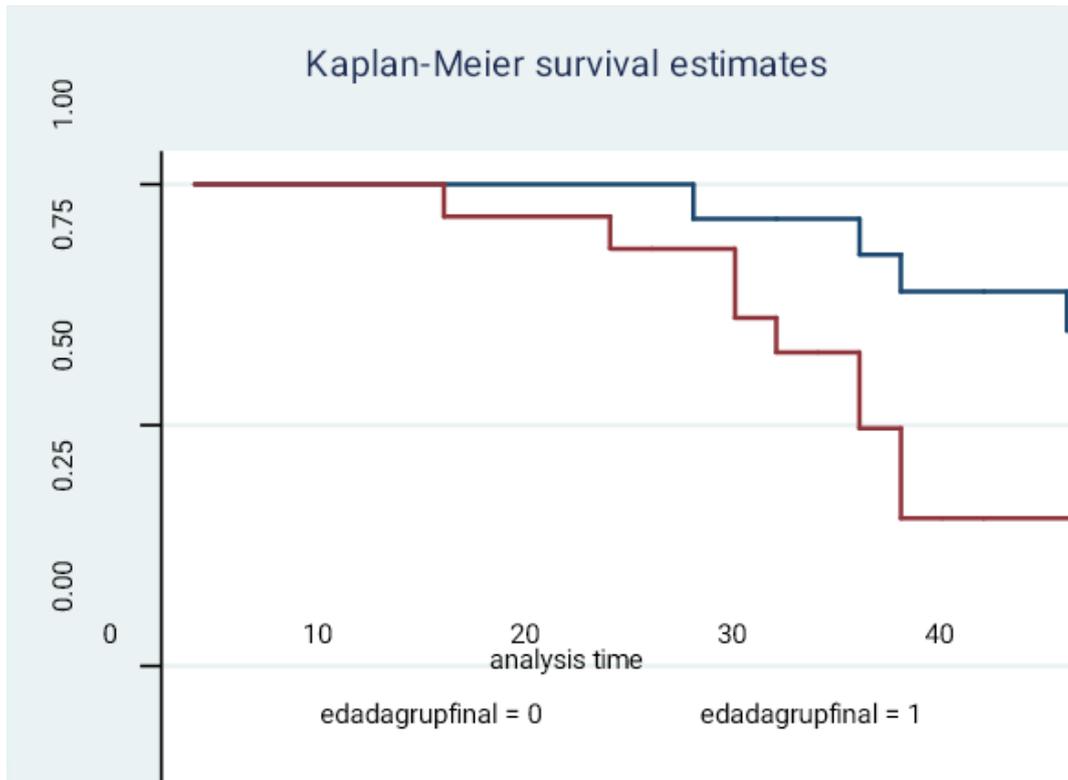


Figura 2: Sobrevida de pacientes según edad, ingresados en el Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital de Clínicas de la FCM-UNA con neumonía por COVID-19 y neumonías asociadas a ventilador (n = 58)

DISCUSIÓN

La incidencia de NAV en pacientes con COVID-19 que requirieron asistencia respiratoria mecánica fue del 42,9 %, lo que es comparable a los informes de otros estudios realizados en todo el mundo⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Los microorganismos más frecuentes que causaron NAV fueron cocos Gram negativos, especialmente *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, lo cual es similar a diferentes estudios encontrados⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 44,8 %, lo que es similar a los informes de otros estudios realizados en todo el mundo^(19,20). Estos resultados tienen implicaciones importantes para la atención clínica de pacientes con COVID-19. Los profesionales de la salud deben estar atentos a la posibilidad de NAV en pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica, especialmente en pacientes mayores de 50 años.

La frecuencia de NAV en pacientes con COVID-19 del presente estudio es similar al encontrado en el estudio de Pickens *et al.*, en un estudio realizado en Chicago (44 %) y al encontrado en Francia por Laurichesse *et al.*, (41,6 %) ^(4,6). En dos revisiones sistemáticas: una publicada en octubre del 2021 la frecuencia de NAV en pacientes con COVID-19 osciló entre 44 al 86 %, y en la otra publicada en febrero 2022 fue del 15 al 64 % ^(9,10).

