



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**SOBREINFECCIONES BACTERIANAS Y
FUNGICAS ASOCIADAS A COVID-19 EN
LA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

Presentada por **Rocío López Herrero** para optar al
grado de

Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Eduardo Tamayo Gómez

Salvador Resino García

Luis Alejandro Álvaro Meca

A mi familia

“I am a great believer in luck, and I find the harder I work the more I have of it.”

Thomas Jefferson

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a mi amigo y mentor el Dr. Eduardo Tamayo Gómez por todo lo que ha hecho por mí durante mi proceso de investigación y desarrollo académico, gracias por intentar trasmitirme tu experiencia, conocimiento y pasión por la investigación, ya que he descubierto un mundo completamente nuevo que me ha cautivado totalmente.

Al Dr. Alejandro Álvaro Meca, por su invaluable ayuda y su tremenda paciencia durante todo el proceso de mi tesis. Ha sido un honor tenerte como director y tu apoyo constante ha sido fundamental. Al Dr. Salvador Resino por su labor como director de tesis.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su todo lo que me han enseñado y espero que sigan enseñándome cada día, por todo su apoyo y todo lo que hemos vivido durante estos cinco años de mi vida. Es un privilegio trabajar junto a profesionales tan talentosos y comprometidos. En especial me gustaría agradecer a Belén, mi “coR”, amiga y apoyo incondicional durante todos estos años.

A todos los participantes de este estudio, sin los cuales esta investigación no hubiese sido posible.

A mis amigas, las que siempre han estado a mi lado, en los buenos y en los malos momentos. A mis compañeros de facultad y amigos, en especial a Bea, Fran, Cristina, Viktor y Andrea por todos los momentos que hemos compartido.

Y, por último, me gustaría dar las gracias a mi familia. A mi madre, un ejemplo a seguir para mí, por enseñarme todo lo que soy en la vida y por su dedicación incondicional. A Alberto, gracias por aparecer en nuestras vidas y ser un padre para mí. A mi hermana Verónica, siempre tan generosa y paciente conmigo, a mis sobrinos Eva y Mario que son la luz de nuestra vida. A mis abuelos Pura y Luis que, aunque ya no estén conmigo sé que estarían muy orgullosos de todo lo que he conseguido. Y, por último, al pilar de mi vida, Andrés, gracias por apoyarme siempre, cuidarme y estar siempre a la altura de las circunstancias.

**SOBREINFECCIONES
BACTERIANAS Y FUNGICAS
ASOCIADAS A COVID-19 EN LA
POBLACIÓN ESPAÑOLA**

INDICE DE CONTENIDOS

GLORARIO DE ABREVIATURAS	XV
INDICE DE TABLAS.....	XIX
INDICE DE FIGURAS	XXI
RESUMEN	XXIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Coronavirus	2
1.1.1 Definición	2
1.1.2 Taxonomía.....	2
1.1.3 Morfología del virión, proteínas estructurales y proteínas accesorias	5
1.1.3.1 Virión.....	5
1.1.3.2 Proteína de la espícula (S).....	5
1.1.3.3 Proteína de la membrana (M).....	6
1.1.3.4 Proteína de la envoltura (E).....	6
1.1.3.5 Nucleocápside (N).....	7
1.1.4 Historia de los coronavirus	7
1.2 SARS-CoV-2	11
1.2.1 Origen e historia del SARS-CoV-2.....	11
1.2.2 Morfología del SARS-CoV-2.....	13
1.2.2.1 Proteínas estructurales	13
1.2.2.2 Proteínas no estructurales	13
1.2.3 Mecanismos de transmisión	15
1.2.3.1 Transmisión animales-humanos	15
1.2.3.2 Transmisión humanos-humanos	16
1.2.4 Periodo de incubación	17
1.2.5 Patogénesis.....	17
1.2.5.1 Replicación viral	17
1.2.5.2 Respuesta del huésped ante la infección por SARS-CoV-2: tormenta de citoquinas	19
1.2.5.3 Distribución del receptor ACE2 y manifestaciones del SARS-CoV-2	20

1.2.5.4 Hipercoagulabilidad	22
1.2.6 Histopatología	25
1.2.6.1 Hallazgos pulmonares	25
1.2.6.2 Hallazgos en otros órganos	25
1.2.7 Síntomas	27
1.2.7.1 Sintomatología pulmonar	28
1.2.7.2 Sintomatología extrapulmonar	28
1.2.7.2.1 Sintomatología gastrointestinal	27
1.2.7.2.2 Sintomatología dermatológica	28
1.2.7.2.3 Sintomatología hematológica/trombótica.....	28
1.2.7.2.4 Sintomatología cardiológica	28
1.2.7.2.5 Sintomatología neurológica	28
1.2.8 Diagnóstico	29
1.2.8.1 Detección de ácidos nucleicos	29
1.2.8.1.1 Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR).....	29
1.2.8.1.2 Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP)	30
1.2.8.1.3 Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR)	31
1.2.8.1.4 PCR digital	31
1.2.8.2 Serología	31
1.2.8.2.1 Pruebas de detección de antígenos	31
1.2.8.2.2 Pruebas de detección de anticuerpos	32
1.2.8.3 Biosensores	32
1.2.8.4 Métodos radiológicos	32
1.2.9 Tratamiento	33
1.2.9.1 Agentes antivirales	33
1.2.9.1.1 Inhibidores de polimerasa	33
1.2.9.1.2 Inhibidores de proteasas	34

1.2.9.1.3	Inhibidores de nucleosidos de la transcriptasa inversa	34
1.2.9.1.4	Inhibidores de la replicación viral	34
1.2.9.1.5	Otros	34
1.2.9.2	Tratamientos dirigidos al huésped.....	34
1.2.9.2.1	Terapia de anticuerpos neutralizantes	34
1.2.9.2.2	Inhibidores de la quinasa JAK	35
1.2.9.2.3	Esteroides	35
1.2.10	Sobreinfecciones	35
1.2.10.1	Sobreinfecciones bacterianas	36
1.2.10.1.1	Introducción e incidencia	36
1.2.10.1.2	Etiología	37
1.2.10.1.3	Patogénesis	37
1.2.10.1.4	Manifestaciones clínicas	37
1.2.10.1.5	Diagnóstico	37
1.2.10.1.5.1	Cultivos convencionales	38
1.2.10.1.5.2	Diagnóstico sindromico	38
1.2.10.1.5.3	Biomarcadores	38
1.2.10.1.5.4	Diagnóstico serológico	38
1.2.10.1.6	Tratamiento.....	39
1.2.10.1.7	Resultados	39
1.2.10.2	Sobreinfecciones fúngicas	39
1.2.10.2.1	Introducción e incidencia	39
1.2.10.2.2	Etiología	40
1.2.10.2.3	Patogenia	40
1.2.10.2.4	Sobreinfecciones producidas por CAPA	41
1.2.10.2.4.1	Agentes etiológicos	41
1.2.10.2.4.2	Factores de riesgo	41
1.2.10.2.4.3	Patogénesis	41
1.2.10.2.4.4	Diagnóstico	42
1.2.10.2.4.5	Tratamiento.....	43

1.2.10.2.5	Sobreinfecciones producidas por CAM	43
1.2.10.2.5.1	Agentes etiológicos	43
1.2.10.2.5.2	Factores de riesgo	43
1.2.10.2.5.3	Patogénesis	43
1.2.10.2.5.4	Diagnóstico	46
1.2.10.2.5.4.1	CAM rino-orbitaria-cerebral	46
1.2.10.2.5.4.2	CAM pulmonar	46
1.2.10.2.5.5	Tratamiento	47
1.2.10.2.6	Sobreinfecciones producidas por CAC	47
1.2.10.2.6.1	Agentes etiológicos	47
1.2.10.2.6.2	Factores de riesgo	47
1.2.10.2.6.3	Patogénesis	48
1.2.10.2.6.4	Manifestaciones clínicas	49
1.2.10.2.6.5	Diagnóstico	49
1.2.10.2.6.6	Tratamiento	50
2.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	51
3.	OBJETIVOS	54
3.1	Objetivos principales	55
3.2	Objetivos secundarios	55
4.	MATERIAL Y MÉTODO	56
4.1	Diseño del estudio y población de estudio	57
4.2	Fuente de datos	57
4.3	Declaración de ética	58
4.4	Factores y variables de estudio	58
4.5	Análisis estadístico	59
5.	RESULTADOS	61
5.1	Sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2	62
5.1.1	Características de la población	62
5.1.2	Infecciones bacterianas y resistencia a los antimicrobianos	64
5.1.3	Riesgo de coinfección bacteriana	67
5.1.4	Riesgo de mortalidad hospitalaria y en UCI debido a la coinfección bacteriana	68

5.2 Sobreinfección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2	69
5.2.1 Características de la población	69
5.2.2 Factores asociados con la aparición de infección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2	79
6. DISCUSIÓN	83
6.1 Sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2.....	84
6.2 Sobreinfección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2	87
6.3 Fortalezas y limitaciones del estudio.....	92
7. CONCLUSIONES	93
8. BIBLIOGRAFIA	95
9. ANEXOS	119

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina II.

ADAMTS 13: *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13.*

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AG: Aparato de Golgi.

ALF: Tecnología de flujo lateral para la detección de *Aspergillus*.

ARN: ácido ribonucleico.

AUC: área bajo la curva.

BAL: Lavado broncoalveolar.

BI: Pacientes con infección bacteriana asociada.

C3: Componente 3 del complemento.

C5: Componente 5 del complemento.

CAC: Candidiasis invasiva.

CAM: Sobreinfecciones producidas por Mucormicosis.

CAPA: Aspergilosis pulmonar

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

CMBD: Conjunto mínimo básico de datos.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019.

CTD: dominio C-terminal de la proteína de la espícula.

DM: Diabetes mellitus.

EEUU: Estados Unidos de América.

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

FI: Pacientes con infección fúngica asociada.

FVW: Factor Von Willebrand.

GLF: Tecnología de flujo lateral para la detección de galactomanano de *Aspergillus*.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

GRP78:

HTA: Hipertensión arterial.

HLA: Sistema del antígeno leucocitario humano.

ICD-10-CM: 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

IL: Interleucina.

INF γ : Interferón gamma.

Kb: kilobase.

KDa: kilodalton,

LAMP: Amplificación isotérmica mediada por bucle.

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1.

MERS-CoV: Síndrome respiratorio de Oriente Medio.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

NAAT: Pruebas de amplificación de ácido nucleico.

NBI: Pacientes sin presencia de infección bacteriana asociada.

NET: Trampas celulares de los neutrófilos.

NFI: Pacientes sin presencia de infección fúngica asociada.

nm: nanómetro.

NPS: Proteínas no estructurales

NTD: dominio N-terminal de la proteína de la espícula.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PCT: Procalcitonina.

PI: Proyectos de investigación.

RBD: Dominios de unión al receptor

RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN o ARN.

RE: Retículo endoplásmico.

rRNA: ácido ribonucleico ribosómico.

rRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real.

S: Proteína de la espícula.

S1: Dominio N-terminal de la proteína de la espícula.

S2: Dominio C-terminal de la proteína de la espícula.

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave

SARS-CoV-1: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 1.

SARS-CoV-2: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SsRNA: Virus ARN monocatenario positivo.

T CD4+: Linfocitos T *helper* o colaboradores.

T CD8+: Linfocitos T citotóxicos.

TC: Tomografía axial computarizada.

TLR: Receptores tipo Toll.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Zn: Zinc.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de proteínas no estructurales en el SARS-CoV-2 y sus funciones moleculares.

Tabla 2. Síntomas más comunes de la infección por SARS-CoV-2

Tabla 3. Causas de falsos positivos y negativos de RT-PCR.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de las pruebas de detección de antígenos.

Tabla 5. Comparación de diferentes métodos diagnósticos en sobreinfecciones bacterianas en pacientes con SARS-CoV-2.

Tabla 6. Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en España durante 2020.

Tabla 7. Características de los pacientes con SARS-CoV-2 presentes en la primera y segunda ola.

Tabla 8. Razones de probabilidad (OR) e intervalos de confianza del 95% para la coinfección bacteriana.

Tabla 9. Riesgo de mortalidad hospitalaria y en UCI debido a coinfecciones bacterianas.

Tabla 10. Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por infección por SARS-CoV-2.

Tabla 11. Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 separados por semestres.

Tabla 12. Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección bacteriana.

Tabla 13. Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección invasiva por Cándida.

Tabla 14. Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección por Aspergillus.

Tabla 15: Factores de riesgo independientes de aparición de infección fúngica por Cándida en pacientes con SARS-CoV-2.

Tabla 16. Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica por *Cándida*. Modelo de regresión logística por pasos

Tabla 17. Factores de riesgo independientes de aparición de infección fúngica por *Aspergillus* en pacientes con SARS-CoV-2. Modelo de regresión logística por pasos.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de coronavirus en microscopía electrónica, donde se aprecia la forma característica similar a una corona.

Figura 2. Taxonomía de Coronavirus.

Figura 3. Esquema de la proteína S.

Figura 4. Representación de proteínas de membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N)

Figura 5. David Arthur John Tyrrell.

Figura 6. Dorothy Hamre.

Figura 7. Imagen de microscopía electrónica de coronavirus OC16.

Figura 8. Historia de los coronavirus.

Figura 9. Secuencia de eventos durante la pandemia de COVID-19.

Figura 10. Representación gráfica de SARS-CoV-2.

Figura 11. Mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2.

Figura 12. Replicación viral del SARS-CoV-2.

Figura 13. Patogénesis de la infección por COVID-19.

Figura 14. Muestra de autopsia de pulmón de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 15. Muestra de biopsia hepática de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 16. Muestra de autopsia de bazo y ganglios linfáticos de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 17. Muestra de autopsia renal de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 18. Muestra de autopsia cardíaca de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 19. Pruebas diagnósticas para detectar el SARS-CoV-2.

Figura 20. Imágenes axiales de tomografía axial computarizada torácica pulmonar de paciente con SARS-CoV-2.

Figura 21. Patogenia asociada a CAPA.

Figura 22. Patogénesis de CAM.

Figura 23. Tratamiento de CAM.

Figura 24. Fisiopatología de la infección por *Candida spp.*

Figura 25. Población de estudio de cohorte del año 2020.

Figura 26. Mortalidad hospitalaria y en UCI debido a coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19.

Figura 27. Población de estudio de la cohorte 2020-2021.

Figura 28. Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

Figura 29. Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección por Candidiasis invasiva en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

Figura 30. Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica por Aspergilosis en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

RESUMEN

Introducción

La infección producida por el coronavirus SARS-CoV-2 es un problema de salud pública. Desde diciembre de 2019 ha causado más de 500 millones de contagios y más de 6 millones de muertes en todo el mundo. España es uno de los países más afectados de la Unión Europea, donde la infección por COVID-19 ha causado más de 13 millones de casos y un total de 121.724 muertos a fecha de 10 de Julio de 2023. Las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas son una complicación común en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. La aparición de este tipo de coinfecciones aumenta la mortalidad y la morbilidad de estos pacientes. Es importante reconocer este tipo de infecciones de manera precoz para realizar un tratamiento adecuado y disminuir el número de complicaciones secundarias a estas. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio epidemiológico sobre las coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en la población española utilizando una base de datos clínicos y administrativos obtenidos del del Conjunto Mínimo de Datos (CMBD) español.

Material y métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo que abarcó todos los casos de hospitalización por COVID-19 registrados durante los años 2020 y 2021. Los datos utilizados fueron obtenidos de los registros del Conjunto Mínimo de Datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionados por el Ministerio de Sanidad, con un retraso de dos años en su publicación. Se utilizó un modelo de regresión logística ajustado para evaluar el riesgo de desarrollar coinfección bacteriana y/o fúngica relacionada con la atención médica, así como el riesgo de mortalidad dentro del hospital y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes con coinfección.

Resultados

La incidencia de coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 2,30% y el de coinfección fúngica de 1,41%. Las coinfecciones se asociaron con peores resultados, incluida mayor duración de la estancia hospitalaria y una mayor mortalidad. Las bacterias gram negativas, Cándida y Aspergillus causaron la mayor parte de las infecciones. Los principales factores de riesgo asociado a la coinfección bacteriana fueron la edad entre 60-79 años, el sexo masculino, la presencia de obesidad, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica y diabetes. En el caso de la coinfección fúngica los principales factores de riesgo fueron la presencia de sepsis, cirugía, edad, sexo masculino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y obesidad.

Conclusiones

Las coinfecciones no son tan frecuentes como las que se encuentran asociadas a otras coinfecciones virales. Se debe realizar una detección de coinfección precoz, teniendo en cuenta los principales factores de riesgo asociados, para prescribir terapia antimicrobiana de manera precoz y en aquellos pacientes en los que este indicado, disminuyendo de esta manera la aparición de resistencia a antimicrobianos.

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Coronavirus

1.1.1 Definición

Los coronavirus pertenecen a un grupo de virus cuyo material genético está compuesto por ARN (ácido ribonucleico) envueltos que se distribuyen ampliamente entre aves y mamíferos causando fundamentalmente enfermedades respiratorias y entéricas, y en algún caso enfermedades neurológicas o hepatitis (1). El nombre coronavirus procede del latín y deriva de la palabra *corona* cuyo significado es corona (**Figura 1**).

Este virus recibe este nombre porque bajo el microscopio electrónico presenta una morfología esférica con una cubierta central envuelta de espigas que se extienden en la superficie de la membrana, proporcionando la estructura típica similar a una corona (2).

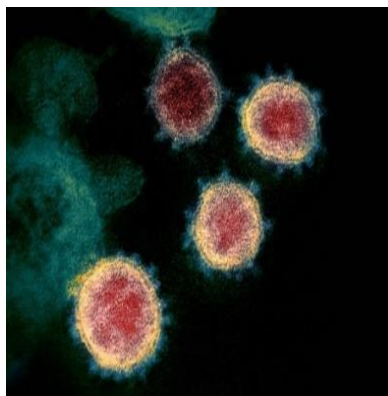


Figura 1: Imagen de coronavirus en microscopía electrónica, donde se aprecia la forma característica similar a una corona. Tomada de (3).

1.1.2 Taxonomía

Los coronavirus se clasifican dentro de la subfamilia Orthocoronavirinae, que forma parte de la familia Coronaviridae. Estos virus también se sitúan en el suborden Cornidovirineae y el orden Nidovirales. (4). La subfamilia Orthocoronavirinae se divide en cuatro géneros según sus propiedades serológicas y genéticas: alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus y delta coronavirus (4). Los Alpha coronavirus incluyen entre otros, al coronavirus respiratorio porcino, coronavirus canino (CCoV), coronavirus de los felinos, coronavirus humanos (HCoV) 229E, HCoV NL63 y coronavirus de los murciélagos (BatCoVs). Los beta coronavirus incluyen la hepatitis de los ratones (MHV), coronavirus bovino, coronavirus equino, coronavirus respiratorio canino (CRCoV), coronavirus humanos HCoV OC43, HCoV HKU1, SARS-CoV (coronavirus del

síndrome respiratorio agudo grave de tipo 1), MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio), SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2) entre otros. Los gamma coronavirus incluyen los coronavirus aviares y el coronavirus del leopardo asiático. Por último, los delta coronavirus incluyen los coronavirus del pato y el delta coronavirus del cerdo entre otros (5) (Figura 2).

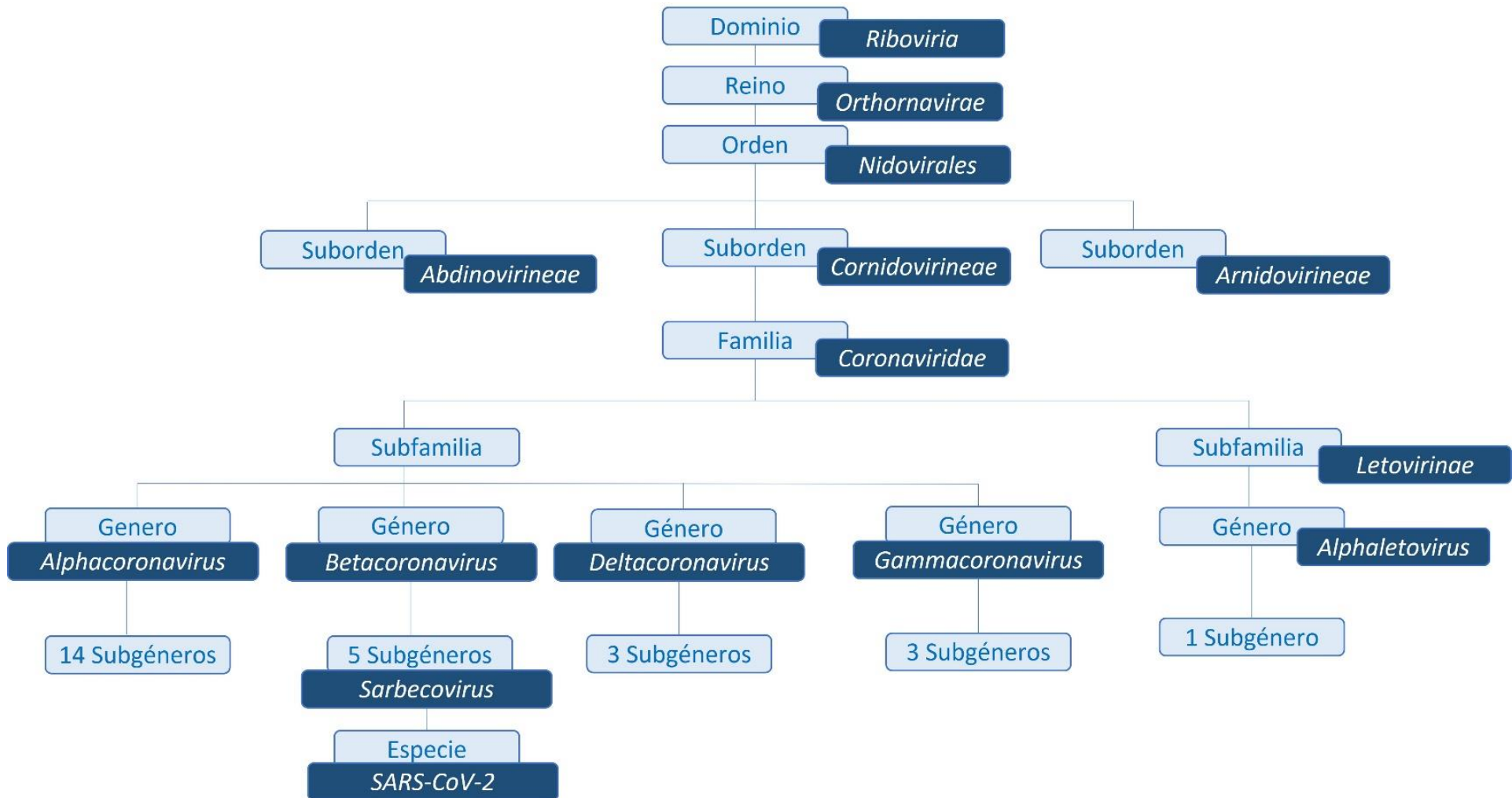


Figura 2: Taxonomía de Coronavirus. Modificado de (6).

1.1.3 Morfología del virión, proteínas estructurales y proteínas accesorias

1.1.3.1 Virión

Los coronavirus son virus que exhiben una forma esférica y pleomórfica, con un diámetro promedio de 80 a 120 nm (nanómetros). Una de sus características principales es que poseen el genoma de mayor tamaño entre todos los virus de ARN, que varía de 27 a 32 kb (kilo base). Este, está formado por una cadena de ARN de polaridad positiva, que presenta una capucha metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada en el extremo 3'. Esta característica hace que el coronavirus sea muy similar al ARN mensajero del huésped al que infecta (7).

1.1.3.2 Proteína de la espícula

La glicoproteína S o proteína de la espícula es una proteína de fusión viral de clase I (8). El tamaño de la proteína S varía mucho entre las diferentes especies de coronavirus, presentando entre 1100 a 1600 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de hasta 220 KDa (kilodalton). Se trata de una glicoproteína altamente glicosilada, ya que contiene de 21 a 35 sitios de N-glicosilación. Esta se ensambla en trimeros para formar las espículas que se proyectan en la superficie del virión (9). Esta proteína favorece la entrada del virión en el interior de la célula del huésped.

El ectodominio (dominio de una proteína de membrana que queda en el lado extracelular) está formado por un dominio N-terminal llamado S1 y un dominio C-terminal denominado S2. Por un lado, el dominio S1 es el responsable del reconocimiento y unión del receptor en la superficie de la célula. Este, diverge en secuencia entre las distintas especies de coronavirus, incluso entre especies de un solo coronavirus. Esta formado a su vez por dos subdominios, un dominio N-terminal (NTD) y uno C-terminal (CTD). Estos funcionan como dominios de unión al receptor (RBD) y se caracterizan porque son capaces de unirse a una gran variedad de proteínas y azúcares. Por otro lado, el dominio S2 es el responsable de la fusión celular y es la región más conservada de la proteína de la espícula (7) (**Figura 3**).

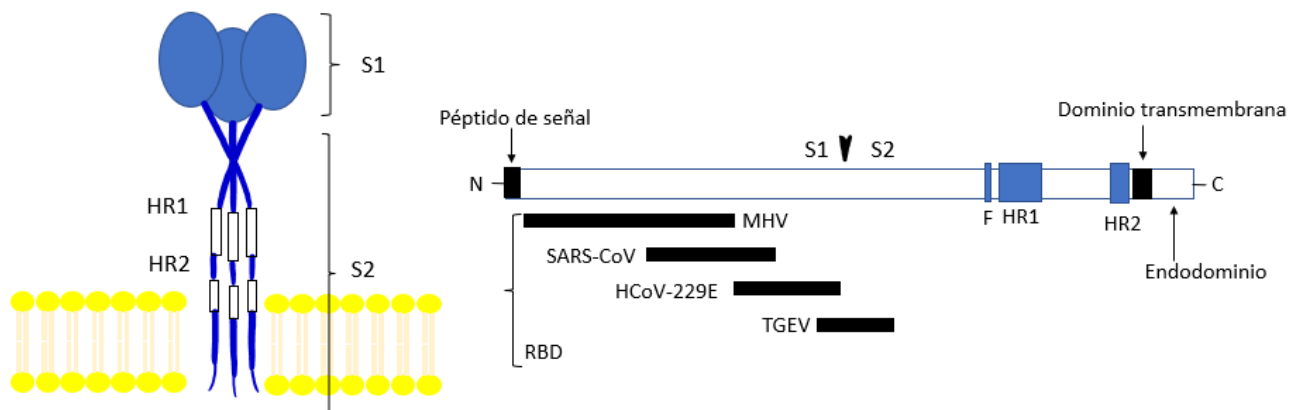


Figura 3: Esquema de la proteína S. A la derecha mapa lineal de la proteína, que denota las porciones amino-terminales S1 y carboxi-terminal S2 de la molécula. La punta de flecha marca el sitio de escisión de aquellas proteínas S que son escindidas por la proteasa celular. El péptido señal y las regiones de los dominios de unión al receptor mapeados se muestran en S1. Las regiones repetidas de heptada (HR1 y HR2), el péptido de fusión putativo (F), el dominio transmembrana y el endodominio se indican en S2. A la izquierda hay un modelo para el trímero de proteína S. Modificado de (7).

1.1.3.3 Proteína de membrana (M)

Es la proteína estructural más abundante y define la forma de la envoltura viral (10), presenta un tamaño de 25 a 30 kDa. Presenta múltiples extensiones con un pequeño dominio amino-terminal ubicado en el exterior del virión o intracelularmente en la luz del retículo endoplásmico. El ectodominio es seguido por segmentos transmembrana y un gran grupo carboxi-terminal que comprende la mayor parte de la molécula. Este grupo carboxi-terminal está situado en el interior del virión o en la cara citoplasmática de las membranas intracelulares. Existen diferencias entre las proteínas M de los diferentes grupos de coronavirus (7) (**Figura 4**).

1.1.3.4 Proteína de envoltura (E)

La proteína E es un pequeño polipéptido que presenta un tamaño entre 8,4 a 12 kDa, formando un componente menor de los viriones. Debido a su pequeño tamaño no fue reconocida como un componente del coronavirus hasta mucho más tarde que el resto de las proteínas estructurales (11). Esta proteína tiene secuencias extremadamente diferentes entre los diferentes grupos de coronavirus, incluso existen diferencias dentro de miembros del mismo grupo. A pesar de tener secuencias diferentes todas poseen un grupo amino-terminal hidrofílico y corto, seguido de una gran región hidrofóbica que contiene de dos

a cuatro cisteínas y luego presenta una cola carboxi-terminal. Esta última constituye la mayor parte de la molécula (7) (**Figura 4**).

1.1.3.5 Nucleocápside (N)

La proteína N presenta un tamaño entre 43 a 50 kDa, esta proteína está asociada con el genoma de ARN y juntos forman una ribonucleoproteína denominada RNP. Esta proteína no solo aporta cierta protección al genoma ARN viral sino que además puede tener roles en la replicación y la transcripción del ARN (12) (**Figura 4**).

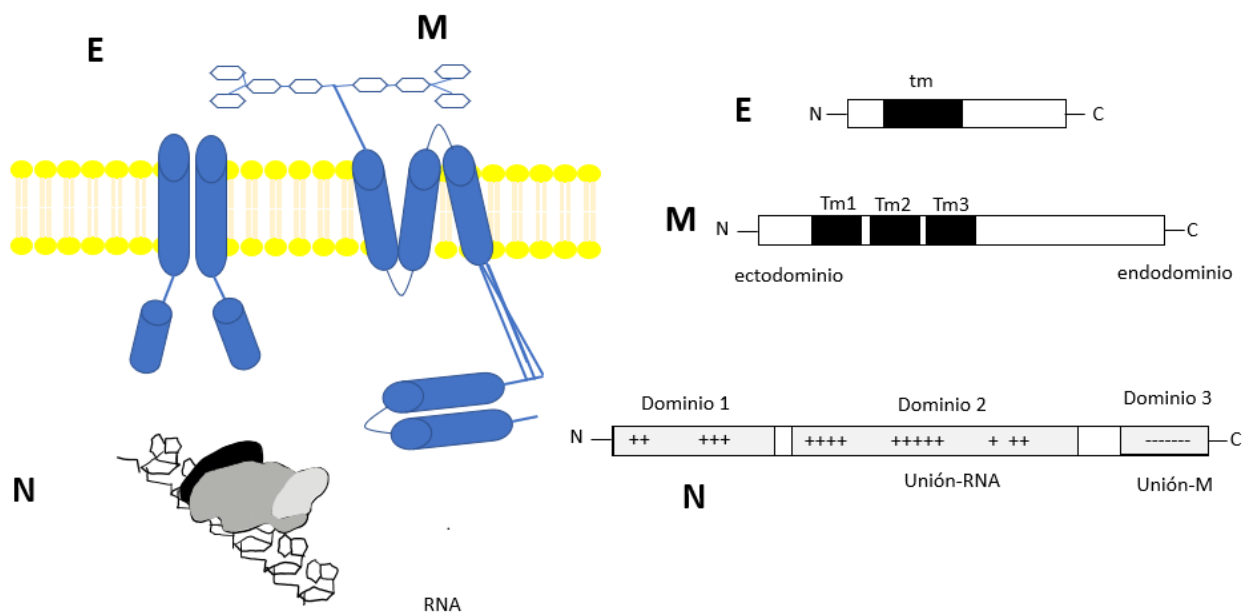


Figura 4: Representación de proteínas de membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). A la derecha se observan los mapas lineales de las proteínas, que indican regiones conocidas de importancia, incluidos los dominios transmembrana (Tm). A la izquierda se representan los modelos para las tres proteínas. Modificado de (7).

1.1.4 Historia de los Coronavirus

La primera enfermedad relacionada con el coronavirus registrada fue un caso de peritonitis infecciosa felina en 1912 (13). Sin embargo, el primer coronavirus humano no se descubrió hasta 1965, cuando Tyrell (**Figura 5**) y Bynoe, cultivaron un virus de un niño que presentó un resfriado común. Este patógeno no tenía relación con ningún otro virus conocido del tracto respiratorio y le denominaron B814 (14).

En 1966 Hamre (**Figura 6**) and Procknow fueron capaces de cultivar un virus no descrito previamente, al que denominaron 229E, a partir de muestras obtenidas de estudiantes de medicina que presentaban resfriados comunes.



Figura 5 : David Arthur John Tyrrell (15)



Figura 6: Dorothy Hamre (16)

En 1967 McIntosh et al (17) cultivaron otro nuevo virus humano utilizando una metodología similar a la utilizada en el cultivo del 229E y del B814, al que llamaron OC43.

En 1968 Almeida y Tyrrell realizaron microscopia electrónica en cultivos de órganos infectados por B814 encontrando partículas similares a las del virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. Las partículas de los coronavirus presentan un tamaño mediano y son pleomórficas, lo que significa que pueden variar en su forma y tamaño. Están cubiertas por una membrana que contiene proyecciones de superficie en forma de maza o espículas. Los virus 229E y los virus OC presentaban una morfología similar (18) (**Figura 7**).

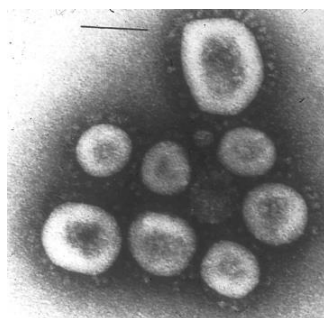


Figura 7: Imagen de microscopia electrónica de coronavirus OC16. Tomado de (17).

A finales de la década de 1960, Tyrrell dirigió un grupo de virólogos que trabajaron con estos nuevos virus que eran morfológicamente iguales y este nuevo grupo de virus se

denominó coronavirus por la apariencia de corona de su superficie, siendo más tarde aceptado oficialmente como un nuevo género de virus (19).

A finales de 2002 se produjo en el sur de China un brote de un síndrome respiratorio agudo grave que fue producido por un nuevo coronavirus humano al que denominaron SARS (síndrome respiratorio agudo grave). Este se extendió a más de 29 países y produjo un total de 774 muertes, produciéndose el fin del brote en julio de 2003 (20).

En 2012 se identificó un nuevo coronavirus en un paciente de 60 años que presentaba una enfermedad respiratoria grave y que falleció por fracaso respiratorio e insuficiencia renal en Jeddah, Arabia Saudí (21). Posteriormente investigadores del *Erasmus Medical Center* identificaron al nuevo agente etiológico al que se nombró coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La enfermedad se transmitió a los humanos desde dromedarios infectados. El 35% de los pacientes infectados murieron por la enfermedad, produciéndose un total de 893 muertes (22). En la actualidad este virus sigue activo (22).

A finales de 2019 un equipo de investigadores identificaron un nuevo coronavirus en Wuhan, China, al que se le dio el nombre de SARS-CoV-2 (23). Este virus es el encargado de producir la enfermedad conocida como COVID-19. Desde entonces, el COVID-19 se ha propagado a más de 200 países en todo el mundo. Hasta la fecha del 23 de enero de 2023, la OMS ha informado un total de 664.873.023 casos confirmados, con 6.724.248 muertes registradas (24) **(Figura 8)**.

