



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



COINFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON COVID-19

FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

**Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y
Fisioterapia**

**Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico
Universitario de Valladolid**

GRADO DE MEDICINA

Curso 2022/2023

Autora: Inés Gema Molinos Cóbreces

Tutor: Mario Lorenzo López

Cotutor: Estefanía Gómez Pesquera

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2-3
OBJETIVOS.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	3-5
RESULTADOS.....	5-10
DISCUSIÓN.....	11-13
CONCLUSIONES.....	13-14
BIBLIOGRAFÍA.....	14-16

- RESUMEN

Introducción

A finales de 2019 se identifican los primeros casos de COVID-19 producidos por el SARS-COV2. La infección se convirtió en una pandemia, siendo España uno de los países más afectados. Las decisiones y los tratamientos se fundamentaron en la experiencia de pandemias previas originadas por otros virus respiratorios. En estas pandemias anteriores fueron frecuentes las coinfecciones bacterianas, asociándose a una mayor morbilidad y mortalidad

Objetivos

Conocer los principales factores predisponentes en el desarrollo de coinfecciones bacterianas en nuestra población de estudio con la enfermedad COVID-19, la incidencia de coinfección, los principales microorganismos bacterianos implicados, la resistencia a antimicrobianos y la mortalidad asociada.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de base poblacional a nivel nacional, con todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el año 2020. Estos pacientes se dividieron en dos grupos en función de la presencia o ausencia de coinfección bacteriana nosocomial. Los pacientes con coinfección bacteriana se dividieron a su vez en dos grupos atendiendo a los dos periodos de pandemia de COVID-19 notificados en España.

Resultados

Los principales factores de riesgo de coinfección bacteriana en nuestros pacientes de estudio fueron la obesidad, la patología cardíaca y respiratoria y el sexo masculino. El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente.

En el primer periodo, los pacientes presentaron mayor duración de su estancia y necesidad de ventilación mecánica; mientras que los pacientes del segundo periodo tuvieron una mayor mortalidad. El perfil de infecciones bacterianas fue similar en ambos periodos. Fueron también similares los perfiles de resistencia a antimicrobianos.

La coinfección bacteriana fue un importante factor de riesgo de mortalidad hospitalaria y en la UCI. Las infecciones por bacterias grampositivas fueron de mayor riesgo que las infecciones por gramnegativas.

- INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, en la región China de Wuhan, se identificaron una serie de casos de neumonía atípica desconocida originada por un nuevo coronavirus, al que se denominó SARS-CoV-2, y la enfermedad que originaba COVID-19. Como consecuencia del gran número de contagios y fallecimientos que se produjeron inicialmente en China y posteriormente alrededor de todo el mundo, la infección se convirtió en una emergencia mundial, adquiriendo la condición de pandemia.

Hasta la fecha, se han notificado más de 500 millones de casos y más de 6 millones de muertes en todo el mundo. España, ha sido uno de los países más afectados de la Unión Europea. ¹

Al inicio de la pandemia, los conocimientos sobre la enfermedad de COVID-19 eran escasos, por lo que las decisiones y los tratamientos se fundamentaron en la experiencia de pandemias previas originadas por otros virus respiratorios. Algunos ejemplos están representados por el virus influenza, responsable de la pandemia de 1918 y que originó más de 50 millones de muertes en todo el mundo, o la pandemia originada por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), en el año 2012, con una mortalidad cercana al 35%. ²

La coinfección bacteriana representa una complicación frecuente en muchas de las infecciones virales del tracto respiratorio y se asocia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad. Durante la pandemia de 1918, la coinfección bacteriana contribuyó significativamente a la mayoría de las muertes por el virus influenza, siendo las bacterias comunes del tracto respiratorio superior, como *S. pneumoniae*, estreptococos B-hemolíticos, *H. influenza* y *S. aureus* los patógenos más frecuentes. Esta misma situación se repitió en la pandemia por el virus influenza de 2009, donde se registró una incidencia de coinfección bacteriana de hasta un 30% en los pacientes que ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y hasta en un 55% de las autopsias publicadas.²

La trágica relación existente entre infección respiratoria vírica y coinfección bacteriana, posiblemente condicionó que en la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 se prescribieran antibióticos como tratamiento empírico y preventivo en más del 70% de los pacientes con COVID-19.³⁻⁵ Sin embargo, los estudios realizados posteriormente han informado tasas más bajas de coinfección (3-15%) en pacientes con COVID-19.⁶

En un estudio realizado por García-Vidal ⁷ en España con 989 pacientes, sólo se documentó sobreinfección bacteriana en el 3% de los casos. Otro estudio realizado en Inglaterra informó que solo el 6% de los casos presentaban sobreinfección bacteriana entre 836 pacientes reclutados. En Michigan, de 1705 pacientes con COVID-19 que se presentaron en 38 hospitales, el 57% recibió terapia antibacteriana empírica durante una mediana de 3 días; sin embargo, sólo se encontró que el 3.5 % tenía una infección bacteriana al ingreso.²

Hasta la fecha no se han desarrollado trabajos importantes que analicen la relación existente entre infección por virus SARS-CoV-2 y sobreinfección bacteriana. Con nuestro trabajo pretendemos conocer las características demográficas de los pacientes con COVID-19 durante el periodo de estudio, la incidencia de infecciones bacterianas, el perfil de resistencia a los antimicrobianos y los riesgos de mortalidad hospitalaria y en UCI como consecuencia de la coinfección bacteriana.

