



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Año 2022

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Revisión sistemática sobre coinfección bacteriana en pacientes cursando
neumonía por SARS-CoV-2

Bacterial coinfection in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a systematic
review

Alumno:

Jesús Alejandro Puleo Ávila

Jesusalejandro.puleoavila@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Julián García

Julianluis.garcia@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática sobre coinfección bacteriana en pacientes cursando neumonía por SARS-CoV-2

Bacterial coinfection in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a systematic review

Autores: Puleo J., García J.

Resumen

Antecedentes: La coinfección bacteriana se ha reportado en todos los brotes epidemiológicos de virus respiratorios en los últimos 100 años, desde la pandemia de influenza en 1918 hasta la pandemia que actualmente estamos atravesando. Sin embargo, existe poca información sobre coinfección bacteriana tanto en los brotes pasados como en el actual. Cerca del 50% de pacientes que mueren por COVID-19 han tenido una infección bacteriana secundaria. **Objetivo:** Este estudio pretende evaluar la frecuencia de coinfección bacteriana en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que no hayan requerido internación en unidad de terapia intensiva. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed. El criterio de inclusión principal fue estudios observacionales que evalúen la frecuencia de coinfección y/o superinfección bacteriana en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, hospitalizados o no. **Resultados:** Se incluyeron 12 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, con una muestra total de 73.165 pacientes. **Conclusión:** Encontramos que la infección bacteriana asociada en pacientes con diagnóstico de COVID-19 es relativamente infrecuente. En contraste, el uso de antibioticoterapia empírica fue considerablemente desproporcionado.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Coinfección; Infección bacteriana; Revisión sistemática.

Abstract

Background: Bacterial coinfection has been reported in all epidemiological outbreaks of respiratory viruses in the last 100 years, from the influenza pandemic in 1918 to the pandemic we are currently experiencing. However, there is little information on bacterial co-infection in both past and current outbreaks. About 50% of patients who die from COVID-19 have had a secondary bacterial infection. **Objective:** This study aims to evaluate the frequency of bacterial coinfection in patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia who have not required admission to an intensive care unit. **Material and methods:** An exhaustive search was carried out in Pubmed. The main inclusion criterion was observational studies evaluating the frequency of bacterial coinfection and/or superinfection in patients with SARS-CoV-2 pneumonia confirmed by PCR, hospitalized or not. **Results:** 12 studies that met the inclusion and exclusion criteria were included, with a total sample of 73,165 patients. **Conclusion:** We found that associated bacterial infection in patients diagnosed with COVID-19 is relatively uncommon. In contrast, the use of empiric antibiotic therapy was considerably disproportionate.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Coinfection; Bacterial infection; Systematic review.

Introducción

En diciembre del 2019 se dio a conocer un brote de neumonía viral causado por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 causante de la enfermedad llamada COVID-19 (1,2). En marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declara como pandemia (3). La transmisión del virus ocurre principalmente por contacto con gotas respiratorias y aerosoles, especialmente en lugares poco ventilados, otras vías menos frecuentes que no deben ser menospreciadas son la vía fecal-oral, la vía sanguínea y fómites, con permanencia del virus de hasta 8 horas (4,5). Se manifiesta en individuos de cualquier edad sin embargo varía ampliamente según grupo etario, la población pediátrica suele cursar la enfermedad de manera asintomática o de forma leve y, por el contrario, la población mayor a 65 años y con comorbilidades, tienen una gran predisposición a desarrollar neumonía severa e incluso la muerte (4,6–8). Los factores de riesgo demográficos más importantes son la edad avanzada (>65 años), sexo masculino y postmenopausia; las comorbilidades asociadas más frecuentes son hipertensión arterial, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular (8–10). Todos estos factores se asocian a un pobre pronóstico y, lo mismo ocurre con la coinfección bacteriana, aumentado significativamente la tasa de mortalidad (11).