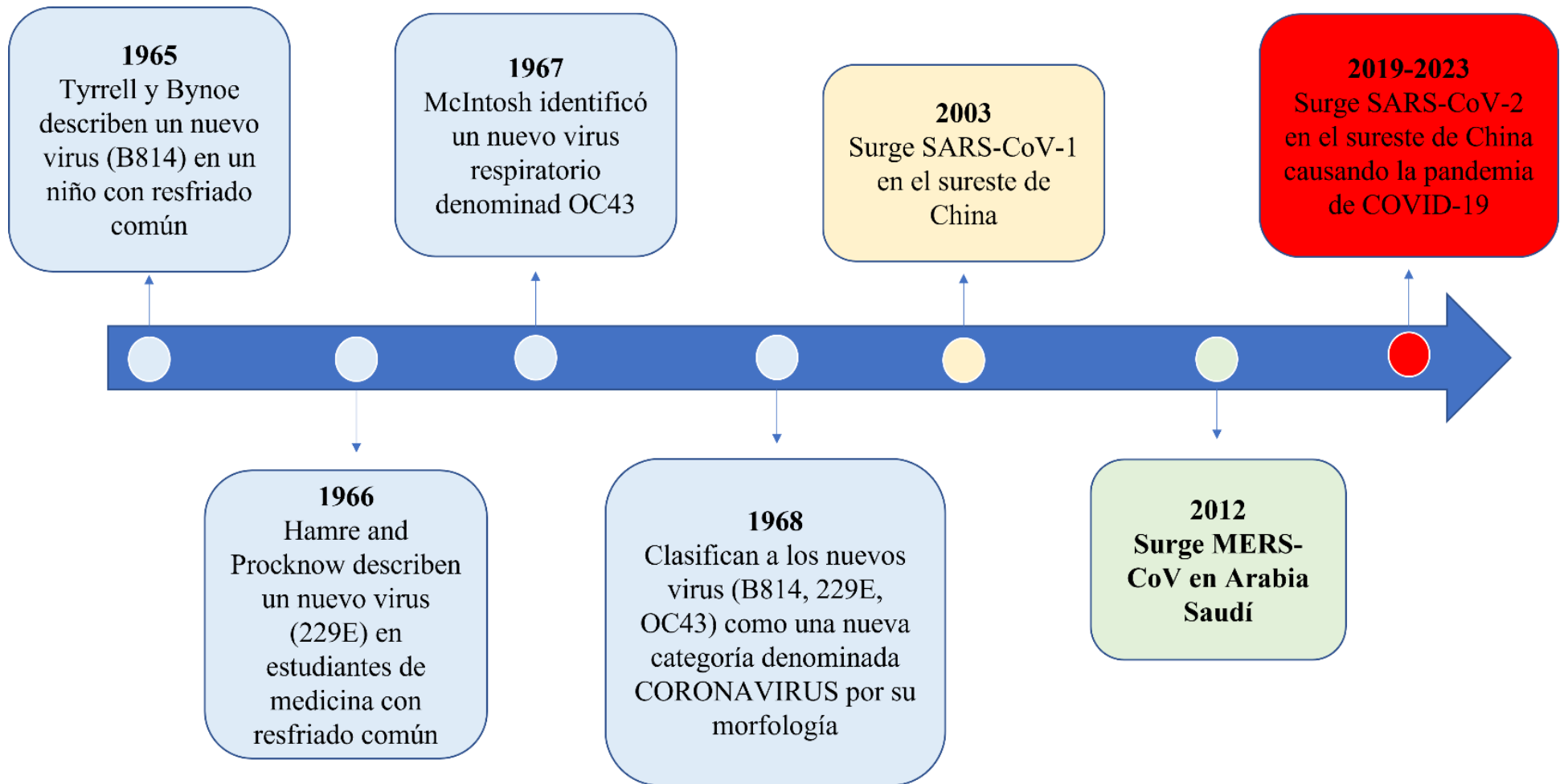


Figura 8: Historia de los coronavirus. Modificado de (25)

1.2 SARS-CoV-2

1.2.1 Origen e historia del SARS-CoV-2

Si bien no se puede determinar con precisión la fecha exacta en la que apareció la infección, se estima que el brote se inició en Wuhan alrededor del 12 de diciembre. En ese momento, un grupo de pacientes comenzó a presentar síntomas clínicos similares, que incluían fiebre, tos, dificultad respiratoria y neumonía atípica. Estos casos iniciales fueron clave para identificar y comprender la enfermedad que luego se propagó a nivel mundial (26). El 29 de diciembre cuatro casos de neumonía de etiología no conocida fueron reportados por los hospitales locales utilizando un sistema de vigilancia que fue establecido tras la epidemia del SARS de 2002-2003. Estos pacientes estaban vinculados epidemiológicamente con un mercado mayorista de pescado en Wuhan (provincia de Hubei, China) (27,28). Para poder esclarecer el agente causante se analizaron tres muestras de BAL (lavado bronco alveolar) de uno de esos cuatro pacientes realizándose una secuenciación del genoma completo. Los análisis revelaron la presencia de un virus típico del linaje beta-coronavirus 2B del coronavirus (29). Desde su aparición se extendió rápidamente a otros países como Japón, Tailandia, Singapur y Corea del Sur en los primeros meses (30,31). Seguido de una amplia difusión en todo el mundo, incluyendo EEUU (Estados Unidos de América) y Europa (32). El 31 de enero de 2020 se comunicó el primer caso de COVID-19 en España (33). El 30 de enero la OMS declaró una emergencia sanitaria global y el 11 de marzo de 2020 se declaró una pandemia (34) **(Figura 9)**.

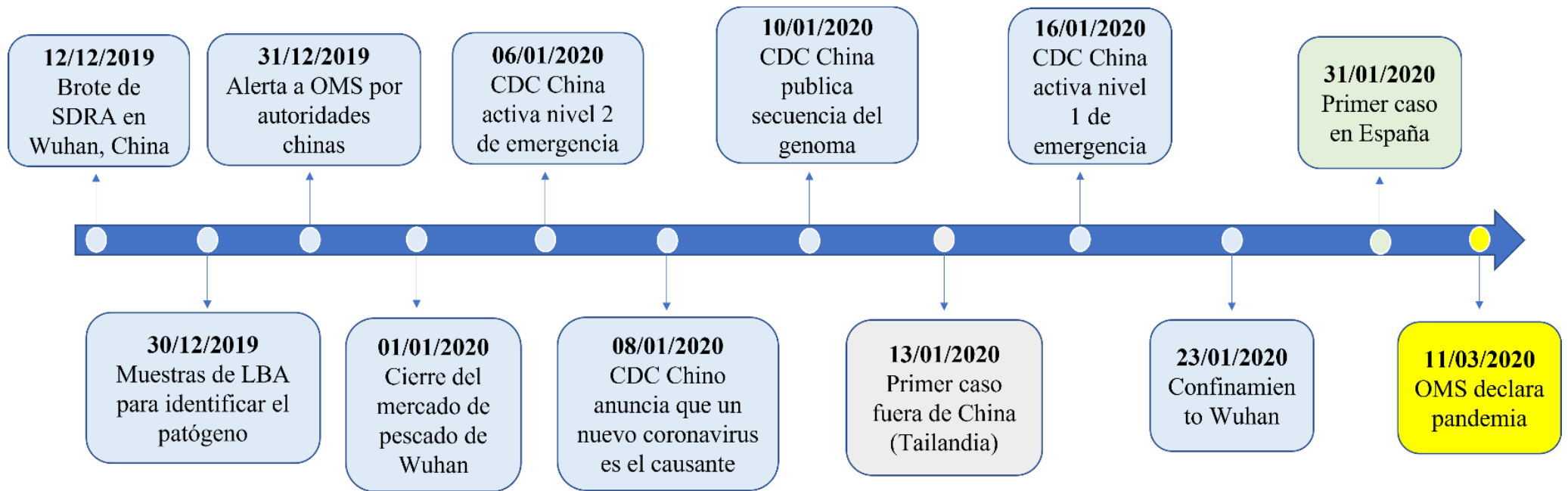


Figura 9: Secuencia de eventos durante la pandemia de COVID-19. Modificado de (35).

1.2.2 Morfología del SARS-CoV-2

El coronavirus SARS-CoV-2 es un beta coronavirus, que contiene cuatro proteínas estructurales (S, M, E y N) y dieciséis no estructurales (NSP 1-16).

1.2.2.1 Proteínas estructurales

Los coronavirus utilizan la proteína S para unirse a la superficie de las células huésped y facilitar su entrada en el interior celular (36). Esta proteína se une al receptor (enzima convertidora de angiotensina II) de la célula huésped ACE2 a través del dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1. Luego, la subunidad S2 se fusiona con la membrana de la célula huésped. El genoma del SARS-CoV-2 tiene un tamaño aproximado de 29,9 kb (37) y está cubierto por la proteína N, que forma una nucleocápside helicoidal. La proteína N desempeña un papel fundamental en la fase de morfogénesis del ciclo de vida viral durante la formación del virión (38). Por otro lado, las proteínas M y E son las responsables de la estructura de la membrana del coronavirus (Figura 10).

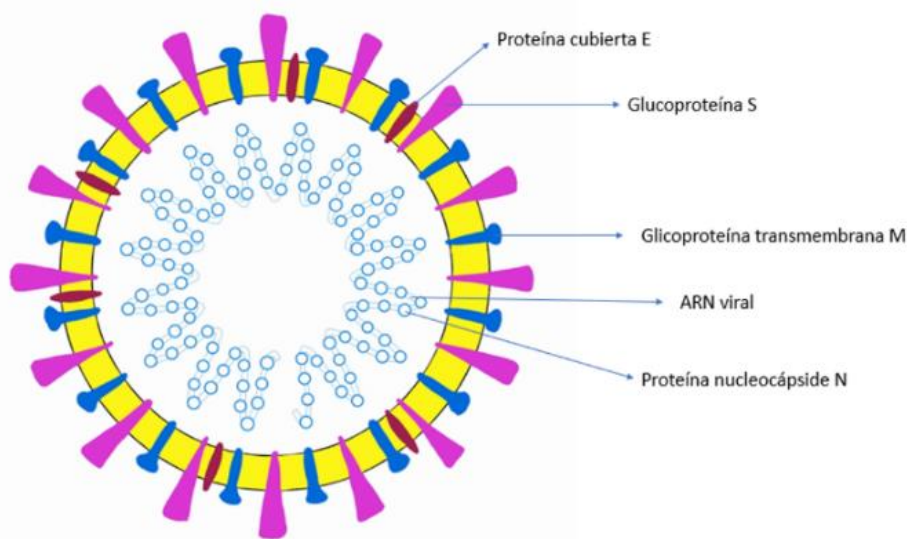


Figura 10: Representación gráfica de SARS-CoV-2.

1.2.2.2 Proteínas no estructurales

El genoma viral codifica proteínas no estructurales denominadas NPS que desempeñan funciones en la replicación y ensamblaje viral (40) (Tabla 1).

NOMBRE DE LA PROTEÍNA + ID	DESCRIPCIÓN	FUNCIÓN
Nsp1 YP_009725297.1	Nsp1 es el productor N-terminal de la replicasa viral.	Inhibidor de la traducción del huésped, interviene en la replicación y el procesamiento del ARN, involucrada en la degradación del ARNm.
Nsp2 YP_009725298.1	Nsp2 es un producto de replicasa esencial para corregir la replicación viral.	Modula la vía de señalización de superficie de la célula huésped.
Nsp3 YP_009725299.1	Nsp3 es una proteinasa similar a la papaína que contiene varios dominios.	Se encarga de separar la proteína traducida.
Nsp4 YP_009725300.1	Nsp4 es una proteína transmembrana que contiene el dominio transmembrana 2.	Modifica las membranas del retículo endoplásmico.
Nsp5 YP_009725301.1	Proteinasa tipo 3C y proteinasa principal.	Participa en el procesamiento de poliproteínas virales durante la replicación.
Nsp6 YP_009725302.1	Dominio transmembrana putativo.	Desempeña un papel en la inducción inicial de autofagosomas del retículo endoplásmico del huésped.
Nsp7 YP_009725303.1	Es una ARN polimerasa dependiente de ARN.	Forma un supercompleto hexadecamérico con Nsp8 que adopta una estructura cilíndrica hueca implicada en la replicación.
Nsp8 YP_009725304.1	ARN polimerasa multimérica, replicasa.	Forma un supercompleto hexadecamérico con Nsp7 que adopta una estructura cilíndrica hueca implicada en la replicación.
Nsp9 YP_009725305.1	Proteína viral de unión a ARN monocatenario.	Participa en la replicación viral al actuar como una proteína de unión a ssARN
Nsp10 YP_009725306.1	Proteína que contiene dos dominios de Zn (zinc) y es similar a la proteína del factor de crecimiento.	Juega un papel esencial en la metilación de la tapa de los ANRm.
Nsp12 YP_009725307.1	ARN polimerasa dependiente de ARN.	Responsable de la replicación y la transcripción del genoma del ARN viral.
Nsp13 YP_009725308.1	Dominio de unión al Zn, NTPasa/helicasa, ARN 5'-trifosfatasa	Un dominio central de helicasa que se une a ATP. El dominio de unión al Zn está involucrado en la replicación y la transcripción.

Tabla 1: Lista de proteínas no estructurales en el SARS-CoV-2 y sus funciones moleculares. Modificado de (39)

1.2.3 Mecanismos de transmisión

1.2.3.1 Transmisión animales-humanos

Es importante poder identificar el origen, el huésped y la vía de transmisión del virus para poder prevenir futuras pandemias. El origen del SARS-CoV-2 no está aún claro, aunque existen diferentes teorías basadas en anteriores epidemias producidas por coronavirus. En la epidemia producida en 2002 por el SARS se identificaron a los murciélagos como los huéspedes del coronavirus, siendo las civetas de palma asiáticas un intermediario de la infección (41). También se demostró que los murciélagos eran el reservorio del coronavirus del MERS y que los camellos eran los intermediarios (42). Se realizaron múltiples estudios y se descubrió que los murciélagos eran huéspedes de más de 30 coronavirus (41). En el caso del SARS-CoV-2 se objetivó que el genoma del virus era un 96% similar al SARS del murciélago BatCov RaTG13, un coronavirus de murciélago que fue detectado en *Rhinolophus affinis* en la provincia de Yunnan (43), por lo que es probable que los murciélagos sirvieran como reservorio del SARS-CoV-2. Pero al igual que en otras epidemias producidas por los coronavirus, para que estos se transmitan a humanos debe existir un huésped intermedio ya que los coronavirus derivados de murciélagos en escasas ocasiones infectan a humanos. En este caso, se sospechó que los pangolines malayos podrían serlo. Los pangolines malayos son una especie en peligro de extinción traficada ilegalmente en el sur de China para su uso en medicina China tradicional (44). Se extrajeron muestras de pangolines chinos y malayos fallecidos en el Wuhan para detectar infección por SARS-CoV-2 siendo la mayoría positivos. Después de realizar un análisis exhaustivo se objetivaron nuevos genomas de coronavirus que eran un 85,5-92,4% similares al del SARS-CoV-2 analizado en humanos. En el análisis destacó que existía una similitud del 97,2% en los aminoácidos del dominio RBD de la proteína S de los pangolines en comparación con el SARS-CoV-2. En cambio, al analizar el genoma del Bat CoV RaTG solo existía un 89,2% de similitud de los aminoácidos del dominio RBD de la proteína S en comparación con el SARS-CoV-2. Estos datos podrían indicar que el SARS-CoV-2 se originó a partir de la recombinación viral entre Pangolín-CoV y Bar-nCoV antes de su transmisión al ser humano (21) (**Figura 11**).

1.2.3.2 Transmisión humanos-humanos

La principal forma en la que el coronavirus se propaga entre personas mediante gotitas respiratorias expulsadas por un individuo infectado (45). También se puede transmitir por el contacto con objetos inanimados contaminados y a través de fómites (46). Durante la pandemia, los hospitales albergaron un elevado porcentaje de pacientes infectados por SARS-CoV-2, siendo estos, una importante fuente de transmisión secundaria de la enfermedad (47). Esta transmisión suele estar relacionada con procedimientos médicos y se transmite fundamentalmente a través de aerosoles. (48). Debido a la capacidad del SARS-CoV-2 para proliferar en el tracto gastrointestinal y su potencial de transmisión vía fecal-oral, es crucial llevar a cabo una limpieza y desinfección rigurosa de las áreas compartidas y utilizar equipos de protección personal durante los tratamientos médicos. En un estudio realizado por Chen et al (49) se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en muestras fecales de pacientes infectados. Esto indica que el virus puede replicarse dentro del tracto gastrointestinal y sugiere la posibilidad de transmisión a través de la ruta fecal-oral. Por tanto, es esencial tomar medidas de higiene adecuadas y seguir protocolos de seguridad para prevenir la propagación de la enfermedad en el entorno médico y comunitario. En cuanto a la transmisión vertical intrauterina diferentes estudios han informado que no se produce este tipo de transmisión. Por ejemplo, un estudio realizado por Chen H et al (50) en el que se realizaron test de detección de SARS-CoV-2 a nueve niños recién nacidos, hijos de madres diagnosticadas de SARS-CoV-2, dando todos los test negativos. Adicionalmente, en el estudio se analizaron muestras de leche materna, líquido amniótico y sangre del cordón umbilical, las cuales arrojaron resultados negativos para la presencia del virus. Sin embargo, algunos estudios han demostrado la posibilidad de la transmisión vertical (51–53). A pesar de esto, el riesgo de transmisión perinatal del SARS-CoV-2 es relativamente bajo. También se han documentado casos de transmisión de humanos a animales (perros y gatos) a través de contactos estrechos con personas infectadas (54) (**Figura 11**).



Figura 11: Mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2.

1.2.4 Periodo de incubación

El tiempo de latencia del virus oscila generalmente entre 1 y 14 días en promedio. El SARS-CoV-2 puede estar presente en la garganta o la nariz durante unos días antes del inicio de la sintomatología. Los pacientes que están asintomáticos pueden presentar cargas virales similares a los que presentan una sintomatología florida (55), por lo que son también transmisores de la enfermedad. Tras el periodo de incubación, los pacientes presentan síntomas similares incluyendo, tos, fiebre, malestar general y en algunos casos, sintomatología gastrointestinal. Los pacientes que presentan patología de base y los ancianos tienen más riesgo de desarrollar cuadros de distrés respiratorio agudo con disfunción multiorgánica e incluso muerte.

1.2.5 Patogénesis

La patogénia del SARS-CoV-2 puede concebirse como la interacción de cuatro sistemas que están encadenados o que suceden al mismo tiempo. Estos son, la replicación viral, hiperinflamación, afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hipercoagulación.

1.2.5.1 Replicación viral

La proteína S tiene la capacidad de unirse a ACE 2 (56), este receptor se encuentra presente en diversos órganos y células, entre ellos la nasofaringe, la mucosa nasal y oral, el intestino delgado, el colon, el hígado, el riñón, el endotelio vascular y las células epiteliales de alveolos pulmonares, especialmente en los neumocitos tipo II (57). El RBD presente en la proteína S, que está formado por 394 residuos de glutamina, es reconocido por 31 residuos de lisina del ACE2 en la célula huésped produciéndose su unión. Se cree que la susceptibilidad de la infección está determinada por la afinidad del receptor ACE2 por el RBD, al igual que sucedía en la infección producida por SARS-CoV. El SARS-

CoV-2 podría tener mayor tasa de transmisión por la presencia de una recombinación genética en RBD en comparación con el SARS-CoV (58). Tras producirse la unión del RBD con ACE2 se produce un cambio de conformación en la proteína S que inicia la digestión por proteasas de la célula huésped e internalización del virión. Una vez internalizada, la partícula viral queda sin recubrimiento y su genoma es liberado al citoplasma de la célula. A partir de su ARN pueden producir directamente nuevos genomas y proteínas en el citoplasma, uniéndose a los ribosomas del huésped. Los ribosomas traducen el ARN viral en proteínas de ARN polimerasa que posteriormente leerá la hebra positiva de nuevo para generar ssARN- (virus ARN monocatenario negativo) (9). Los ribosomas del retículo endoplásmico leen las hebras de ARN para fabricar nuevos componentes del virus que se transferirán desde el retículo endoplásmico hasta el AG (aparato de Golgi). En el AG, los genomas se empaquetan en nucleocápsides que se unirán a las proteínas S, M y E para formar nuevos viriones. Finalmente el patógeno será transportado a la membrana y exportado fuera de la célula mediante exocitosis (59) (**Figura 12**).

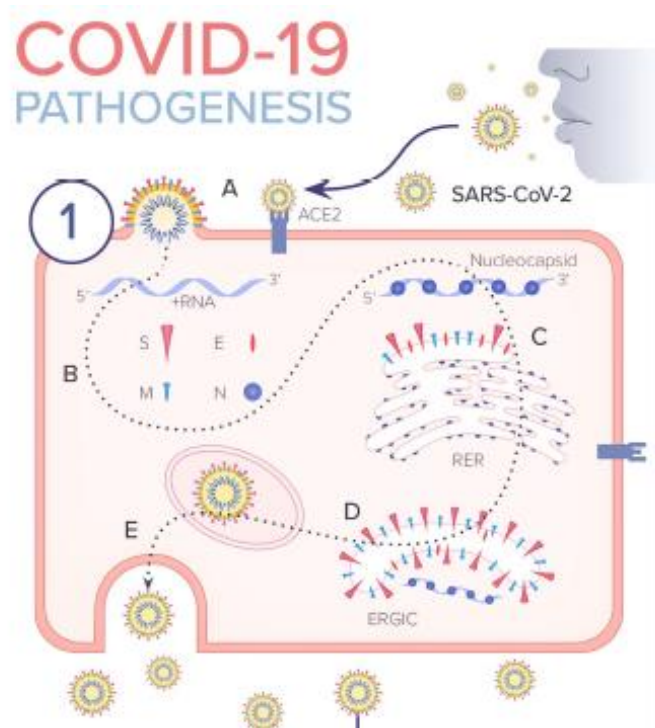


Figura 12: Replicación viral del SARS-CoV-2. Tomado de (35). 1. **A.** El coronavirus se une al receptor ACE2 de la célula epitelial e ingresa mediante endocitosis o por fusión de membranas, liberando su ARN en el citoplasma. **B.** El ARN viral utiliza la célula para replicar su ARN. **C.** Las proteínas estructurales se ensamblan en el RER. **D.** Las estructuras del virus se ensamblan en el aparato de Golgi. **E.** El virión empaquetado en vesículas de Golgi se fusiona con la membrana plasmática y se libera al exterior celular mediante exocitosis.

1.2.5.2 Respuesta del huésped ante la infección por SARS-CoV-2: tormenta de citoquinas

Es importante conocer la respuesta del huésped a la infección viral para poder conocer con exactitud la patogenia de la infección, las manifestaciones clínicas y para poder desarrollar un tratamiento eficaz, así como, vacunas contra la enfermedad.

Hasta el momento, nuestro conocimiento sobre la respuesta inmunológica al COVID-19 se ha basado en investigaciones previas sobre otros coronavirus, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, así como de estudios realizados en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y (60) y datos relacionados con factores biológicos y genéticos de los individuos infectados (61).

Cuando un virus ingresa al interior de una célula, sus antígenos se presentan en la superficie celular mediante células presentadoras de antígeno, como los macrófagos y las células dendríticas. Esta, se produce a través de los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células presentadores de antígeno que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del virus. Existen dos tipos de MHC, las de tipo I y tipo II (62). En la actualidad falta evidencia sobre el mecanismo de presentación de antígenos en el SARS-CoV-2 y la mayor parte de la información se extrapola de estudios realizados en otros coronavirus. Por ejemplo, el SARS-CoV utiliza fundamentalmente moléculas MHC de tipo I para la presentación de antígenos. Además, existen diferentes estudios, realizados sobre otros coronavirus, que han demostrado que los diferentes genotipos HLA (sistema del antígeno leucocitario humano) pueden ser responsables de la susceptibilidad del huésped al virus y de la gravedad de la enfermedad, como en el SARS-CoV donde pacientes infectados con genotipos HLA-B*46:01 mostraron más gravedad en comparación con los que no presentaban aquellos genotipos (62). Es necesario realizar más estudios en pacientes infectados con SARS-CoV-2 para obtener más información sobre estos mecanismos.

Tras la presentación de los antígenos se produce la activación de la inmunidad celular y humoral del organismo mediado por linfocitos T y B específicos. La activación de las células T CD4+ o T helper producen la liberación de citocinas inflamatorias como las interleucinas IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ (interferón gamma), TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), proteína 10 inducible por IFN- γ , factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-

1). Estas citoquinas inducirán actividad antiviral en las células huésped y activación de la respuesta inmunitaria adaptativa (35). Si este mecanismo se produce de manera exagerada se puede producir una tormenta de citoquinas, cuyo mecanismo no se conoce con exactitud. Este síndrome se ha descrito en otras infecciones virales como la producida por el SARS-CoV, el virus de la influenza y el dengue. Los polimorfismos genéticos como los cambios en el receptor tipo toll (TLR) pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la tormenta de citoquinas en unos individuos respecto a otros (63).

Se ha establecido una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y la cantidad de citoquinas presentes en el organismo. Se ha observado de manera consistente que los pacientes que presentan una infección severa y requieren hospitalización en una UCI exhiben concentraciones más altas de citoquinas en su plasma en comparación con aquellos que experimentan una infección de menor gravedad (62). En concreto, destaca el aumento de los niveles de IL-6 en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 (2,9 veces superiores en pacientes con enfermedad grave) (64). El grado y la duración de la viremia también se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad. Además, la viremia no es una característica destacada del SARS-CoV-2 y suele ser de corta duración (65).

Los pacientes infectados presentan una linfopenia grave. Se sabe, que las células T son decisivas para la eliminación viral y la limitación del daño viral (66). Sin embargo, durante la exagerada respuesta inflamatoria que se produce por el SARS-CoV-2 se produce la apoptosis de las células T mediada por TNF- α , lo que producirá una respuesta inflamatoria descontrolada (67). Además, la activación de las células T puede ser suprimida por la IL-6, favoreciendo aún más la linfopenia (50). La piroptosis también podría ser una causa de linfopenia, ya que se ha demostrado la presencia de niveles elevados de IL1-B en el suero de estos pacientes, que es un indicador de piroptosis celular (68). Se realizaron múltiples análisis de las poblaciones linfocitarias en pacientes infectados, encontrándose una linfopenia intensa de CD4 y particularmente de CD8. El agotamiento de estas células T promueve la supervivencia global del microorganismo (67) **(Figura 13)**.

1.2.5.3 Distribución del receptor ACE2 y manifestaciones del SARS-CoV-2

La sintomatología producida podría explicarse por su unión a los receptores ACE2 que se encuentran en diferentes tejidos. Un estudio realizado por Zou et al (69), vinculó el riesgo de infección de los órganos según la expresión de receptores de ACE2. Los tejidos

que presentaban riesgo de infección se definieron como aquellos que presentaban más de un 1% de receptores ACE2, incluyéndose en esta categoría el íleon (>30%), corazón (>7,5%), riñón (4%), vejiga (2,4%), tracto respiratorio inferior (2%) y pulmón (>1%). Y los tejidos que presentaban menos de un 1% de receptores ACE2, como el estómago y el hígado, que se consideraron tejidos con bajo riesgo de infección. También se observaron diferencias entre los niveles de ACE2 nasales en pacientes jóvenes versus ancianos, presentando menos niveles de estos los más jóvenes. Esto podría explicar la menor incidencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes de menor edad (70).

A nivel pulmonar, el SARS-CoV-2 infecta principalmente a los neumocitos tipo II a través de la unión a los receptores ACE2. Estos secretan citoquinas y quimiocinas, que atraerán a monocitos-macrófagos y neutrófilos al espacio alveolar, que, a su vez, secretarán más citoquinas y quimiocinas. En última instancia, estos neumocitos sufrirán apoptosis y liberación de grandes cantidades de factores proinflamatorios. Las células endoteliales son los tipos celulares que se infectan por el coronavirus. Debido a la elevada replicación viral y a la producción masiva de citoquinas proinflamatorias se suele producir su apoptosis celular (71). Además, los monocitos-macrófagos favorecen la liberación de TNF- α que también favorece la apoptosis de las células endoteliales y de las células epiteliales pulmonares (67). La apoptosis de los neumocitos tipo II y de las células endoteliales produce una pérdida del lecho vascular y de la barrera pulmonar epitelial, lo que favorece la fuga vascular y rompe la barrera alveolo-capilar (67).

A nivel de las células epiteliales de la mucosa oral también se expresa ACE2 (72), esto explicaría la pérdida del gusto y las disfunciones olfativas en estos pacientes (73).

La sintomatología neurológica como el dolor de cabeza, los mareos e incluso la anosmia podrían explicarse por la unión del virus a los receptores ACE2 expresados en diferentes áreas cerebrales (74).

Además, los niveles de ACE2 pueden estar aumentadas en diferentes circunstancias. Por ejemplo, los pacientes que presentan EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) tienen elevados niveles de ACE2 en el epitelio pulmonar y bronquial (75). Otra situación en la que los niveles de ACE2 están aumentados es en los fumadores. Por lo tanto, presentar enfermedades como EPOC y ser fumador puede aumentar el riesgo para desarrollar una infección grave por SARS-CoV-2 (76).

También existe diferencia entre géneros, por ejemplo, los niveles de ACE2 son elevados en los testículos, pero no se ha podido demostrar la asociación entre infertilidad masculina e infección por SARS-CoV-2 (77). En las mujeres, es el embarazo la etapa en la que aumenta la expresión de receptores ACE2 a nivel uterino, placentario y renal. Se requieren muchos más estudios para poder determinar los efectos producidos durante el embarazo (78) (**Figura 13**).

1.2.5.4 Hipercoagulabilidad

Durante la inflamación se produce una activación del sistema hemostático creando un fenómeno de trombo inflamación (79) (interacción entre inmunidad innata y hemostasia). Las citoquinas que se producen durante la respuesta inflamatoria afectan al sistema hemostático mediante la disfunción del endotelio, activación plaquetaria, supresión de la actividad fibrinolítica y activación de la cascada de la coagulación a través del factor tisular, la activación plaquetaria y los NETosis (80).

La vía extrínseca de la coagulación es activada por las células endoteliales y por los macrófagos a través del factor tisular (81). En cambio, la vía intrínseca es activada por las trampas celulares de los neutrófilos (NET) que son liberadas por estos en un proceso de NETosis. Los NET a su vez son capaces de activar a las plaquetas, al complemento y liberar proteasas que inactivan a los anticoagulantes endógenos. Además, las plaquetas pueden estimular a los polimorfonucleares neutrófilos para que sufran NETosis, y se activen más plaquetas (82). Durante la infección, se produce activación de C3 (componente 3 del complemento) y C5 (componente 5 del complemento) que poseen efectos protrombóticos, son capaces de activar a las plaquetas y a las células endoteliales, aumentando la expresión de factor tisular y de factor Von Willebrand (FVW) (82). El FVW se considera un marcador útil para determinar disfunción endotelial en pacientes que presentan infección y, además, está relacionado con la gravedad de la enfermedad (83). El FVW es un glicoproteína que es producida por las células endoteliales y los megacariocitos y que juega un papel importante en la hemostasia (84). Además, también es un mediador de la inflamación, ya que participa en procesos inflamatorios al reclutar leucocitos en sitios de inflamación vascular (85). La actividad del FVW está restringida por la proteasa ADAMTS13 (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13*) que escinde el FVW en multímeros menos trombogénicos e inflamatorios (86). En pacientes con SARS-CoV-2 se ha demostrado que los niveles de

FVW están aumentados de manera notable, mientras que los niveles de ADAMTS 13 esta reducidos (87). El equilibrio existente entre los niveles de FVW y ADAMTS13 hace que aumente los multímeros de FVW en la circulación que se unirán posteriormente a plaquetas, favoreciendo la aparición de fenómenos trombóticos (**Figura 13**).

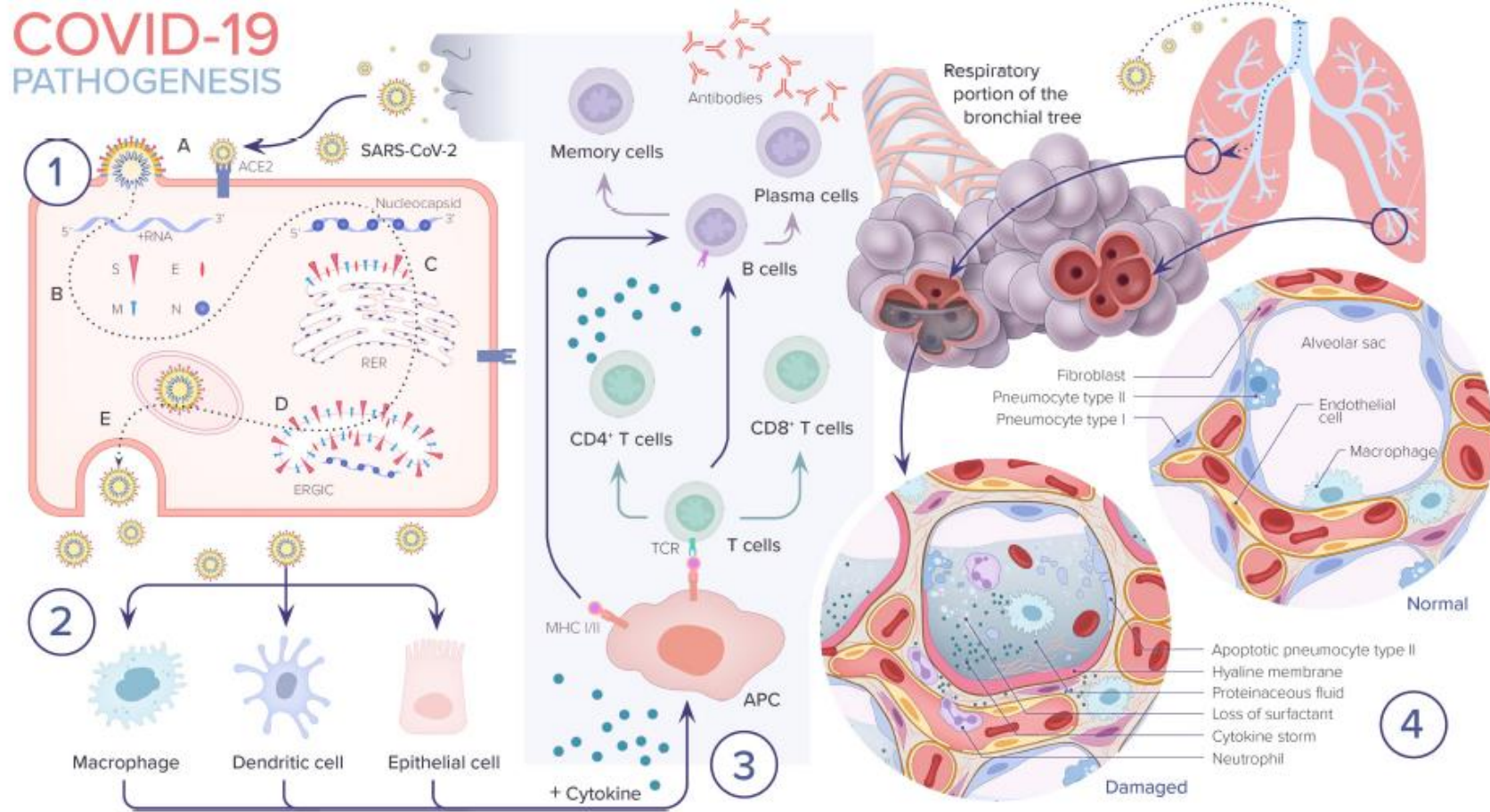


Figura 13: Patogénesis de la infección por COVID-19. Tomado de (35). 1. Replicación viral. 2. La infección induce factores inflamatorios y activación de macrófagos. 3. Presentación del antígeno del COVID a través del CMH I y II y posterior estímulo de inmunidad humoral y celular, produciendo citoquinas. 4. Los casos graves, el virus infecta neumocitos tipo II produciendo su apoptosis y la pérdida de surfactante, así como la entrada de macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos que inducen una tormenta de citoquinas. Además, se produce una fuga a través de los capilares con edema pulmonar y formación de membrana hialina que conllevan un colapso alveolar y un impedimento del intercambio gaseoso.

1.2.6 Histopatología

Hasta ahora, hay una cantidad limitada de estudios que analizan la histopatología de la enfermedad. En una revisión sistemática llevada a cabo por Hammoud et al (88), se examinaron y analizaron 50 estudios con un total de 430 pacientes y estudios patológicos post-mortem. Una de las principales razones de la escasez de estudios publicados era el miedo de la transmisión de la infección durante los exámenes post-mortem (89).

1.2.6.1 Hallazgos pulmonares

Durante el análisis post mortem, se han identificado los hallazgos pulmonares más comunes en los casos estudiados. El daño alveolar difuso ha sido el hallazgo más frecuente. Además, se ha observado hiperplasia de neumocitos, se ha detectado la formación de membrana hialina, y se han encontrado micro trombos. También se han observado exudados de fibrina. La presencia de fibrosis pulmonar, caracterizada por el desarrollo de tejido cicatricial en los pulmones, también ha sido documentada en estos casos. Por último, se ha registrado la hemorragia intraalveolar, lo cual implica la presencia de sangre dentro de los alvéolos pulmonares. (**Figura 14**) (88).

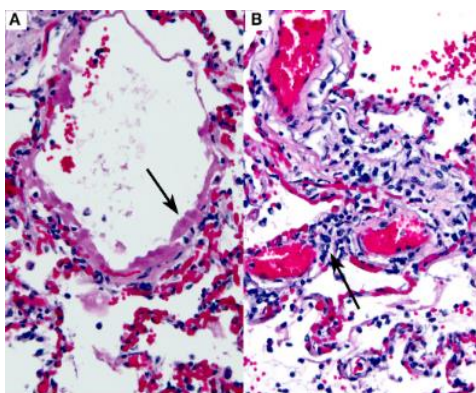


Figura 14: Muestra de autopsia de pulmón, tinción hematoxilina-eosina. A: Daño alveolar difuso. La flecha muestra una membrana hialina. **B:** Infiltrado linfocítico intersticial. La flecha muestra linfocitos dentro del alveolo. Imagen extraída de (35).

1.2.6.2 Hallazgos en otros órganos

A nivel hepatobiliar los hallazgos más importantes fueron fibrosis hepática, esteatosis hepática, cirrosis e inflamación intersticial (88) (**Figura 15**).