-OBJETIVOS

- **Objetivo principal**

- Conocer los principales factores predisponentes en el desarrollo de coinfecciones bacterianas en nuestra población de estudio.

- **Objetivos secundarios**

- Conocer la incidencia de coinfección bacteriana
- Conocer los principales microorganismos implicados en la coinfección bacteriana.
- Estudiar la resistencia a antimicrobianos.
- Conocer la mortalidad asociada a la coinfección bacteriana.

-MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del estudio y fuente de datos**

Se realizó un estudio retrospectivo de base poblacional a nivel nacional con todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el año 2020. Los datos se obtuvieron

de los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionada por el Ministerio de Salud, publicada anualmente con dos años de diferencia.

El CMBD es una base de datos clínico-administrativa, que tiene una cobertura estimada del 99,5 % de las altas hospitalarias registradas en los hospitales tanto públicos como privados de España ^{8,9}. El CMBD incluye 20 diagnósticos cada uno con un indicador si el diagnóstico estaba presente al ingreso (POA), y 20 procedimientos según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica (ICD-10-CM) ¹⁰. El CMBD proporciona identificación encriptada del paciente, sexo, edad, fechas de ingreso y alta hospitalaria, ingreso en la UCI, duración de la estancia en la UCI, diagnóstico y procedimientos durante la hospitalización, así como el resultado al alta. El CMBD está validado en calidad de datos y metodología por el Ministerio de Sanidad español, estableciendo protocolos y auditorías periódicas. Los datos fueron tratados con total confidencialidad según la legislación española. Así, dado el carácter anónimo y obligatorio de los datos, no se requería ni era necesario el consentimiento informado.

- **Variables de estudio**

COVID-19 se definió como la presencia de los códigos ICD-10-CM B97.29 y U07.1 como diagnóstico principal.

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de coinfección bacteriana nosocomial, denominados grupo IB y grupo NIB, respectivamente. Estudiamos el impacto de las coinfecciones en pacientes hospitalizados con COVID-19 en la mortalidad hospitalaria y en la UCI. Asimismo, en 2020 en España se han notificado dos periodos de pandemia de COVID-19 por parte del Ministerio de Sanidad ¹¹: la primera desde su inicio en España hasta el 30 de junio de 2020, y la segunda desde el 1 de julio de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020. Basado en eso, nuestro objetivo fue comparar los perfiles de coinfección y los resultados de ambos grupos.

- **Análisis estadístico**

Los resultados se informaron como mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas y como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Los datos categóricos y las proporciones se analizaron mediante la prueba de chi-

cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la prueba T o la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables continuas.

El riesgo de desarrollar una coinfección bacteriana asociada a la asistencia sanitaria se analizó mediante un modelo de regresión logística ajustado por la presencia de insuficiencia orgánica y la edad, el sexo, el tabaco, la diabetes, la obesidad, los trastornos endocrinos y metabólicos, las enfermedades respiratorias, la hipertensión, las cardiopatías, la enfermedad hepática, enfermedad renal y cáncer.

También calculamos las probabilidades de mortalidad hospitalaria y en la UCI en pacientes con diagnóstico de COVID-19 según la presencia de una coinfección bacteriana asociada a la atención médica, la incidencia de coinfección, el porcentaje de los diferentes microorganismos implicados en la coinfección bacteriana y la incidencia de resistencia a la antibioterapia empleada. El análisis estadístico se realizó utilizando Python 3.9. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

-RESULTADOS

- **Características del paciente**

Identificamos un total de 208.166 pacientes en España desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2020 con el diagnóstico de COVID-19 al ingreso. Del total de pacientes, 4754 (2,3%) presentaron coinfección bacteriana aguda (tabla 1).

La coinfección bacteriana (IB) estuvo presente con mayor frecuencia en los pacientes varones, obesos, con patologías cardíaca y respiratoria. Estos pacientes presentaron una mayor estancia hospitalaria, mayor mortalidad hospitalaria y en UCI, y requirieron de soporte ventilatorio con mayor frecuencia, en comparación con los pacientes sin coinfección bacteriana (NIB).

Además, los pacientes con coinfección bacteriana presentaron mayor incidencia de sepsis y/o shock séptico, y hasta un 70% presentó disfunción orgánica aguda, siendo la localización respiratoria la más frecuente, seguida de la hematológica y la renal.

El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente tanto en el grupo de NIB como en el de IB (tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en España durante 2020.