Así como en nuestro trabajo, en la mayoría de los trabajos de COVID-19 el sexo masculino es predominante y el promedio de edad fue entre 50 y 60 años ^(5-7,9). La edad fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con NAV. Los pacientes menores de 50 años tuvieron una sobrevida significativamente mayor que los mayores. Otros factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con NAV incluyen la necesidad de ventilación mecánica prolongada, la presencia de comorbilidades y la sepsis ^(8,10,15).

Si bien, la relación entre las comorbilidades y las muertes por COVID-19 ha sido un tema ampliamente discutido y estudiado desde el inicio de la pandemia, en este estudio no se ha podido encontrar asociación estadísticamente significativa ^(6,7). Diversos estudios ⁽⁹⁻¹¹⁾ han destacado algunas de las comorbilidades más comunes asociadas con casos graves de COVID-19 incluyen enfermedades cardíacas, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas, obesidad y trastornos inmunosupresores, que si bien estuvieron presentes en nuestros casos, sin embargo no se encontró diferencias estadísticamente significativas, la cual puede deberse al tamaño muestral.

El resultado de que el 25 % de los pacientes fallecen a los 21 días y el 50 % a los 29 días de internación es preocupante. Esto sugiere que la mortalidad en pacientes con COVID-19 que requieren asistencia respiratoria mecánica es alta, y que la mayoría de los pacientes que fallecen lo hacen durante las primeras tres semanas de internación ^(12,18).

Hay varias posibles explicaciones para estos resultados. Una posibilidad es que los pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica estén más gravemente enfermos que los que no requieren asistencia respiratoria mecánica, esto significaría que tienen un mayor riesgo de morir, independientemente del tiempo de internación ^(17,19,20).

Otra posibilidad es que la asistencia respiratoria mecánica en sí misma aumente el riesgo de muerte ⁽¹²⁾. Esto podría deberse a que la asistencia respiratoria mecánica puede debilitar los pulmones, lo que los hace más susceptibles a infecciones. También podría deberse a que la asistencia respiratoria mecánica puede provocar complicaciones, como NAV ⁽²⁰⁾.

Sin embargo, es importante señalar que estos resultados son preliminares y se necesitan más estudios para confirmarlos. Es posible que los resultados sean diferentes en otros grupos de pacientes, como pacientes más jóvenes o pacientes con menos comorbilidades.

Los resultados de este estudio son importantes para la salud pública porque proporcionan información sobre la mortalidad de pacientes con COVID-19 en Paraguay. Esta información puede ayudar a los profesionales de la salud y los responsables de la formulación de políticas a mejorar la atención a los pacientes con COVID-19 y a reducir la mortalidad.

Limitaciones de este estudio se centran en las propias de los estudios de cohorte, y la cantidad de la muestra, puesto que solamente se incorporó a un centro, por lo que sería necesario incorporar otros centros.

CONCLUSIÓN

A modo de conclusión, la mortalidad global fue del 44,8 %. La edad fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad en pacientes con NAV, por lo que los profesionales de la salud deben estar atentos a la posibilidad de NAV en pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica, especialmente en pacientes mayores de 50 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación:

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este trabajo.

Disponibilidad de datos y materiales:

El manuscrito contiene toda la evidencia que respalda los hallazgos. Para obtener más información, previa solicitud razonable, el autor correspondiente puede proporcionar detalles más completos y un conjunto de datos.

Declaración de contribución de autores:

Fontclara L, Caballero R, Fretes F, Rolon P, Pederzani M, Bianco H, Figueredo B: conceptualización, diseñaron la metodología y condujeron la investigación, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final

Aguilar G, Rios-González CM: analizó los datos, redactó el borrador inicial, y redactó y revisó la versión final

Los autores están en pleno conocimiento del contenido final y autorizan su publicación.