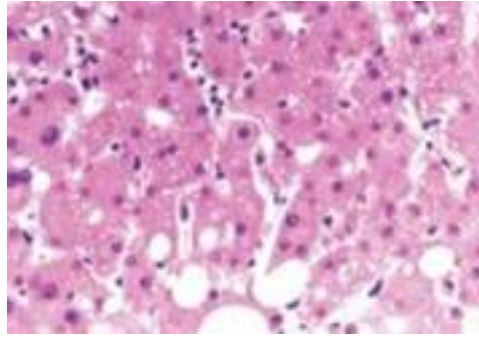


Figura 15: Muestra de biopsia hepática, tinción hematoxilina-eosina. Tomada de (90). Degeneración y necrosis focal de hepatocitos, embolia biliar en conductos biliares pequeños.

En el bazo y los ganglios linfáticos se observa depleción de linfocitos y hemo fagocitos (88) (**Figura 16**).

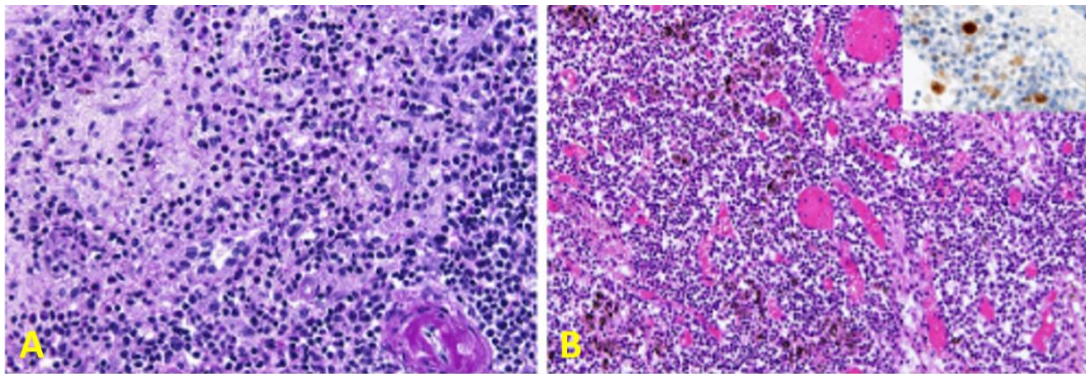


Figura 16: Muestra de autopsia bazo y ganglios linfáticos de paciente con SARS-CoV-2. Imagen extraída de (91). **A:** esplenitis florida que muestra aumento de neutrófilos en zonas marginales y perifoliculares del bazo. Técnica de Schiff. **B:** Ganglio linfático que muestra un aumento en el número de plasmablastos en zona Inter folicular, así como congestión. Tinción hematoxilina-eosina.

A nivel renal, los hallazgos más frecuentes fueron nefroesclerosis, arterioesclerosis, glomeruloesclerosis y lesión tubular aguda (88) (**Figura 17**).

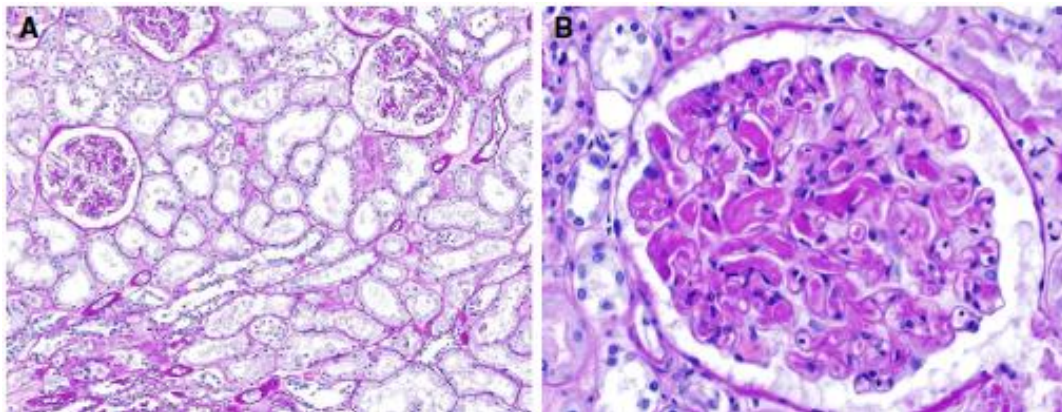


Figura 17: Muestra de autopsia renal. Extraído de (91). **A:** riñón que muestra daño tubular agudo sin evidencia de aumento de infiltrados inflamatorios. Tinción de Schiff. **B:** riñón que muestra coagulación intravascular diseminada.

A nivel cardiológico se observa hipertrofia miocárdica, vasos coronarios de pequeño tamaño, fibrosis cardiaca, infiltrados de células cardíacas y amiloidosis. Se desconoce si estos hallazgos son propios de la infección o si se deben atribuir a las comorbilidades de los pacientes afectados, ya que la mayoría presentaba comorbilidades como enfermedad coronaria, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus (88) (**Figura 18**).

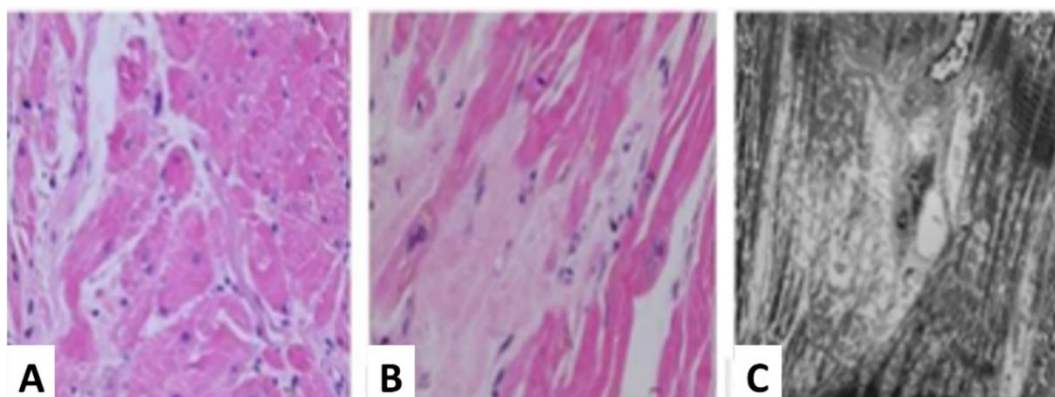


Figura 18: Muestra de autopsia cardiaca. Imagen extraída de (90). **A y B:** tinción de hematoxilina-eosina donde se muestra hipertrofia de cardiomiocitos, degeneración, necrosis e infiltración de células inflamatorias. **C:** imagen de microscopia electrónica que muestra inflamación y disolución de algunas fibras miocárdicas.

1.2.7 Síntomas

El 98% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 desarrollaran sintomatología clínica a los 12 días de la exposición viral (92). La mayoría de los pacientes presentan una variedad de signos y síntomas inespecíficos de la enfermedad, como la fiebre, tos, dificultad respiratoria, mialgias, cambios en olfato y gusto (93) (**Tabla 2**).

Síntomas	Porcentaje (%)
Fiebre	88,7
Tos	67,8
Fatiga	38,1
Mialgias y artralgias	14,9
Cefalea	13,6
Náuseas y vómitos	5,0
Congestión nasal	4,8
Diarrea	3,8

Tabla 2: Síntomas más frecuentes en los pacientes con COVID-19. Tomado de (35).

1.2.7.1 Sintomatología pulmonar

La insuficiencia respiratoria hipoxémica, la neumonía viral y el síndrome de distrés respiratorio son los síntomas pulmonares más frecuentes. La mayor parte de los pacientes

con insuficiencia respiratoria hipoxémica precisarán ingreso en UCI y soporte ventilatorio (94).

1.2.7.2 Sintomatología extrapulmonar

1.2.7.2.1 Sintomatología gastrointestinal

La sintomatología gastrointestinal aparece en un 48,5% de los infectados (95), siendo las náuseas, vómitos, pérdida de apetito y la diarrea la sintomatología más frecuente.

1.2.7.2.2 Sintomatología dermatológica

Las manifestaciones dermatológicas del SARS-CoV-2 pueden ocurrir en un rango del 0,4% al 20% de los casos, y pueden ser útiles en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Estas manifestaciones suelen ser lesiones cutáneas no específicas, y entre las más comunes se encuentran las erupciones acrales similares a sabañones, las lesiones purpúricas y el eritema multiforme, que suelen presentarse en pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Por otro lado, el exantema maculopapular y las lesiones acroisquémicas son más frecuentes en pacientes graves (96).

1.2.7.2.3 Sintomatología hematológica/trombótica

Los problemas hematológicos son comunes en estos pacientes y se cree que podrían estar asociados a la inflamación sistémica que se produce durante la infección (97). Estudios realizados recientemente han encontrado que el riesgo de sufrir en evento tromboembólico, sin importar la gravedad de la enfermedad, es menor al 1%, siendo el riesgo mayor que el de la población no infectada por SARS-CoV-2 (98).

1.2.7.2.4 Sintomatología cardiológica

La sintomatología cardiológica aparece en el 20% de los pacientes ingresados en UCI. Dentro de esta sintomatología destaca la presencia de arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y miocarditis (99).

1.2.7.2.5 Sintomatología neurológica

La sintomatología neurológica aparece hasta en un 80% de los pacientes con COVID y abarca desde síntomas leves, como cefalea y mareos que afecta a un 40% de los pacientes,

hasta manifestaciones graves como accidentes cerebrovasculares agudos, convulsiones o encefalopatía (100).

1.2.8 Diagnóstico

Existen diferentes pruebas diagnósticas para detectar el SARS-CoV-2 (**Figura 19**).

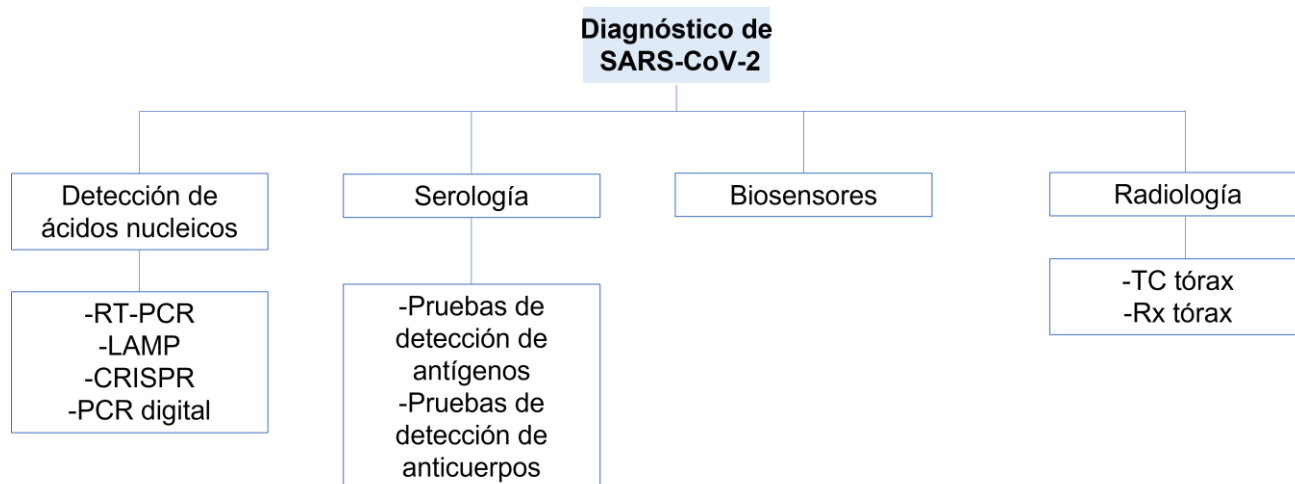


Figura 19: Pruebas diagnósticas para detectar el SARS-CoV-2

1.2.8.1 Detección de ácidos nucleicos

1.2.8.1.1 Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR)

La rRT-PCR es el Gold estándar para la detección del ARN del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y no respiratorias (heces, orina y sangre) en pacientes que presentan sintomatología clínica (101). Las muestras más utilizadas para el diagnóstico son las orofaríngeas y nasofaríngeas, aunque las que ofrecen mayor rendimiento son las nasofaríngeas (102). Esta prueba está basada en la detección y amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 (103). En esta prueba lo primero que se realiza es la transcripción inversa del ARN monocatenario a ADN (ácido desoxirribonucleico) complementario, gracias a la acción de una transcriptasa inversa. Posteriormente se amplifica el ADN complementario, gracias a la acción de *primers*, que seleccionan la parte del genoma que se quiere amplificar. En el caso del SARS-CoV-2 los genes diana utilizados para su detección son los genes de la nucleocápside, de la envoltura, de la espiga y el gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (104). Esta prueba puede ser positiva unos días antes de la aparición de los síntomas, siendo máxima su positividad a los siete días (102).

1.2.8.1.1.1 Interpretación de los resultados

- Resultado positivo: confirma el diagnóstico. La detección prolongada no es necesariamente indicativa de infección activa (105).
- Resultado negativo: indicativo de ausencia de enfermedad. Pueden existir falsos negativos, por lo que ante prueba negativa y alta sospecha de la enfermedad debemos de repetir la RT-PCR. Generalmente se recomienda repetir la prueba entre 24 y 48 horas después de la prueba inicial (106).
- Resultado indeterminado: se deberá repetir la prueba.

1.2.8.1.1.2 Precisión de la prueba

Es una prueba de rápida realización y presenta una elevada sensibilidad y especificidad (107). Aunque se trate de la prueba de referencia para el diagnóstico del COVID-19, puede haber falsos positivos y negativos, por lo que el resultado de la RT-PCR debe combinarse con los datos clínicos y radiológicos del paciente. Los resultados falsos positivos son raros (108). En cambio, la tasa de falsos negativos oscila entre el 5 y el 40% (109) (**Tabla 3**).

FALSOS NEGATIVOS	FALSOS POSITIVOS
-Carga viral insuficiente de la muestra (muestra recogida demasiado pronto o tarde en el curso de la enfermedad) -Transporte inadecuado (pérdida de cadena de frío) -Errores técnicos de manipulación de las muestras -Poca eliminación de virus por el paciente	- Errores técnicos de manipulación de las muestras -Contaminación cruzada

Tabla 3: Causas de falsos positivos y negativos de RT-PCR. Modificada de (104).

1.2.8.1.2 Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP)

Se están desarrollando técnicas de amplificación isotérmica (multiplicación de fragmentos ARN/ADN de muestras biológicas) para detectar ARN del SARS-CoV-2 como alternativa a la RT-PCR. La técnica LAMP es rápida y no requiere reactivos o instrumentos caros (110). Además, se realiza a una temperatura constante, por lo que es una alternativa a la realización de las rRT-PCR.

1.2.8.1.3 Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR)

CRISPR es un método de defensa que poseen algunas bacterias para protegerse contra virus, que se ha utilizado como método terapéutico y diagnóstico de determinadas enfermedades infecciosas. El sistema diagnóstico es muy útil debido a su simplicidad, velocidad y alta sensibilidad y especificidad (111).

1.2.8.1.4 PCR digital

La PCR digital es un avance técnico sobre la RT-PCR que obtiene una sensibilidad mayor que la RT-PCR. Esta técnica consiste en dividir la muestra en múltiples particiones que se amplifican individualmente (112).

1.2.8.2 Serología

1.2.8.2.1 Pruebas de detección de antígenos

Estas pruebas se basan en la detección de proteínas (proteína N o S) del SARS-CoV-2. Las muestras analizadas se obtienen del exudado de nasofaringe u orofaringe o de esputo. La carga viral es más elevada los primeros siete días del inicio de los síntomas (113), por lo que se recomienda realizar esta prueba en dicho periodo de tiempo. Las principales ventajas y desventajas se explican en la **Tabla 4**.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
-Rápido y sencillo. -Cribado de pacientes con clínica compatible. -Valor predictivo positivo bueno	-Exposición del personal que realiza la muestra. -Personal entrenado para recoger de manera adecuada la muestra. -Riesgo de falsos negativos, en los kits que presenten baja sensibilidad.

Tabla 4: Ventajas y desventajas de las pruebas de detección de antígenos.

Actualmente, se encuentran disponibles pruebas de autodiagnóstico destinadas a la detección de antígenos y dirigidas al uso generalizado por parte de la población. Sin embargo, es importante destacar que estas pruebas no pueden considerarse como un método de diagnóstico confirmatorio. Por lo tanto, en caso de obtener resultados positivos mediante estas pruebas, se recomienda realizar pruebas adicionales, como RT-PCR, para confirmar el resultado.

1.2.8.2.1.1 Interpretación de las pruebas de detección de antígenos

- Resultado positivo en individuo sintomático es indicativo de infección.
- Resultado negativo en individuo sintomático podría representar un falso negativo, por lo que es necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales.

1.2.8.2.1.2 Precisión de las pruebas de detección de antígenos

Las pruebas de antígenos presentan una alta especificidad, lo que significa que son altamente precisas para detectar la presencia del virus. Sin embargo, en comparación con las pruebas de detección de ácidos nucleicos, las pruebas de antígenos son menos sensibles, lo que implica que pueden tener una mayor probabilidad de dar resultados negativos en casos de infección (114).

1.2.8.2.2 Pruebas de detección de anticuerpos

Son capaces de detectar la presencia de IgG (inmunoglobulina G) o IgM (inmunoglobulina M) contra el SARS-CoV-2. Estas pruebas presentan una sensibilidad y especificidad elevada. Los anticuerpos tardan de varios días a semanas en desarrollarse, por lo que estas son menos útiles en el contexto agudo de la infección (115).

1.2.8.3 Biosensores

Los avances en bioelectrónica han llevado al desarrollo de dispositivos que son capaces de detectar de manera precisa y rápida patógenos mediante reacciones bioquímicas basadas en enzimas (116).

1.2.8.4 Métodos radiológicos

En cuanto a los métodos radiológicos, la radiografía de tórax y la TC (tomografía axial computarizada) son las herramientas diagnósticas más utilizadas para el diagnóstico de una neumonía asociada al SARS-CoV-2. La TC presenta una sensibilidad del 95-100%, mayor que la RT-PCR, por lo que esta prueba podría ser útil en pacientes con importante sintomatología clínica y negatividad en la RT-PCR (117). Su principal limitación es la especificidad, ya que no permite diferenciar anomalías pulmonares asociadas a otros agentes causales. Los hallazgos característicos son la presencia de opacidades intersticiales bilaterales en vidrio deslustrado (118) (**Figura 20**).

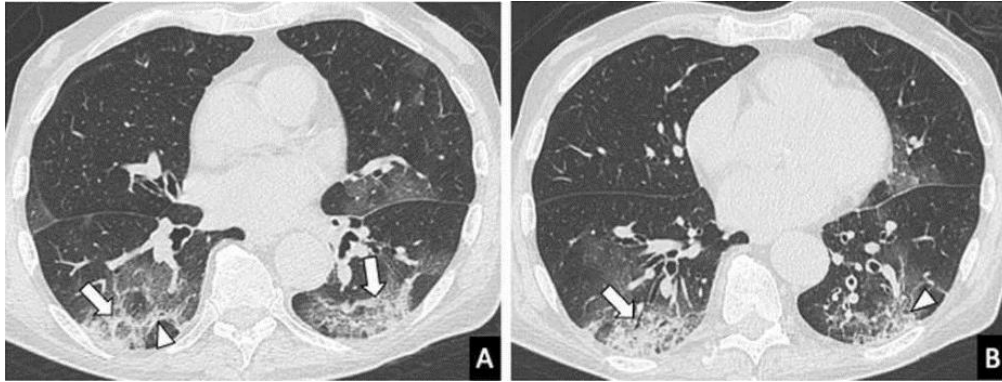


Figura 20. A y B: Imágenes axiales de tomografía axial computarizada torácica pulmonar. Tomado de (118). Opacidades en vidrio deslustrado con consolidación (flechas) y patrón reticular.

1.2.9 Tratamiento

Hasta el momento, no existe un tratamiento específico para la infección producida por SARS-CoV-2, por lo que para su tratamiento se emplearan diferentes clases de medicamentos como antivirales y fármacos inmunomoduladores, entre otros.

1.2.9.1 Agentes antivirales

Los inhibidores de las proteasas son unos fármacos antivirales que podrían inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 al inactivar a las proteasas, que son indispensables para la replicación viral (119).

1.2.9.1.1 Inhibidores de polimerasa

- Remdesivir: análogo de nucleótidos que inhibe la actividad de las polimerasas de ARN y fue aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de infecciones graves producidas COVID-19. Sin embargo, su efecto es controvertido, existen estudios donde existen diferencias estadísticamente significativas frente al placebo (119,120), mientras que en otros no existe tal diferencia (121,122).
- Favipiravir: análogo de nucleótidos que inhibe selectivamente la actividad de ARN polimerasa y que ha demostrado en un ensayo clínico que disminuye el tiempo de recuperación en pacientes con infección leve o moderado (123).

1.2.9.1.2 Inhibidores de proteasas

- Lopinavir/Ritonavir: fármacos inhibidores de las proteasas utilizados en primeras etapas de la enfermedad. En un estudio realizado por Cao et al. (124) la administración de estos fármacos no se asoció a mejorías clínicas ni a disminución de la mortalidad en comparación con el tratamiento estándar.

1.2.9.1.3 Inhibidores de nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa

- Azvudina: inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa que se ha utilizado para el tratamiento del VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana). Se han realizado diferentes estudios para su uso en el SARS-CoV-2 donde los resultados muestran que este fármaco podría curar el COVID-19 (125).
- Molnupiravir: presenta actividad contra el SARS-CoV-2, siendo aprobado su uso en pacientes con COVID-19 leve o moderado (126).

1.2.9.1.4 Inhibidores de la replicación viral

- Amantadina: antiviral utilizado en el tratamiento de la gripe A, que puede bloquear la etapa temprana de la replicación viral. Un estudio ha demostrado que puede tener efectos protectores en la infección por SARS-CoV-2, pero son necesarios más estudios para su uso (127).

1.2.9.1.5 Otros

- Azitromicina: antibiótico sintético que tiene propiedades antivirales (128). Se ha demostrado que su uso reduce el riesgo de hospitalización y de muerte en pacientes con enfermedad leve a moderada (129).
- Hidroxicloroquina/cloroquina: fármacos utilizados para el tratamiento de malaria y enfermedades reumatológicas. Diferentes estudios no han demostrado una disminución de la mortalidad (130), ni proporcionó mejoría de los síntomas (131).

1.2.9.2 Tratamientos dirigidos al huésped

1.2.9.2.1 Terapia de anticuerpos neutralizantes

- Se ha llevado a cabo la administración de plasma de pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV-2 como tratamiento. Sin embargo, los estudios

realizados hasta ahora han arrojado resultados contradictorios en cuanto a su efectividad (132,133).

- Anticuerpos neutralizantes monoclonales y policlonales dirigidos contra la proteína S, como el Bamlanivimab (134).

1.2.9.2.2 Inhibidores de la quinasa JAK

Las vías JAK/STAT regulan varias citocinas inflamatorias y factores de crecimiento, mediante la transferencia de señales de receptores en la membrana nuclear al núcleo, favoreciendo al desarrollo del sistema inmune entre otras funciones. Por lo que su inhibición puede ser un enfoque prometedor para tratar múltiples enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune (135). Hasta la fecha algunos inhibidores de la JAK como baricitinib, tofacitinib, nerizutinib y ruxolitinib han demostrado mejoría clínica de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 (136)

1.2.9.2.3 Esteroides

Se han realizado diferentes estudios para comprobar la efectividad de los corticoides. Se ha podido concluir que los corticoides previenen la tormenta de citoquinas y mejoran la clínica en pacientes graves (137).

1.2.10 Sobreinfecciones

Se define sobreinfección como la aparición de una nueva infección adicional que sucede en el curso de una infección existente. Las sobreinfecciones son comunes en las infecciones respiratorias virales (138). Por ejemplo, en el caso del virus de la influenza, el 25% de los pacientes desarrollan infecciones bacterianas (139) que a su vez incrementan su mortalidad. (140).

Como se ha comentado previamente, el SARS-CoV-2 produce una destrucción tisular, una liberación de citoquinas y una activación desregulada del sistema inmunitario, que junto con la administración de fármacos inmunosupresores para su tratamiento, produce un aumento de la susceptibilidad a padecer sobreinfecciones secundarias (141). Además, existen estudios donde se muestra que la presencia de hipoxemia severa, linfopenia severa y necesidad de cuidados intensivos en las primeras 48 horas tras el ingreso, también son factores predictores de sobreinfección (141).

Es común que los pacientes infectados desarrollen sobreinfecciones bacterianas, fúngicas y virales (142). Según estudios realizados, el 24% de los pacientes infectados por COVID-19 presentan una sobreinfección con otros patógenos (143). Estas infecciones son habituales (41%) en pacientes ingresados en UCI (143). Además, se han reportado infecciones producidas por microorganismos multirresistentes (144). También se ha demostrado que los pacientes que presentan sobreinfecciones tienen peores resultados, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (143,145,146).

1.2.10.1 Sobreinfecciones bacterianas

1.2.10.1.1 Introducción e incidencia

Las sobreinfecciones bacterianas son una complicación frecuente asociada a diversas infecciones virales, incluyendo el SARS-CoV-2. Estas sobreinfecciones bacterianas representan un aumento sustancial en los niveles de morbilidad y mortalidad (147). Uno de los primeros informes publicados sobre las coinfecciones bacterianas ocurrió durante la pandemia producida por influenza en 1918, en la que la mayoría de las muertes sucedieron como consecuencia de una sobreinfección bacteriana (139). Tras el descubrimiento de los antibióticos y la aparición de las vacunas la mortalidad asociada a sobreinfección bacteriana ha seguido siendo un problema en las infecciones virales (148). Al comienzo de la pandemia se sabía poco sobre la enfermedad producida por el SARS-CoV-2, por lo que los tratamientos y las decisiones clínicas se basaron en la experiencia que se tenía de pandemias anteriores causadas por otros virus respiratorios, como la producida por el virus de la influenza A(H1N1) pdm09 en 2009. Esta pandemia se caracterizó por presentar altas tasas de sobreinfección bacteriana (30-55%) (149), que a su vez, supuso peores resultados, estancia hospitalaria más prolongada, más ingresos en UCI y mayor mortalidad (150). Por este motivo, y teniendo en cuenta lo sucedido en el virus de la influenza, se decidió prescribir terapia antibiótica al 70% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (145,151). No obstante, se ha observado que las tasas de coinfección en pacientes con COVID-19 son relativamente bajas, oscilando entre el 3% y el 15% (152). En un estudio realizado por García Vidal et al. (146) en España en el que se analizaron 989 pacientes, solo se observó sobreinfección bacteriana en el 3% de los casos. En otro estudio realizado en Inglaterra (153) en el que se analizaron 836 pacientes con infección por SARS-CoV-2 se reportó que solo el 6% de los casos presentaban coinfección bacteriana. Estos resultados contrastan con los de otras infecciones

respiratorias virales, donde son mucho más frecuente la presencia de coinfecciones (139,150). Además, esta prescripción excesiva de antibióticos basándonos en datos obtenidos en otras pandemias, puede suponer un problema importante de resistencia antimicrobiana.

1.2.10.1.2 Etiología

Los patógenos bacterianos que se detectan con más frecuencia son *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomona* (12%), *Haemophilus influenza* (12%), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter especies*, *Acinetobacter baumannii*, *Chamydia species*, *Enterococcus faecium*, SAMR (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) y *Serratia marcecens* (152).

1.2.10.1.3 Patogénesis

La infección por SARS-CoV-2 produce daño celular que a su vez favorece la migración de neutrófilos y macrófagos al sitio de infección favoreciendo la inflamación celular. Este daño epitelial va a favorecer la adhesión, invasión y proliferación bacteriana (154) contribuyendo a la aparición de infecciones bacterianas secundarias.

1.2.10.1.4 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de las sobreinfecciones bacterianas son muy similares a los síntomas producidos por el propio COVID-19. Por ejemplo, los pacientes con sobreinfecciones bacterianas del tracto respiratorio presentaran fiebre, tos con o sin producción de esputo y disnea, siendo similares a los síntomas producidos por la propia infección viral, por lo que su diagnóstico es un desafío. Es necesario realizar un diagnóstico precoz y para ello realizaremos una anamnesis minuciosa, asociada a pruebas de laboratorio.

1.2.10.1.5 Diagnóstico

Como se ha comentado previamente, las infecciones bacterianas pueden ser difíciles de diagnosticar por presentar una clínica similar a la producida por el SARS-CoV-2. Además, durante la pandemia, se produjo una falta de realización de pruebas diagnósticas microbiológicas por la preocupación en la transmisión de la enfermedad (155). A continuación, se explicarán brevemente los principales métodos diagnósticos de sobreinfecciones bacterianas disponibles

1.2.10.1.5.1 Cultivos convencionales

Son el Gold estándar para el diagnóstico de infección bacteriana, así como para comprobar la susceptibilidad a antibióticos (**Tabla 5**).

1.2.10.1.5.2 Diagnóstico sindrómico

Método diagnóstico novedoso que permite identificar mediante una única prueba PCR todos los microorganismos sospechosos de producir una enfermedad infecciosa. Estas pruebas presentan una elevada sensibilidad por lo que son muy útiles para diagnosticar de manera rápida infecciones bacterianas (**Tabla 5**).

1.2.10.1.5.3 Biomarcadores

Los marcadores de infección tradicionales, como los signos vitales, los niveles de leucocitos o la elevación de la proteína C reactiva pueden estar alterados en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sin sobreinfección bacteriana (156), por lo que es necesario utilizar otros marcadores como la procalcitonina para el diagnóstico de sospecha de sobreinfección bacteriana. Esta sirve para diferenciar entre infección vírica y bacteriana, administrar antibióticos de manera precoz o retirarlos en caso de que no sea necesario (157,158) (**Tabla 5**).

1.2.10.1.5.4 Diagnóstico serológico

Estas pruebas se emplean para diagnosticar infecciones causadas por bacterias inusuales, y abarcan la detección de anticuerpos IgG contra micoplasma, anticuerpos IgG e IgM contra Chlamydia, y el antígeno de Legionella presente en la orina. (**Tabla 5**).

METODO DIAGNOSTICO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Cultivos convencionales	-Identificar microorganismo causante y susceptibilidad antibióticos.	Es necesario diferenciar colonización de infección.
Diagnóstico sindrómico	-Tiempo de obtención de resultados corto -Identificación de múltiples microorganismos con una única prueba PCR	-Es necesario diferenciar colonización de infección. -Coste elevado.
Procalcitonina	-Útil para guiar la retirada de antibióticos cuando sus niveles han disminuido	-Baja especificada en pacientes infectados por SARS-CoV-2
Diagnóstico serológico	-Útil en diagnóstico de infecciones bacterianas atípicas.	-Reactividad cruzada de anticuerpos durante infección por SARS-CoV-2

Tabla 5: Comparación de diferentes métodos diagnósticos en sobreinfecciones bacterianas en pacientes con SARS-CoV-2. Tomado de (159).

1.2.10.1.6 Tratamiento

Como se ha comentado previamente, el 70% de los pacientes con COVID-19 han recibido terapia antibiótica de manera empírica (145,151). Las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas fueron los fármacos más prescritos (74% de los antibióticos utilizados) (160). La prevalencia de coinfección por bacterias resistentes fue de un 24% y los organismos que presentan mutirresistencia con más frecuencia fueron *SAMR*, *A. baumannii* resistente a carbapenem, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (161). La selección de la terapia empírica con antibióticos debe fundamentarse en los microorganismos más frecuentes responsables de la mayoría de los síndromes asociados, así como en los patrones de resistencia observados en la localidad. Una vez se haya realizado el diagnóstico sospechado, el tratamiento antibiótico administrado debe ajustarse de acuerdo con los resultados del antibiograma.

1.2.10.1.7 Resultados

Las coinfecciones bacterianas en este grupo de pacientes presentan peor pronóstico, mayor mortalidad y estancia hospitalaria (146). Por todos estos motivos, es importante realizar un diagnóstico precoz de las infecciones bacterianas para instaurar tratamiento precoz y disminuir el riesgo de mortalidad.

1.2.10.2 Sobreinfecciones fúngicas

1.2.10.2.1 Introducción e incidencia

Las infecciones fúngicas pueden surgir como una complicación de las infecciones virales, aunque su incidencia puede variar considerablemente. Por ejemplo, la incidencia de sobreinfección por *Aspergillus* en pacientes con influenza oscila entre el 7-32% (162–164). En pacientes con una infección viral previa por Influenza, las infecciones fúngicas pueden aumentar la mortalidad y la gravedad de la enfermedad, siendo la aspergilosis pulmonar invasiva la más común (165). Según la experiencia obtenida de otras infecciones causadas por coronavirus como el SARS, se observó que la coinfección fúngica estaba asociada con una alta mortalidad (14,8-27%), que era aún mayor en pacientes ingresados en UCI (21,9-33%) (166). Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento temprano pueden ser determinantes para la supervivencia del paciente (163). Hasta la fecha, la información disponible sobre las sobreinfecciones fúngicas es limitada. En un estudio realizado por García-Vidal (146) en España que incluyó a 989 pacientes

con SARS-CoV-2 solo el 0,7% presentó sobreinfección fúngica. En otro estudio realizado en el Reino Unido (153) en el que se analizaron 257 pacientes con SARS-CoV-2, solo el 3,2% presentó sobreinfección fúngica. En un metaanálisis en el que valoraban todos los artículos publicados (167) hasta el momento acerca de sobreinfección fúngica en SARS-CoV-2, la incidencia de esta fue del 4% (167). Las sobreinfecciones fúngicas son más frecuentes en los pacientes ingresados en UCI por SARS-CoV-2, sobre todo en aquellos que se encuentran bajo ventilación mecánica (168). Los pacientes críticos presentan un aumento de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como disminución en el número de CD4 y CD8 (169,170) que aumenta el riesgo de aparición de infección fúngica invasiva. Un 2,8% de los pacientes con SARS-CoV-2 han recibido tratamiento antifúngico y existen casos de resistencia a antifúngicos en pacientes graves por sobreinfección fúngica (171).

1.2.10.2.2 Etiología

Las infecciones fúngicas más comunes son la Aspergilosis Pulmonar (CAPA), la Candidiasis Invasiva (CAC) y la Mucormicosis (CAM) (146,152,171,172). Además, se han reportado infecciones causadas por *Fusarium spp.*, *Pneumocystis jiroveci.*, *Histoplasma spp.*, y *Cryptococcus spp.*

1.2.10.2.3 Patogenia

La patogénesis de las infecciones fúngicas invasivas asociadas a SARS-CoV-2 no se conoce completamente, pero se cree que están involucrados factores relacionados con la infección viral y fúngica, así como alteraciones en la respuesta inmune del huésped (165). El SARS-CoV-2 produce una desregulación del sistema inmune que favorece el desarrollo de sobreinfecciones fúngicas. Durante la infección la lisis celular que se produce por el virus favorece la invasión del tejido por hongos. Además, las células epiteliales infectadas por el virus pueden expresar receptores en su superficie como las integrinas 70 que favorecen la interacción con proteínas de superficie de *Aspergillus* y mucorales o con la pared celular de la *Cándida*, favoreciendo la adherencia y la infección fúngica.

1.2.10.2.4 Sobreinfecciones producidas por CAPA

CAPA presenta una incidencia variable, siendo del 10% en los que son sometidos a ventilación mecánica (173). Habitualmente la infección producida por CAPA está limitada a la vía aérea, pero puede producir una aspergilosis angioinvasiva (174), con una elevada mortalidad (80%) a pesar del tratamiento (175).

1.2.10.2.4.1 Agentes etiológicos

El agente predominante es el *A. fumigatus* (176).

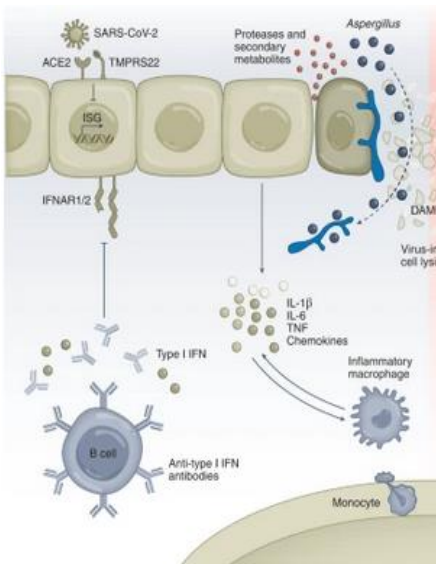
1.2.10.2.4.2 Factores de riesgo

Los pacientes más graves son más susceptibles a la infección por CAPA. Se ha demostrado que CAPA es extremadamente raro en pacientes con COVID-19 no grave, por lo tanto la gravedad podría ser un factor de riesgo para su aparición (177,178). Otro factor de riesgo sería el uso de ventilación mecánica y la edad avanzada (176). La administración de corticoides es un factor de riesgo para el desarrollo de infección fúngicas invasivas, en el caso del COVID-19 existen estudios que demuestran esta asociación (179,180), pero también hay otros que no son capaces de corroborarla (176,181), esta diferencia puede ser debida a las diferentes dosis de corticoides que se administraron. Un grupo de 28 expertos proporcionó un informe en el que no se recomienda la suspensión de glucocorticoides para el tratamiento del COVID-19 grave (182). El tratamiento con anti receptor de IL-6 (tocilizumab) también podría estar asociado (180,183), pero son necesarios la realización de más estudios para poder demostrar con certeza dicha asociación. La administración conjunta de tocilizumab y de corticoides podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de CAPA (176). En cuanto a la asociación de CAPA y el uso de antibióticos de amplio espectro también hay variedad en los resultados obtenidos, existiendo asociación en algunos estudios (184,185) y no en otros (177,186).