	Total	NIB	IB	p-value
No,	208166	203412	4754	
Género (masculino)	118310 (56.83)	115146 (56.61)	3164 (66.55)	<0.001
Edad media (años)	66.85 (66.77; 66.92)	66.83 (66.76; 66.91)	67.53 (67.16; 67.89)	0.007
Duración estancia (días)	10.62 (10.57; 10.67)	9.93 (9.89; 9.97)	40.04 (39.23; 40.85)	<0.001
Muerte intrahospitalaria	34206 (16.43)	32616 (16.03)	1590 (33.45)	<0.001
Índice de Charlson	1.33 (1.32; 1.34)	1.33 (1.32; 1.34)	1.49 (1.44; 1.54)	<0.001
No comorbilidades	100788 (48.42)	98787 (48.56)	2001 (42.09)	<0.001
1 comorbilidad	31421 (15.09)	30649 (15.07)	772 (16.24)	0.027
2 comorbilidades	35789 (17.19)	34874 (17.14)	915 (19.25)	<0.001
>2	40168 (19.3)	39102 (19.22)	1066 (22.42)	<0.001
UCI e Intubación				
UCI	18531 (8.9)	15353 (7.55)	3178 (66.85)	<0.001
Muerte en la UCI	5901 (31.84)	4718 (30.73)	1183 (37.22)	<0.001
Duración de la estancia en la UCI	15.44 (15.2; 15.68)	12.3 (12.09; 12.51)	30.6 (29.84; 31.37)	<0.001
Ventilación mecánica	13487 (6.48)	10402 (5.11)	3085 (64.89)	<0.001
Asistencia ventilatoria	11676 (5.61)	10817 (5.32)	859 (18.07)	<0.001
Morbilidades				
Abuso de tabaco	6803 (3.27)	6687 (3.29)	116 (2.44)	0.001
Diabetes	44310 (21.29)	43182 (21.23)	1128 (23.73)	<0.001
Obesidad	20017 (9.62)	19404 (9.54)	613 (12.89)	<0.001
Enfermedades endocrinas y metabólicas	77832 (37.39)	76224 (37.47)	1608 (33.82)	<0.001
Enfermedades respiratorias	31088 (14.93)	30297 (14.89)	791 (16.64)	0.001
Hipertensión	86312 (41.46)	84401 (41.49)	1911 (40.2)	0.076
Cardiopatía	51738 (24.85)	50477 (24.82)	1261 (26.53)	0.007
Enfermedad vascular periférica	1273 (0.61)	1249 (0.61)	24 (0.5)	0.390
Enfermedad hepática	10842 (5.21)	10572 (5.2)	270 (5.68)	0.148
Enfermedad renal	14519 (6.97)	14215 (6.99)	304 (6.39)	0.119
Cáncer	9783 (4.7)	9563 (4.7)	220 (4.63)	0.840
VIH	451 (0.22)	442 (0.22)	9 (0.19)	0.801

Sepsis				
Sepsis	14217 (6.83)	10883 (5.35)	3334 (70.13)	<0.001
Sepsis + fallo en 1 órgano	6776 (3.26)	4916 (2.42)	1860 (39.12)	<0.001
Sepsis + fallo en 2 órganos	3305 (1.59)	2425 (1.19)	880 (18.51)	<0.001
Sepsis + >2 fallos en órganos	1365 (0.66)	1047 (0.51)	318 (6.69)	<0.001
Fallo orgánico				
No disfunciones orgánicas	95588 (45.92)	95162 (46.78)	426 (8.96)	<0.001
Disfunción 1 órgano	84651 (40.67)	81913 (40.27)	2738 (57.59)	<0.001
Disfunción 2 órganos	22956 (11.03)	21767 (10.7)	1189 (25.01)	<0.001
Disfunción >2 órganos	4971 (2.39)	4570 (2.25)	401 (8.44)	<0.001
Fallo orgánico				
Cardiovascular	2939 (1.41)	2652 (1.3)	287 (6.04)	<0.001
Hematológico	11159 (5.36)	10637 (5.23)	522 (10.98)	<0.001
Hepático	7527 (3.62)	7191 (3.54)	336 (7.07)	<0.001
Neurológico	7857 (3.77)	7562 (3.72)	295 (6.21)	<0.001
Renal	22844 (10.97)	22351 (10.99)	493 (10.37)	0.186
Respiratorio	90199 (43.33)	86105 (42.33)	4094 (86.12)	<0.001
Metabólico	3707 (1.78)	3333 (1.64)	374 (7.87)	<0.001
Sitio de Infección				
Nervioso	34 (0.02)	32 (0.02)	2 (0.04)	0.406
Circulatorio	250 (0.12)	226 (0.11)	24 (0.5)	<0.001
Respiratorio	178651 (85.82)	174088 (85.58)	4563 (95.98)	<0.001
Digestivo	963 (0.46)	663 (0.33)	300 (6.31)	<0.001
Genitourinario	8109 (3.9)	6042 (2.97)	2067 (43.48)	<0.001
Embarazo	30 (0.01)	30 (0.01)	0 (0.0)	0.821
Piel, tejido blando o hueso	593 (0.28)	501 (0.25)	92 (1.94)	<0.001

- **Infecciones bacterianas y resistencia a los antimicrobianos**

En la *Tabla 2* se comparan los pacientes con coinfección bacteriana durante los dos periodos de estudio. De un total de 4754 pacientes con IB, 1576 pacientes corresponden al primer periodo, y 3178 pacientes al segundo periodo.