La coinfección bacteriana se ha reportado en todos los brotes epidemiológicos de virus respiratorios en los últimos 100 años, desde la pandemia de influenza en 1918 (12), donde la mayor causa de muerte fue la superinfección, hasta la pandemia que actualmente estamos atravesando. En el año 2002 surgieron una serie de casos de neumonía severa producida por un coronavirus, denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). El origen del brote se produjo en la provincia de Cantón, China, reportándose 8.098 casos y 774 muertes a nivel mundial, afectando a 29 países (13). En el año 2012 surgió un nuevo brote en Jeddah, Saudi Arabia, causado también por un nuevo coronavirus, denominado

coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Se reportaron más de 2.400 casos y más de 850 muertes en todo el mundo, teniendo una tasa de mortalidad mucho más alta que el SARS-CoV (34% versus 10% respectivamente) (14). Sin embargo, existe poca información sobre coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados no críticos o no admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante el primer brote de SARS-CoV y luego de MERS-CoV. La mayoría de estudios publicados describen casos de pacientes críticamente enfermos con múltiples comorbilidades e infecciones nosocomiales, lo mismo ocurre con esta nueva pandemia.

En este escenario muchas alternativas terapéuticas se han puesto a prueba, incluyendo el uso de antibióticos. La mayoría de los estudios publicados han reportado el uso de antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación, fluroquinolonas y macrólidos, en un gran porcentaje de los pacientes estudiados, cursando o no coinfección bacteriana. Rawson et al. reportó el uso de antibiótico en el 72% de pacientes estudiados, en los cuales solo el 8% presentaba coinfección bacteriana (15), un resultado similar se reportó en la revisión de Langford et al. (16). Algunos autores apoyan el uso de antibióticos debido al gran riesgo de mortalidad que presentan los pacientes con coinfección bacteriana, pero aconsejan el uso cauteloso (17), otros autores no apoyan el uso rutinario (18) mientras que otros lo hacen únicamente bajo ciertos criterios (19). Por otra parte, cerca del 50% de pacientes que mueren por COVID-19 han tenido una coinfección bacteriana secundaria (11), por lo tanto, resulta de suma importancia expandir el conocimiento al respecto.

Esta revisión sistemática pretende evaluar la frecuencia de coinfección bacteriana en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, que no hayan requerido internación en la unidad de terapia intensiva y relacionarlos con el uso de antibióticos.

Materiales y métodos

Diseño

El presente estudio se trata de una revisión sistemática con metodología cualitativa, siguiendo las normas de PRISMA Statement (20).

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed con las palabras claves y términos MeSH (((("COVID-19"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Bacterial Infections"[Mesh]) OR "Coinfection"[Mesh]), los resultados se filtraron con fecha de 01 de enero del 2020 hasta el 15 de noviembre del 2021, sin restricción de idioma.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron todos los estudios observacionales que se basaran principalmente en la frecuencia de coinfección bacteriana bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios observacionales que evalúen la frecuencia de coinfección y/o superinfección bacteriana en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, hospitalizados o no.
- Artículos publicados desde 01 de enero del 2020 hasta el 30 de octubre del 2021.
- Artículos en inglés o español.
- Pacientes mayores de edad (>18 años).
- Pacientes de cualquier género.

Criterios de exclusión

- Estudios controlados y aleatorizados, estudios de casos, serie de casos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, cartas y comentarios.
- Estudios de población pediátrica.
- Estudios que solo evalúen la coinfección bacteriana en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos.

Datos recolectados

Todos los datos fueron extraídos manualmente e incorporados a una plantilla de Excel para su posterior manejo e interpretación. De cada artículo seleccionado se extrajo el porcentaje de coinfección bacteriana, porcentaje de superinfección bacteriana, las bacterias más frecuentes, los antibióticos más usados y el porcentaje de los mismos; otros datos como nombre del autor y año de publicación, país, tipo de estudio, tamaño de la población y la edad promedio, fueron incluidos en la planilla.

Definiciones

La coinfección bacteriana se definió como la infección concurrente del huésped por dos o más especies y/o cepas de patógenos, en este caso, virus y bacterias; registrados al momento del ingreso hospitalario con un intervalo menor a 48 horas tras la admisión. La superinfección bacteriana se definió como infección secundaria del huésped por un patógeno 48 horas después de la admisión al centro de salud. Ambas variables fueron medidas principalmente bajo criterios clínicos como aumento del volumen y purulencia del esputo, fiebre mayor a 38 grados persistente, inestabilidad hemodinámica y deterioro de parámetros respiratorios; criterios paraclínicos como empeoramiento de la leucocitosis o leucopenia, aumento de procalcitonina o proteína c reactiva, estudios microbiológicos de esputo, sangre y orina (cultivos, examen directo y pruebas serológicas en muestra de orina); criterios radiológicos como empeoramiento del patrón radiológico o patrón no característico de COVID-19 (nódulos, consolidaciones basales, cavitación, derrame pleural).