1.2.10.2.4.3 Patogénesis

Las esporas de *Aspergillus* son comunes en el ambiente y todos estamos expuestos a ellas. Por lo general, las personas con un sistema inmunológico competente son capaces de eliminar eficientemente estas esporas. Sin embargo, en aquellos individuos que presentan un estado de inmunosupresión, puede ocurrir una infección por *Aspergillus* (187). Como

se mencionó anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede provocar alteraciones en la barrera epitelial del sistema respiratorio, lo cual aumenta la susceptibilidad a desarrollar aspergilosis. Es importante tener en cuenta este riesgo en pacientes con inmunosupresión, especialmente durante la pandemia de COVID-19. Tras la entrada del *Aspergillus* en el organismo, se produce la respuesta inmune, en la que macrófagos y neutrófilos fagocitaran y eliminaran al mismo (188). En el SARS-CoV-2 se produce una



desregulación del sistema inmune que favorece la infección y dispersión del *Aspergillus*.

El mecanismo exacto de sobreinfección en pacientes con SARS-CoV-2 es desconocido, aunque se cree que la alteración de la respuesta del interferón I y III y la disminución de linfocitos presente en pacientes con COVID podría estar implicado (189). El tratamiento inmunosupresor también desempeña un papel fundamental en la patogenia de CAPA (**Figura 21**).

Figura 21: Patogenia asociada a CAPA. Tomado de (190).

1.2.10.2.4.4 Diagnóstico

La presencia de fiebre refractaria durante más de tres días a pesar de adecuada terapia antibiótica en ausencia de otra causa probable, el empeoramiento respiratorio del paciente, la presencia de hemoptisis o dolor pleurítico en pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria tratada de manera adecuada durante más de 14 días deben hacernos sospechar en una infección por CAPA (191). Ante la sospecha clínica se pueden realizar pruebas de imagen como el TC pulmonar donde se apreciarán infiltrados pulmonares que pueden estar cavitados. Los datos obtenidos en las pruebas de imagen deben complementarse con muestras de la vía respiratoria como las biopsias o el BAL. Estas muestras respiratorias deben someterse a análisis microbiológicos, cultivos, PCR, prueba de galactomanano mediante prueba de ELISA, *Aspergillus*-specific lateral Flow (ALF) y *Aspergillus* galactomannan lateral Flow (GLF) (192). También, es necesario analizar la presencia de resistencia a azoles en los cultivos respiratorios. En pacientes con SARS-CoV-2 se debe considerar el screening mediante pruebas de LFA, LFD o galactomanano realizándose 3 veces por semana hasta el alta de las UCI (191).

1.2.10.2.4.5 Tratamiento

El tratamiento de primera línea es voriconazol o isavuconazol (191). Isavuconazol ha mostrado un perfil farmacológico más favorable y se ha asociado con menos toxicidad que voriconazol (193). La anfotericina B liposomal se considera como un fármaco de segunda línea que puede producir insuficiencia renal (194). Otros fármacos considerados de segunda línea son el posaconazol o las equinocandinas (191).

1.2.10.2.5 Sobreinfecciones producidas por CAM

La mucormicosis es una infección inusual. Durante la segunda ola del SARS-CoV-2 se produjo un aumento del número de casos de CAM, especialmente en India (195).

1.2.10.2.5.1 Agentes etiológicos

Los hongos del orden Mucorales producen la infección CAM. El agente que con más frecuencia produce sobreinfección fúngica en SARS-CoV-2 es el *Rhizopus spp* (196).

1.2.10.2.5.2 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo son la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, uso de inmunosupresores para el tratamiento del SARS-CoV-2 y el propio COVID-19 (195,197).

1.2.10.2.5.3 Patogénesis

La patogenia de CAM es multifactorial. La presencia de diabetes mellitus mal controlada, la administración de altas dosis de corticoides, asociado a un sistema inmunitario deteriorado por la propia infección viral favorecen la sobreinfección. Además, el COVID-19 produce cambios en el metabolismo del hierro, observándose niveles elevados de ferritina, que liberan especies reactivas de oxígeno, que a su vez producen daño en los tejidos. Además, la tormenta de citoquinas produce un aumento del hierro intracelular y en la circulación. Este aumento de los niveles del hierro representa un factor de riesgo para el desarrollo de CAM (198).

La principal puerta de entrada es la inhalación de las esporas que se encuentran en el medio ambiente. Las células epiteliales nasales expresan elevados niveles de receptores ACE 2 que se unen al SARS-CoV-2 favoreciendo su invasión. Durante la segunda ola del SARS-CoV-2 surgieron variantes como la B.1.1.7 y B.6.177 que utilizan al GRP78 como

punto de entrada del SARS-CoV-2 (199). La proteína GRP78 es una proteína de choque térmico que se encuentra en el RE cuya función es controlar la maduración estructural de las glucoproteínas. Ante situaciones estresantes, la proteína es traslocada desde el RS a la superficie celular actuando como receptor (200), siendo el receptor utilizado por los Mucorales para la invasión fúngica (201). La replicación viral en el interior de las células favorece la expresión de la proteína GRP78 en la superficie celular, favoreciendo su unión a los mucorales. En pacientes inmunocompetentes la mucosa nasal intacta favorece la eliminación de las esporas inhaladas, pero en pacientes con diabetes mellitus o factores que retrasan el aclaramiento mucociliar como el uso de antibióticos de amplio espectro o la utilización de vapor de agua caliente impiden la correcta eliminación del hongo, favoreciendo la adherencia de las esporas. CAM es capaz de reconocer al receptor GRP78 de las células endoteliales uniéndose a su ligando fúngico CoTH3, esta interacción favorece la endocitosis del hongo. La angio-invasión produce lesión endotelial, trombosis, diseminación y necrosis tisular (201). CoTH3 está presente únicamente en los hongos del género Mucorales (201,202) (**Figura 22**).

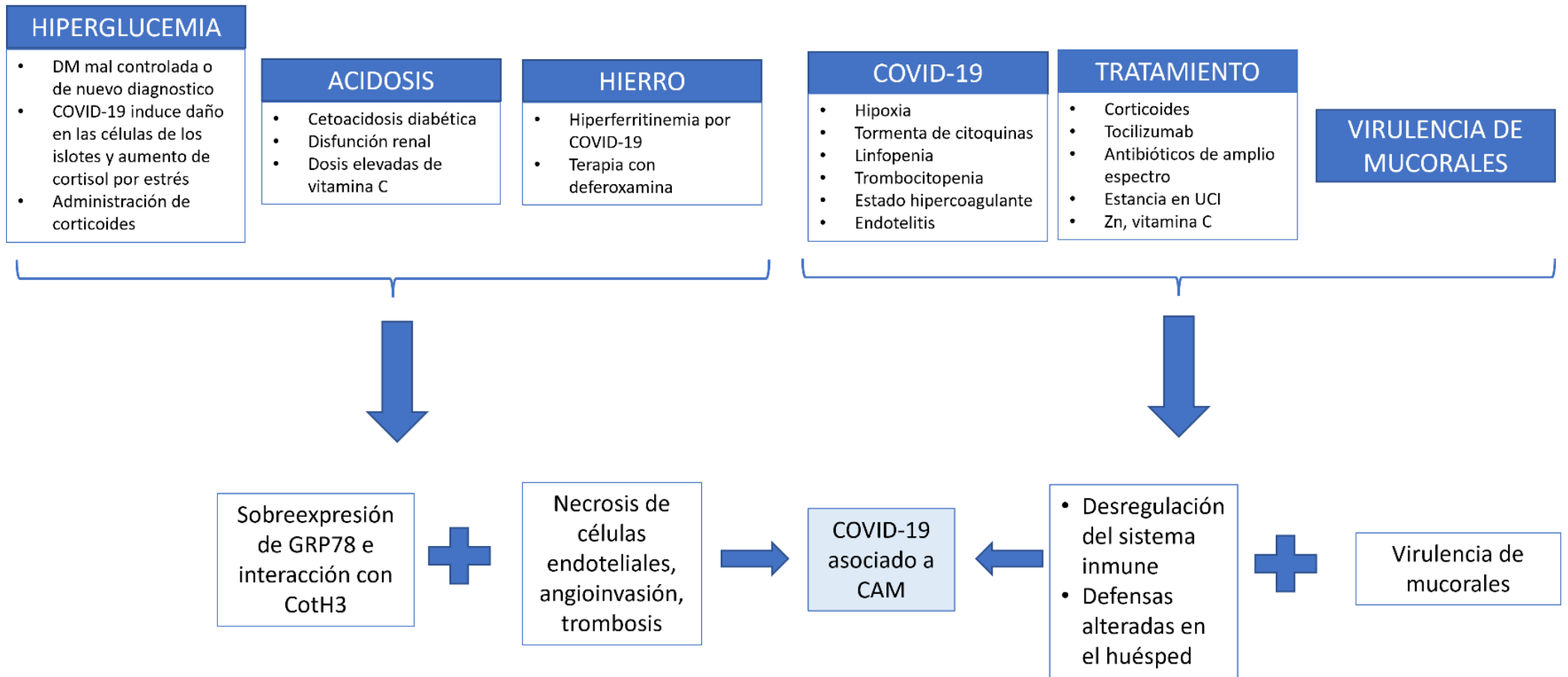


Figura 22: Patogénesis de CAM. Tomado de (203)

1.2.10.2.5.4 Diagnóstico

El diagnóstico de CAM requiere un alto nivel de sospecha en pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de la infección. El diagnóstico se basa en la identificación de microorganismos en la muestra histopatológica y el crecimiento del microorganismo en un cultivo. Las técnicas basadas en PCR realizadas de muestras histológicas pueden confirmar el diagnóstico (204).

1.2.10.2.5.4.1 CAM rino-orbitaria-cerebral

Se debe sospechar su presencia en pacientes con factores de riesgo que presenten sinusitis, alteración del estado mental y aparición de tejido necrosado en nariz o paladar. Se extraerán muestras para realización de análisis histológico donde se observarán hifas anchas no septadas ramificadas en ángulo recto con tinción de blanco de calcoflúor y plata metenamina. Si las hifas están ausentes y la sospecha clínica es elevada deberán realizarse otras pruebas diagnósticas y si las hifas están presentes será necesario realizar pruebas adicionales de imagen.

1.2.10.2.5.4.2 CAM pulmonar

Su diagnóstico es difícil ya que la sintomatología clínica es similar a otras neumonías causadas por otros microorganismos. Lo ideal es obtener una muestra histológica para poder aislar el microorganismo, pero no siempre es posible, utilizándose métodos diagnósticos de imagen para facilitar su diagnóstico. En las pruebas de imagen se aprecia con frecuencia consolidación focal, derrames pleurales y nódulos múltiples (205), la presencia del signo del halo y del signo del halo invertido también son sugestivas de infecciones por hongos angioinvasores, siendo este último más común en las infecciones por CAM (206), la presencia de lesiones cavitadas pueden ser comunes en mucormicosis asociada a COVID-19 (207). La detección de hifas en el lavado broncoalveolar o en el esputo es útil para el diagnóstico de CAM.

1.2.10.2.5.5 Tratamiento

El tratamiento de la CAM incluye el tratamiento de los factores de riesgo, la administración de antifúngicos y el desbridamiento quirúrgico (208) (**Figura 23**).

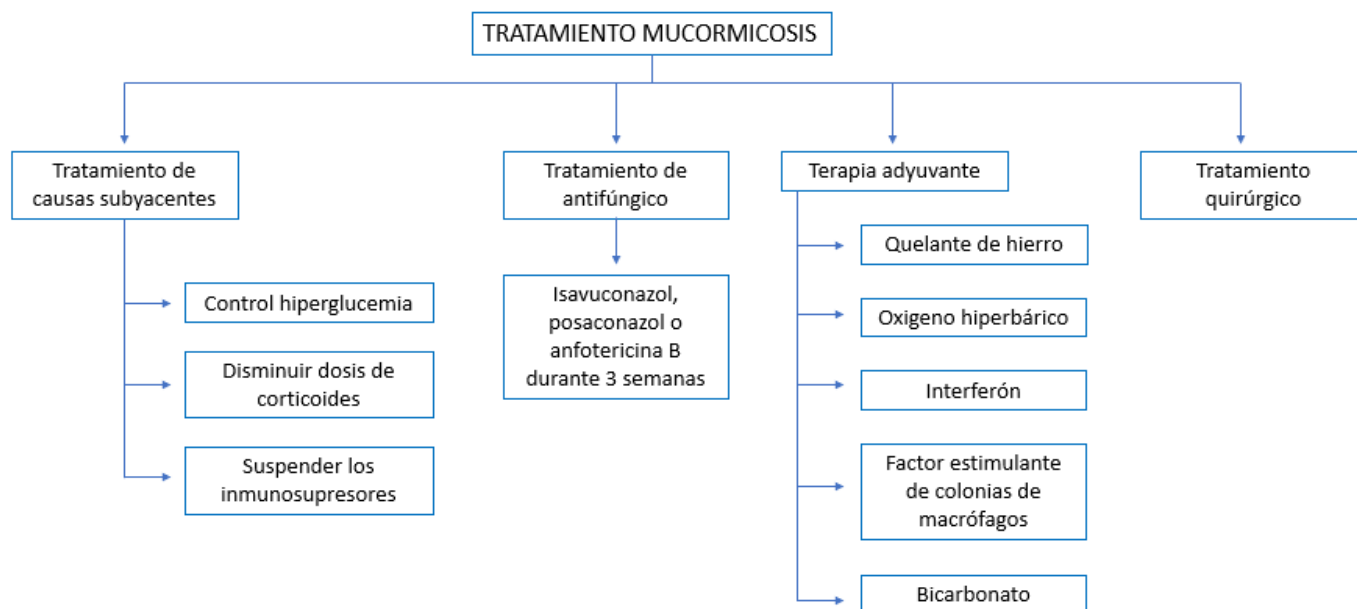


Figura 23: Tratamiento de CAM. Modificado de (209)

1.2.10.2.6 Sobreinfecciones producidas por CAC

Las sobreinfecciones producidas por candidiasis presentan una prevalencia variable, reportándose brotes en Europa, en EEUU y Oriente Medio (210).

1.2.10.2.6.1 Agentes etiológicos

El agente más frecuente es la *C.albicans* (40% de las infecciones producidas por CAC (210)), pero en algunas zonas geográficas la sobreinfección por *C.auris* es predominante (211).

1.2.10.2.6.2 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para su aparición son:

- Ingreso en UCI: estos pacientes presentan más tiempo de estancia hospitalaria y más intervenciones médicas (ventilación mecánica, canalización de catéteres vasculares) que producen un aumento del riesgo de aparición de infecciones por CAC (206).

- Antibioterapia: el uso prolongado de antibioterapia de amplio espectro favorece la infección por candidiasis (212). El 70% de los pacientes con SARS-CoV-2 recibieron tratamiento antibiótico (151,156), siendo la ceftriaxona y la azitromicina los usados con más frecuencia (213)
- Tratamiento inmunosupresor (214).
- Alteración del sistema inmune: los infectados por el COVID-19 experimentan una disfunción en su sistema inmunológico, lo cual se manifiesta a través de una disminución de linfocitos, lo que a su vez aumenta la probabilidad de desarrollar infecciones por hongos. Además, aquellos pacientes que presentan una infección grave muestran un incremento en los niveles de ácido láctico, lo que contribuye al desarrollo de acidosis (215). La *Cándida*, por su parte, utiliza el ácido láctico como un mecanismo para ocultar los beta-glucanos de su pared celular, evitando así la respuesta inmunológica del organismo hospedador ((216).
- Deficiencia de hierro: los pacientes con SARS-CoV-2 presentan una desregulación de la homeostasis del hierro con un aumento de los niveles de ferritina y disminución de los de hierro que favorece la susceptibilidad al desarrollo de infecciones fúngicas (217,218).
- Deficiencia de Zinc (Zn): En los pacientes con COVID-19, se observa una deficiencia de Zn con niveles reducidos (219), por lo que es común recetar suplementos de este mineral. Se ha comprobado que niveles bajos de zinc inhiben el crecimiento de hongos (220), por lo tanto, al administrar suplementos se aumenta la predisposición a desarrollar coinfecciones fúngicas. (221).

1.2.10.2.6.3 Patogénesis

En primer lugar, la variante planctónica de *Candida spp.* presenta la expresión de adhesinas en su superficie celular y establece una adherencia a las membranas del huésped (222). Una vez en contacto con una superficie, se estimula la formación de hifas (mediante el fenómeno conocido como tigmotropismo), lo que favorece una penetración más profunda en los tejidos (223). La penetración en los tejidos puede ser mediante endocitosis que resulta en la absorción de los hongos en la célula huésped o mediante penetración activa que esta mediada por las hifas y la secreción de hidrolasas fúngicas que alteran los tejidos y causan una infección profunda (224). Diferentes estímulos ambientales como, los cambios de temperatura o la escasez de nutrientes inducen la producción de proteínas de choque térmico y genes que favorecen el crecimiento

filamentoso y la formación de biofilms (225) que se protegen del ataque del huésped. Cuando la *Candida spp.* escapa del sistema inmunológico penetra en el interior de los tejidos y en el sistema circulatorio produciendo una candidiasis diseminada (**Figura 24**).

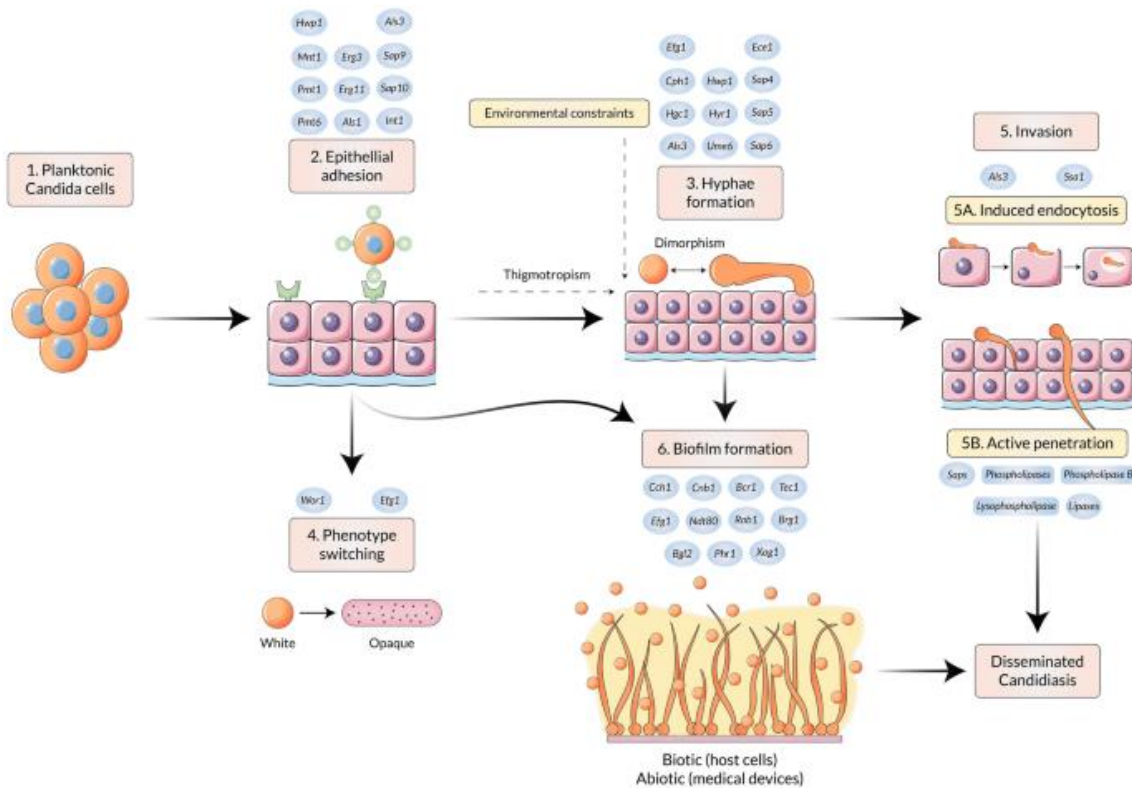


Figura 24: Fisiopatología de la infección por *Candida spp.* Tomado de (226)

1.2.10.2.6.4 Manifestaciones clínicas

La mayoría de la sintomatología presente en una infección producida por CAC se superpone con la producida por el COVID-19, por lo que es difícil realizar un diagnóstico precoz de CAC.

1.2.10.2.6.5 Diagnóstico

El diagnóstico temprano de la candidiasis invasiva es fundamental para reducir la mortalidad en los pacientes infectados. Existen varios métodos diagnósticos disponibles:

- Cultivos no estériles: se toman muestras de mucosa oral o de BAL y se cultivan en Agar Sabouraud a 37°C durante 24-48 horas (227). Los cultivos respiratorios se obtienen a partir de muestras de BAL, citología o biopsias de tejidos que se someten a técnicas de microscopía o técnicas histopatológicas.
- Cultivos estériles de sangre, líquido peritoneal o pleural: son el estándar para el diagnóstico de las candidiasis invasivas (228).

- Determinación de beta-D-glucano: polisacárido de la pared fúngica que sirve para detectar diferentes especies fúngicas presentando una elevada sensibilidad y especificidad (80%) (228).
- Métodos moleculares:
 - Detección de antígenos de suero de *Cándida* mediante técnica ELISA, que presenta una elevada sensibilidad y especificidad (211).
 - El panel T2-candida es una prueba PCR que es capaz de detectar *C.albicans*, *C.glabrata*, *C. parapsilosis*, *C.tropicalis* y *C.krusei* (228).
 - Secuenciación del gen 16S rRNA (229).

1.2.10.2.6.6 Tratamiento

El inicio temprano del tratamiento es de vital importancia para reducir la mortalidad en pacientes con candidiasis invasiva. Los tres principales grupos de antifúngicos utilizados en su manejo son los azoles, los polienos y las equinocandinas (230).

- Azoles: inhiben el crecimiento fúngico al bloquear la producción de ergosterol.
- Polienicos: antifúngicos que destruyen las células fúngicas. Un ejemplo es la nistatina.
- Equinocandina: son lipopetidos que bloquean el complejo transmembrana glucano sintetasa produciendo la muerte celular.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓSTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La pandemia de COVID-19, ocasionada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, ha resultado en un número alarmante de casos y muertes a nivel mundial. Se estima que hasta la fecha ha habido más de 700 millones de casos confirmados y más de 6 millones de fallecimientos (24) Esta situación ha generado un impacto significativo tanto en el ámbito económico como en el sanitario a escala global. La magnitud de la pandemia plantea desafíos importantes para la salud pública, los sistemas de atención médica y la estabilidad socioeconómica en todo el mundo.

Un 24% de los pacientes infectados presentaron coinfecciones bacterias, fúngicas y/o virales (143), siendo especialmente frecuentes (41%) en aquellos pacientes ingresados en UCI (144).

Al comienzo de la pandemia la información disponible era muy escasa y se tomaron decisiones terapéuticas basadas en la experiencia obtenida en otras pandemias como la de la influenza de 2009, en la que un alto porcentaje de pacientes presentó coinfección bacteriana (30-55%) (149). Por este motivo, se decidió administrar antibioterapia de manera profiláctica a un 70% de los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, se ha descubierto posteriormente que las tasas de coinfecciones bacterianas en estos pacientes eran menores que las de otras infecciones virales (3%) (146), siendo innecesaria la administración de antibióticos de manera profiláctica a todo paciente con SARS-CoV-2. Si se administran antibióticos cuando no están indicados podemos producir un aumento de la resistencia a los mismos, generando un importante problema sanitario.

Hasta el momento, la información disponible sobre las coinfecciones fúngicas en COVID-19 es limitada. Según los hallazgos de un metaanálisis, se ha observado que la incidencia de estas coinfecciones en pacientes con COVID-19 es aproximadamente del 4% (167). Es importante destacar que las coinfecciones fúngicas parecen ser más comunes en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Existen diversos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar coinfecciones en estos pacientes, como la necesidad de ventilación mecánica o el uso de

inmunomoduladores. Es fundamental conocer estos factores de riesgo para implementar medidas preventivas en aquellos pacientes que los presenten.

Los pacientes con SARS-CoV-2 y coinfección presentan peores resultados clínicos, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (143,146,156).

Además, la sintomatología clínica es similar a la producida por el propio coronavirus siendo complicado realizar un diagnóstico precoz que nos permita instaurar tratamiento temprano y disminuir el riesgo de complicaciones.

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, podría ser útil obtener información sobre la epidemiología, incidencia y mortalidad de las coinfecciones en pacientes con SARS-CoV-2 en España. Además, analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de estas coinfecciones podría ser de gran utilidad. Estos datos podrían ser útiles para poder establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento temprano, lo cual podría contribuir a reducir los costos sanitarios y minimizar la aparición de resistencias a los fármacos utilizados. La comprensión completa de la epidemiología de las coinfecciones en pacientes con COVID-19 permitiría una gestión más eficaz de estas complicaciones y mejorar los resultados clínicos en esta población.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos principales

1. Realizar un estudio epidemiológico sobre las coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en la población española utilizando una base de datos clínicos obtenidos del Sistema Nacional de Vigilancia.

3.2 Objetivos secundarios

1. Analizar las características clínicas de las personas con coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes infectados con SARS-CoV-2.
2. Analizar el impacto de la mortalidad de las coinfecciones tanto en los pacientes hospitalizados en planta como en los ingresados en UCI.
3. Estudiar los factores de riesgo de desarrollar infección fúngica y bacteriana en pacientes infectados por SARS-CoV-2.
4. Determinar los principales microorganismos causantes de dichas coinfecciones para poder administrar tratamiento empírico precoz dependiendo de los microorganismos más frecuentes.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y METODO

4.1 Diseño del estudio y población de estudio.

Para el análisis de la infección bacteriana en pacientes con COVID-19 utilizamos una cohorte de pacientes ingresados en hospitales españoles en el 2020, donde realizamos un estudio retrospectivo de base poblacional a nivel nacional en el que se incluyeron 208.166 pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 en los diferentes hospitales del territorio español durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2020. Los pacientes objeto de estudio infectados por SARS-CoV-2 se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de coinfección bacteriana nosocomial, denominados grupo BI y grupo NBI respectivamente. En este primer análisis únicamente se incluyó la cohorte de 2020 ya que en el momento de la realización del estudio no disponíamos de los resultados del año 2021.

Para el análisis de la infección fúngica en pacientes con COVID-19, utilizamos una cohorte de pacientes ingresados en hospitales españoles de los años 2020 y 2021, donde realizamos un estudio retrospectivo de base poblacional a nivel nacional en el que se incluyeron 410.708 pacientes diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en los diferentes hospitales del territorio español durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Los pacientes objeto de estudio se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de coinfección fúngica nosocomial, denominándose grupo FI y grupo NFI respectivamente.

4.2 Fuentes de datos

Los datos se obtuvieron de los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, proporcionado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar publicado anualmente.

El CMBD, fue definido en 1981, por la Comunidad Económica Europea, la OMS (Organización Mundial de la Salud) y el Comité Hospitalario de las Comunidades Europeas, como el conjunto de información sobre los episodios de hospitalización. En diciembre de 1987 se aprobó su implantación como elemento fundamental de la asistencia especializada en hospitales públicos de España, y desde 2005 también posee información de la asistencia especializada en hospitales privados del territorio.

El Conjunto Mínimo de Datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios (CMBD) es una base de datos clínico-administrativa que abarca aproximadamente el 99,5% de las altas hospitalarias registradas en hospitales tanto públicos como privados de España (231,232). Además, proporciona identificación encriptada del paciente, sexo, edad, fechas de ingreso y alta hospitalaria, ingreso en UCI, duración de la estancia en UCI, diagnóstico y procedimientos realizados durante su ingreso hospitalario, así como el resultado al alta, e incluye 20 diagnósticos y 20 procedimientos según la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10-CM) (233). Este, está regulado en calidad de datos y metodología por el Ministerio de Sanidad Español, estableciendo protocolos y auditorias periódicas.

4.3 Declaración de ética

Los datos utilizados en este estudio fueron manejados y tratados de acuerdo con las leyes de confidencialidad vigentes en España. Debido a que los datos se obtuvieron de forma anónima, no se requirió ni fue necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes. Cabe destacar que este estudio recibió la aprobación del Comité Ético del Área de Salud de Valladolid Este, con el código PI (proyecto de investigación) 22-2855. El cumplimiento de las normativas éticas y de privacidad garantiza la protección de los derechos y la privacidad de los participantes involucrados en la investigación.

4.4 Factores y variables de estudio

En la cohorte del año 2020 donde analizamos las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, el estado clínico de cada paciente fue definido por los códigos ICD-10-CM. En primer lugar, seleccionamos aquellos pacientes hospitalizados en hospitales españoles públicos y/o privados entre el 1 de Enero y el 31 de diciembre de 2020 con infección por SARS-CoV-2 (códigos ICD-10-CM B97.29 y U07.1) (234). La presencia de sepsis se definió mediante los códigos adaptados de MacLaren et al (235), Esper et al (236), Dombrovskiy et al (237) y Bateman et al (238) (**Anexos-tabla suplementaria 1**). Además, se definió a la sepsis grave como la presencia de una fuente de infección bacteriana (**Anexos-tabla suplementaria 2**, adaptada de Esper et al (236) y Wang et al (239)) asociada a un diagnóstico de disfunción orgánica (**Anexos-Tabla suplementaria 3**) según los criterios de Angus para la clasificación de la sepsis (240), que fueron adaptados por Shen et al (241) y Bateman et al (238) y actualizados por nuestro grupo a

los códigos del ICD-10-CM. Los códigos del ICD-10-CM para los agentes infecciosos causales se describen en la **Tabla suplementaria 4 del anexo**. Nosotros estudiamos el impacto en la mortalidad hospitalaria y en UCI, de las coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con diagnóstico de SARS-CoV-2. Además, en España se han notificado diferentes olas por el Ministerio de Sanidad (234), la primera desde su introducción en España hasta junio de 2020 y la segunda desde el 1 de julio de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020. En base a esto, nuestro objetivo fue comparar los perfiles de coinfección y los resultados entre ambas olas.

En la cohorte del año 2020-2021 donde analizamos las coinfecciones fúngicas en pacientes con COVID-19, seleccionamos todos los pacientes hospitalizados en hospitales públicos y privados españoles entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 con diagnóstico de COVID-19 (códigos ICD-10-CM B97.29 y U07.1) (234). Además, seleccionamos todos los pacientes hospitalizados con códigos del ICD-10-CM para infecciones fúngicas (**Anexos-tabla suplementaria 5**), disfunción orgánica aguda (**Anexos- tabla suplementaria 3**) y sitio de infección (**anexo tabla suplementaria 2**). Los códigos fueron adaptados de Shen et al (241), Angus et al (240) y Dombovskiy et al (237). Los pacientes de nuestro estudio se separaron en dos grupos según la presencia de coinfección fúngica y la ausencia de coinfección fúngica. Estudiamos el impacto de las coinfecciones fúngicas en pacientes hospitalizados con COVID-19, así como la mortalidad hospitalaria y en UCI. Realizamos el estudio en dos años consecutivos analizando por separado los dos semestres de cada uno de esos años. Además de recolectar la información clínica de los pacientes ingresados en este periodo de tiempo, construimos un modelo de regresión logística para identificar factores de riesgo asociados a padecer una infección fúngica.

4.5. Análisis estadístico

En la cohorte del año 2020 donde analizamos las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, 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, según se requiriera. Se utilizó la prueba T o la prueba U de Mann-Whitney para comparar las 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, edad, sexo, tabaco, diabetes, obesidad, trastornos endocrino-metabólicos, enfermedades respiratorias, hipertensión, cardiopatías, 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, utilizando modelos de regresión logística ajustados por la presencia de una coinfección bacteriana, la edad, sexo de los pacientes, presencia de obesidad, de trastornos endocrino-metabólicos, enfermedades respiratorias, hipertensión, enfermedades cardíacas, hepáticas, renales y cáncer.

En la cohorte del año 2020-2021 donde analizamos las coinfecciones fúngicas en pacientes con COVID-19, los resultados se informaron como mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas y como porcentajes y frecuencias para las variables categóricas. Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba de la t o la prueba U de Mann-Whitney y para comparar las variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según se requiriese. Se realizaron análisis para identificar las variables que presentaban correlación con la infección fúngica. A continuación, se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante mediante el método de pasos hacia atrás Wald, utilizando las variables que mostraron un valor de $p < 0,1$ en el análisis previo. Se realizaron pruebas de dos colas y se reportaron las Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% y valores de p. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$. Debido al gran número de factores de riesgo potencial, se evaluó la colinealidad entre las variables explicativas.

El análisis estadístico de ambos estudios se realizó utilizando Python 3.9 y SPSS Statistics versión 27.0 ((IBM Corp, Armonk, Nueva York). Todas las pruebas realizadas fueron de dos colas, considerando valores de $p < 0,05$ estadísticamente significativos.

5.RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Sobreinfecciones bacterianas en pacientes con SARS-CoV-2

5.1.1 Características de la población

Se registraron un total de 208.166 pacientes con diagnóstico primario de SARS-CoV-2 presente en el momento del ingreso hospitalario en el CMBD español desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020. De estos, 4.754 (2,3%) tenían una coinfección bacteriana aguda (**Figura 25**).

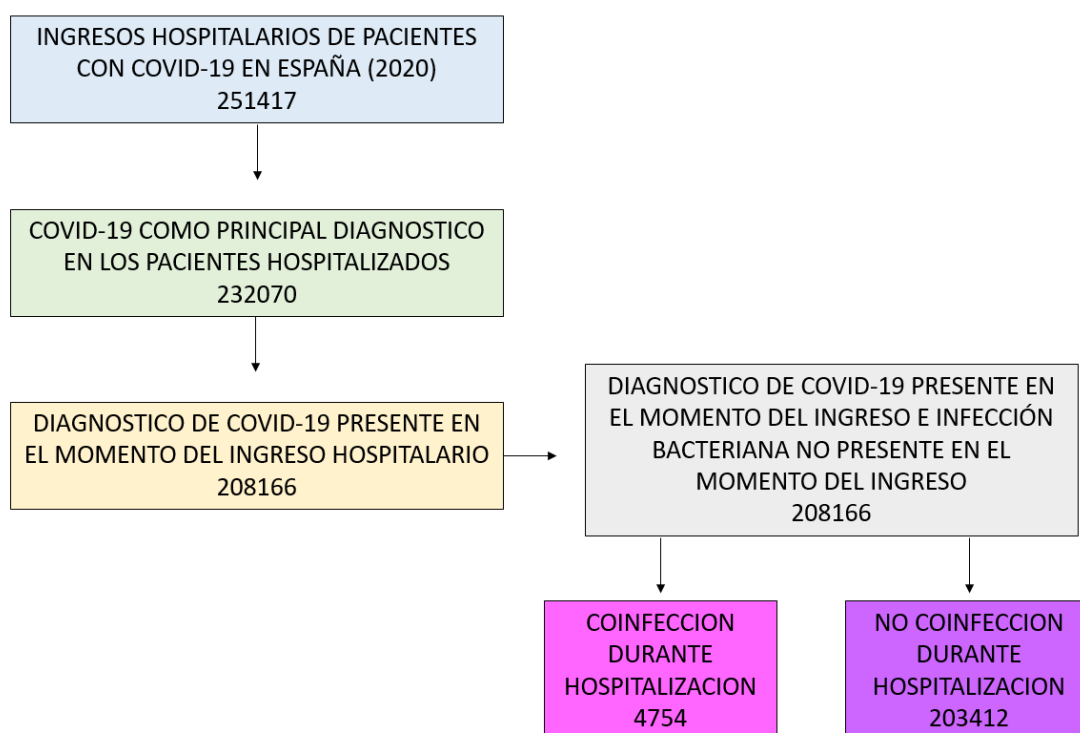


Figura 25: Población de estudio de la cohorte de 2020.

La **Tabla 6** muestra las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes incluidos en este estudio.