Los pacientes del primer periodo presentaron una mayor duración de su estancia hospitalaria y en UCI, y mayor incidencia de ventilación mecánica. Los pacientes del segundo periodo presentaron mayor mortalidad hospitalaria y en UCI.

El perfil de infecciones bacterianas fue similar en ambos periodos, con excepción de algunos microorganismos. En el primer periodo, las infecciones por bacterias Gram negativas fueron más prevalentes, especialmente las originadas por *Pseudomona spp.*

(43,08% vs 38,02%). En el segundo periodo, las coinfecciones por *S. pneumoniae* (61,64%) y *H. influenzae* (3,80%) fueron más frecuentes que en el primer periodo (44,26 y 1,58 %, respectivamente).

No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de resistencia a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados con COVID- 19 en ambos periodos.

- **Riesgos de mortalidad hospitalaria y en la UCI debido a la coinfección bacteriana**

A continuación, evaluamos los riesgos de mortalidad asociados con la coinfección bacteriana.

En general, la coinfección bacteriana fue un factor de riesgo importante para la mortalidad hospitalaria y en la UCI (OR 3,32 y 1,27, respectivamente).

Se analizó qué bacterias tenían mayor impacto en la mortalidad. Tanto la coinfección por bacterias grampositivas como la coinfección por gramnegativas se asoció con una mayor mortalidad, especialmente intrahospitalaria en todos los casos.

Además, las infecciones por bacterias grampositivas tuvieron un mayor impacto que las infecciones por bacterias gramnegativas. Entre las bacterias grampositivas, las coinfecciones estafilocócicas fueron de mayor riesgo, en comparación con las estreptocócicas, adquiriendo especial relevancia la coinfección por *S. aureus*. Entre las bacterias gram negativas, las enterobacterias, presentaron el mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (OR 4,71).

Tabla 2: Diferencia de tasa específica de microorganismo vinculada a la coinfección por COVID-19 en ambos períodos de estudio, incidencia de resistencia antimicrobiana y resistencia antimicrobiana más común en el grupo IB.

	Total	1ª ola	2ª ola	p-value
No,	4754	1576	3178	
Género (masculino)	3164 (66.55)	1652 (67.37)	1512 (65.68)	0.228
Edad media (años)	67.53 (67.16; 67.89)	66.94 (66.43; 67.45)	68.16 (67.63; 68.68)	0.001
Duración de la estancia (días)	40.04 (39.23; 40.85)	46.9 (45.59; 48.21)	32.73 (31.91; 33.55)	<0.001
Muerte intrahospitalaria	1590 (33.45)	714 (29.12)	876 (38.05)	<0.001
Índice de Charlson	1.49 (1.44; 1.54)	1.41 (1.34; 1.48)	1.58 (1.51; 1.66)	0.001
No comorbilidades	2001 (42.09)	1105 (45.07)	896 (38.92)	<0.001
1 comorbilidad	772 (16.24)	399 (16.27)	373 (16.2)	0.980
2 comorbilidades	915 (19.25)	440 (17.94)	475 (20.63)	0.021
>2	1066 (22.42)	508 (20.72)	558 (24.24)	0.004
UCI e Intubación				
UCI	3178 (66.85)	1655 (67.5)	1523 (66.16)	0.344
Muerte en la UCI	1183 (24.88)	518 (21.13)	665 (28.89)	<0.001
Duración de la estancia en la UCI.	30.6 (29.84; 31.37)	34.99 (33.77; 36.22)	25.84 (25.02; 26.65)	<0.001
Ventilación mecánica	3085 (64.89)	1674 (68.27)	1411 (61.29)	<0.001
Ventilación asistida	859 (18.07)	392 (15.99)	467 (20.29)	<0.001
Tipo Bacteria familia				
Bacterias Gram-positivas	604 (12.71)	298 (12.15)	306 (13.29)	0.256
<i>Staphylococcus</i> spp.	479 (79.3)	240 (80.54)	239 (78.1)	0.461
<i>S.aureus</i>	115 (24.01)	49 (20.42)	66 (27.62)	0.065
Otros	382 (79.75)	199 (82.92)	183 (76.57)	0.084
<i>Staphylococci</i>				
<i>Streptococcus</i> spp. and	134 (22.19)	61 (20.47)	73 (23.86)	0.317
Enterococcus spp				
<i>S.pneumoniae</i>	72 (53.73)	27 (44.26)	45 (61.64)	0.044
Otros	65 (48.51)	35 (57.38)	30 (41.1)	0.060
<i>Streptococci</i>				
Otras bacterias gram-positivas	1 (0.17)	1 (0.34)	0 (0.0)	0.310
Bacterias Gram-negativas	3862 (81.24)	2025 (82.59)	1837 (79.8)	0.015