Sesgos

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (21). Así mismo, el riesgo de sesgo de los estudios se procesó con el programa RevMan (Review Manager 5.4)

Resultados

La estrategia de búsqueda inicial arrojó 3.251 resultados para la fecha (15/11/2021), luego del filtrado por título se excluyeron 3.071 artículos no relacionados con el tema, de los 180 artículos seleccionados para la lectura del abstract fueron excluidos 121 quedando 59 artículos para la lectura completa, finalmente 12 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión como se refleja en el diagrama de flujo (figura 1). El tamaño total de la muestra de los estudios incluidos fue de 73.165 individuos, los cuales en su totalidad fueron ingresados al centro hospitalario con diagnóstico de COVID-19 tras confirmación del caso mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La mayor cantidad se concentra en el estudio de Baghdadi et al. con 64.691 pacientes, la menor muestra la tuvo el estudio de Rothe et al. con 140 individuos. Las principales características de los estudios se reflejan en la tabla 1.

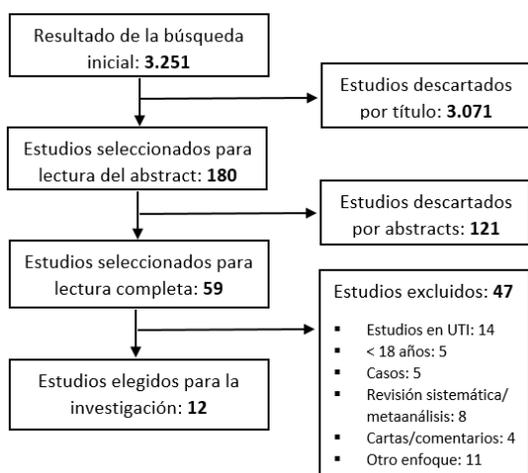


Figura 1 Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales se realizó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), a cada estudio se asignó una puntuación para cada ítem de cada categoría de la escala (selección, comparabilidad y resultado) y la puntuación final se ve reflejada en la figura 2. También se evaluó el riesgo de sesgo mediante el programa RevMan (Review Manager 5.4) (figura 3 y 4).

Primer autor	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
Jonathan Baghdadi (22)	8
Juan Carlos Cataño-Correa (23)	8
Shuyan Chen (24)	6
Carolina Garcia Vidal (25)	9
Alvaro Goncalves Mendes (26)	8
S. Hughes (27)	8
Zara Karami (28)	8
Marco Ripa (29)	8
Kathrin Rothe (30)	7
Valerie Vaughn (31)	9
Liyang Wang (32)	7
Maria Isabel Zamora Cintas (33)	6

Figura 2: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios según la escala de Newcastle-Ottawa (NOS)

	Selección	Comparabilidad	Exposición/Resultado
Baghdadi et al. (2021)	+	+	?
Cataño-Correa et al. (2021)	+	+	?
Chen et al. (2021)	+	-	?
Garcia Vidal et al. (2020)	+	+	+
Goncalves Mendes et al. (2020)	+	+	+
Hughes et al. (2020)	+	+	?
Karami et al. (2020)	+	+	+
Ripa et al. (2020)	+	+	+
Rothe et al. (2020)	-	+	+
Vaughn et al. (2020)	+	+	+
Wang et al. (2020)	+	+	?
Zamora-Cintas et al. (2021)	-	+	?

Figura 3: Resumen del riesgo de sesgo para cada ítem (selección, comparabilidad y exposición/resultados).

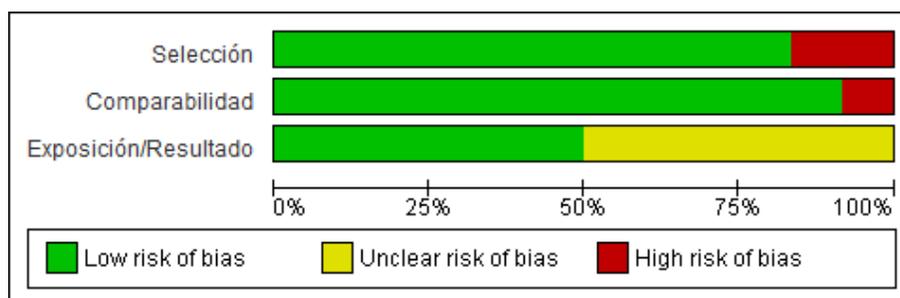


Figura 4: gráfico del riesgo de sesgo presentado como porcentajes para todos los estudios incluidos.