La infección bacteriana estuvo presente con mayor frecuencia en hombres (66,55% vs 56,61%, p-valor <0.001), pacientes ingresados en UCI (66,85% vs 7,55%, p-valor <0.001), pacientes que presentaban mayor mortalidad hospitalaria (33,45% vs 16,03%, p-valor <0.001), y en UCI (37,22% vs 30,73%, p-valor <0.001), mayor necesidad de soporte ventilatorio (64,89% vs 5,11%, p-valor <0.001), así como mayor tiempo de estancia hospitalaria (40,04 días vs 9,93 días, p-valor <0.001) y en UCI (30,6 días vs 12,3 días, p-valor <0.001) en comparación con los pacientes que no presentaban infección bacteriana concomitante.

Los pacientes con BI presentaron tasas más altas de obesidad (12,89% vs 9,54%, p-valor <0.001), enfermedades cardíacas (26,53% vs 24,82%, p-valor 0.007) y enfermedades respiratorias (16,64% vs 14,89%, p-valor 0.001) en comparación con los pacientes con NBI. Además, los pacientes del grupo BI desarrollaron con más frecuencia sepsis (70,13% vs 5,35%, p-valor <0.001) y disfunción de un órgano (57,59% vs 40,27%, p-valor <0.001), dos órganos (25,01% vs 10,7%, p-valor <0.001) y más de dos órganos (8,44% vs 2,25%, p-valor 0.001), siendo la localización respiratoria (86,12% vs 42,33%, p-valor <0.001), hematológica (10,98% vs 5,23%, p-valor <0.001), cardiovascular (6,04% vs 1,3%, p-valor <0.001), y hepática (7,07% vs 3,72%, p-valor <0.001) las más frecuentes.

El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente en ambos grupos de pacientes (95,98% vs 85,58%, p-valor <0.001). En el grupo BI predominaban también las infecciones a nivel digestivo (6,31% vs 0,33%, p-valor <0.001), genitourinario (43,48% vs 2,97%, p-valor <0.001), de piel y huesos (1,94% vs 0,25%, p-valor <0.001).

	Total	NBI	BI	p-valor
Nº pacientes	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
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	10.62 (10.57; 10.67)	9.93 (9.89; 9.97)	40.04 (39.23; 40.85)	<0.001
Muerte hospitalaria	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 comorbilidades	40168 (19.3)	39102 (19.22)	1066 (22.42)	<0.001
UCI e intubación				
ICU	18531 (8.9)	15353 (7.55)	3178 (66.85)	<0.001
Mortalidad en UCI	5901 (31.84)	4718 (30.73)	1183 (37.22)	<0.001
Tiempo de estancia en UCI	15.44 (15.2; 15.68)	12.3 (12.09; 12.51)	30.6 (29.84; 31.37)	<0.001
Ventilación mecánica invasiva	13487 (6.48)	10402 (5.11)	3085 (64.89)	<0.001
Asistencia ventilatoria	11676 (5.61)	10817 (5.32)	859 (18.07)	<0.001
Comorbilidades				
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 endocrino-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
HTA	86312 (41.46)	84401 (41.49)	1911 (40.2)	0.076
Enfermedades cardíacas	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 1 órgano	6776 (3.26)	4916 (2.42)	1860 (39.12)	<0.001
Sepsis + fallo 2 órganos	3305 (1.59)	2425 (1.19)	880 (18.51)	<0.001
Sepsis + fallo >2 órganos	1365 (0.66)	1047 (0.51)	318 (6.69)	<0.001
Fallo orgánico				
Numero de órganos que fallan	95588 (45.92)	95162 (46.78)	426 (8.96)	<0.001
No fallo de órgano	95588 (45.92)	95162 (46.78)	426 (8.96)	<0.001
Fallo de un órgano	84651 (40.67)	81913 (40.27)	2738 (57.59)	<0.001
Fallo dos órganos	22956 (11.03)	21767 (10.7)	1189 (25.01)	<0.001
Fallo >2 órganos	4971 (2.39)	4570 (2.25)	401 (8.44)	<0.001
Órgano que presenta fallo				
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				
Sistema nervioso	34 (0.02)	32 (0.02)	2 (0.04)	0.406
Sistema circulatorio	250 (0.12)	226 (0.11)	24 (0.5)	<0.001
Sistema respiratorio	178651 (85.82)	174088 (85.58)	4563 (95.98)	<0.001
Aparato 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 y hueso	593 (0.28)	501 (0.25)	92 (1.94)	<0.001

Tabla 6: Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en España durante 2020.

5.1.2 Infecciones bacterianas y resistencia a los antimicrobianos

Realizamos un análisis de las diferentes características de los pacientes con coinfección bacteriana entre la primera y la segunda ola (**Tabla 7**).

Durante la primera ola los pacientes presentaron mayor estancia hospitalaria tanto en el ingreso general (46,9 días vs 32,73 días, p-valor <0.001) como en las UCI (34,99 días vs

25,84 días, p-valor <0.001), así como mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (68,27% vs 61,29%, p-valor <0.001), Sin embargo, durante la segunda ola presentaron mayor mortalidad hospitalaria (38,05% vs 29,12%, p-valor <0.001), y mayor necesidad de asistencia ventilatoria (20,29% vs 15,99%, p-valor <0.001).

El perfil de infecciones bacterianas fue similar en ambas oleadas, excepto por algunos agentes. En la primera ola, las infecciones causadas por bacterias Gram negativos fueron más frecuentes (82.59% vs 79.8%, p-valor 0.015), especialmente las producidas por *Pseudomonas spp.*, (42,08% vs 38,02%, p-valor 0.012). Sin embargo, en la segunda ola, las coinfecciones por *S.pneumoniae* (61,64% vs 44,26%, p-valor 0.044) y *H. influenzae* (3,80% vs 1,58%, p-valor <0.001) se presentaron con más frecuencia en comparación con la primera. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de resistencia a los antimicrobianos entre las dos oleadas.

	Total	1ª ola	2ª ola	p-value
No	4754	1576	3178	
Genero (masculine)	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
Tiempo de estancia (días)	40.04 (39.23; 40.85)	46.9 (45.59; 48.21)	32.73 (31.91; 33.55)	<0.001
Muerte hospitalaria	1590 (33.45)	714 (29.12)	876 (38.05)	<0.001
Indice 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 comorbilidades	1066 (22.42)	508 (20.72)	558 (24.24)	0.004
UCI e intubación				
Ingreso en UCI	3178 (66.85)	1655 (67.5)	1523 (66.16)	0.344
Muerte en UCI	1183 (24.88)	518 (21.13)	665 (28.89)	<0.001
Tiempo de estancia en UCI	30.6 (29.84; 31.37)	34.99 (33.77; 36.22)	25.84 (25.02; 26.65)	<0.001
Ventilación mecánica invasiva	3085 (64.89)	1674 (68.27)	1411 (61.29)	<0.001
Asistencia ventilatoria	859 (18.07)	392 (15.99)	467 (20.29)	<0.001
Tipo Bacteria (familia)				
Bacteria Gram positivo	604 (12.71)	298 (12.15)	306 (13.29)	0.256
<i>Staphylococcus spp.</i>	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
<i>Otros Staphylococci</i>	382 (79.75)	199 (82.92)	183 (76.57)	0.084
<i>Streptococcus spp.</i>	134 (22.19)	61 (20.47)	73 (23.86)	0.317

<i>and Enterococcus spp</i>				
<i>S.pneumoniae</i>	72 (53.73)	27 (44.26)	45 (61.64)	0.044
Otros <i>Streptococci</i>	65 (48.51)	35 (57.38)	30 (41.1)	0.060
Otras bacterias gram-positivas	1 (0.17)	1 (0.34)	0 (0.0)	0.310
Bacteria Gram negativa	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-negativo	537 (13.9)	294 (14.52)	243 (13.23)	0.247
Bacterias anaerobias	270 (5.68)	158 (6.44)	112 (4.87)	0.022
Otras anaerobias	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
Bacterias no clasificadas	306 (93.58)	129 (93.48)	177 (93.65)	0.950
Resistencia a antibióticos	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
SAMR	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 betalactámicos	377 (50.33)	195 (48.27)	182 (52.75)	0.221
Resistencia a glucopeptidos	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 aminoglicosidos, macrolides, sulfamidas y tetraciclín	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

Tabla 7: Características de los pacientes con SARS-CoV-2 presentes en la primera y segunda ola.

5.1.3 Riesgo de coinfección bacteriana

El riesgo de coinfección bacteriana es 2,01 veces superior en los pacientes que presentan una edad comprendida entre 60 y 79 años (OR 2,01 IC del 95% 1,86-2,17, p-valor <0,001). Los varones presentan un riesgo 1,46 veces superior de padecer infección bacteriana que las mujeres (OR 1,46, IC del 95% 1,37-1,56, p-valor<0,001). En cuanto a las comorbilidades, los pacientes con obesidad presentaron 1,46 veces más riesgo de padecer una infección fúngica respecto a quien presenta normopeso (OR 1,45, IC al 95% 1,33-1,58, p-valor <0,001). Los pacientes con EPOC presentaron 1,16 veces más riesgo de padecer infección bacteriana respecto a los que no lo presentaban (OR 1,16, IC al 95% 1,07-1,25, p-valor <0,001). El riesgo de coinfección bacteriana no estuvo influenciado por la estacionalidad (segunda ola vs primera ola (OR 0,97, IC al 95% 0,92-1,03, p-valor 0,370) (**Tabla 8**).

	OR (CI95%)	p-value
Edad		
0-19	0.12 (0.04-0.32)	<0.001
20-39	0.41 (0.34-0.51)	<0.001
40-59	Reference	
60-79	2.01 (1.86-2.17)	<0.001
≥80	0.81 (0.73-0.9)	<0.001
Sexo		
Mujer	Reference	
Hombre	1.46 (1.37-1.56)	<0.001
Comorbilidades		
No	Reference	
Tabaco	0.64 (0.53-0.77)	<0.001
Obesidad	1.45 (1.33-1.58)	<0.001
cáncer	0.91 (0.79-1.04)	0.172
Enfermedad hepática	1.02 (0.9-1.16)	0.707
Enfermedad respiratoria crónica	1.16 (1.07-1.25)	<0.001
Diabetes	1.1 (1.02-1.18)	0.011
Enfermedades endocrino-metabólicas	0.76 (0.71-0.81)	<0.001
HTA	0.84 (0.79-0.9)	<0.001
Enfermedades renales	0.94 (0.83-1.06)	0.292
Enfermedades cardiacas	0.94 (0.88-1.01)	0.077
Olas		
Primera ola	Reference	
Segunda ola	0.97 (0.92-1.03)	0.370

Tabla 8: Razones de probabilidad (OR) e intervalos de confianza del 95% para la coinfección bacteriana.

5.1.4 Riesgo de mortalidad hospitalaria y en UCI debido a la coinfección bacteriana

En general, la coinfección bacteriana fue un factor de riesgo importante para la mortalidad hospitalaria y en UCI (OR 3,32 Y 1,27 respectivamente) (**Tabla 9**).

	OR(CI95%)	
	Muerte hospitalaria	Muerte en UCI
Coinfeccion bacteriana	3.32 (3.10; 3.56)	1.27 (1.16;1.38)
Todos los Gram (+)	8.25 (6.62;10.28)	2.61 (2.03;3.35)
<i>Staphylococcus spp.</i>	10.7 (8.25;13.74)	2.72 (2.08;3.6)
<i>S.aureus</i>	23.1 (13.33;40.04)	5.37 (2.94;9.78)
Otros Staphylococci	9.21 (6.96;12.18)	2.41 (1.79;3.29)
<i>Streptococcus and Enterococcus spp.</i>	3.25 (2.08;5.16)	1.86 (1.0;3.46)
<i>S.pneumoniae</i>	2.05 (1.12;3.74)	1.55 (0.58;4.1)
Otros Streptococci	6.05 (3.06;11.94)	2.05 (0.95;4.44)
Todos los Gram (-)	3.22 (2.97;3.46)	1.15 (1.05;1.27)
<i>Pseudomonas spp.</i>	3.94 (3.49;4.44)	1.14 (1.0;1.31)
Enterobacterales	4.71 (3.03;7.39)	1.68 (1.04;2.75)

Tabla 9. Riesgo de mortalidad hospitalaria y en UCI debido a coinfecciones bacterianas

Se realizó la clasificación de riesgos según bacterias para evaluar qué tipo bacteriano presentaba mayor impacto en la mortalidad. Tanto las infecciones producidas por bacterias grampositivas como las producidas por gramnegativas se asociaron con una elevada mortalidad tanto en UCI como a nivel de planta de hospitalización.

Además, las infecciones producidas por bacterias grampositivas tuvieron mayor impacto en la mortalidad que las producidas por las Gram negativas. Entre las bacterias Gram positivas, se encontraron mayores riesgos de mortalidad hospitalaria para las infecciones estafilocócicas en comparación con las estreptocócicas, en particular para *S.aureus* (OR 23,1). En el grupo de coinfecciones producidas por bacterias Gram negativas, las producidas por *Enterobacterales* presentaban mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (OR 4,71). (**Figura 26**).

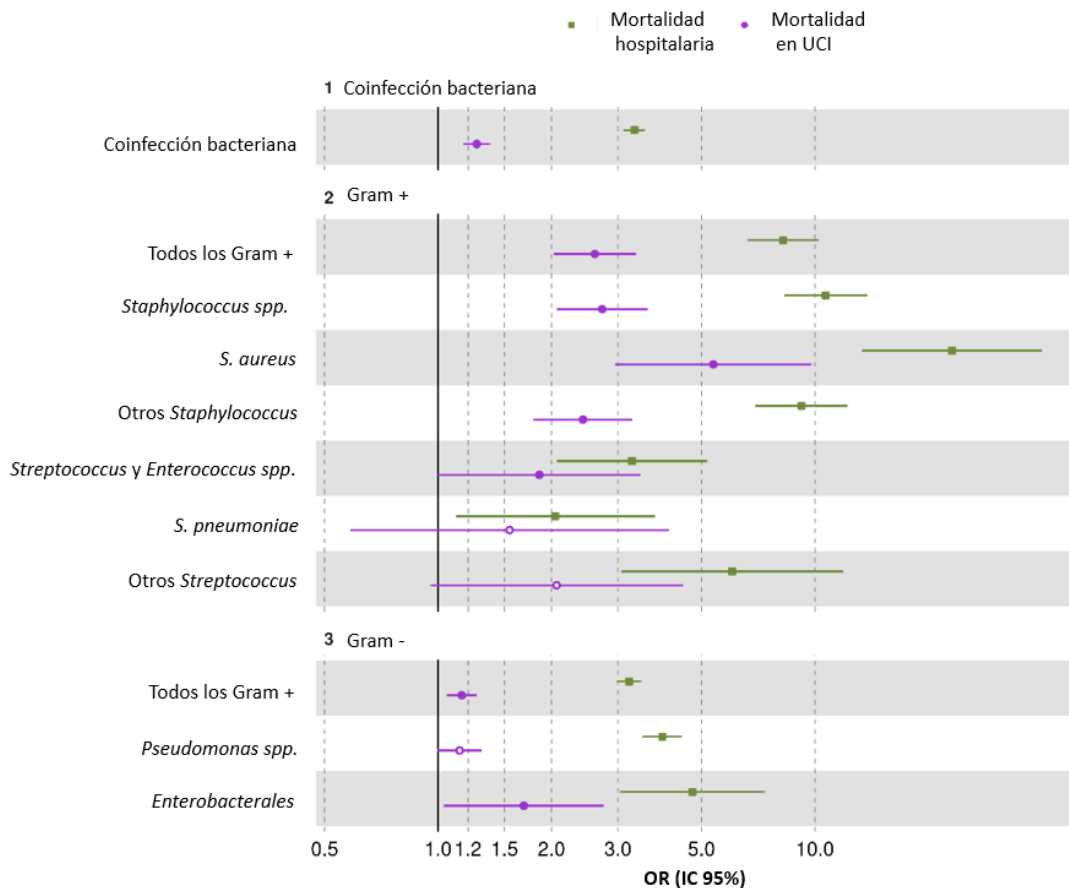


Figura 26: Mortalidad hospitalaria y en UCI debido a coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19.

5.2. Sobreinfecciones fúngicas en pacientes con SARS-CoV-2

5.2.1 Características de la población

Identificamos un total de 410.708 pacientes con diagnóstico primario de COVID-19 presente al ingreso en hospitales españoles públicos y/o privados desde el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. De estos, 5.796 presentaban infección fúngica (1,41%) (Figura 27).

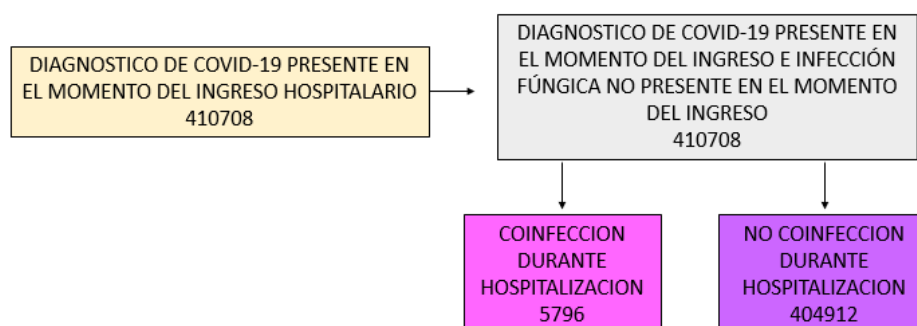


Figura 27: Población de estudio de la cohorte 2020-2021.

Las principales características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes incluidos en este estudio se muestran en la **Tabla 10**.

La infección fúngica estuvo presente con mayor frecuencia en hombres (62,84% vs 57,19% p-valor<0,001), pacientes ingresados en UCI (68% vs 10,13%, p-valor<0,001), pacientes que presentaban mayor mortalidad hospitalaria (34,54% vs 14,44%, p-valor<0,001) y en UCI (41,11% vs 26,77%, p-valor<0,001), así como una mayor necesidad de soporte ventilatorio invasivo (67,41% vs 6,61%, p-valor<0,001) y no invasivo (26,14% vs 7,46%, p-valor<0,001) en comparación con los que no presentaban infección fúngica concomitante. Además, los pacientes ingresados en el hospital con infección fúngica presentaron una estancia media intrahospitalaria (43,94 días vs 10,59 días, p-valor<0,001), y en UCI (36,05 días vs 15,86 días, p-valor<0,001) superior que los que no la presentaban.

En cuanto a las comorbilidades, los que presentaban infección fúngica tenían con más frecuencia diabetes mellitus (26,16% vs 21,19%, p-valor<0,001), obesidad (16,24% vs 11,18%, p-valor<0,001), enfermedades respiratorias (20,38% vs 15,17%, p-valor<0,001) y enfermedades cardiovasculares (27,35% vs 25,13%, p-valor<0,001).

A su vez, los pacientes del grupo FI desarrollaron con más frecuencia sepsis (62,47% vs 7,81%, p-valor<0,001), con disfunción de un órgano (36,18% vs 3,79%, p-valor<0,001), dos órganos (17,18% vs 1,69%, p-valor<0,001) y más de dos órganos (7% vs 0,61%, p-valor<0,001).

El número de órganos que presentaba fallo fue superior en el grupo de FI (1,4 vs 0,72, p-valor<0,001). El órgano que con más frecuencia presentaba fallo en el grupo de FI fue el aparato respiratorio (89,61% vs 45,35%, p-valor<0,001) seguido del sistema hematológico (13,34% vs 5,3%, p-valor<0,001).

El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente en ambos grupos de pacientes (97,43% en FI vs 86,34% en NFI, p-valor<0,001). En el grupo FI predominaban también las infecciones a nivel genitourinario (40,1% vs 4,93%, p-valor<0,001).

En cuanto al perfil de infecciones fúngicas las candidiasis fueron las coinfecciones más frecuentes, siendo las candidiasis mucocutáneas las más comunes (44,65%), seguidas de las candidiasis invasivas (18,65%). También destacan las coinfecciones fúngicas producidas por *Aspergillus* presentando una incidencia del 21,91%.

Solo se encontraron resistencia a antifúngicos en un 0,07% de los pacientes.

	NFI	FI	p-valor
Número	404912	5796	
Genero (masculino)	231550 (57.19)	3642 (62.84)	<0.001
Año de admisión	191874 (47.39)	3318 (57.25)	<0.001
Edad media (años)	65.39 (65.34; 65.45)	67.01 (66.69; 67.34)	<0.001
Estancia hospitalaria (días)	10.59 (10.55; 10.63)	43.94 (43.06; 44.81)	<0.001
Muerte intrahospitalaria	58467 (14.44)	2002 (34.54)	<0.001
Índice de Charlson	1.31 (1.31; 1.32)	1.54 (1.49; 1.59)	<0.001
No comorbilidades	199657 (49.31)	2247 (38.77)	<0.001
1 comorbilidad asociada	59913 (14.8)	1009 (17.41)	<0.001
2 comorbilidades asociadas	68517 (16.92)	1231 (21.24)	<0.001
>2 comorbilidades asociada	76825 (18.97)	1309 (22.58)	<0.001
UCI y ventilación mecánica			
Ingreso en UCI	40999 (10.13)	3941 (68.0)	<0.001
Muerte en UCI	10976 (26.77)	1620 (41.11)	<0.001
Tiempo de estancia en UCI	15.86 (15.68; 16.05)	36.05 (35.15; 36.95)	<0.001
Ventilación mecánica invasiva	26782 (6.61)	3907 (67.41)	<0.001
Asistencia ventilatoria	30196 (7.46)	1515 (26.14)	<0.001
Comorbilidades			
Abuso de tabaco	15028 (3.7)	153 (2.64)	<0.001
Diabetes	79410 (19.61)	1190 (20.53)	<0.001
Obesidad	45172 (11.16)	935 (16.13)	<0.001
EPOC	56055 (13.84)	922 (15.91)	<0.001
HTA	165096 (40.77)	2336 (40.3)	0.478
Enfermedades del aparato digestivo	1152 (0,28%)	24 (0,41%)	0,067
Enfermedad cardiaca	101767 (25.13)	1585 (27.35)	<0.001
Enfermedad vascular periférica	2380 (0.59)	31 (0.53)	0.662
Enfermedad hepática	21236 (5.24)	321 (5.54)	0.334
Enfermedad renal	27641 (6.83)	374 (6.45)	0.274
Cáncer	17556 (4.34)	275 (4.74)	0.001
VIH	858 (0.21)	14 (0.24)	0.731
Sepsis			
Sepsis	31605 (7.81)	3621 (62.47)	<0.001
Sepsis + fallo de un órgano	15362 (3.79)	2097 (36.18)	<0.001
Sepsis + fallo de dos órganos	6863 (1.69)	996 (17.18)	<0.001
Sepsis + fallo de >2 órganos	2473 (0.61)	406 (7.0)	<0.001
Cirugía	9352 (2,31%)	2370 (40,89%)	<0.001
Fallo orgánico			
Nº de órganos que fallan	0.72 (0.71; 0.72)	1.4 (1.38; 1.42)	<0.001
No fallo orgánico	179349 (44.29)	393 (6.78)	<0.001
Fallo de un órgano	171947 (42.47)	3371 (58.16)	<0.001
Fallo de dos órganos	44555 (11.0)	1489 (25.69)	<0.001
Fallo de > 2 órganos	9061 (2.24)	543 (9.37)	<0.001
Tipo de órgano que falla			
Cardiovascular	5407 (1.34)	363 (6.26)	<0.001

Hematológico	21473 (5.3)	773 (13.34)	<0.001
Hepático	14623 (3.61)	387 (6.68)	<0.001
Neurológico	13908 (3.43)	306 (5.28)	<0.001
Renal	43648 (10.78)	587 (10.13)	0.117
Respiratorio	183636 (45.35)	5194 (89.61)	<0.001
Metabólico	6836 (1.69)	480 (8.28)	<0.001
Sitio de infección			
Sistema nervioso	68 (0.02)	5 (0.09)	0.001
Sistema circulatorio	470 (0.12)	23 (0.4)	<0.001
Sistema respiratorio	349611 (86.34)	5647 (97.43)	<0.001
Aparato digestivo	2216 (0.55)	218 (3.76)	<0.001
Sistema genitourinario	19944 (4.93)	2324 (40.1)	<0.001
Embarazo	45 (0.01)	0 (0.0)	0.864
Piel y hueso	1158 (0.29)	83 (1.43)	<0.001
Tipo de hongo			
Dermatofitosis	0 (0.0)	19 (0.33)	<0.001
Candidiasis cutáneas	0 (0.0)	259 (4.47)	<0.001
Candidiasis mucocutáneas	0 (0.0)	2588 (44.65)	<0.001
Candidiasis profundas	0 (0.0)	1081 (18.65)	<0.001
Candidiasis no especificada	0 (0.0)	1038 (17.91)	<0.001
Aspergillosis	0 (0.0)	1270 (21.91)	<0.001
Cryptococcosis	0 (0.0)	1 (0.02)	<0.001
Zygomycosis	0 (0.0)	5 (0.09)	<0.001
Micosis no especificadas	0 (0.0)	90 (1.55)	<0.001
Resistencia a antifúngicos	4 (0.0)	4 (0.07)	<0.001

Tabla 10: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por infección por SARS-CoV-2.

En la **tabla 11** se realiza un análisis de las características de todos los pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en el año 2020 y 2021, separados por semestres.

El 57,3 % de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 fueron hombres, con una edad media de 65,4 años, presentaron una estancia media hospitalaria de 11,1 días y el 14,7% murieron durante su ingreso hospitalario. En cuanto al ingreso en UCI, un 10,9% de los pacientes ingresaron en UCI, con una mortalidad del 3,01% y un 7,5% precisaron ventilación mecánica invasiva.

	Total, pacientes 2020/2021	1er semestre de 2020	2º semestre de 2020	1er semestre de 2021	2º semestre de 2021	p-valor
N	410708	108146	115200	128607	58755	
Género masculino, n (%)	235192 (57.3)	61067 (56.5)	65504 (56.9)	74495 (57.9)	34126 (58.1)	<0.001
Edad media (años), media (SD)	65.4 (18.2)	67.3 (16.9)	67.0 (17.8)	64.9 (17.0)	59.9 (21.9)	<0.001
Tiempo de ingreso	11.1 (13.1)	11.5 (14.1)	11.2 (12.9)	11.3 (13.4)	9.5 (10.7)	<0.001

hospitalario (días), media (SD)						
Muerte intrahospitalaria n (%)	60469 (14.7)	20141 (18.6)	17220 (14.9)	16790 (13.1)	6318 (10.8)	<0.001
Índice de Charlson (SD)	1.3 (1.8)	1.3 (1.8)	1.4 (1.8)	1.3 (1.8)	1.3 (1.8)	<0.001
No comorbilidades, n (%)	201904 (49.2)	52334 (48.4)	54083 (46.9)	64809 (50.4)	30678 (52.2)	<0.001
1 comorbilidad, n (%)	60922 (14.8)	16702 (15.4)	17319 (15.0)	18856 (14.7)	8045 (13.7)	<0.001
2 comorbilidades, n (%)	69748 (17.0)	18135 (16.8)	20537 (17.8)	21928 (17.1)	9148 (15.6)	<0.001
>2 comorbilidades, n (%)	78134 (19.0)	20975 (19.4)	23261 (20.2)	23014 (17.9)	10884 (18.5)	<0.001
Ingreso en UCI, n (%)	44940 (10.9)	9471 (8.8)	12229 (10.6)	16219 (12.6)	7021 (11.9)	<0.001
Muerte en UCI, n (%)	12596 (3.1)	3158 (2.9)	3641 (3.2)	4166 (3.2)	1631 (2.8)	<0.001
Estancia media en UCI (SD)	17.6 (20.6)	17.6 (20.7)	18.0 (21.3)	18.6 (21.4)	14.8 (16.8)	<0.001
Necesidad de ventilación mecánica invasiva, n (%)	30689 (7.5)	7928 (7.3)	8026 (7.0)	10693 (8.3)	4042 (6.9)	<0.001
Ventilación asistida, n (%)	31711 (7.7)	5796 (5.4)	7456 (6.5)	12253 (9.5)	6206 (10.6)	<0.001
Dermatofitosis, n (%)	19 (0.0)	4 (0.0)	8 (0.0)	7 (0.0)	0 (0.0)	0.217
Candidiasis cutáneas, n (%)	259 (0.1)	79 (0.1)	77 (0.1)	75 (0.1)	28 (0.0)	0.200
Candidiasis mucocutáneas, n (%)	2588 (0.6)	728 (0.7)	718 (0.6)	890 (0.7)	252 (0.4)	<0.001
Candidiasis profundas, n (%)	1081 (0.3)	285 (0.3)	284 (0.2)	390 (0.3)	122 (0.2)	0.001
Candidiasis no especificada, n (%)	1038 (0.3)	306 (0.3)	275 (0.2)	352 (0.3)	105 (0.2)	<0.001
Aspergillosis, n (%)	1270 (0.3)	120 (0.1)	332 (0.3)	523 (0.4)	295 (0.5)	<0.001
Cryptococcosis, n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.464
Zygomycosis, n (%)	5 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0.761
Micosis no especificadas, n (%)	90 (0.0)	27 (0.0)	27 (0.0)	24 (0.0)	12 (0.0)	0.738

Resistencia antifúngicos, n (%)	8 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0.142
--	---------	---------	---------	---------	---------	-------

Tabla 11: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 separados por semestres.

También realizamos un análisis de las características de todos los pacientes que presentaban infección fúngica en el año 2020 y 2021, separadas por semestres (**Tabla 12**). El perfil de edad fue similar en ambos periodos de tiempo, presentando un valor medio de 67,0 años. En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria fue superior en el año 2020 respecto al 2021. En cambio, la mortalidad y el ingreso en UCI fueron superiores en el último semestre de 2020 y primero de 2021. La necesidad de ventilación mecánica fue elevada en ambos años, presentando un aumento de incidencia conforme se avanzaba en el tiempo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dermatofitosis en ambos periodos de tiempo. Destaca un aumento de la incidencia de las candidiasis mucocutáneas y no especificadas en el año 2020 respecto al 2021. En cuanto a las infecciones producidas por *Aspergillus* existe un aumento de la incidencia de esta conforme se avanza en el tiempo, siendo máxima en el último semestre de 2021 (39,5%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las infecciones producidas por *Cryptococcus* ni *Zygomycosis*, ni en la resistencia a los antifúngicos.

	Total FI 2020/2021	1er semestre de 2020	2º semestre de 2020	1er semestre de 2021	2º semestre de 2021	p-valor
N	5796	1413	1559	2077	747	
Género masculino, n (%)	3642 (62.8)	876 (62.0)	1000 (64.1)	1313 (63.2)	453 (60.6)	0.357
Edad media (años), media (SD)	67.0 (12.6)	67.1 (12.5)	68.6 (12.2)	67.1 (11.8)	63.4 (15.0)	<0.001
Tiempo de ingreso hospitalario (días), media (SD)	43.9 (34.0)	44.8 (35.8)	44.7 (35.8)	44.3 (33.9)	39.7 (26.0)	0.003
Muerte intrahospitalaria n (%)	2002 (34.5)	397 (28.1)	588 (37.7)	720 (34.7)	297 (39.8)	<0.001
Índice de Charlson (SD)	1.5 (1.8)	1.4 (1.8)	1.7 (1.9)	1.6 (1.8)	1.5 (1.6)	<0.001

No comorbilidades, n (%)	2247 (38.8)	615 (43.5)	550 (35.3)	781 (37.6)	301 (40.3)	<0.001
1 comorbilidad, n (%)	1009 (17.4)	254 (18.0)	262 (16.8)	378 (18.2)	115 (15.4)	0.293
2 comorbilidades, n (%)	1231 (21.2)	269 (19.0)	335 (21.5)	458 (22.1)	169 (22.6)	0.120
>2 comorbilidades, n (%)	1309 (22.6)	275 (19.5)	412 (26.4)	460 (22.1)	162 (21.7)	<0.001
Ingreso en UCI, n (%)	3941 (68.0)	864 (61.1)	1055 (67.7)	1467 (70.6)	555 (74.3)	<0.001
Muerte en UCI, n (%)	1620 (28.0)	288 (20.4)	481 (30.9)	597 (28.7)	254 (34.0)	<0.001
Estancia media en UCI (SD)	36.0 (28.8)	35.2 (29.6)	36.8 (30.9)	37.3 (28.9)	32.7 (22.0)	0.008
Necesidad de ventilación mecánica invasiva, n (%)	3907 (67.4)	900 (63.7)	1037 (66.5)	1427 (68.7)	543 (72.7)	<0.001
Ventilación asistida, n (%)	1515 (26.1)	229 (16.2)	357 (22.9)	666 (32.1)	263 (35.2)	<0.001
Dermatofitosis, n (%)	19 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.5)	7 (0.3)		0.242
Candidiasis cutáneas, n (%)	259 (4.5)	79 (5.6)	77 (4.9)	75 (3.6)	28 (3.7)	0.024
Candidiasis mucocutáneas, n (%)	2588 (44.7)	728 (51.5)	718 (46.1)	890 (42.9)	252 (33.7)	<0.001
Candidiasis profundas, n (%)	1081 (18.7)	285 (20.2)	284 (18.2)	390 (18.8)	122 (16.3)	0.171
Candidiasis no especificada, n (%)	1038 (17.9)	306 (21.7)	275 (17.6)	352 (16.9)	105 (14.1)	<0.001
Aspergillosis, n (%)	1270 (21.9)	120 (8.5)	332 (21.3)	523 (25.2)	295 (39.5)	<0.001
Cryptococcosis, n (%)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.437
Zygomycosis, n (%)	5 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0.794
Micosis no especificadas, n (%)	90 (1.6)	27 (1.9)	27 (1.7)	24 (1.2)	12 (1.6)	0.299
Resistencia antifúngicos, n (%)	4 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.145

Tabla 12: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección fúngica.

A continuación, realizamos un análisis de las características de los pacientes que presentaban una candidiasis invasiva (grupo CI) comparándolos con los pacientes que no las presentaban (grupo NCI) (**Tabla 13**).

La infección invasiva por *Cándida* estuvo presente con mayor frecuencia en hombres (71,95%, p-valor<0,001), pacientes que presentaban mayor mortalidad hospitalaria (46,16% vs 14,64%, p-valor<0,001), pacientes que precisaron soporte ventilatorio invasivo (89,45 % vs 7,26 %, p-valor<0,001), pacientes que presentaron sepsis durante su ingreso (75,39% vs 8,4%, p-valor<0,001), y pacientes a los que se sometió a cirugía (56,43% vs 2,71%, p-valor<0,001), en comparación con los que no presentaban infección invasiva por *Cándida*. Además, los pacientes ingresados en el hospital con infección invasiva por *Cándida* presentaron una estancia media intrahospitalaria ($52,4 \pm 36,35$ días vs $10,95 \pm 12,82$, p-valor<0,001) superior que los que no la presentaban. En cuanto a las comorbilidades, los que presentaban infección invasiva por *Cándida* tenían con más frecuencia obesidad (15,71% vs 11,22 %, p-valor<0,001) y enfermedad cardiaca congestiva (5,18% vs 7,22%, p-valor 0,010). El número de órganos que presentaba fallo fue superior en el grupo CI (fallo de un órgano 58,65% vs 42,6%, p-valor<0,001, fallo de dos órganos 27,38% vs 11,07%, p-valor<0,001, fallo ≥ 3 órganos 12,86% vs 2,2,8%, p-valor<0,001).

	NCI	CI	p-valor
Genero (masculino)	234414 (57,23%)	778 (71,97%)	<0.001
Edad media (años)	65,42 \pm 18,17	64,87 \pm 10,39	0,084
Estancia hospitalaria (días)	10,95 \pm 12,82	52,4 \pm 36,35	<0.001
Muerte intrahospitalaria	59970 (14,64%)	499 (46,16%)	<0.001
Índice de Charlson			
0	213107 (52,02%)	624 (57,72%)	<0.001
1	59472 (14,52%)	127 (11,75%)	
2	68109 (16,63%)	201 (18,59%)	
≥ 3	68939 (16,83%)	129 (11,93%)	
Ventilación mecánica invasiva	29722 (7,26%)	967 (89,45%)	<0.001
Sepsis	34411 (8,4%)	815 (75,39%)	<0.001
Cirugía	11112 (2,71%)	610 (56,43%)	<0.001
Comorbilidades			

Abuso de tabaco	15148 (3,7%)	33 (3,1%)	0,261
Diabetes	80403 (19,63%)	197 (18,22%)	0,246
Obesidad	45943 (11,22%)	164 (15,17%)	<0.001
EPOC	56837 (13,88%)	140 (12,95%)	0,380
HTA	166040 (40,53%)	397 (36,73%)	0,011
Enfermedades del aparato digestivo	1174 (0,29%)	2 (0,19%)	0,776
Enfermedad cardiaca congestiva	29584 (7,22%)	56 (5,18%)	0.010
Enfermedad vascular periférica	9210 (2,25%)	17 (1,57%)	0,134
Enfermedad hepática	17222 (4,2%)	38 (3,52%)	0,259
Cáncer	17794 (4,34%)	37 (3,42%)	0,138
VIH	864 (0,21%)	2 (0,19%)	1,000
Fallo orgánico			
No presencia de fallo orgánico	180444 (44,05%)	12 (1,11%)	<0.001
Fallo de un órgano	174509 (42,6%)	634 (58,65%)	<0.001
Fallo de dos órganos	45334 (11,07%)	296 (27,38%)	<0.001
Fallo de ≥ 3 órganos	9340 (2,28%)	139 (12,86%)	<0.001

Tabla 13: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección invasiva por Cándida.