<i>Haemophilus influenzae</i>	102 (2.64)	32 (1.58)	70 (3.81)	<0.001
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (0.05)	1 (0.05)	1 (0.05)	0.945
<i>Pseudomonas spp.</i>	1554 (40.24)	853 (42.12)	701 (38.16)	0.012
<i>Enterobacterales</i>	180 (4.66)	92 (4.54)	88 (4.79)	0.716
Otras bacterias gram-negativas	537 (13.9)	294 (14.52)	243 (13.23)	0.247
Bacterias	270 (5.68)	158 (6.44)	112 (4.87)	0.022
Anaerobias				
Otros anaerbios	25 (9.26)	14 (8.86)	11 (9.82)	0.788
<i>Clostridium spp.</i>	248 (91.85)	145 (91.77)	103 (91.96)	0.955
Otras infecciones bacterianas	327 (6.88)	138 (5.63)	189 (8.21)	0.001
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16 (4.89)	6 (4.35)	10 (5.29)	0.696
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5 (1.53)	3 (2.17)	2 (1.06)	0.417
Infecciones bacterianas no clasificadas	306 (93.58)	129 (93.48)	177 (93.65)	0.950
Resistencia a antimicrobianos	749 (15.76)	404 (16.48)	345 (14.99)	0.171
Resistencia a beta-lactámicos	551 (73.56)	300 (74.26)	251 (72.75)	0.642
Meticilin-resistentes <i>S.aureus</i>	190 (25.37)	113 (27.97)	77 (22.32)	0.076
Resistencia a penicilinas	83 (11.08)	44 (10.89)	39 (11.3)	0.857
Resistencia a cefalosporinas	45 (6.01)	25 (6.19)	20 (5.8)	0.822
Resistencia a otros beta-lactámicos	377 (50.33)	195 (48.27)	182 (52.75)	0.221
Resistencia a glucopéptidos	2 (0.27)	2 (0.5)	0 (0.0)	0.191
Resistencia a quinolonas	31 (4.14)	22 (5.45)	9 (2.61)	0.052
Resistencia a aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas o tetraciclinas	26 (3.47)	14 (3.47)	12 (3.48)	0.992
Resistencia a otros antibióticos	241 (32.18)	134 (33.17)	107 (31.01)	0.529
Resistencia a múltiples antibióticos	150 (20.03)	74 (18.32)	76 (22.03)	0.206

-DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio retrospectivo fueron los siguientes:

- 1- Los principales factores relacionados con el riesgo de presentar coinfección bacteriana fueron la obesidad, el sexo masculino, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la enfermedad respiratoria y cardíaca y presentar algún fallo de órgano durante su ingreso.

Las personas obesas suelen presentar patologías asociadas como la diabetes mellitus tipo II, la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares. A ello hay que añadir un estado inflamatorio crónico y una disminución de su capacidad de respuesta ante una infección respiratoria.¹²

En relación a las personas de edad avanzada, se ha observado que poseen un mayor número de autoanticuerpos contra el Interferón 1 lo que se traduce en menor capacidad de defensa contra las infecciones.

El gen TLR7, localizado en el cromosoma X, participa en la activación de la inmunidad innata. Es posible que el sexo femenino, al presentar dos copias del gen, desarrolle una mejor respuesta ante la infección que en el caso de los pacientes varones.¹³

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en el que se incluyeron 712 pacientes con infección por COVID-19, 113 pacientes presentaron coinfección bacteriana o fúngica; de los cuales el 59% fueron hombres y su mediana de edad fue 73 años. Además, el 69% de los pacientes tenían una o más comorbilidades, siendo la enfermedad cardíaca crónica y la diabetes las patologías más frecuentes.¹⁴

- 2- La incidencia global de coinfección bacteriana fue del 2,3 %. La coinfección bacteriana en los pacientes ingresados en UCI fue del 17 %. La presencia de coinfección se asoció a un peor pronóstico.

En la pandemia de 1918, causada por el virus Influenza A (H1N1), que hasta la fecha se considera la pandemia más grande de la que tenemos registro, las coinfecciones bacterianas fueron responsables de un claro incremento de la mortalidad. Más recientemente, en el año 2009, en la pandemia originada

también por el virus Influenza A (H1N1) se registraron tasas de coinfecciones bacterianas del 12% ^{15,16} en los pacientes hospitalizados en planta y de hasta un 30% en los pacientes ingresados en UCI ^{17,18}.