REFERENCIAS

1. Russo A, Olivadese V, Treccarichi EM, Torti C. Bacterial ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: data from the second and third waves of the pandemic. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2279: 2-16. doi: 10.3390/jcm11092279 .
2. Velásquez-García L, Mejía-Sanjuanelo A, Viasus D, Carratalà J. Causative agents of ventilator-associated pneumonia and resistance to antibiotics in COVID-19 patients: a systematic review. *Biomedicines.* 2022; 10(6):1226. doi: 10.3390/biomedicines10061226.
3. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, *et al.* Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(8):921-932. doi: 10.1164/rccm.202106-1354OC.
4. Weinberger J, Rhee Ch, Klompas M. Incidence, characteristics, and outcomes of ventilator-associated events during the covid-19 pandemic. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(1):82-89. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-364OC.
5. Figueredo B, Samudio M, Fretes F , Delgado R , Ibarra D , Pederzani M, *et al.* Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en un centro universitario de Paraguay. *Rev Chilena Infectol.* 2023;40(3):257-264. doi: 10.4067/s0716-10182023000300257
6. Laurichesse G , Schwebel C , Buetti N, Neuville M , Siami S , Cohen Y , *et al.* Mortality, incidence, and microbiological documentation of ventilated acquired pneumonia (VAP) in critically ill patients with COVID-19 or influenza. *Annals of Intensive Care.* 2023;13(108): 2-13. doi:10.1186/s13613-023-01207-9
7. Li G, Cook D, Thabane L, Friedrich J, Crozier T , Muscedere J, *et al.* Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. *Respiratory Research.* 2016;17(80): 2-9. doi: 10.1186/s12931-016-0397-5

8. Cour M , Simon M, Argaud L, Monneret G, Venet F. Effects of dexamethasone on immune dysfunction and ventilator-associated pneumonia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: an observational study. *J Intensive Care*. 2021; 9(64): 2-4. doi: 10.1186/s40560-021-00580-6
9. Carbonell R, Silvia Urgel S, Alejandro Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violan J, *et al*. Mortality comparison between the first and second/ third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100243. doi :10.1016/j.lanepe.2021.100243
10. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebick G, Klein E, *et al*. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(1):6-10. doi: org/10.1097/qai.0000000000002423
11. Mahida RY, Chotalia M, Alderman J, Patel C, Hayden A, Desai R, *et al*. Characterisation and outcomes of ARDS secondary to pneumonia in patients with and without SARS-CoV-2: a single-centre experience. *BMJ Open Respir Res*. 2020 ;7(1):e000731. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000731.
12. Fakhreddine S, Fawaz M, Hassanein S, Al Khatib A. Prevalence and mortality rate of healthcare-associated infections among COVID-19 patients: a retrospective cohort community-based approach. *Front Public Health*. 2023;11:1235636. doi: 10.3389/fpubh.2023.1235636.
13. Moretti M, Van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain MLNG. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *J Infect Chemother*. 2021;27(6):826-833. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.011.
14. Gregorczyk-Maga I, Pałka A, Fiema M, Kania M, Kujawska A, Maga P, *et al*. Impact of tooth brushing on oral bacteriota and health care-associated infections among ventilated COVID-19 patients: an intervention study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):17. doi: 10.1186/s13756-023-01218-y
15. Cini C, Neto AS, Burrell A, Udy A; SPRINT-SARI Australia investigators. Inter-hospital transfer and clinical outcomes for people with COVID-19 admitted to intensive care units in Australia: an observational cohort study. *Med J Aust*. 2023;218(10):474-481. doi: 10.5694/mja2.51917.
16. Szabó BG, Czél E, Nagy I, Korózs D, Petrik B, Marosi B, *et al*. Clinical and microbiological outcomes and follow-up of secondary bacterial and fungal infections among critically ill COVID-19 adult patients treated with and without immunomodulation: a prospective cohort study. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(7):1196. doi: 10.3390/antibiotics12071196 .

17. Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Metzeld M, Du Cheyron D, Lambiotte F, *et al.* Early bacterial identification among intubated patients with COVID-19 or influenza pneumonia: a european multicenter comparative clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(5):546-556. doi: 10.1164/rccm.202101-0030OC.
18. Fakhreddine S, Fawaz M, Hassanein S, Al Khatib A. Prevalence and mortality rate of healthcare-associated infections among COVID-19 patients: a retrospective cohort community-based approach. *Front Public Health.* 2023;11:1235636. doi: 10.3389/fpubh.2023.1235636.
19. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5.
20. Ren J, Pang W, Luo Y, Cheng D, Qiu K, Rao Y, *et al.* Impact of allergic rhinitis and asthma on COVID-19 infection, hospitalization, and mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):124-133. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.049.