Posteriormente, realizamos un análisis de las características de los pacientes que presentaban una Aspergilosis (grupo AI) comparándolos con los pacientes que no las presentaban (grupo NAI) (**Tabla 14**). La infección producida por *Aspergillus* está presente con mayor frecuencia en hombres (72,91%, p-valor<0,001), pacientes que presentaban mayor mortalidad hospitalaria (55,33% vs 14,6%, p-valor<0,001), pacientes que precisaron soporte ventilatorio invasivo (86,54 % vs 7,23 %, p-valor<0,001), pacientes que presentaron sepsis durante su ingreso (59,61% vs 8,42%, p-valor < 0,001), y pacientes a los que se sometió a cirugía (48,03% vs 2,71%, p-valor<0,001), en comparación con los que no presentaban infección producida por *Aspergillus*. Además, los pacientes ingresados en el hospital con coinfección por *Aspergillus* presentaron una estancia media intrahospitalaria ($46,65 \pm 31,85$ días vs $10,95 \pm 12,86$, p-valor<0,001) superior que los que no la presentaban. En cuanto a las comorbilidades, los que

presentaban infección fúngica por *Aspergillus* tenían con más frecuencia obesidad (17,48% vs 11,21 %, p-valor<0,001), EPOC (17,95% vs 13,86%, p-valor<0,001) y cáncer (5,67% vs 4,34%, p-valor 0,020). El número de órganos que presentaba fallo fue superior en los pacientes con *Aspergillus* (fallo de un órgano 58,35% vs 42,6%, p-valor <0.001, fallo de dos órganos 27,87% vs 11,06%, p-valor <0.001, fallo ≥ 3 órganos 12,13% vs 2,28%, p-valor <0.001).

	NAI	AI	p-valor
Genero (masculino)	234266 (57,22%)	926 (72,91%)	<0.001
Edad media (años)	65,42 ± 18,17	65,4 ± 10,18	0,951
Estancia hospitalaria (días)	10,95 ± 12,86	46,65 ± 31,85	<0.001
Muerte intrahospitalaria	59779 (14,6%)	690 (54,33%)	<0.001
Índice de Charlson			
0	213118 (52,05%)	613 (48,27%)	<0.001
1	59382 (14,5%)	217 (17,09%)	
2	68056 (16,62%)	254 (20%)	
≥ 3	68882 (16,82%)	186 (14,65%)	
Ventilación mecánica invasiva	29590 (7,23%)	1099 (86,54%)	<0.001
Sepsis	34469 (8,42%)	757 (59,61%)	<0.001
Cirugía	11112 (2,71%)	610 (48,03%)	<0.001
Comorbilidades			
Abuso de tabaco	15137 (3,7%)	44 (3,5%)	0,661
Diabetes	80355 (19,63%)	245 (19,29%)	0,765
Obesidad	45885 (11,21%)	222 (17,48%)	<0.001
EPOC	56749 (13,86%)	228 (17,95%)	<0.001
HTA	165962 (40,53%)	475 (37,4%)	0,023
Enfermedades del aparato digestivo	1171 (0,29%)	5 (0,39%)	0,422
Enfermedad cardiaca congestiva	29566 (7,22%)	74 (5,83%)	0,055
Enfermedad vascular periférica	9190 (2,24%)	37 (2,91%)	0,108
Enfermedad hepática	17194 (4,2%)	66 (5,2%)	0,077
Cáncer	17759 (4,34%)	72 (5,67%)	0,020

VIH	860 (0,21%)	6 (0,47%)	0,054
Fallo orgánico			
No presencia de fallo orgánico	180435 (44,07%)	21 (1,65%)	<0.001
Fallo de un órgano	174402 (42,6%)	741 (58,35%)	<0.001
Fallo de dos órganos	45276 (11,06%)	354 (27,87%)	<0.001
Fallo de ≥ 3 órganos	9325 (2,28%)	154 (12,13%)	<0.001

Tabla 14: Características de los pacientes ingresados en España durante los años 2020 y 2021 por SARS-CoV-2 y con coinfección por Aspergillus.

5.2.2 Factores asociados con la aparición de infección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2

Realizamos un análisis multivariante en el que se incluyeron las variables con un p-valor menor de 0,1 y que no presentaban colinealidad. Para realizar los modelos de regresión se utilizó un modelo automático de pasos hacia atrás Wald (**Tabla 15**). La sepsis hace que la probabilidad de padecer una infección fúngica aumente 10,094 veces (OR: 10,094, IC 95% 9,478-10,748) Además, la cirugía aumenta las probabilidades de infección fúngica 8,793 veces (OR: 8,793, IC 95% 8,220-9,406). Los hombres tendrán una probabilidad de infección fúngica de 1,004 mayor que las mujeres (OR: 1,004, IC 95% 1,002 a 1,006). La presencia de EPOC aumenta el riesgo 1,286 veces (OR 1,286, IC 95% 1,191 a 1,388). Por último, ser obeso aumenta el riesgo de padecer infección fúngica 1,338 veces (OR 1,338, IC 95% 1,237 a 1,446).

Variable	OR (95%IC)	p-valor
Cirugía	8,793 (8,220-9,406)	0,000
Sepsis	10,094 (9,478-10,748)	0,000
Edad	1,004 (1,002-1,006)	0,000
Sexo	1,105 (1,042-1,171)	0,001
EPOC	1,286 (1,191-1,388)	0,000
Obesidad	1,338 (1,237-1,446)	0,000

Tabla 15: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica. Modelo de regresión logística por pasos.

La curva ROC de este modelo de regresión logística que hemos realizado para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica en pacientes infectados por SARS-CoV-2 tiene un área bajo la curva (AUC) (IC del 95%) = 0,844 (0,838-0,850) (**Figura 28**).

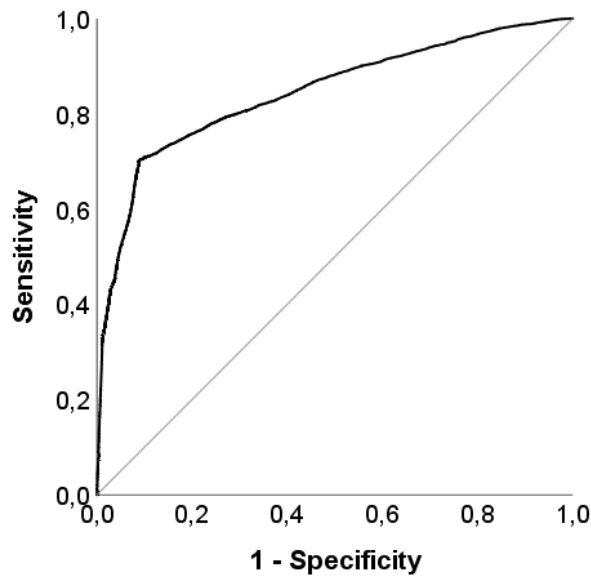


Figura 28: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

5.2.3 Factores asociados con la aparición de infección invasiva por *Cándida* en pacientes con SARS-CoV-2

Realizamos un análisis multivariante en el que se incluyeron las variables con un p-valor menor de 0,1 y que no presentaban colinealidad. Para realizar los modelos de regresión se utilizó un modelo automático de pasos hacia atrás Wald (**Tabla 16**). La presencia de sepsis hace que la probabilidad de padecer una infección invasiva por *Cándida* aumente 13,882 veces (OR: 13,882, IC 95%, 11,818-16,306). Además, la cirugía aumenta las probabilidades 10,288 veces (OR: 10,288; IC 95%, 8,914-11,874), y ser varón lo aumentará 1,506 veces (OR: 1,506, IC 95% 1,312-1,727).

Variable	OR (95%IC)	p-valor
Cirugía	10,288 (8,914-11,874)	0,000
Sepsis	13,882 (11,818-16,306)	0,000
Sexo	1,506 (1,312-1,727)	0,000

Tabla 16: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica por *Cándida*. Modelo de regresión logística por pasos.

La curva ROC de este modelo de regresión logística que hemos realizado para calcular la probabilidad de aparición de infección invasiva por Cándida en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 tiene un área bajo la curva (AUC) (IC del 95% =0,907 (0,895-0,918)) (**Figura 29**)

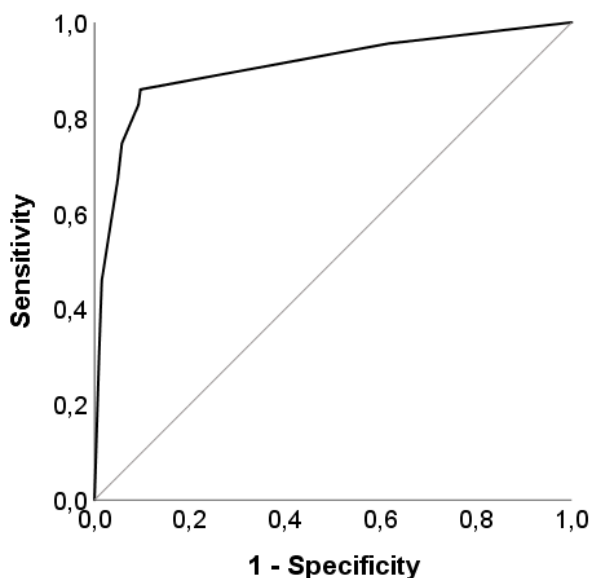


Figura 29: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección por Candidiasis invasiva en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

5.2.4 Factores asociados con la aparición de infección por Aspergillus en pacientes con SARS-CoV-2

Realizamos un análisis multivariante en el que se incluyeron las variables con un p-valor menor de 0,1 y que no presentaban colinealidad. Para realizar los modelos de regresión se utilizó un modelo automático de pasos hacia atrás Wald (**Tabla 17**). La cirugía hace que la probabilidad de padecer una infección por Aspergillus aumente 10,658 veces (OR: 10,658, OR 95% 9,285 a 12,235), la presencia de sepsis aumenta las probabilidades de padecer una infección 6,476 veces (OR: 6,476, IC 95% 5,642-7,432). Los hombres tendrán una probabilidad de infección fúngica de 1,648 mayor que las mujeres (OR: 1,648, IC 95% 1,451 a 1,871). La presencia de EPOC aumenta el riesgo 1,466 veces (OR 1,466, IC 95% 1,265 a 1,698). Ser obeso aumenta el riesgo de padecer infección fúngica 1,428 veces (OR 1,428, IC 95% 1,230 a 1,659). Por último, padecer cáncer aumenta el riesgo 1,299 veces (OR 1,299, IC 95% 1,018 a 1,657).

Variable	OR (95%IC)	p-valor
Cirugía	10,658 (9,285-12,235)	0,000
Sepsis	6,476 (5,642-7,432)	0,000
Sexo	1,648 (1,451-1,871)	0,000
EPOC	1,466 (1,265-1,698)	0,000
Cáncer	1,299 (1,018-1,657)	0,035
Obesidad	1,428 (1,230-1,659)	0,000

Tabla 17: Factores de riesgo independiente de aparición de infección fúngica por Aspergillus. Modelo de regresión logística por pasos.

La curva ROC de este modelo de regresión logística que hemos realizado para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica por Aspergillus en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 tiene un área bajo la curva (AUC) (IC del 95% =0,860 (0,847-0,872) (**Figura 30**).

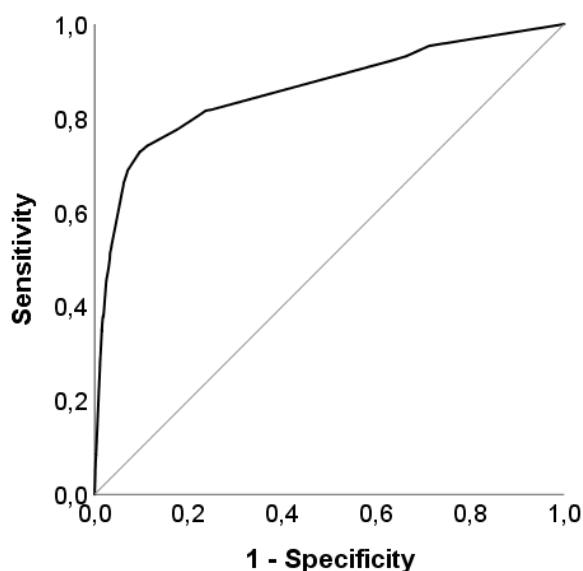


Figura 30: Curva ROC del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de aparición de infección fúngica por Aspergillus en pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2.

6. DISCUSIÓN

6.1 Sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2

En este estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con diagnóstico primario de infección por SARS-CoV-2 y sobreinfección bacteriana nosocomial en España durante el año 2020 encontramos que:

- a) La incidencia de infección bacteriana en nuestro estudio fue de 2,3%.
- b) Los principales factores relacionados con el desarrollo de una coinfección bacteriana fueron la presencia de fallo orgánico, la obesidad y el género masculino.
- c) La coinfección bacteriana se asocia con peores resultados, mayor mortalidad hospitalaria, ingreso en UCI, mortalidad en UCI y mayor estancia hospitalaria. En la primera ola hubo menor estancia hospitalaria, menor ingreso en UCI y mayor necesidad de ventilación mecánica.
- d) El perfil de coinfecciones bacterianas fue similar en ambas olas, excepto por algunos agentes. En la primera ola las coinfecciones por *Pseudomonas spp* fueron mayores y en la segunda ola *S.pneumonia* y *H.influenzae* estuvieron presentes con mayor frecuencia.
- e) No existen diferencias en la resistencia antimicrobiana en pacientes hospitalizados entre olas.
- f) Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza la coinfección bacteriana a nivel nacional en pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19 en las dos primeras olas de la pandemia.

Muchos estudios han intentado evaluar la incidencia de coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 presentando disparidad entre los resultados obtenidos. Un metaanálisis realizado en 2020 concluyó que el 7% (IC95%: 3-12) de los pacientes presentaban coinfección bacteriana y esta incidencia aumentaba hasta el 14% (IC95%:5-26) si los pacientes estaban ingresados en UCI (152). Sin embargo, otro metaanálisis realizado en 2021 estimó que la prevalencia de la infección bacteriana era del 20,97% (242). En nuestro estudio, la prevalencia de coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 2,3%, ascendiendo al 17% en los ingresados en UCI, siendo inferior a la encontrada previamente en el caso de los ingresos hospitalarios generales y superior para el ingreso en UCI. Es difícil comparar los datos obtenidos debido a la heterogeneidad de las poblaciones objeto de estudio.

La pandemia más importante de la que tenemos registros ocurrió en 1918 y fue causada por el virus de la influenza A(H1N1), donde las tasas de mortalidad fueron muy elevadas, no solo debido a la propia infección viral, sino también a la presencia de coinfecciones bacterianas. Mas recientemente, en 2009 ocurrió otra pandemia producida en este caso por el virus de la influenza A(H1N1) de origen porcino (A(H1N1)pdm09) en la que la mortalidad no fue tan alta como en la pandemia de 1918, gracias al uso de la ventilación mecánica y a los antibióticos de amplio espectro, entre otros (243,244). En esta última pandemia, la incidencia de coinfecciones bacterianas después de una infección viral fue del 12% en los pacientes que no requirieron ingreso en UCI (245) y del 30% en los ingresados en UCI. Esta incidencia es menor en pacientes con COVID-19, pero actualmente no se conocen bien los mecanismos que conducen a esta incidencia tan baja. Se han postulado varias hipótesis, entre ellas al alto porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico profiláctico durante su ingreso hospitalario y la presencia de un factor inmunológico como la hiperactivación de los macrófagos (146).

La edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de obesidad se han asociado con el riesgo de coinfección bacteriana en diferentes estudios (141,246). Estos datos concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, en el que además encontramos al fallo orgánico como otro factor de riesgo significativo.

Los sitios de infección más frecuentes fueron el aparato respiratorio seguido del urinario y del digestivo, probablemente por la colonización de catéteres y el uso de antibióticos de amplio espectro en la mayor parte de los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

La mayor parte de las coinfecciones bacterianas están producidas por bacterias gramnegativas. En la primera ola las coinfecciones más frecuentes son las producidas por *Pseudomonas spp* y en la segunda ola, las producidas por *S.pneumoniae* y *H.influenzae*. La prevalencia de un grupo sobre el otro es un tema de controversia, ya que en algunos estudios realizados predominan las coinfecciones producidas por gramnegativos (141,169) y en otros las producidas por grampositivos (247). Un estudio realizado en una UCI en España también mostró que *Pseudomonas spp* y *H.influenzae* se encontraban entre las bacterias que causaban infección con más frecuencia en pacientes con COVID-19 (248).

Por otro lado, en nuestro estudio existía mayor riesgo de mortalidad si el paciente presentaba una coinfección bacteriana, siendo superior el riesgo si estaba producida por

bacterias grampositivas, lo que probablemente se deba a la mayor asociación de riesgo de la coinfección por *S.aureus*. Este microorganismo es conocido por su virulencia y se ha asociado previamente a la coinfección bacteriana con neumonía por COVID-19 junto con *S.pneumoniae*, *H.influenzae* y *K.Pneumoniae* (143).

Entre las bacterias gramnegativas, *Enterbocaterales* presentaron mayor riesgo de mortalidad.

Las coinfecciones por gramnegativos fueron más frecuentes en la primera ola, especialmente las producidas por *Pseudomonas spp*. Uno de los factores de riesgo relacionados con las infecciones por *Pseudomonas* es la presencia de necesidad de ventilación mecánica que podría conducir a una neumonía asociada a ventilación mecánica (249). En la primera ola los pacientes precisaron más ventilación mecánica (151,250), lo que explicaría la mayor incidencia de este patógeno. En cambio, en la segunda ola, las coinfecciones por *S.pneumoniae* y *H.influenzae* estuvieron presentes con mayor frecuencia en comparación con la primera ola. Estas, suelen presentar estacionalidad con picos más altos en invierno primavera (251,252), lo que no explicaría por que se encontró mayor incidencia en la segunda ola. Sin embargo, se ha demostrado que los patrones de circulación de otros patógenos se han modificado debido a la pandemia de COVID-19, lo que podría explicar estos resultados (253,254).

En la primera ola se produjo una mayor estancia hospitalaria, que podría explicarse razonablemente por la falta de conocimiento de la enfermedad, la gravedad de los casos y el sistema de salud saturado. Mientras que en la segunda ola se realizaron ingresos hospitalarios en pacientes que presentaban SDRA, reduciéndose considerablemente la estancia hospitalaria (255).

Estudios previos han demostrado que las coinfecciones bacterianas en pacientes que presentaban una neumonía viral presentan peores resultados (256,257). Además, se ha demostrado en diferentes estudios que la presencia de linfocitopenia está asociada con la gravedad del COVID-19 y con el aumento de los ingresos en UCI. Se sabe que esta condición favorece a su vez la aparición de coinfecciones con mayor frecuencia (258). Además, los pacientes ingresados en la UCI requieren medidas y técnicas invasivas que aumentan la susceptibilidad a padecer infecciones nosocomiales (259). Nuestros resultados son consistentes con estudios previos y los pacientes con BI presentaron mayor

estancia hospitalaria, mayor ingreso en UCI y mortalidad que los pacientes del grupo NBI.

6.2. Sobreinfección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2

Los principales hallazgos de este estudio retrospectivo de pacientes con coinfección fúngica y COVID-19 fueron:

- a) La incidencia de coinfecciones fúngicas en pacientes con COVID-19 fue del 1,41%.
- b) Los pacientes con infección fúngica presentaron mayor estancia hospitalaria, mayor ingreso en UCI, muerte en UCI, estancia en UCI y mayor necesidad de ventilación mecánica.
- c) El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuente, seguido del genitourinario.
- d) Los agentes causales más comunes fueron *Cándida* y *Aspergillus*.
- e) Como factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica aparecen la cirugía (OR 8,793), sepsis (OR 10,094), edad (OR 1,004), sexo masculino (OR 1,286) y obesidad (OR 1,338).
- f) Los factores de riesgo específicos para el desarrollo de candidiasis invasiva fueron cirugía (OR 10,288), presencia de sepsis (OR 13,882) y sexo masculino (1,506) y los relacionados con el desarrollo de infección por *Aspergillus* fueron cirugía (OR 10,658), sepsis (OR 1,648), EPOC (1,466), cáncer (OR 1,299) y obesidad (OR 1,428).
- g) Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza la coinfección fúngica a nivel nacional en pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19.

Existen diferentes estudios que analizan la asociación entre las coinfecciones fúngicas y el SARS-CoV-2, en estos estudios, la incidencia de coinfección fúngica fue muy variable (entre el 0,7% en un estudio realizado por García-Vidal (146) y el 26,7% en otro estudio realizado por White (262)). En nuestro estudio, la incidencia fue del 1,41%, ese valor se encuentra dentro del rango de incidencia descrito previamente. Esta disparidad en los resultados podría deberse a que estos estudios tuvieron diferentes metodologías (serie de casos, estudios retrospectivos, estudios prospectivos) con un número variable de pacientes y se realizaron en diferentes poblaciones. Por ejemplo, se ha documentado una mayor incidencia de infecciones fúngicas en pacientes asiáticos (167) (0,15 en asiáticos

frente a 0,07 en no asiáticos). La causa de esta diferencia entre poblaciones no es bien conocida, algunos autores (167) consideran que se debe a la no realización de un diagnóstico precoz. Considero que es necesario realizar más estudios para verificar esta diferencia entre poblaciones.

La infección producida por SARS-CoV y la producida por SARS-CoV-2 son similares y por tanto se puede pensar que el perfil de coinfecciones también podría ser similar en ambos (260). En 2003 hubo una epidemia producida por el virus SARS (261), en esta epidemia, la coinfección fúngica apareció en el 14,8-27% de los pacientes, siendo mayor en los que se encontraban ingresados en UCI (21,9-33%) (262). Estos resultados son variables, al igual que los resultados obtenidos durante la pandemia de COVID-19.

Los pacientes con sobreinfección fúngica de nuestro estudio estuvieron más tiempo ingresados, presentaron mayor riesgo de muerte, mayor ingreso en UCI y mayor duración de estancia en UCI. Estos datos concuerdan con los presentados en otros trabajos, por ejemplo, se ha descrito que entre el 5 y el 30% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 requirieron ingreso en UCI (263,264). Los pacientes críticos tienen mayor riesgo de sufrir coinfecciones. Estos pacientes presentan un aumento de sustancias proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL4 e IL10), aumento de los niveles de citocinas y disminución de CD4 y CD8 (170,265). Esta situación asociada a los procedimientos invasivos que se realizan en las UCI (como la ventilación mecánica, intubación orotraqueal, canalización de vías venosas, nutrición parenteral) (266) y la mayor duración de ingreso (267), aumentan el riesgo de padecer coinfecciones fúngicas.

En nuestro estudio, el sitio de infección más frecuente fue el aparato respiratorio. Esto podría explicarse porque en pacientes con infecciones virales ocurre destrucción del epitelio de las vías respiratorias y supresión de la respuesta inmune en el tracto respiratorio, lo que estimula la aparición de infecciones fúngicas (172). El segundo sitio más frecuente de infección fue el aparato genitourinario. Esto podría explicarse ya que existen factores de riesgo presentes en pacientes con COVID-19, que favorecen la aparición de una infección fúngica en el tracto urinario, como la presencia de insuficiencia renal, edad avanzada, diabetes, cáncer y trastornos del sistema inmunológico (268).

Los microorganismos encontrados con más frecuencia en nuestro estudio fueron *Cándida* y *Aspergillus*, al igual que los encontrados en otros trabajos (168,190).

Conocer los diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de infección fúngica en pacientes con SARS-CoV-2 es fundamental, ya que de esta manera se pueden realizar

pruebas de screening en esos pacientes, o incluso utilizar profilaxis antifúngica en aquellos pacientes infectados por SARS-CoV-2 graves que presenten dichos factores de riesgo. Hasta la fecha, diferentes estudios han determinado los principales factores de riesgo para padecer una infección fúngica en pacientes no COVID-19, como por ejemplo, la enfermedad renal crónica, hemodiálisis, presencia de bacteriemia asociada, sepsis, nutrición parenteral, cirugía gastrointestinal, antibioterapia previa, ventilación mecánica, invasiva, presencia de catéter venoso central e inmunosupresión (269,270). También se han descrito factores de riesgo de padecer una sobreinfección fúngica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (271,272), como el ingreso en UCI, administración de esteroides en dosis elevadas, presencia de diabetes mellitus, EPOC, entre otros (273).

En nuestro estudio múltiples factores de riesgo se asociaron a la coinfección fúngica en general, como la cirugía, la presencia de sepsis, la obesidad, el sexo masculino, la edad avanzada y presencia de EPOC. Nuestro estudio demostró que la cirugía es un factor de riesgo asociado a infección fúngica. La cirugía, en especial la abdominal, produce un daño de la barrera natural del organismo que puede favorecer la traslocación del tracto gastrointestinal favoreciendo la infección por *Cándida* ya que esta coloniza el intestino (274). Este factor de riesgo no ha sido descrito en estudios previos realizados en este grupo de pacientes. Esto podría ser debido a la no recogida de esta variable en la recopilación de datos para esos estudios y/o a la ausencia de intervención quirúrgica durante el proceso infeccioso viral.

La sepsis y la presencia de disfunción multiorgánica favorecen a su vez a la aparición de sobreinfecciones debido al estado de inmunosupresión que se produce. Los pacientes con sepsis y fracaso multiorgánico presentan múltiples factores de riesgo de desarrollar infección fúngica, como la administración de antibiótica, estrategias terapéuticas invasivas (cirugía, ventilación mecánica, canalización de vías, entre otras) (275), inmunosupresión inducida por sepsis (276) y disfunción de la barrera intestinal (277).

Los pacientes obesos presentan un riesgo aumentado de padecer infecciones bacterianas, virales y fúngicas (278–280), ya que se trata de un estado inflamatorio que produce un aumento de citoquinas proinflamatorias que favorecen la aparición de un estado de inflamación crónica, que a su vez conlleva a cambios en la inmunidad innata y adaptativa donde los linfocitos T CD8+ y las células natural killer están disminuidos, y los T CD4+ se encuentran disminuidos y aumentados (281–283), favoreciendo de esta manera la

aparición de diferentes tipos de infecciones. Además los pacientes obesos a su vez, requieren con más frecuencia ventilación mecánica invasiva, que además contribuirá a la aparición de sobreinfecciones (284).

En nuestro trabajo observamos que la edad se asociada de manera independiente con un aumento en la incidencia de infección fúngica (OR 1,004). La edad avanzada es un factor de riesgo conocido de padecer infecciones, ya que este grupo de pacientes presenta un envejecimiento inmunológico (inmunosenescencia) que produce una disminución de la activación del sistema inmune (aumento de linfocitos T inmaduros, alteración del cociente de linfocitos CD4+ y CD8+, así como descenso en su respuesta) que a su vez favorece la aparición de infecciones (285,286).

En nuestro estudio la presencia de coinfección fúngica fue más frecuente en hombres que en mujeres (62.84% vs 37,16% respectivamente). Este riesgo elevado presente en el género masculino puede ser producido por influencias hormonales, factores genéricos que producen diferencias en la respuesta inmune o incluso polimorfismos genéticos.

Los pacientes que presentan EPOC poseen mayor riesgo de padecer una infección fúngica debido a varios factores, en primer lugar presentan cambios estructurales en la arquitectura pulmonar, en segundo lugar el uso de tratamiento corticoide inhalado y/o inmunomodulador, en tercer lugar la hospitalización frecuente y el tratamiento con antibióticos, y en último lugar la presencia de factores de comorbilidad asociados como la desnutrición, la diabetes mellitus o el consumo de alcohol (287).

En la literatura, existen diferentes estudios donde se analizan los principales factores de riesgo de aparición de infección invasiva producida por *Cándida* en pacientes no COVID, como la diabetes mellitus, la presencia de insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, nutrición parenteral, antibioterapia previa, ventilación mecánica invasiva, catéteres urinarios o vasculares, neutropenia, inmunosupresión, pancreatitis sepsis, cirugía o grandes quemaduras (269,288–290). En nuestro estudio, la presencia de sepsis, cirugía y el sexo masculino fueron los principales factores de riesgo asociados a la aparición de infección invasiva por *cándida* en pacientes con SARS-CoV-2. En la literatura existen diferentes escalas de riesgo que analizan los principales factores de riesgo de desarrollar infección fúngica invasiva en pacientes no COVID, como la escala realizada por León et al (290), donde la cirugía fue un importante factor de riesgo, al igual que en nuestro estudio.

Hasta la fecha existen diferentes estudios que analizan los factores de riesgo de padecer una infección por *Aspergillus* en pacientes con SARS-CoV-2. Los principales factores de riesgo descritos fueron la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la administración de tozilizumab, la edad avanzada (176), la administración de corticoides (186), la administración de azitromicina (184), la presencia de EPOC y cáncer (186). En nuestro estudio, la presencia de EPOC fue identificado como un factor de riesgo en el desarrollo de una infección por *Aspergillus* en pacientes con COVID-19. Esto podría explicarse ya que las esporas de *Aspergillus* se eliminan en condiciones normales por la acción del epitelio ciliar del aparato respiratorio, pero en pacientes EPOC (al igual que sucede en pacientes infectados por SARS-CoV-2) este aclaramiento ciliar se encuentra deteriorado favoreciendo la invasión de la mucosa bronquial y el parénquima pulmonar por *Aspergillus* (291). Además, los pacientes con EPOC reciben en muchas ocasiones tratamiento corticoide inhalado que puede producir una disminución de la actividad inmune favoreciendo la aparición de una infección por *Aspergillus* (292).

En nuestro estudio, la presencia de cáncer fue un factor de riesgo asociado con la aparición de *Aspergillus*. En la población sin SARS-CoV-2 se ha descrito una asociación entre los tumores malignos hematológicos y la presencia de *Aspergillus* (293). En los pacientes con COVID-19 no se ha podido demostrar ninguna asociación entre el riesgo de desarrollar una infección por *Aspergillus* en pacientes con COVID entre aquellos con antecedentes de cáncer (294). Consideramos que es necesaria la realización de más estudios que presenten una población más homogénea y además donde no se analice la presencia de cáncer en general, sino realizando una separación de enfermedades hematológicas y tumores de órgano sólido. En nuestro estudio, el sexo masculino y la presencia de obesidad también son factores de riesgo asociados a una infección por *Aspergillus*. En la literatura existe disparidad de resultados, existiendo asociación en unos grupos de pacientes (295) y no existiendo en otros (294). Esta variedad en los resultados puede ser debido a la heterogeneidad de las poblaciones objeto de estudio y a los diferentes tipos de estudios realizados. La presencia de sepsis representó un importante factor de riesgo de aparición de infección por *Aspergillus* en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Estos datos concuerdan con los obtenidos en el metaanálisis realizado por Chong et al (294). Como se ha comentado previamente, los pacientes con sepsis y fracaso multiorgánico presentan más riesgo de desarrollar infección fúngica. La presencia de cirugía supuso el factor de riesgo más importante encontrado en nuestro estudio. Es la primera vez que se describe la cirugía como factor de riesgo de aparición de aspergilosis

en pacientes con SARS-CoV-2. En la literatura se han descrito infección por *Aspergillus* en el postoperatorio, posiblemente secundarios a la contaminación postoperatoria por aislamiento ambiental del microorganismo. Considero que es necesario realizar más estudios en pacientes post operados.

6.3 Fortalezas y limitaciones del trabajo

El principal punto fuerte de nuestro estudio es el análisis de datos nacionales, ya que analizamos todas las hospitalizaciones por infección por SARS-CoV-2 en España a través de los datos obtenidos en el CMBD. Además, nuestro trabajo presenta un gran tamaño muestral, que le confiere un poder estadístico elevado y nos permite ofrecer una visión global de la situación epidemiológica de toda la población española.

Hay que tener en cuenta que nuestro estudio presenta limitaciones en la interpretación de los datos. En primer lugar, realizamos un estudio retrospectivo utilizando datos administrativos obtenidos del CMBD español, con infra codificación de variables y falta de codificación de variables analíticas. En segundo lugar, los datos obtenidos son anónimos y no se pueden identificar varias hospitalizaciones de un mismo paciente.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de coinfección bacteriana en pacientes ingresados en hospitales españoles en el año 2020 por SARS-CoV-2 fue del 2,3%, mientras que la incidencia de las coinfecciones fúngicas en los años 2020 y 2021 fue del 1,41%, similar a lo encontrado en la literatura española. Además, no son tan comunes como las que se encuentran en otras infecciones respiratorias virales.
2. Los pacientes con coinfecciones bacterianas y fúngicas presentaron una estancia hospitalaria prolongada, mayor ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) y una mayor tasa de mortalidad tanto en el hospital como en la UCI.
3. Los principales factores de riesgo relacionados con la aparición de infección bacteriana fueron la obesidad, el sexo masculino, los pacientes con edades entre 60 y 79 años y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los relacionados con la infección fúngica fueron la presencia de edad avanzada, el sexo masculino, la cirugía, sepsis y la obesidad, así como la presencia de EPOC en el caso de las Aspergilosis.
4. Las principales causas de las infecciones bacterianas fueron las bacterias gramnegativas, mientras que las infecciones fúngicas fueron principalmente causadas por *Cándida* y *Aspergillus*.

8.BIBLIOGRAFÍA

1. Holmes KV. CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE). Encyclopedia of Virology. 1999;291-8.
2. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol.* abril de 2007;81(7):3051-7.
3. www.nationalgeographic.com.es [Internet]. 2020 [citado 23 de enero de 2023]. Fotografías reales del coronavirus bajo el microscopio. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/fotografias-reales-coronavirus-bajo-microscopio_15335
4. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order | Animal Diseases | Full Text [Internet]. [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://animaldiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/s44149-021-00005-9>
5. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus - PubMed [Internet]. [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278237/>
6. Piña-Sánchez P, Monroy-García A, Montesinos JJ, Barrera MG de la, Vadillo-Rosado EM, Chávez-González MA, et al. Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2020;58(2):194-214.
7. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0065352706660053?token=9D6DD380CD71621A168FC2FBD34BF7EA0FE7C43C333760C1479C697ABD6502BF584BE1A1DC77A64E4D4944BE3A23E094&originRegion=e-u-west-1&originCreation=20230130151357>
8. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* agosto de 2003;77(16):8801-11.
9. The Molecular Biology of Coronaviruses - ScienceDirect [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352706660053?via%3Dihub>
10. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* abril de 2011;174(1):11-22.
11. Liu DX, Inglis SC. Association of the infectious bronchitis virus 3c protein with the virion envelope. *Virology.* diciembre de 1991;185(2):911-7.
12. Cavanagh D. Coronaviridae: a review of coronaviruses and toroviruses.
13. Animal Coronavirus Diseases: Parallels with COVID-19 in Humans - PubMed [Internet]. [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452372/>

14. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 8 de enero de 1966;1(7428):76-7.
15. Kerr JR, Taylor-Robinson D. David Arthur John Tyrrell. 19 June 1925 — 2 May 2005: Elected FRS 1970. *Biogr Mems Fell R Soc*. enero de 2007;53:349-63.
16. Finding Dorothy Hamre, One of the Discoverers of the Coronavirus Strain [Internet]. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://bluetoad.com/article/Finding+Dorothy+Hamre%2C+One+of+the+Discoverers+of+the+Coronavirus+Strain/3725787/667849/article.html>
17. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. abril de 1967;57(4):933-40.
18. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture - PubMed [Internet]. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4293939/>
19. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K, et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1975;5(1-2):76-82.
20. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome | NEJM [Internet]. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030781>
21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 8 de noviembre de 2012;367(19):1814-20.
22. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group - PubMed [Internet]. [citado 26 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678167/>
23. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 16 de septiembre de 2021;184(19):4848-56.
24. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
25. La historia de los coronavirus humanos es breve, pero quedan capítulos por escribir [Internet]. [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/coronavirus-breve-historia>
26. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 | NEJM [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
27. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel | *Journal of Travel Medicine* | Oxford Academic [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa008/5704418>

28. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):401-2.
29. who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
30. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China | *Nature* [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>
31. El Zowalaty ME, Järhult JD. From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS-related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans - Call for a One Health approach. *One Health*. junio de 2020;9:100124.
32. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States | *NEJM* [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001191>
33. Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 17 de diciembre de 2020 [citado 26 de enero de 2023];25(50). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001431>
34. Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
35. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2020 [citado 5 de febrero de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00383>
36. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome - *ScienceDirect* [Internet]. [citado 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791505000750>
37. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 22 de febrero de 2020;395(10224):565-74.
38. Ke Z, Oton J, Qu K, Cortese M, Zila V, McKeane L, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. diciembre de 2020;588(7838):498-502.
39. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies_ Structural genomics approach | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S092544392030226X?token=1E7E46D9F9A2CD440BB6CBA7BE83FE58CFFBBF6D128742461AB3D6176273A8BDE2FF5DA64F7D4B3D2938262435ABB102&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230131114812>
40. Xue B, Blocquel D, Habchi J, Uversky AV, Kurgan L, Uversky VN,

- et al. Structural disorder in viral proteins. *Chem Rev.* 9 de julio de 2014;114(13):6880-911.
41. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses.* 20 de febrero de 2019;11(2):174.
 42. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2019;17(3):181-92.
 43. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* marzo de 2020;579(7798):270-3.
 44. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 6 de abril de 2020;30(7):1346-1351.e2.
 45. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2020;201(4):P7-8.
 46. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* junio de 2020;26(6):1343-5.
 47. Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med.* 28 de agosto de 2014;371(9):828-35.
 48. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):514-23.
 49. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Citation/2020/05000/COVID_19_Disease_With_Positive_Fecal_and_Negative.29.aspx
 50. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 7 de marzo de 2020;395(10226):809-15.
 51. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: Vol 35, No 14* [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1793322>
 52. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 - ScienceDirect [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138665322030189X?via%3Dihub>
 53. Hu X, Gao J, Luo X, Feng L, Liu W, Chen J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vertical Transmission in Neonates Born to Mothers With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstetrics & Gynecology.* julio de 2020;136(1):65.