Son múltiples los trabajos que han tratado de evaluar la incidencia de coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, obteniéndose diferentes resultados. Un metaanálisis realizado en el año 2020 concluyó que el 7 % (IC95%: 3-12) de los pacientes presentaba coinfección bacteriana y que esta incidencia alcanzaba el 14% (IC95%:5-26) en los pacientes que requirieron ingreso en UCI ⁶.

En otro estudio publicado en octubre de 2021, la incidencia de coinfección bacteriana en los pacientes ingresados con COVID-19 fue del 21.9%. Dos estudios que evaluaron la coinfección bacteriana de los pacientes ingresados en UCI registraron incidencias del 38,9% y del 47,5% ². El empleo de un mayor número de técnicas invasivas, tales como la inserción de catéteres venosos centrales, sondajes urinarios... podrían explicar la mayor tasa de coinfecciones bacterianas en la UCI.¹⁹

- 3- Las bacterias gram negativas fueron los principales microorganismos implicados en las coinfecciones bacterianas. *Pseudomona Spp.* durante el primer periodo, y *S. pneumoniae* y *H. influenza* durante el segundo periodo de estudio.

En la actualidad, existe controversia sobre si son las bacterias gram positivas o las bacterias gram negativas las principales responsables de las coinfecciones.^{20,21,22}. Es probable que las bacterias gram positivas se asocien a una mayor mortalidad, especialmente las originadas por *S. aureus*. Entre las bacterias gramnegativas, destacan las enterobacterias, como *K.pneumoniae*, siendo especialmente problemáticas las cepas resistentes a carbapenémicos, con incrementos de hasta el 50% durante el periodo de marzo a abril del año 2020. ²³

En relación a los sitios de coinfección más frecuentes, por orden de mayor a menor frecuencia encontramos el aparato respiratorio (95%), el aparato genitourinario (43 %), y el aparato digestivo (6 %).

- 4- En relación con la resistencia a los antimicrobianos, 749 pacientes presentaron resistencia a los antibióticos administrados. No se encontraron diferencias significativas entre el primer y segundo periodo de estudio. La resistencia a los

beta-lactámicos fue la más frecuente (73.56%). La incidencia de *S.aureus* meticilin resistente fue del 25,37 %.

Las bacterias multirresistentes representan un serio problema en la actualidad, y se estima que en el año 2050 podrían ser responsables de más de 10 millones de fallecimientos. Es preocupante saber que a pesar de la baja prevalencia de coinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19, en la mayoría de los protocolos de tratamiento se incluía la administración de antibioterapia empírica. En un estudio en el que participaron 38 hospitales de Estados Unidos, y en el que se incluyeron 1705 pacientes con COVID-19, el 57% recibió terapia antibacteriana empírica, sin embargo, sólo se documentó infección bacteriana al ingreso en un 3,5% de los pacientes ²⁴.

- 5- La mortalidad hospitalaria registrada en nuestro estudio fue 16,03% en el grupo NIB y de un 33,54% en el grupo IB. La mortalidad en UCI en el grupo NIB fue de un 7,55% y de un 66,85% en el grupo IB.

Las coinfecciones bacterianas son responsables de un incremento de la mortalidad hospitalaria como consecuencia del desarrollo de complicaciones como la sepsis y el fracaso multiorgánico. La situación de urgencia, la saturación del sistema sanitario, la falta de personal entrenado, el estrés laboral... dificultaron la aplicación de medidas de control de las infecciones bacterianas favoreciendo la aparición de brotes nosocomiales, aumentando la mortalidad de los pacientes con COVID-19 ¹⁴.

-CONCLUSIONES

- 1- La obesidad, el sexo masculino, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la enfermedad respiratoria y cardíaca y presentar algún fallo de órgano durante su ingreso fueron los principales factores de riesgo de coinfección bacteriana.
- 2- La incidencia de coinfección bacteriana fue del 2,3 %. La coinfección bacteriana en los pacientes ingresados en UCI fue del 17 %. La presencia de coinfección se asoció a un peor pronóstico.
- 3- Las bacterias gram negativas fueron los principales microorganismos implicados en las coinfecciones bacterianas. *Pseudomona Spp.* durante el primer periodo, y *S. pneumoniae* y *H. influenza* durante el segundo periodo de estudio.
- 4- La resistencia a los beta-lactámicos fue la más frecuente (73.56%). La incidencia de *S.aureus* meticilin resistente fue del 25,37 %.

- 5- La mortalidad hospitalaria registrada en nuestro estudio fue 16,03% en el grupo NIB y de un 33,54% en el grupo IB. La mortalidad en UCI en el grupo NIB fue de un 7,55% y de un 66,85% en el grupo IB.

-BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. n.d. URL: <https://covid19.who.int/> (Accessed 14 September 2022).
2. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol.* 2021 Oct;29(10):930-941.
3. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71:2459–68. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA530>.
4. Clancy CJ, Hong Nguyen M. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis* 2020;71:2736–43. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA524>.
5. Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Jesús Peñarribia-Ponce M, de La Fuente I, Pérez-González S, Fernández I, *et al.* Clinical Medicine HGF, IL-1 α , and IL-27 Are Robust Biomarkers in Early Severity Stratification of COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2021;10:10. <https://doi.org/10.3390/jcm10092017>.
6. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266–75. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.05.046>
7. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:83–8. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.07.041>.
8. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. n.d. URL: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (Accessed 14 September 2022).
9. BOE.es - BOE-A-2015-1235 Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. n.d. URL: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235> (Accessed 14 September 2022).