Coinfección y superinfección bacteriana

El estudio de Baghdadi et al. (22) se llevó a cabo en 605 hospitales desde abril hasta junio del 2020 con una muestra total de 64.691 pacientes. El 21.7% (n = 14.163) de los pacientes recibieron diagnóstico de infección bacteriana, donde la coinfección bacteriana fue de 18.5% (n = 12.040 de 64.691). Para este grupo la infección más frecuente fue del tracto genitourinario con 8.5% (n = 5.548), seguido del foco respiratorio con 6.5% (n = 4.234), otros focos (sitios inespecíficos) con 5.5% (n = 3.598) y sepsis 1.5% (n = 976). La tasa de mortalidad fue del 30.6% (n = 3.687 de 12.040). El 3.9% (n = 2.506 de 64.691) de los pacientes presentaron superinfección bacteriana donde el foco más frecuente fue el respiratorio con 2.1% (n = 1.372), otros focos no especificados 1.3% (n = 827), foco genitourinario 1.0% (n = 660) y sepsis en 0.5% (n = 315). La tasa de mortalidad para este grupo fue de 44.3% (n = 1.109 de 2.506).

Chen et al. (24) realizó su estudio entre 11 de enero hasta el 01 de marzo del 2020, reportó 8.1% (n = 33) de coinfección, donde solo el 6.1% (n = 25 de 408) de los pacientes presentó coinfección bacteriana, el resto tuvo coinfección viral o fúngica.

García Vidal et al. (25) llevó a cabo el estudio en un solo centro hospitalario, entre el 28 de febrero y el 22 de abril del 2020, reportó coinfección bacteriana en 2.5% (n = 25 de 989) de los pacientes admitidos y superinfección en 3.8% (n = 38), la tasa de mortalidad fue de 9.8%.

Goncalves Mendes et al. (26) realizó su estudio en un solo centro hospitalario entre 01 de marzo y 24 de abril del 2020, reportó coinfección bacteriana en 19% (n = 46 de 242) donde la mayoría fue del tracto genitourinario (57%) seguido de piel y partes blandas (10%) y foco respiratorio (8%). La tasa de mortalidad fue significativamente alta 21.5% (n = 52).

Hughes et al. (27) llevó a cabo su estudio en 2 hospitales entre el 20 de febrero hasta el 30 de abril del 2020, reportó coinfección bacteriana en el 6.1% (n = 51 de 925). El estudio de Karami et al. (28) abarcó 4 hospitales con fecha entre 02 de marzo y 22 de mayo del 2020, en contraste con los demás estudios, reportó coinfección bacteriana en 1.2% (n = 12 de 925) y una tasa de mortalidad del 23.3%. También indica que probablemente un 5.7% (n = 53) hicieron superinfección bacteriana. Rothe et al. (30) condujo su estudio en un solo hospital entre el 16 de febrero y 22 de abril del 2020, reportó 4.2% (n = 5 de 140), la tasa de mortalidad fue de 13% (n = 18).

Vaughn et al. (31) llevó a cabo su estudio en 38 hospitales con una muestra aleatorizada de 1.705 pacientes, en el periodo comprendido entre el 13 de marzo y 18 de junio del 2020. La prevalencia de coinfección bacteriana fue de 3.5% (n = 59 de 1.705).

Wang et al. (32) realizó su estudio en un solo hospital entre el 01 de marzo hasta el 30 de abril del 2020. El 2.7% (n = 37 de 1.396) presentó coinfección bacteriana, 11 pacientes con foco respiratorio y el resto presentó infección urinaria y, de piel y partes blandas.

Zamora et al. (33) llevó a cabo su estudio en un solo centro hospitalario, entre el 05 de marzo y el 07 de mayo del 2020. La frecuencia de coinfección bacteriana fue de 10.7% (n = 75 de 703).

Cataño et al. (23) condujo su estudio en dos clínicas entre marzo y agosto del 2020. La frecuencia de superinfección bacteriana fue significativamente alta, reportando el 49.6% (n = 198 de 399). Ripa et al. (29) realizó su estudio en un solo hospital entre el 25 de febrero y 06 de abril del 2020. La frecuencia de superinfección bacteriana fue de 9.3% (n = 68 de 731), la tasa de mortalidad fue de 26.5% (n = 194). Las bacterias más frecuentes en cada estudio se reflejan en la tabla 1.