54. Frazzini S, Amadori M, Turin L, Riva F. SARS CoV-2 infections in animals, two years into the pandemic. *Archives of Virology*. 7 de octubre de 2022;167.
55. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de marzo de 2020;382(12):1177-9.
56. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753-66.
57. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis - Hamming - 2004 - *The Journal of Pathology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1570>
58. Expression, purification, and characterization of SARS coronavirus RNA polymerase - ScienceDirect [Internet]. [citado 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220500139X?via%3Dihub>
59. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 4 de mayo de 2021;14(5):601-21.
60. Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10—October 2007 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [citado 5 de febrero de 2023]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
61. Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 12 de noviembre de 2020;183(4):996-1012.e19.
62. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 - ScienceDirect [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045?via%3Dihub>
63. Into the Eye of the Cytokine Storm | *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.05015-11>
64. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis | medRxiv [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1>
65. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1937/5821311>

66. Zhao J, Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J Virol.* septiembre de 2010;84(18):9318-25.
67. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology | SpringerLink [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-017-0629-x>
68. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection [Internet]. Rochester, NY; 2020 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3527420>
69. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* abril de 2020;14(2):185-92.
70. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>
71. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 - ScienceDirect [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620309375>
72. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa | International Journal of Oral Science [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
73. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* agosto de 2020;277(8):2251-61.
74. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. *Mol Pharmacol.* mayo de 2020;97(5):351-3.
75. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight - PubMed [Internet]. [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428380/>
76. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* mayo de 2020;55(5):2000688.
77. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol Reprod.* 23 de junio de 2020;103(1):4-6.
78. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* diciembre de 2008;295(6):R1953-1961.

79. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 28 de febrero de 2019;133(9):906-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921147/>
80. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 4 de junio de 2020;135(23):2033-40.
81. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104362.
82. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity - a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol*. marzo de 2018;180(6):782-98.
83. Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Zafra Torres D, Gil Alos D, Ayala R, Martínez-Lopez J. Increased von Willebrand factor antigen and low ADAMTS13 activity are related to poor prognosis in covid-19 patients. *Int J Lab Hematol*. agosto de 2021;43(4):O152-5.
84. Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, Vandenbulcke A, Pareyn I, Deckmyn H, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice. *Blood*. 1 de octubre de 2015;126(14):1715-22.
85. von Willebrand Factor and Platelet Glycoprotein Ib: A Thromboinflammatory Axis in Stroke - PubMed [Internet]. [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921147/>
86. Chauhan AK, Motto DG, Lamb CB, Bergmeier W, Dockal M, Plaimauer B, et al. Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13. *J Exp Med*. 20 de marzo de 2006;203(3):767-76.
87. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res*. agosto de 2020;192:174-5.
88. Hammoud H, Bendari A, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 6 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/92000-histopathological-findings-in-covid-19-cases-a-systematic-review>
89. JCM | Free Full-Text | No Autopsies on COVID-19 Deaths: A Missed Opportunity and the Lockdown of Science [Internet]. [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1472>
90. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies] - PubMed [Internet]. [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172546/>
91. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209.

92. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians - ScienceDirect [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675720301789>
93. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease - Struyf, T - 2020 | Cochrane Library [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013665/full>
94. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Critical Care Clinics*. octubre de 2021;37(4):749-76.
95. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 14 de abril de 2020;115:10.14309/ajg.0000000000000620.
96. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. septiembre de 2020;33(5):e13549.
97. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review - ScienceDirect [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087>
98. Association Between Pulmonary Embolism and COVID-19 in Emergency Department Patients Undergoing Computed Tomography Pulmonary Angiogram: The PEPCOV International Retrospective Study - Freund - 2020 - Academic Emergency Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.14096>
99. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. julio de 2020;38(7):1504-7.
100. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients - Liotta - 2020 - Annals of Clinical and Translational Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51210>
101. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 23 de enero de 2020;25(3):2000045.
102. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 de mayo de 2020;323(18):1843-4.
103. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2017 [citado 14 de febrero de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00108>

104. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 14 de febrero de 2023]. Report No.: WHO/COVID-19/laboratory/2020.4. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
105. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mayo de 2020;581(7809):465-9.
106. COVID-19: Diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2933382153
107. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellems J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. abril de 2009;55(4):611-22.
108. Health C for D and R. False Positive Results with BD SARS-CoV-2 Reagents for the BD Max System - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. FDA [Internet]. 29 de julio de 2021 [citado 15 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/false-positive-results-bd-sars-cov-2-reagents-bd-max-system-letter-clinical-laboratory-staff-and>
109. COVID-19 diagnostics in context - PubMed [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493791/>
110. Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal*. abril de 2020;10(2):97-101.
111. Lino CA, Harper JC, Carney JP, Timlin JA. Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Deliv*. noviembre de 2018;25(1):1234-57.
112. Tan C, Fan D, Wang N, Wang F, Wang B, Zhu L, et al. Applications of digital PCR in COVID-19 pandemic. *View*. abril de 2021;2(2):20200082.
113. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. mayo de 2020;20(5):565-74.
114. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383750/>
115. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis*. 31 de diciembre de 2020;71(11):2996-3001.
116. Abid SA, Ahmed Muneer A, Al-Kadmy IMS, Sattar AA, Beshbishy

- AM, Batiha GES, et al. Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19. *Life Sci.* 15 de mayo de 2021;273:119117.
117. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 15 de febrero de 2023];126. Disponible en: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(20\)30150-9/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30150-9/fulltext)
118. Soriano Aguadero I, Ezponda Casajús A, Mendoza Ferradas F, Igual Rouilleault A, Paternain Nuin A, Pueyo Villoslada J, et al. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax en las fases evolutivas de la infección por SARS-CoV-2. *Radiología.* 1 de mayo de 2021;63(3):218-27.
119. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 27 de enero de 2022;386(4):305-15.
120. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report | *NEJM* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2007764>
121. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial - *PubMed* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821939/>
122. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 5 de noviembre de 2020;383(19):1827-37.
123. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial - *PubMed* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212256/>
124. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 - *PubMed* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187464/>
125. Zhang JL, Li YH, Wang LL, Liu HQ, Lu SY, Liu Y, et al. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther.* 6 de diciembre de 2021;6(1):414.
126. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinno KH, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature.* marzo de 2021;591(7850):451-7.
127. Araújo R, Aranda-Martínez JD, Aranda-Abreu GE. Amantadine Treatment for People with COVID-19. *Arch Med Res.* octubre de 2020;51(7):739-40.
128. Azithromycin in viral infections - *PubMed* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969125/>
129. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in

- people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 20 de marzo de 2021;397(10279):1063-74.
130. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031652/>
131. Correction: Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med*. marzo de 2021;174(3):435.
132. Alemany A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monné M, Malchair P, Ouchi D, Ruiz-Comellas A, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. marzo de 2022;10(3):278-88.
133. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 29 de mayo de 2021;397(10289):2049-59.
134. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19 | NEJM [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2029849>
135. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2023 [citado 6 de marzo de 2023];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1125246>
136. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP, Liang Y. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia*. septiembre de 2021;35(9):2616-20.
137. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
138. When do co-infections matter? - PubMed [Internet]. [citado 13 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29698255/>
139. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 16 de enero de 2013;309(3):275-82.
140. Jia L, Xie J, Zhao J, Cao D, Liang Y, Hou X, et al. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Coinfections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:338.
141. 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*. marzo de 2021;27(3):451-7.
142. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. septiembre de 2020;104(18):7777-85.
143. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L,

- Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170.
144. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 12 de marzo de 2021;76(4):1078-84.
145. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. enero de 2021;27(1):9-11.
146. 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*. enero de 2021;27(1):83-8.
147. Gupta RK, George R, Nguyen-Van-Tam JS. Bacterial Pneumonia and Pandemic Influenza Planning. *Emerg Infect Dis*. agosto de 2008;14(8):1187-92.
148. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. febrero de 2017;35:30-5.
149. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*. 2017;8:1041.
150. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 1 de octubre de 2008;198(7):962-70.
151. Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis*. 17 de diciembre de 2020;71(10):2736-43.
152. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. agosto de 2020;81(2):266-75.
153. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de octubre de 2020;26(10):1395-9.
154. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. octubre de 2020;72(10):2097-111.
155. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study - PubMed [Internet]. [citado 24 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822390/>
156. 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*. 3 de diciembre de 2020;71(9):2459-68.
157. Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, et al.

- Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis.* 18 de julio de 2019;69(3):388-96.
- 158.de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* julio de 2016;16(7):819-27.
- 159.Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect.* diciembre de 2022;55(6):985-92.
- 160.Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* diciembre de 2020;26(12):1622-9.
- 161.Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 7 de marzo de 2022;11(1):45.
- 162.Schwartz IS, Friedman DZP, Zapernick L, Dingle TC, Lee N, Sligl W, et al. High Rates of Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis May Not Be Universal: A Retrospective Cohort Study from Alberta, Canada. *Clin Infect Dis.* 1 de octubre de 2020;71(7):1760-3.
- 163.Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study - PubMed [Internet]. [citado 24 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076119/>
- 164.Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care.* abril de 2019;50:59-65.
- 165.Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 19 de enero de 2022;35(1):e0009421.
- 166.Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2007;26(1):68-74.
- 167.Peng J, Wang Q, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 19 de marzo de 2021;13(6):7745-57.
- 168.Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol.* junio de 2020;37(2):41-6.
- 169.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*. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.
170. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. junio de 2020;20(6):363-74.
171. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. junio de 2020;63(6):528-34.
172. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | *NEJM* [Internet]. [citado 24 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
173. Lamoth F, Glampedakis E, Boillat-Blanco N, Oddo M, Pagani JL. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. diciembre de 2020;26(12):1706-8.
174. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis - PubMed [Internet]. [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354514/>
175. *Aspergillus* Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients - PubMed [Internet]. [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495710/>
176. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, Salmanton-García J, Maertens J, Bourgeois M, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. abril de 2022;28(4):580-7.
177. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One*. 17 de marzo de 2021;16(3):e0238825.
178. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, et al. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2021;203(3):307-17.
179. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, De Prost N, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. febrero de 2022;10(2):180-90.
180. Permpalung N, Chiang TPY, Massie AB, Zhang SX, Avery RK, Nematollahi S, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Pulmonary Aspergillosis in Mechanically Ventilated Patients. *Clin Infect Dis*. 7 de enero de 2022;74(1):83-91.
181. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, Jacobs C, Ergün M, Buil JB, et al. Multinational Observational Cohort Study of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis. *Emerg Infect Dis*. noviembre de 2021;27(11):2892-8.
182. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of

- COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):819-34.
183. Vélez Pintado M, Camiro-Zúñiga A, Aguilar Soto M, Cuenca D, Mercado M, Crabtree-Ramirez B, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis in a tertiary care center in Mexico City. *Med Mycol.* 14 de julio de 2021;59(8):828-33.
184. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316401/>
185. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series | Critical Care | Full Text [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03046-7>
186. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860682/>
187. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 18 de diciembre de 2019;33(1):e00140-18.
188. Sprenkeler EGG, Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. LC3-associated phagocytosis: a crucial mechanism for antifungal host defence against *Aspergillus fumigatus*. *Cell Microbiol.* septiembre de 2016;18(9):1208-16.
189. JoF | Free Full-Text | A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/12/1067>
190. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol.* agosto de 2022;7(8):1127-40.
191. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases.* junio de 2021;21(6):e149-62.
192. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: *Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay* versus *Aspergillus-specific Lateral Flow Device* test in bronchoalveolar lavage - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565352/>
193. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684607/>

194. Armstrong-James D, Koh M, Ostermann M, Cockwell P. Optimal management of acute kidney injury in critically ill patients with invasive fungal infections being treated with liposomal amphotericin B. *BMJ Case Rep.* 12 de mayo de 2020;13(5):e233072.
195. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India - PubMed [Internet]. [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34087089/>
196. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe.* 1 de julio de 2022;3(7):e543-52.
197. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* enero de 2019;25(1):26-34.
198. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *Journal of Fungi.* abril de 2021;7(4):298.
199. Vaidyanathan G. Coronavirus variants are spreading in India - what scientists know so far. *Nature.* mayo de 2021;593(7859):321-2.
200. Gonzalez-Gronow M, Selim MA, Papalas J, Pizzo SV. GRP78: a multifunctional receptor on the cell surface. *Antioxid Redox Signal.* septiembre de 2009;11(9):2299-306.
201. Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis-The bitter and the sweet. *PLoS Pathog.* agosto de 2017;13(8):e1006408.
202. Jose A, Singh S, Roychoudhury A, Kholakiya Y, Arya S, Roychoudhury S. Current Understanding in the Pathophysiology of SARS-CoV-2-Associated Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: A Comprehensive Review. *J Maxillofac Oral Surg.* septiembre de 2021;20(3):373-80.
203. Radotra B, Challa S. Pathogenesis and Pathology of COVID-Associated Mucormycosis: What Is New and Why. *Curr Fungal Infect Rep.* 2022;16(4):206-20.
204. Machouart M, Larché J, Burton K, Collomb J, Maurer P, Cintrat A, et al. Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol.* marzo de 2006;44(3):805-10.
205. Murphy RA, Miller WT. Pulmonary mucormycosis. *Semin Roentgenol.* enero de 1996;31(1):83-7.
206. Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis.* 1 de junio de 2008;46(11):1733-7.
207. Garg M, Prabhakar N, Muthu V, Farookh S, Kaur H, Suri V, et al. CT Findings of COVID-19-associated Pulmonary Mucormycosis: A Case Series and Literature Review. *Radiology.* enero de 2022;302(1):214-7.
208. Madhavan Y, Sai KV, Shanmugam DK, Manimaran A, Guruviah K, Mohanta YK, et al. Current Treatment Options for COVID-19 Associated

- Mucormycosis: Present Status and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2022;11(13):3620.
- 209.Sharma A, Goel A. Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia Microbiol (Praha)*. junio de 2022;67(3):363-87.
- 210.Seagle EE, Jackson BR, Lockhart SR, Georgacopoulos O, Nunnally NS, Roland J, et al. The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clin Infect Dis*. 9 de marzo de 2022;74(5):802-11.
- 211.COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? - PubMed [Internet]. [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050019/>
- 212.Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200430.
- 213.Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. marzo de 2021;93(3):1489-95.
- 214.Fraczek MG, Chishimba L, Niven RM, Bromley M, Simpson A, Smyth L, et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2018;142(2):407-14.
- 215.Carpenè G, Onorato D, Nocini R, Fortunato G, Rizk JG, Henry BM, et al. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med*. 23 de febrero de 2022;60(3):332-7.
- 216.Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 15 de febrero de 2013;4(2):119-28.
- 217.Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 21 de octubre de 2020;21(1):276.
- 218.Fourie R, Kuloyo OO, Mochochoko BM, Albertyn J, Pohl CH. Iron at the Centre of *Candida albicans* Interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:185.
- 219.Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. noviembre de 2020;100:343-9.
- 220.Malavia D, Lehtovirta-Morley LE, Alamir O, Weiß E, Gow NAR, Hube B, et al. Zinc Limitation Induces a Hyper-Adherent Goliath Phenotype in *Candida albicans*. *Front Microbiol*. 2017;8:2238.
- 221.Oyagbemi AA, Ajibade TO, Aboua YG, Gbadamosi IT, Adedapo ADA, Aro AO, et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. *J Food Biochem*. febrero de 2021;45(2):e13604.
- 222.Liu Y, Filler SG. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin. *Eukaryot Cell*. febrero de 2011;10(2):168-73.

223. Cottier F, Mühlischlegel FA. Sensing the environment: response of *Candida albicans* to the X factor. *FEMS Microbiol Lett.* junio de 2009;295(1):1-9.
224. *Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process - PubMed [Internet]. [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606314/>
225. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2020;39(10):1797-819.
226. COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. | *Curr Microbiol*;79(5): 127, 2022 Mar 14. | MEDLINE [Internet]. [citado 3 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1739302>
227. Lewis M a. O, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.* 10 de noviembre de 2017;223(9):675-81.
228. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med.* febrero de 2020;41(1):3-12.
229. Combining 16S rRNA gene variable regions enables high-resolution microbial community profiling | *Microbiome* | Full Text [Internet]. [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0396-x>
230. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance - PubMed [Internet]. [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10515900/>
231. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
232. 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. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235>
233. The Web's Free 2022 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference [Internet]. [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.icd10data.com/>
234. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CI E10/Norm_COVID19_01072020.pdf
235. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med.* diciembre de 2008;36(12):3184-9.
236. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity:

- Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* octubre de 2006;34(10):2576-82.
- 237.Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* mayo de 2007;35(5):1244-50.
- 238.Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology.* abril de 2010;112(4):917-25.
- 239.Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med.* agosto de 2007;35(8):1928-36.
- 240.Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* julio de 2001;29(7):1303-10.
- 241.Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest.* agosto de 2010;138(2):298-304.
- 242.Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, Shahbahrami R, Jafarpour A, Akhavan Rezayat S, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect.* septiembre de 2021;43:100910.
- 243.Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 6 de diciembre de 2021;73(11):e4208-13.
- 244.Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic - PubMed [Internet]. [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349811/>
- 245.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.* 7 de diciembre de 2018;18(1):637.
- 246.Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 22 de mayo de 2020;369:m1985.
- 247.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.* octubre de 2020;50(10):e13319.
- 248.SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria - PubMed [Internet]. [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278670/>
- 249.Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance,

- interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 25 de junio de 2022;7(1):199.
250. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, Hernández-Flix S, de Febrer G, Parra S, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One.* 31 de marzo de 2021;16(3):e0248029.
251. Goicoechea Sáez M, Fullana Montoro AM^a, Momparler Carrasco P, Redondo Gallego M^a J, Brines Solanes J, Bueno Cañigral FJ. Enfermedad invasora por *Haemophilus Influenzae* antes y después de la campaña de vacunación en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). *Revista Española de Salud Pública.* junio de 2002;76(3):197-206.
252. ¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? | Archivos de Bronconeumología [Internet]. [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-influyen-estacion-el-clima-etilogia-articulo-S0300289612003109>
253. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2021;40(11):2389-95.
254. Loconsole D, Centrone F, Aprile V, Sallustio A, Casulli D, Accogli M, et al. What's Next for Flu? Out-of-Season Circulation of Influenza Viruses in Southern Italy, August 2022. *Viruses.* diciembre de 2022;14(12):2689.
255. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B. Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med.* 3 de septiembre de 2020;18:270.
256. Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, Nguyen LBL, Neuville M, Morbieu C, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 25 de octubre de 2016;20(1):375.
257. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis.* junio de 2004;17(3):185-91.
258. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827.
259. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med.* 1 de febrero de 2021;49(2):169-87.
260. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? - PubMed [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086938/>
261. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol.* diciembre de 2003;1(3):209-18.

262. Xu J, Yang M, Liu Z. [Clinical analysis of patients with severe acute respiratory syndrome in Beijing area]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. noviembre de 2003;26(11):683-5.
263. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
264. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
265. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 1 de mayo de 2020;130(5):2620-9.
266. Singh G, Pitoyo CW, Aditjaningsih D, Rumende CM. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. noviembre de 2016;20(11):633-9.
267. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study - PubMed [Internet]. [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>
268. Wise GJ, Talluri GS, Marella VK. Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am*. noviembre de 1999;26(4):701-18, vii.
269. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. septiembre de 2017;38(3):493-509.
270. Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. *Mycoses*. junio de 2021;64(6):634-40.
271. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. febrero de 2021;64(2):152-6.
272. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2020;201(11):1372-9.
273. Tiseo G, Galfo V, Occhineri S, Forniti A, Caroselli C, Falcone M, et al. Risk factors and outcomes of fungal superinfections in patients with severe COVID-19: an observational study from Pisa academic hospital. *Infez Med*. 1 de marzo de 2023;31(1):55-61.
274. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal Candida colonization. *Curr Opin Microbiol*. agosto de 2011;14(4):386-91.
275. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida

- Infection in Critically Ill Patients. *Chest*. febrero de 2022;161(2):345-55.
276. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. diciembre de 2013;13(12):862-74.
277. Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care*. abril de 2017;23(2):143-8.
278. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Vaccination Success - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305981/>
279. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857091/>
280. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria*. 1 de agosto de 2020;52(7):496-500.
281. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18420999/>
282. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16354528/>
283. Talbot HK, Coleman LA, Crimin K, Zhu Y, Rock MT, Meece J, et al. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*. 6 de junio de 2012;30(26):3937-43.
284. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271993/>
285. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/30/6/931/433911>
286. Castle SC. Clinical Relevance of Age-Related Immune Dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de agosto de 2000;31(2):578-85.
287. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect*. junio de 2005;11(6):427-9.
288. Invasive Candida infections in the ICU - Eggimann - 2012 - Mycoses - Wiley Online Library [Internet]. [citado 7 de julio de 2023]. Disponible en:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0507.2011.02151.x>
289. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2007;26(4):271-6.
290. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* marzo de 2006;34(3):730-7.
291. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* octubre de 2007;30(4):782-800.
292. Tutar N, Metan G, Koç AN, Yilmaz I, Bozkurt I, Simsek ZO, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):59.
293. Hamam J, Navellou JC, Bellanger AP, Bretagne S, Winiszewski H, Scherer E, et al. New clinical algorithm including fungal biomarkers to better diagnose probable invasive pulmonary aspergillosis in ICU. *Ann Intensive Care.* 8 de marzo de 2021;11:41.
294. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection.* febrero de 2022;50(1):43-56.
295. Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Critical Care.* 5 de junio de 2020;24(1):299.

8. ANEXOS

A02.1	Sepsis debida a Salmonella
A20.7	Peste septicémica
A22.7	Carbunco septicémico
A39.4	Meningococemia, no especificada
A39.1	Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
A41.2	Sepsis debida a estafilococo no especificado
A41.0	Sepsis debida a <i>Staphylococcus aureus</i>
A41.1	Sepsis debida a otro estafilococo especificado
A40	Sepsis estreptocócica
A40.3	Sepsis debida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
A41.4	Sepsis debida a anaerobios
A41.50	Sepsis por gram negativos, no especificados
A41.3	Sepsis debida a <i>Haemophilus influenzae</i>
A41.51	Sepsis por <i>Escherichia coli</i> [<i>E. coli</i>]
A41.52	Sepsis por <i>Pseudomonas</i>
A41.53	Sepsis por <i>Serratia</i>
A41.59	Sepsis por otros Gram negativos
A41.89	Otras sepsis especificadas
A41.9	Sepsis, microorganismo no especificado
A54.86	Sepsis gonocócica
A48.3	Síndrome de shock tóxico
B37.7	Sepsis por Cándidas
B37.6	Endocarditis por Cándidas
B38.7	Coccidioidomicosis diseminada
N39.0, B37.4, N30. N34, R82.81	Infección del tracto urinario
R65	Síntomas y signos asociados específicamente con inflamación sistémica e infección
R78.81	Bacteriemia
T80.89	Otras complicaciones después de infusión, transfusión e inyección terapéutica
T81.1	Shock después de un procedimiento
T81.4	Infección después de un procedimiento
R65.*	Síntomas y signos asociados específicamente con inflamación sistémica e infección
R57.*	Shock, no clasificado bajo otro concepto

Tabla suplementaria 1: Se utilizaron los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (ICD-10-CM) para identificar la sepsis causada por infecciones bacterianas

	SISTEMA NERVIOSO
A17.*	Tuberculosis del sistema nervioso
A39.0	Meningitis meningocócica
A51.41	Meningitis sifilítica secundaria
A52.1	Neurosífilis sintomática
A52.2	Neurosífilis asintomática
A52.3	Neurosífilis no especificada
G00	Meningitis bacteriana, no clasificada bajo otro concepto
G04.2	Meningoencefalitis y meningomielitis bacterianas, no clasificadas bajo otro concepto
B45.1	Criptococosis cerebral
G02	Meningitis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas bajo otro concepto
G06	Absceso y granuloma intracraneal e intrarraquídeo
G08	Flebitis y tromboflebitis intracraneal e intrarraquídea
H44.0	Endoftalmitis purulenta
H05.00	Inflamación aguda no especificada de órbita
H60.20	Otitis externa maligna, oído no especificado
H70.0	Mastoiditis aguda
	SISTEMA CIRCULATORIO
A52.00-A52.04, A52.06, A52.09	Sifilis cardiovascular
A54.83	Infección cardíaca gonocócica (endocarditis, miocarditis, pericarditis)
I01.2	Miocarditis reumática aguda
I30	Pericarditis aguda
I33	Endocarditis aguda y subaguda
	APARATO RESPIRATORIO
A15	Tuberculosis respiratoria
A31.0	Infecciones debidas a otras micobacterias
A36	Difteria
A38	Escarlatina
A54.5	Faringitis gonocócica
B37.1	Candidiasis pulmonar
B38.0	Coccidioidomicosis pulmonar aguda
B38.1	Coccidioidomicosis pulmonar crónica
B39.5	Infección debida a Histoplasma duboisii
B39.2	Infección pulmonar debida a Histoplasma capsulatum, no especificada
B39.9	Histoplasmosis, no especificada
B45	Criptococosis
B44	Aspergilosis
B59	Neumocistosis
J01	Sinusitis aguda
J02	Faringitis aguda
J03	Amigdalitis aguda
J04	Laringitis y traqueítis agudas

J06	Infecciones agudas del tracto respiratorio superior de localizaciones múltiples o no especificadas
J36	Absceso periamigdalino
J12	Neumonía vírica, no clasificada bajo otro concepto
J13	Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J15	Neumonía bacteriana, no clasificable bajo otro concepto
J16	Neumonía por otros microorganismos infecciosos, no clasificados bajo otro concepto
J18	Neumonía, microorganismo no especificado
J10	Gripe debida a otros tipos de virus de la gripe identificados (gripe A, B, C)
J44.1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación (aguda)
J47	Bronquiectasias
J86	Piotórax
J85	Absceso pulmonar y del mediastino
APARATO DIGESTIVO	
A00	Cólera
A01	Fiebres tifoidea y paratifoidea
A02	Otras infecciones debidas a Salmonella
A03	Shigelosis
A05	Otras intoxicaciones alimentarias bacterianas, no clasificadas bajo otro concepto
A04.0-A04.4	Otras infecciones intestinales bacterianas producido <i>Escherichia coli</i>
A04.8	Otras infecciones intestinales bacterianas especificadas
A04.9	Infección intestinal bacteriana, no especificada
A18.3	Tuberculosis de intestino, peritoneo y ganglios mesentéricos
B82	Parasitosis intestinales, no especificadas
K04.7	Absceso periapical sin sinus
K04.6	Absceso periapical absceso con sinus
M27.2	Afecciones inflamatorias de los maxilares
K11.3	Absceso de glándula salival
K12.2	Celulitis y absceso de boca
K35	Apendicitis aguda
K37	Apendicitis no especificada
K36	Otros tipos de apendicitis
K57.12	Diverticulitis de intestino delgado sin perforación ni absceso, sin hemorragia
K57.13	Diverticulitis de intestino delgado sin perforación ni absceso, con hemorragia
K57.32	Diverticulitis de colon sin perforación ni absceso, sin hemorragia
K57.33	Diverticulitis de colon sin perforación ni absceso, con hemorragia
K61.0	Absceso anal
K61.1	Absceso rectal
K61.3	Absceso isquiorrectal
K65	Peritonitis
K63.0	Absceso de intestino

K94.02	Infección de colostomía
K94.12	Infección de enterostomía
K63.1	Perforación de intestino (no traumática)
K75.0	Absceso de hígado
K75.1	Flebitis de vena porta
K81.0	Colecistitis aguda
	APARATO GENTOURINARIO
A18.1	Tuberculosis del aparato genitourinario
A54.24	Enfermedad pélvica inflamatoria femenina gonocócica
B37.4	Candidiasis de otras localizaciones urogenitales
N10	Pielonefritis aguda
N39.0	Infección de tracto urinario, localización no especificada
N41	Enfermedades inflamatorias de próstata
N45	Orquitis y epididimitis
N73	Otras enfermedades inflamatorias pélvicas femeninas
N71	Enfermedad inflamatoria uterina, con excepción de cuello uterino
N75.1	Enfermedades de la glándula de Bartolino
N76.4	Absceso vulvar
	EMBARAZO
O03	Aborto espontáneo
O04	Complicaciones después de interrupción (inducida) del embarazo
O08	Complicaciones después de un embarazo ectópico y molar
O23	Infecciones del tracto genitourinario en el embarazo
O41.1	Infección del saco y las membranas amnióticas
O85	Sepsis puerperal
N61.1	Absceso de mama y pezón
	PIEL, TEJIDO BLANDO O HUESO
A02.24	Osteomielitis por Salmonella
A18.0	Tuberculosis de huesos y articulaciones
A18	Tuberculosis de otros órganos
A31.1	Infección cutánea por micobacterias
A46	Erisipela
A39.83	Artritis meningocócica
A48.0	Gangrena gaseosa
A52.77	Sífilis de huesos y articulaciones
A54.5	Faringitis gonocócica
L03	Celulitis y linfangitis aguda
L05.01	Quiste pilonidal con absceso
L08	Otras infecciones locales de la piel y del tejido subcutáneo
M00	Artritis piógena (séptica)
M72.6	Fascitis necrotizante
M86	Osteomielitis

	OTROS
R78.81	Bacteriemia
T79.8XXA	Otras complicaciones precoces de traumatismos, contacto inicial
T82.7	Infección y reacción inflamatoria por (debida a) otros dispositivos, implantes e injertos cardiacos y vasculares
T81.4	Infección después de un procedimiento

Tabla suplementaria 2: Códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (ICD-10-CM) para identificar la fuente de infección que causa la sepsis.

SISTEMA	CÓDIGOS CIE-10	DESCRIPCIÓN CÓDIGOS CIE-10
Aparato cardiovascular	I46 I95.1 I95.89 I95.9 R57.0 R57.9	Paro cardíaco Hipotensión ortostática Otra hipotensión Hipotensión, no especificada Shock cardiogénico Shock, no especificado
Sistema hematológico	D65 D68 D69 R79.1	Coagulación intravascular diseminada [síndrome de desfibrinación] Otros defectos de la coagulación Púrpura y otras afecciones hemorrágicas Perfil de coagulación anormal
Hígado	K72.0 K75.9 K76.3	Encefalopatía hepática Enfermedad inflamatoria de hígado, no especificada Infarto hepático
Sistema nervioso	F06 G93.1 G93.4 G31.2 G94 I67.4 R40 4A00	Otros trastornos mentales debidos a afección fisiológica conocida Lesión cerebral anóxica, no clasificada bajo otro concepto Otros tipos de encefalopatía y los no específicos Degeneración del sistema nervioso debida a alcohol Otros trastornos del cerebro en enfermedades clasificadas bajo otro concepto Encefalopatía hipertensiva Somnolencia, estupor y coma Electroencefalograma
Aparato genitourinario	N00 N17 N19 5A1D	Síndrome nefrítico agudo Fallo renal agudo Insuficiencia renal no especificada Hemodiálisis
Aparato respiratorio	J95 R06.81 R09.2 J96 5A19, 5A09 0BH1 A09357,5A09557,5A09457	Complicaciones y trastornos intraoperatorios y pos- procedimiento de aparato respiratorio, no clasificados bajo otro concepto Apnea Paro respiratorio Insuficiencia respiratoria, no clasificada bajo otro concepto Soporte ventilatorio Intubación orotraqueal Presión positiva continua en la vía aérea
Sistema metabólico	E87.2	Acidosis, metabólica o láctica

Tabla suplementaria 3: Códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (ICD-10-CM) para la disfunción orgánica aguda.