10. *The Web's Free 2022 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference*. n.d. URL: <https://www.icd10data.com/> (Accessed 14 September 2022).
11. Nota de Codificación para el Coronavirus (COVID19). Codificación y registro del nuevo coronavirus. Unidad Técnica CIE-10-ES. Abril 2020. Documento preguntas COVID-19. Disponible en: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/documentacion/documentation.html>
12. de Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Jul;99(7):899-915. doi: 10.1007/s00109-021-02072-4. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824998; PMCID: PMC8023779.
13. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct;95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.
14. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-bacteriana-fungica-pacientes-con-covid-19-S0213005X20304043>
15. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021;73:E4208–13. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA270>.
16. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2018.00343>.
17. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018;18:. <https://doi.org/10.1186/S12879-018-3548-0>.
18. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40:1487–98.
19. Hughes S., et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1395–1399.

20. 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* 2021;27:451–7. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2020.10.021>.
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
22. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, *et al.* Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2020;50:. <https://doi.org/10.1111/ECI.13319>.
23. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2020.
24. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med* 2021;49:169–87. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004783>.



COINFECCIONES BACTERIANAS EN LOS PACIENTES CON COVID-19

Autora: Inés Gema Molinos Cobrecos

Tutor: Mario Lorenzo López

Cotutora: Estefanía Gómez Pesquera

Introducción

- A finales de 2019 se declara la pandemia por COVID-19. España es uno de los países más afectados.
- En las pandemias previas fueron frecuentes las coinfecciones bacterianas, asociándose a una mayor morbilidad y mortalidad.
- Al inicio de la pandemia los conocimientos eran escasos y las decisiones y tratamientos se fundamentaron en la experiencia de pandemias previas.
- Objetivos principal:**
 - Estudio de factores implicados en el desarrollo de coinfecciones bacterianas
- Objetivos secundarios:**
 - Conocer la incidencia de coinfección bacteriana
 - Conocer los principales microorganismos implicados
 - Estudiar la resistencia a antimicrobianos.
 - Conocer la mortalidad asociada



- Observacional. Retrospectivo de cohortes.
- Pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el año 2020 en España
- Datos obtenidos del CMBD.

Variables del estudio:

- Variables principales:** presencia o ausencia de coinfección bacteriana nosocomial; primer o segundo período de pandemia de COVID-19.
- Variables independientes:** Cada uno de los posibles factores de riesgo para desarrollar coinfección bacteriana.

Análisis estadístico:

- Programa informático: IBM SPSS 23.0.
- Comparaciones entre los dos grupos (coinfección bacteriana /ausencia de coinfección bacteriana): prueba de X² Pearson (variables categóricas) y t de Student para las variables continuas.
- Significativas las diferencias con p < 0,05.
- Análisis univariante y posterior análisis multivariante

Conclusiones

- Factores de riesgo para presentar coinfección bacteriana : **obesidad, sexo masculino, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria y fallo orgánico durante el ingreso.**
- Incidencia total de coinfección bacteriana : **2.3%**. Incidencia en UCI: **17%** (asociado a peor pronóstico)
- Principales microorganismos implicados en coinfecciones: **bacterias gram negativas** (1ª ola: ***Pseudomonas spp.***; 2ª ola: ***S. pneumoniae* y *H. influenzae***)
- Resistencia a **beta-lactámicos** fue la más frecuente.
- Mortalidad hospitalaria en **grupo NIB 16.03%** y en **grupo IB 33.54%**.
- Mortalidad en UCI en **grupo NIB 7.55%** y en **grupo IB 66.85%**

Bibliografía

- *Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Jesús Peñarrubia-Ponce M, de La Fuente I, Pérez-González S, Fernández I, et al. Clinical Medicine HGF, IL-1α, and IL-27 Are Robust Biomarkers in Early Severity Stratification of COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2021;10:10. <https://doi.org/10.3390/cm10092017>
- *Hughes S, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1395–1399.