BACTERIAS GRAM POSITIVAS		
A41.0	Sepsis debida a <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S.aureus</i>
A41.1	Sepsis debida a otro <i>estafilococo</i> especificado	Otros <i>Staphylococci</i>
A41.2	Sepsis debida a <i>estafilococo</i> no especificado	Otros <i>Staphylococci</i>
A49.0	Infección estafilocócica, localización no especificada	Otros <i>Staphylococci</i>
G00.3	Meningitis estafilocócica	Otros <i>Staphylococci</i>
M00.0	Artritis y poliartritis estafilocócica	Otros <i>Staphylococci</i>
J15.2	Neumonía por <i>estafilococo</i>	Otros <i>Staphylococci</i>
A05.0	Intoxicación alimentaria <i>estafilocócica</i>	Otros <i>Staphylococci</i>
J13.*	Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
G00.1	Meningitis neumocócica	<i>S.pneumoniae</i>
M00.1	Artritis y poliartritis neumocócica	<i>S.pneumoniae</i>
G00.2	Meningitis estreptocócica	Otros <i>Streptococci</i>
J15.3	Neumonía por <i>estreptococo grupo B</i>	Otros <i>Streptococci</i>
J15.4	Neumonía por otros <i>estreptococos</i>	Otros <i>Streptococci</i>
A40.*	Sepsis estreptocócica	Otros <i>Streptococci</i>
A49.1	Infección estreptocócica, localización no especificada	Otros <i>Streptococci</i>
B95.*	<i>Streptococcus, Staphylococcus</i> y <i>Enterococos</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Streptococcal</i>
A46.*	Erisipela	Otros <i>Streptococci</i>
A38.*	Escarlatina	Otros <i>Streptococci</i>
A42.*	Actinomicosis	Otras bacterias gram positivas
A43.*	Nocardiosis	Otras bacterias gram positivas
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS		
A49.2	Infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , localización no especificada	<i>Haemophilus influenzae</i>
A41.3	Sepsis debida a <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
G00.0	Meningitis por <i>Haemophilus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
J14.*	Neumonía por <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
B96.3	<i>Haemophilus influenzae [H. influenzae]</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Haemophilus influenzae</i>
J15.1	Neumonía por <i>pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>
B96.5	<i>Pseudomonas (aeruginosa) (mallei) (pseudomallei)</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Pseudomonas spp.</i>
J15.0	Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacterales</i>
A02.1	Sepsis debida a <i>Salmonella</i>	<i>Enterobacterales</i>
A41.53	Sepsis por <i>Serratia</i>	<i>Enterobacterales</i>
J15.5	Neumonía por <i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacterales</i>
A01.*	Fiebres tifoidea y paratifoidea	<i>Enterobacterales</i>
A02.*	Otras infecciones debidas a <i>Salmonella</i>	<i>Enterobacterales</i>
A03.*	Shigelosis	<i>Enterobacterales</i>

B96.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [<i>K. pneumoniae</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Enterobacterales</i>
B96.2	<i>Escherichia coli</i> [<i>E. coli</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Enterobacterales</i>
B96.4	<i>Proteus (mirabilis) (morganii)</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Enterobacterales</i>
A04.0	Infección debida a <i>Escherichia coli enteropatógena</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.1	Infección debida a <i>Escherichia coli enterotoxígena</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.2	Infección debida a <i>Escherichia coli enteroinvasiva</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.3	Infección debida a <i>Escherichia coli enterohemorrágica</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.4	Otras infecciones intestinales debidas a <i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.6	Enteritis debida a <i>Yersinia enterocolítica</i>	<i>Enterobacterales</i>
A04.5	Enteritis debida a <i>Campylobacter</i>	Otras bacterias gram negativas
A00.*	Cólera	Otras bacterias gram negativas
B96.82	<i>Vibrio vulnificus</i> como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	Otras bacterias gram negativas
A05.3	Intoxicación alimentaria debida a <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Otras bacterias gram negativas
A05.5	Intoxicación alimentaria debida a <i>Vibrio vulnificus</i>	Otras bacterias gram negativas
B96.81	<i>Helicobacter pylori</i> [<i>H. pylori</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	Otras bacterias gram negativas
A41.5	Sepsis debida a otros organismos gram negativos	Otras bacterias gram negativas
J15.6	Neumonía por otra bacteria gram-negativa	Otras bacterias gram negativas
A39.*	Infección meningocócica	<i>Neisseria meningitidis</i>
A44.*	Bartonelosis	Otras bacterias gram negativas
	ANAEROBIOS	
A41.4	Sepsis debida a anaerobios	Otros anaerobios
B96.6	<i>Bacteroides fragilis</i> [<i>B. fragilis</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	Otros anaerobios
A05.4	Intoxicación alimentaria debida a <i>Bacillus cereus</i>	Otros anaerobios
B96.7	<i>Clostridium perfringens</i> [<i>C. perfringens</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Clostridium spp.</i>
A04.7	Enterocolitis producida por <i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium spp.</i>
A05.1	Intoxicación alimentaria debida a botulismo	<i>Clostridium spp.</i>
A05.2	Intoxicación alimentaria debida a <i>Clostridium perfringens</i> [<i>Clostridium welchii</i>]	<i>Clostridium spp.</i>
	OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS	

J15.7	Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
B96.0	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [<i>M. pneumoniae</i>] como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J16.0	Neumonía por clamidias	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
G01.*	Meningitis en enfermedades bacterianas clasificadas bajo otro concepto	Infecciones bacterianas no clasificadas
G00.9	Meningitis bacteriana, no especificada	Infección bacteriana
G00.8	Otras meningitis bacterianas	Infección bacteriana
A05.8	Otras intoxicaciones alimentarias debidas a bacterias especificadas	Infección bacteriana
A05.9	Intoxicación alimentaria bacteriana, no especificada	Infección bacteriana
J15.9	Neumonía bacteriana no especificada	Otras bacterias gram positivas

Tabla suplementaria 4: Códigos CIE-10 para agentes causales bacterianos

B35.*	Dermatofitosis	Dermatofitosis y otras micosis superficiales
B36.*	Otras micosis superficiales	Dermatofitosis y otras micosis superficiales
B37.0	Estomatitis candidiásica	Candidiasis mucocutánea
B37.1	Candidiasis pulmonar	Candidiasis invasivas
B37.2	Candidiasis de la piel y las uñas	Candidiasis cutánea
B37.3	Candidiasis de vulva y vagina	Candidiasis mucocutánea
B37.4	Candidiasis de otras localizaciones urogenitales	Candidiasis mucocutánea
B37.5	Meningitis por cándidas	Candidiasis invasivas
B37.6	Endocarditis por cándidas	Candidiasis invasivas
B37.7	Sepsis por cándidas	Candidiasis invasivas
B37.8	Candidiasis de otras localizaciones	Candidiasis no especificadas
B37.9	Candidiasis, no especificada	Candidiasis no especificadas
B44.0	Aspergilosis pulmonar invasiva	Aspergilosis
B44.1	Otras aspergilosis pulmonares	Aspergilosis
B44.2	Aspergilosis amigdalina	Aspergilosis
B44.7	Aspergilosis diseminada	Aspergilosis
B44.8	Otras formas de aspergilosis	Aspergilosis
B44.9	Aspergilosis, no especificada	Aspergilosis
B45.0	Criptococosis pulmonar	Cryptococcosis
B45.1	Criptococosis cerebral	Cryptococcosis
B45.2	Criptococosis cutánea	Cryptococcosis
B45.3	Criptococosis ósea	Cryptococcosis
B45.7	Criptococosis diseminada	Cryptococcosis
B45.8	Otras formas de criptococosis	Cryptococcosis
B45.9	Criptococosis, no especificada	Cryptococcosis
B46.0	Mucormicosis pulmonar	Zygomycosis
B46.1	Mucormicosis rinocerebral	Zygomycosis
B46.2	Mucormicosis gastrointestinal	Zygomycosis
B46.3	Mucormicosis cutánea	Zygomycosis
B46.4	Mucormicosis diseminada	Zygomycosis
B46.5	Mucormicosis, no especificada	Zygomycosis
B46.8	Otras cigomicosis	Zygomycosis
B46.9	Cigomicosis, no especificada	Zygomycosis
B49.*	Micosis, no especificadas	Micosis no especificadas
Z16.3 2	Resistencia a fármaco(s) antifúngico(s)	

Tabla suplementaria 5: Códigos CIE-10 para agentes casuales fúngicos

Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study

R. López-Herrero^{1,2,3,*}, L. Sánchez-de Prada^{1,4,*}, A. Tamayo-Velasco^{1,5}, M. Lorenzo-López^{1,2,3}, E. Gómez-Pesquera^{1,2,3}, B. Sánchez-Quirós^{1,2}, O. de la Varga-Martínez^{1,6}, E. Gómez-Sánchez^{1,2,3,*}, S. Resino⁷, E. Tamayo^{1,2,3,*}, A. Álvaro-Meca^{8,9}

1 BioCritic, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine, Valladolid, Spain

2 Anesthesiology and Critical Care Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

3 Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

4 Microbiology and Immunology Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

5 Haematology and Hemotherapy Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

6 Department of Anesthesiology, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain

7 Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

8 Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Health Science, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

9 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Correspondence: Esther Gómez-Sánchez, Department of Anaesthesiology, Hospital Clínico Universitario, Av. Ramon y Cajal 3, 47003 Valladolid, Spain, Tel: +34 98 34 20 000, Fax: 983 257 511, e-mail: esther.gomez.sanchez@uva.es

*These authors contributed equally to this work.

Background: We performed a nationwide population-based retrospective study to describe the epidemiology of bacterial co-infections in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-hospitalized patients in Spain in 2020. We also analyzed the risk factors for co-infection, the etiology and the impact in the outcome. **Methods:** Data were obtained from records in the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the National Surveillance System for Hospital Data in Spain, provided by the Ministry of Health and annually published with 2 years lag. COVID-19 circulated in two waves in 2020: from its introduction to 31st June and from 1st July to 31st December. The risk of developing a healthcare-associated bacterial co-infection and the risk for in-hospital and intensive care unit (ICU) mortality in co-infected patients was assessed using an adjusted logistic regression model. **Results:** The incidence of bacterial co-infection in COVID-19 hospitalized patients was 2.3%. The main risk factors associated with bacterial co-infection were organ failure, obesity and male sex. Co-infection was associated with worse outcomes including higher in-hospital, in-ICU mortality and higher length of stay. Gram-negative bacteria caused most infections. Causative agents were similar between waves, although higher co-infections with *Pseudomonas* spp. were detected in the first wave and with *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in the second. **Conclusions:** Co-infections are not as common as those found in other viral respiratory infections; therefore, antibiotics should be used carefully. Screening for actual co-infection to prescribe antibiotic therapy when required should be performed.

Introduction

SARS-CoV2 coronavirus infection responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19), is a major public health problem. Since its emergence in December 2019, it has caused more than 500 million cases and more than 6 million deaths worldwide.¹ In Spain, one of the most affected countries in the European Union, it has caused more than 13 million cases and a total of 110 394 deaths.¹

At the beginning of the pandemic, little was known about COVID-19 disease, so treatments and decisions were based on experience from previous pandemics caused by other respiratory viruses, such as influenza A(H1N1)pdm09 in 2009. That pandemic was characterized by high bacterial superinfection rates (30–55%)² in patients infected with the virus that came with worse outcomes including: longer hospital stays, more intensive care unit (ICU) admissions and higher mortality.³ Therefore, antibiotic therapy

was prescribed to more than 70% of COVID-19 patients for prevention.^{4–6} However, lower rates of co-infection (3–15%) have been reported in COVID-19 patients.⁷ In a study carried out by Garcia-Vidal⁸ in Spain including 989 patients, bacterial superinfection was only observed in 3% of cases. Another study conducted in England⁹ reported that only 6% of cases presented bacterial superinfection among 836 patients recruited. The results reported in COVID-19 contrast with those of other viral respiratory infections where co-infections and superinfections are often present.^{3,10}

Although there are previous studies^{8,11,12} involving bacterial co-infections in COVID-19 patients, we propose a nationwide study that groups all COVID-19 hospitalized patients based on the National Surveillance System for Hospital Data.

The aim of the study was to describe the epidemiology of bacterial co-infections in COVID-19 hospitalized patients, their etiology and risk factors, and their impact in outcomes.

Methods

Study design and data source

A nationwide population-based retrospective study was performed in all COVID-19 hospitalized patients during the first year of the pandemic, 2020. Data were obtained from records in the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the National Surveillance System for Hospital Data in Spain, provided by the Ministry of Health, annually published with 2 years lag. The MBDS is a clinical and administrative database, which has an estimated coverage of 99.5% of hospital discharges registered in both public and private hospitals in Spain.^{13,14} The MBDS includes 20 diagnoses each one with an indicator if the diagnosis was present on admission (POA), and 20 procedures according to the International Classification of Diseases 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM).¹⁵ The MBDS provides encrypted patient identification, sex, age, dates of hospital admission and discharge, intensive care unit (ICU) admission, length of ICU stay, diagnosis and procedures during hospitalization, as well as outcome at discharge. The MBDS is validated for data quality and methodology by the Spanish Ministry of Health, establishing protocols and periodic audits. The data were treated with full confidentiality according to Spanish legislation. Thus, given the anonymous and mandatory nature of the data, informed consent was not required or necessary. This study was approved by the Ethics Committee of Valladolid East Health Area under the code PI 22-2855.

Study variables

COVID-19 was defined as the presence of ICD-10-CM codes B97.29 and U07.1 as main diagnosis and POA from 1st January to 31st December 2020.¹⁶ Sepsis was defined by the codes adapted from MacLaren et al.,¹⁷ Esper et al.,¹⁸ Dombrovskiy et al.¹⁹ and Bateman et al.²⁰ (Supplementary table S1). In addition, severe sepsis was defined as the presence of a source of infection (Supplementary table S2) adapted from Esper et al.¹⁸ and Wang et al.,²¹ and organ dysfunction (Supplementary table S3) according to the Angus sepsis abstraction criteria²² adapted by Shen et al.²³ and Bateman et al.²⁰ All codes were updated to ICD-10-CM by our group.

Our COVID-19 hospitalized patients were divided in two groups based on the presence or absence of nosocomial bacterial co-infection, named BI group and NBI group, respectively. ICD-10-CM codes for causal agents are described in Supplementary

table S4. Regarding this, we studied the impact of co-infections in hospitalized COVID-19 patients on in-hospital and ICU mortality. Also, in 2020 in Spain, two waves of COVID-19 were reported by the Ministry of health:¹⁶ the first wave since its introduction in Spain until 30th June 2020, and the second from 1st July 2020, until 31st December 2020. Based on that, we aimed to compare the co-infection profiles and outcomes of both of them.

Statistical analysis

The results were reported as median (interquartile range) for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. Categorical data and proportions were analyzed using chi-squared test or Fisher's exact test, as required. *t*-Test or Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. The risk of developing a health care-associated bacterial co-infection was analyzed by logistic regression model adjusted by the presence of organ failure and age, sex, tobacco, diabetes, obesity, endocrine and metabolic disorders, respiratory diseases, hypertension, heart disease, liver disease, renal disease and cancer. We also calculated the odds for in-hospital and ICU mortality in patients with COVID-19 diagnosis according to the presence of a health care-associated bacterial co-infection, by using logistic regression models adjusted by presence of bacterial co-infection, and age, sex, tobacco, diabetes, obesity, endocrine and metabolic disorders, respiratory diseases, hypertension, heart disease, liver disease, renal disease and cancer. Statistical analysis was performed using Python 3.9. All tests were two-tailed with *P*-values < 0.05 considered significant.

Results

Patient characteristics

We identified a total of 208 166 patients in Spain from 1st January to 31st December 2020 with a primary diagnosis of COVID-19 and present on admission. Of these, 4754 (2.3%) had an acute bacterial co-infection (figure 1). BI was present more often in males, patients had higher length of stay (LoS), in-hospital mortality, ICU admission, ICU mortality and ICU LoS, as well as a higher need for ventilatory support, compared to NBI patients. BI patients presented with higher obesity, heart disease and respiratory disease rates compared to NBI patients. In addition, more patients of the BI group developed sepsis or septic shock, and more than half presented an

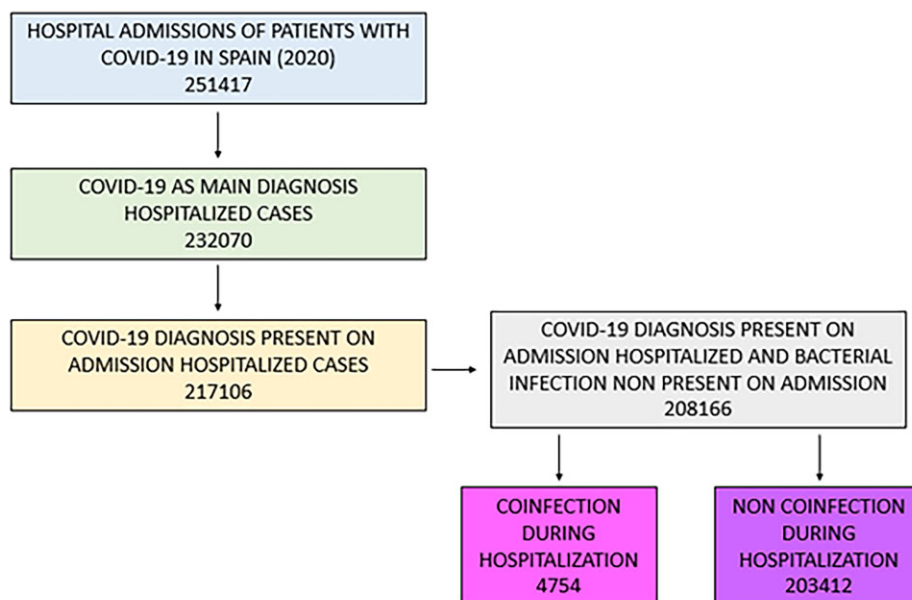


Figure 1 Study flowchart

Table 1 Patient characteristics in COVID-19 hospitalized patients in Spain during 2020

	Total	NBI	BI	P-value
No.	208 166	203 412	4754	
Gender (male)	118 310 (56.83)	115 146 (56.61)	3164 (66.55)	<0.001
Mean age (years)	66.85 (66.77–66.92)	66.83 (66.76–66.91)	67.53 (67.16–67.89)	0.007
Length of stay (days)	10.62 (10.57–10.67)	9.93 (9.89–9.97)	40.04 (39.23–40.85)	<0.001
In-hospital death	34 206 (16.43)	32 616 (16.03)	1590 (33.45)	<0.001
Charlson Index	1.33 (1.32–1.34)	1.33 (1.32–1.34)	1.49 (1.44–1.54)	<0.001
No comorbidities	100 788 (48.42)	98 787 (48.56)	2001 (42.09)	<0.001
1 comorbidities	31 421 (15.09)	30 649 (15.07)	772 (16.24)	0.027
2 comorbidities	35 789 (17.19)	34 874 (17.14)	915 (19.25)	<0.001
>2	40 168 (19.3)	39 102 (19.22)	1066 (22.42)	<0.001
ICU and intubation				
ICU	18 531 (8.9)	15 353 (7.55)	3178 (66.85)	<0.001
ICU death	5901 (31.84)	4718 (30.73)	1183 (37.22)	<0.001
ICU length of stay	15.44 (15.2–15.68)	12.3 (12.09–12.51)	30.6 (29.84–31.37)	<0.001
Mechanical ventilation	13 487 (6.48)	10 402 (5.11)	3085 (64.89)	<0.001
Ventilatory assistance	11 676 (5.61)	10 817 (5.32)	859 (18.07)	<0.001
Morbidities				
Abuse of tobacco	6803 (3.27)	6687 (3.29)	116 (2.44)	0.001
Diabetes	44 310 (21.29)	43 182 (21.23)	1128 (23.73)	<0.001
Obesity	20 017 (9.62)	19 404 (9.54)	613 (12.89)	<0.001
Endocrine and metabolic disorders	77 832 (37.39)	76 224 (37.47)	1608 (33.82)	<0.001
Respiratory diseases	31 088 (14.93)	30 297 (14.89)	791 (16.64)	0.001
Hypertension	86 312 (41.46)	84 401 (41.49)	1911 (40.2)	0.076
Heart disease	51 738 (24.85)	50 477 (24.82)	1261 (26.53)	0.007
Peripheral vascular disease	1273 (0.61)	1249 (0.61)	24 (0.5)	0.390
Liver disease	10 842 (5.21)	10 572 (5.2)	270 (5.68)	0.148
Renal disease	14 519 (6.97)	14 215 (6.99)	304 (6.39)	0.119
Cancer	9783 (4.7)	9563 (4.7)	220 (4.63)	0.840
HIV	451 (0.22)	442 (0.22)	9 (0.19)	0.801
Sepsis				
Sepsis	14 217 (6.83)	10 883 (5.35)	3334 (70.13)	<0.001
Sepsis + 1 organ failure	6776 (3.26)	4916 (2.42)	1860 (39.12)	<0.001
Sepsis + 2 organ failure	3305 (1.59)	2425 (1.19)	880 (18.51)	<0.001
Sepsis + >2 organ failure	1365 (0.66)	1047 (0.51)	318 (6.69)	<0.001
Organ failure				
Number of organ failure	0.7 (0.7–0.71)	0.69 (0.68–0.69)	1.35 (1.32–1.37)	<0.001
No organ failure	95 588 (45.92)	95 162 (46.78)	426 (8.96)	<0.001
1 organ	84 651 (40.67)	81 913 (40.27)	2738 (57.59)	<0.001
2 organ	22 956 (11.03)	21 767 (10.7)	1189 (25.01)	<0.001
>2 organ	4971 (2.39)	4570 (2.25)	401 (8.44)	<0.001
Organ failure				
Cardiovascular	2939 (1.41)	2652 (1.3)	287 (6.04)	<0.001
Hematologic	11 159 (5.36)	10 637 (5.23)	522 (10.98)	<0.001
Hepatic	7527 (3.62)	7191 (3.54)	336 (7.07)	<0.001
Neurologic	7857 (3.77)	7562 (3.72)	295 (6.21)	<0.001
Renal	22 844 (10.97)	22 351 (10.99)	493 (10.37)	0.186
Respiratory organ	90 199 (43.33)	86 105 (42.33)	4094 (86.12)	<0.001
Metabolic	3707 (1.78)	3333 (1.64)	374 (7.87)	<0.001
Site infection				
Nervous	34 (0.02)	32 (0.02)	2 (0.04)	0.406
Circulatory	250 (0.12)	226 (0.11)	24 (0.5)	<0.001
Respiratory	178 651 (85.82)	174 088 (85.58)	4563 (95.98)	<0.001
Digestive	963 (0.46)	663 (0.33)	300 (6.31)	<0.001
Genitourinary	8109 (3.9)	6042 (2.97)	2067 (43.48)	<0.001
Pregnancy	30 (0.01)	30 (0.01)	0 (0.0)	0.821
Skin soft tissue or bone	593 (0.28)	501 (0.25)	92 (1.94)	<0.001

acute organ dysfunction, being respiratory, renal and hematologic the most frequent locations. The respiratory tract was the most frequent site of infection in both groups of study (table 1).

Bacterial infections and antimicrobial resistance

The comparison of BI patients in both waves is described in table 2. First, patients in the first wave had higher LoS in both general and ICU admission, as well as higher need of mechanical ventilation. However, patients in the second wave had higher in-hospital and ICU mortality, and higher need of ventilatory assistance. The profile of bacterial infections was similar in both waves, except for some agents. In the first wave, Gram-negative bacteria caused infections

were higher, especially *Pseudomonas* spp. co-infections (42.08% vs. 38.02%). Meanwhile, in the second wave, *Streptococcus pneumoniae* (61.64%) and *Haemophilus influenzae* (3.80%) co-infections were present more often compared to the first wave (44.26 and 1.58%, respectively).

No differences in antimicrobial resistance profiles were found in COVID-19 hospitalized patients between waves.

Risk of bacterial co-infection

Supplementary table S5 shows the adjusted risk of bacterial co-infection. The risk of bacterial co-infection risk was not

Table 2 Difference of microorganism specific rate linked to COVID-19 co-infection in both waves, incidence of antimicrobial resistance and the most common antimicrobial resistance in the BI group

	Total	1st wave	2nd wave	P-value
No.	4754	1576	3178	
Gender (male)	3164 (66.55)	1652 (67.37)	1512 (65.68)	0.228
Mean age (years)	67.53 (67.16–67.89)	66.94 (66.43–67.45)	68.16 (67.63–68.68)	0.001
Length of stay (days)	40.04 (39.23–40.85)	46.9 (45.59–48.21)	32.73 (31.91–33.55)	<0.001
In-hospital death	1590 (33.45)	714 (29.12)	876 (38.05)	<0.001
Charlson Index	1.49 (1.44–1.54)	1.41 (1.34–1.48)	1.58 (1.51–1.66)	0.001
No comorbidities	2001 (42.09)	1105 (45.07)	896 (38.92)	<0.001
1 comorbidities	772 (16.24)	399 (16.27)	373 (16.2)	0.980
2 comorbidities	915 (19.25)	440 (17.94)	475 (20.63)	0.021
>2	1066 (22.42)	508 (20.72)	558 (24.24)	0.004
ICU and intubation				
ICU	3178 (66.85)	1655 (67.5)	1523 (66.16)	0.344
ICU death	1183 (24.88)	518 (21.13)	665 (28.89)	<0.001
ICU length of stay	30.6 (29.84–31.37)	34.99 (33.77–36.22)	25.84 (25.02–26.65)	<0.001
Mechanical ventilation	3085 (64.89)	1674 (68.27)	1411 (61.29)	<0.001
Ventilatory assistance	859 (18.07)	392 (15.99)	467 (20.29)	<0.001
Tipo bacteria familia				
Gram-positive bacteria	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
Other <i>Staphylococci</i>	382 (79.75)	199 (82.92)	183 (76.57)	0.084
<i>Streptococcus</i> spp. and <i>Enterococcus</i> spp	134 (22.19)	61 (20.47)	73 (23.86)	0.317
<i>S. pneumoniae</i>	72 (53.73)	27 (44.26)	45 (61.64)	0.044
Other <i>Streptococci</i>	65 (48.51)	35 (57.38)	30 (41.1)	0.060
Other Gram-positive bacteria	1 (0.17)	1 (0.34)	0 (0.0)	0.310
Gram-negative bacteria	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</i> spp.	1554 (40.24)	853 (42.12)	701 (38.16)	0.012
Enterobacterales	180 (4.66)	92 (4.54)	88 (4.79)	0.716
Other Gram-negative bacteria	537 (13.9)	294 (14.52)	243 (13.23)	0.247
Anaerobic bacteria	270 (5.68)	158 (6.44)	112 (4.87)	0.022
Other anaerobes	25 (9.26)	14 (8.86)	11 (9.82)	0.788
<i>Clostridium</i> spp.	248 (91.85)	145 (91.77)	103 (91.96)	0.955
Other bacterial infections	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
Non-classified bacterial infections	306 (93.58)	129 (93.48)	177 (93.65)	0.950
Antimicrobial drug resistance	749 (15.76)	404 (16.48)	345 (14.99)	0.171
Resistance to beta-lactam antibiotics	551 (73.56)	300 (74.26)	251 (72.75)	0.642
Meticilin-resistant <i>S. aureus</i>	190 (25.37)	113 (27.97)	77 (22.32)	0.076
Resistance to penicilins	83 (11.08)	44 (10.89)	39 (11.3)	0.857
Resistance to cephalosporins	45 (6.01)	25 (6.19)	20 (5.8)	0.822
Resistance to other beta-lactam antibiotics	377 (50.33)	195 (48.27)	182 (52.75)	0.221
Resistance to glucopeptides	2 (0.27)	2 (0.5)	0 (0.0)	0.191
Resistance to quinolones	31 (4.14)	22 (5.45)	9 (2.61)	0.052
Resistance to aminoglycoside macrolides sulfonamides or tetracyclines	26 (3.47)	14 (3.47)	12 (3.48)	0.992
Resistance to other antibiotics	241 (32.18)	134 (33.17)	107 (31.01)	0.529
Resistance to multiple antibiotics	150 (20.03)	74 (18.32)	76 (22.03)	0.206

influenced by the seasonality (second vs. first wave, aOR = 0.97, P-values = 0.370).

In-hospital and ICU mortality risks due to bacterial co-infection

Next, we evaluated the risks of mortality associated with bacterial co-infection. Overall, bacterial co-infection was an important risk factor for both, in-hospital and ICU mortality (aOR 3.32 and 1.27, respectively) (Supplementary table S6).

Risks according to bacterial classification was performed to evaluate which bacteria had the highest impact in mortality. Both Gram-positive and Gram-negative bacteria were associated with higher mortality, especially for in-hospital mortality in all cases (figure 2). Additionally, infections due to Gram-positive bacteria had a higher impact than infections caused by Gram-negative bacteria. Among Gram-positive bacteria, higher risks were found for Staphylococcal compared to Streptococcal infections, particularly for *Staphylococcus*

aureus and in-hospital mortality (aOR 23.1). A co-infection with bacteria belonging to Enterobacterales outstands as a higher risk of in-hospital mortality (aOR 4.71) among Gram-negative bacteria.

Discussion

In this retrospective study of COVID-19 hospitalized patients in Spain during 2020 with a nosocomial bacterial infection, we found that (i) the incidence of bacterial co-infection was 2,3% and was associated with worse outcomes; (ii) the main factors related with the development of a bacterial co-infection were the presence of an organ failure, obesity and male sex; (iii) Gram-negative bacteria were the most common causal agents of co-infection in both waves. *Pseudomonas* spp. was higher in the first wave compared to the second wave while *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were higher in the second.

Many studies have tried to assess the incidence of bacterial co-infections in COVID-19 patients with different outcomes. A

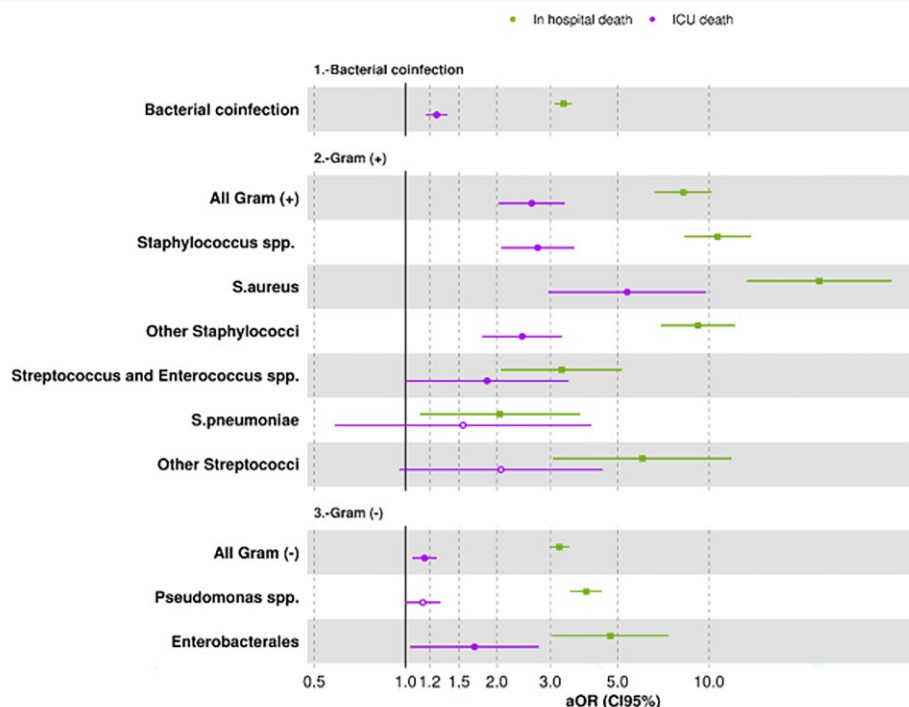


Figure 2 In-hospital and ICU mortality risk due to bacterial co-infections in COVID-19 patients

meta-analysis performed in 2020 concluded that 7% (95% CI 3–12) of the patients presented bacterial co-infection and raised up to 14% (95% CI 5–26) when it came to the ICU.⁷ However, another meta-analysis performed in 2021 estimated that the pooled bacterial co-infection prevalence reached up to 20.97%, showing great disparities between studies.²⁴ In our study the prevalence of bacterial co-infection in hospitalized patients with COVID-19 is 2.3% and 17% in the case of ICU admitted patients in our country, which is lower than previously found for general admission, and higher for ICU admission. The biggest pandemic we have records of, occurred in 1918 caused by influenza A(H1N1) where mortality rates were so high due not only to the viral infection but to bacterial co-infections. Most recently, in 2009, another influenza pandemic caused by an emerging influenza A(H1N1) virus of swine origin (A(H1N1)pdm09) occurred and actually replaced the previously A(H1N1) circulating strain. This time mortality was not as high as 1918s thanks to the use of antibiotics and mechanical ventilation among others.^{25,26} The incidence of bacterial co-infections after viral pneumonia was 12% in hospitalized patients²⁷ and 30% in patients admitted to the ICU.²⁸ In the case of co-infections in COVID-19, the mechanisms that lead to such a lower incidence is not well understood. Several hypotheses have been made, including prophylactic antibiotic therapy at hospital admission and the presence of an immunological factor such as macrophage hyperactivation.⁸

The most frequent sites of infection were respiratory followed by urinary and digestive, probably due to catheter colonization and antibiotic use. The most often microorganisms found in co-infections were Gram-negative bacteria with higher prevalence of those, particularly *Pseudomonas* spp. in the first wave, and *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in the second. The prevalence of one group over the other is a matter of controversy as Gram negatives predominate in some studies^{29,30} and Gram-positive bacteria in others.³¹ A study performed in a ICU unit in Spain also showed *Pseudomonas* spp. and *H. influenzae* to be among the most often found bacteria causing infection in COVID-19 patients.³² On the other hand, higher mortality risk was associated any bacterial co-infection with a higher risk in case of Gram-positive bacteria, which is probably due to the highest risk association of *S. aureus* co-infection. This microorganism is known for its virulence and has been previously associated

with bacterial co-infection in patients with COVID-19 pneumonia along with *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *K. pneumoniae*.³³ Among Gram-negative bacteria, the enterobacterales presented the higher mortality risks which includes *K. pneumoniae* among others, which aligns with the aforementioned review.³³

Gram-negative co-infections were higher in the first wave, especially *Pseudomonas* spp co-infections. One of the risk factors related to *Pseudomonas* spp. co-infection include mechanical ventilation which could lead to ventilator associated pneumonia.³⁴ In the first wave, the patients required more mechanical ventilation^{5,35} which would explain the higher incidence of this pathogen. Instead, in the second wave, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* co-infections were present more often compared to the first wave. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* usually present seasonality with higher peaks in winter and spring,^{36,37} which will not explain why higher incidence was found in the second wave. However, it has been shown that circulation patterns of other pathogens have been modified due to the COVID-10 pandemic which could explain our results.^{38,39}

Multiple factors have been associated with the risk of bacterial co-infections,^{29,40} such as advanced age, male sex and obesity which are consistent with our study. Organ failure is another factor we found significant. Regarding this, invasive techniques would be required in those cases which align with findings that associate higher risk with the use of catheters and invasive mechanical ventilation.⁴¹

Previous studies have shown bacterial co-infections upon viral pneumonia present with poorer outcomes.^{42,43} Additionally, studies have associated lymphocytopenia with COVID-19 severity and ICU admission. This condition is known to encourage the appearance of co-infections more frequently.⁴⁴ Also, ICU-admitted patients require invasive measures and techniques that increase the susceptibility of nosocomial infections.⁴⁵ Our results are consistent with previous studies and patients with BI had higher LoS, ICU admission and mortality than NBI patients. The higher LoS need for mechanical ventilation observed in the first wave could be reasonably explained by the lack of knowledge, the severity of the cases and the overwhelmed health system at the first stages of the pandemic. Whereas, in the second wave many admissions were made to follow-up in case of acute respiratory distress syndrome considerably reducing the LoS.⁴⁶

Our study has limitations since we carried out a retrospective study using data obtained in the Spanish MBDS, with under coding of variables, lack of coding of analytical variables and lack of coding of several admissions of the same patient. The main advantage is the large size of the sample, which gives it high statistical power and allows us to provide a global view of the epidemiological situation of the entire Spanish population.

In conclusion, in this nationwide study, we report bacterial co-infections in 2.3% of COVID-19 hospitalized patients who presented higher in-hospital and ICU LoS and mortality, as well as ICU admission. The main microorganisms causing bacterial infections were Gram-negative bacteria, especially *Pseudomonas* spp. However, the higher mortality risks were found for Gram-positive bacteria, outstanding *S. aureus*.

Bacterial co-infections in COVID-19 hospitalized patients are not as common as found in other viral respiratory infections. Due to the low prevalence of bacterial co-infections, antibiotic therapy should be prescribed carefully to avoid complications derived from extensive use of antibiotics in these patients.

Supplementary data

Supplementary data are available at *EURPUB* online.

Funding

This work was supported by Instituto de Salud Carlos III (COV20/00491, PI18/01238, CIBERINFEC CB21/13/00051), Junta de Castilla y León (VA321P18, GRS 1922/A/19, GRS 2057/A/19), Consejería de Educación de Castilla y León (VA256P20) and Fundación Ramón Areces (CIVP19A5953). L. Sánchez-de Prada received a Río Hortega grant (CM20/00138) from Instituto Carlos III (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund 'a way to make Europe'/'Investing in your future').

Conflicts of interest: None declared.

Author contributions

All authors contributed to the article and approved the submitted version. A.M. has performed the statistical analysis and has prepared the images with the help of R.L.-H. and L.S. R.L.-H. and L.S. have made the original article under the supervision of A.M. All authors have reviewed the article.

Data availability

All data are available as a part of the article.

Key points

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection is a public health problem that has caused more than 6 million cases worldwide.
- Bacterial co-infection in patients with COVID-19 increased the length of stay, the admissions to intensive care units and the mortality.
- Antibiotherapy should not be prescribed to all patients with COVID-19 infection. It is essential to detect a true co-infection in which case antibiotic therapy should be initiated.

References

- 1 WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. Available at: <https://covid19.who.int/> (14 September 2022, date last accessed).
- 2 Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol* 2017;8:1041.
- 3 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962–70.
- 4 Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, 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.
- 5 Clancy CJ, Hong Nguyen M. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis* 2020;71:2736–43.
- 6 Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Jesús Peñarrubia-Ponce M, 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.
- 7 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.
- 8 Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:83–8.
- 9 Hughes S, Troise O, Donaldson H, 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;26:1395–9.
- 10 Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013;309:275–82.
- 11 Falcone M, Tiseo G, Giordano C, et al.; Pisa COVID-19 Study Group. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:1078–84.
- 12 Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2022; 40:158–65.
- 13 Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (14 September 2022, date last accessed).
- 14 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. Available at: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235> (14 September 2022, date last accessed).
- 15 The Web's Free 2022 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference. Available at: <https://www.icd10data.com/> (14 September 2022, date last accessed).
- 16 Subdirección General de Información Sanitaria Anuncio de Cambio Y Nueva Normativa Para la Codificación de la Infección Por SARS-CoV-2 (COVID-19) Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES.
- 17 MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med* 2008;36:3184–9.
- 18 Esper AM, Moss M, Lewis CA, et al. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:2576–82.
- 19 Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244–50.
- 20 Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology* 2010;112:917–25.
- 21 Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* 2007;35:1928–36.
- 22 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
- 23 Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* 2010;138:298–304.

- 24 Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100910> (16 January 2023, date last accessed).
- 25 Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021;73:E4208–13.
- 26 Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:8.
- 27 MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, 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; 18:637. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526505/>.
- 28 Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al.; NHLBI ARDS Network. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40:1487–98.
- 29 Ripa M, Galli L, Poli A, et al.; COVID-BioB Study Group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:451–7.
- 30 Chen N, Zhou M, Dong X, 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.
- 31 Giacobbe DR, Battagliani D, Ball L, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2020;50: Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535894/>
- 32 Barrasa H, Rello J, Tejada S, et al.; Alava COVID-19 Study Investigators. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:553–61.
- 33 Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0251170.
- 34 Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Sig Transduct Target Ther* 2022;7:199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>.
- 35 Iftimie S, Lopez-Azcona AF, Vallverdu I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One* 2021;16:e0248029.
- 36 Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* antes y después de la campaña de vacunación en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Available at: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1135-57272002000300004 (21 January 2023, date last accessed).
- 37 Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan Á, Blanquer-Olivas R. Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? *Arch Bronconeumol* 2013;49:140–5.
- 38 Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2389–95.
- 39 Loconsole D, Centrone F, Aprile V, et al. What's next for flu? Out-of-season circulation of influenza viruses in Southern Italy, August 2022. *Viruses* 2022; 14:2689.
- 40 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444460/>.
- 41 The references 41 to 46 are available in Supplementary material.