Resultados

Características pacientes hospitalizados por COVID-19					Coinfección por COVID-19 en ambos periodos				
	Total	NIB	IB	p-value		Total	1ª ola	2ª ola	p-value
No.	208166	203412	4754		No.	4754	1576	3178	
Género (masculino)	118310 (56.83)	115146 (56.61)	3164 (66.55)	<0.001	Edad media (años)	67.53 (67.16; 67.89)	66.94 (66.43; 67.45)	68.16 (67.63; 68.68)	0.001
Edad media (años)	66.85 (66.77; 66.92)	66.83 (66.76; 66.91)	67.53 (67.16; 67.89)	0.007	Duración de la estancia (días)	40.04 (39.23; 40.85)	46.9 (45.59; 48.21)	32.73 (31.91; 33.55)	<0.001
Duración estancia (días)	10.62 (10.57; 10.67)	9.93 (9.89; 9.97)	40.04 (39.23; 40.85)	<0.001	Muerte intrahospitalaria	1590 (33.45)	714 (29.12)	876 (38.05)	<0.001
Muerte intrahospitalaria	34206 (16.43)	32616 (16.03)	1590 (33.45)	<0.001	Índice de Charlson	1.49 (1.44; 1.54)	1.41 (1.34; 1.48)	1.58 (1.51; 1.66)	0.001
Índice de Charlson	1.33 (1.32; 1.34)	1.33 (1.32; 1.34)	1.49 (1.44; 1.54)	<0.001	No comorbilidades UCI e Intubación	2001 (42.09)	1105 (45.07)	896 (38.92)	<0.001
No comorbilidades UCI e Intubación	100788 (48.42)	98787 (48.56)	2001 (42.09)	<0.001	Muerte en la UCI	1183 (24.88)	518 (21.13)	665 (28.89)	<0.001
UCI	18531 (8.9)	15353 (7.55)	3178 (66.85)	<0.001	Duración de la estancia en la UCI	30.6 (29.84; 31.37)	34.99 (33.77; 36.22)	25.84 (25.02; 26.65)	<0.001
Muerte en la UCI	5901 (31.84)	4718 (30.73)	1183 (37.22)	<0.001	Ventilación mecánica	3085 (64.89)	1674 (68.27)	1411 (61.29)	<0.001
Duración de la estancia en la UCI	15.44 (15.2; 15.68)	12.3 (12.09; 12.51)	30.6 (29.84; 31.37)	<0.001	Ventilación asistida	859 (18.07)	392 (15.99)	467 (20.29)	<0.001
Ventilación mecánica	13487 (6.48)	10402 (5.11)	3085 (64.89)	<0.001	Tipo Bacteria				
Asistencia ventilatoria	11676 (5.61)	10817 (5.32)	859 (18.07)	<0.001	Familia				
Morbilidades					Bacterias Gram-positivas	604 (12.71)	298 (12.15)	306 (13.29)	0.256
Diabetes	44310 (21.29)	43182 (21.23)	1128 (23.73)	<0.001	<i>Staphylococcus spp.</i>	479 (79.3)	240 (80.54)	239 (78.1)	0.461
Obesidad	20017 (9.62)	19404 (9.54)	613 (12.89)	<0.001	<i>S. aureus</i>	115 (24.01)	49 (20.42)	66 (27.62)	0.065
Enfermedades respiratorias	31088 (14.93)	30297 (14.89)	791 (16.64)	0.001	Otros	362 (79.75)	199 (82.92)	183 (76.57)	0.084
Cardiopatía	51738 (24.85)	50477 (24.82)	1261 (26.53)	0.007	<i>Staphylococci</i>				
Sepsis	14217 (6.83)	10883 (5.35)	3334 (70.13)	<0.001	<i>Streptococcus spp. and</i>	134 (22.19)	61 (20.47)	73 (23.86)	0.317
Fallo orgánico	95588 (45.92)	95162 (46.78)	426 (8.96)	<0.001	<i>Enterococcus spp</i>				
Sitio de Infección					<i>S. pneumoniae</i>	72 (53.73)	27 (44.26)	45 (61.64)	0.044
Respiratorio	178651 (85.82)	174088 (85.58)	4563 (95.98)	<0.001	Otros	65 (48.51)	35 (57.38)	30 (41.1)	0.060
Digestivo	963 (0.46)	663 (0.33)	300 (6.31)	<0.001	Bacterias Gram-negativas	3862 (81.24)	2025 (82.59)	1837 (79.8)	0.015
Genitourinario	8109 (3.9)	6042 (2.97)	2067 (43.48)	<0.001	<i>Haemophilus influenzae</i>	102 (2.64)	32 (1.58)	70 (3.81)	<0.001
					<i>Pseudomonas spp.</i>	1554 (40.24)	853 (42.12)	701 (38.16)	0.012
					<i>Enterobacterales</i>	180 (4.66)	92 (4.54)	88 (4.79)	0.716
					Otras bacterias gram-negativas	537 (13.9)	294 (14.52)	243 (13.23)	0.247
					Resistencia a antimicrobianos	749 (15.76)	404 (16.48)	345 (14.99)	0.171
					Resistencia a beta-lactámicos	551 (73.56)	300 (74.26)	251 (72.75)	0.642
					Meticilino-resistentes	190 (25.37)	113 (27.97)	77 (22.32)	0.076
					<i>S. aureus</i>				
					Resistencia a penicilinas	83 (11.08)	44 (10.89)	39 (11.3)	0.857
					Resistencia a cefalosporinas	45 (6.01)	25 (6.19)	20 (5.8)	0.822