Uso de antibióticos

El estudio de Baghdadi et al. reportó el uso de al menos un antibiótico en el 76.3% (n = 49.551 de 64.691) de los pacientes, los más frecuentes fueron ceftriaxona (48.5%), azitromicina (46.0%) y vancomicina (22.9%). El tiempo promedio de administración fue de 7 días. Un total de 36.049 pacientes sin diagnóstico de coinfección o superinfección, recibieron terapia antimicrobiana por un tiempo promedio de 5 días. Cataño et al. reportó el uso de antibióticos en el 51.1% (n = 204). El tiempo de administración para el 62.7% (128/204) fue de 1 a 7 días, el 25% (51/204) por 8 a 14 días y el 12.3% (25/204) por 15 días o más. Los antibióticos más usados fueron ampicilina/sulbactam (56.4%), piperacilina/tazobactam (29.9%), meropenem (18.6%), ciprofloxacina (16.7%) y ceftriaxona (15.2%). Goncalves et al. en su estudio reportó el uso de antibióticos en el 67% (n = 162) de pacientes, sin embargo, el 72% de estos pacientes no presentó evidencia de infección bacteriana. Los

antibióticos más usados fueron cefepime (45%), ceftriaxona (54%), vancomicina (48%) y azitromicina (47%).

Karami et al. reportó la administración de antibióticos para el 60.1% (n = 556) al momento del ingreso, dentro de las primeras 24 horas. Esta cifra aumento a 72.3% (n = 669) a los 7 días del ingreso. Los antimicrobianos más usados fueron cefuroxima (37.8%), ceftriaxona (10.3%) y amoxicilina/penicilina benzatinica (3.7%). Para el estudio de

Rothe et al., no se encontraban disponibles los datos de uso de antimicrobianos para 5 de los 140 pacientes de la muestra, en tanto que, de los 135 restantes, se reportó el uso de antibióticos en el 80.7% (n = 109) administrados dentro de las primeras 24 horas del ingreso. Los antimicrobianos más usados fueron ampicilina/sulbactam con o sin azitromicina agregada en 41.5%, con un promedio de administración de 6 días y piperacilina/tazobactam con o sin azitromicina en 19.3%, con un promedio de administración de 10 días.

Vaughn et al. reportó el uso de antibioticoterapia empírica en el 56.6% (n = 965), los antimicrobianos más comunes fueron ceftriaxona (38.9%, 663/965), vancomicina (13.8%, 235/965), doxiciclina (10.9%, 185/965) y cefepime (10.4%, 177/965). El estudio de

Wang et al. seleccionó 100 pacientes de la muestra sin coinfección bacteriana al azar para evaluar el uso de antibióticos, donde el 98% de los pacientes (casi la totalidad) recibió antimicrobianos de forma empírica, el más usado fue ceftriaxona mas claritromicina.

Autor y año	País	Tipo de estudio	Muestra	Edad promedio	% coinfección bacteriana	% superinfección	Bacterias	Antibióticos	% de ATB
Baghdadi et al. (2021) (22)	USA	Cohorte	64.691	No reportado	18,5% (n= 12,040)	3,8% (n= 2,506)	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus, Proteus, Staphylococcus aureus	Ceftriaxona, Azitromicina, Vancomicina	76.3% (n= 49,551)
Cataño-Correa et al. (2021) (23)	Colombia	Corte transversal	399	No reportado	No reportado	49,6% (n= 198)	Klebsiella (pneumoniae/oxytoca) Staphylococcus aureus, Enterobacter(cloacae/aerogenes), Pseudomona aeruginosa.	Ampicilina/Sulbactam, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem, Ciprofloxacina, Ceftriaxone	51,1% (n= 204)
Chen et al. (2021) (24)	China	Retrospectivo	408	48 años	6,1% (n= 25)	2,7% (n= 11)	<i>COINFECCIÓN:</i> Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, S. aureus, Klebsiella, <i>SUPERINFECCIÓN:</i> Acinetobacter baumannii, Stenotrophomona maltophila, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Enterobacter aerogenes.	No reportado	No reportado
García Vidal et al. (2020) (25)	España	Cohorte retrospectivo	989	62 años	2,5% (n= 25)	3,8% (n= 38)	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.	No reportado	No reportado
Goncalves Mendes et al. (2020) (26)	USA	Retrospectivo	242	66 años	19% (n =46)	No reportado	Escherichia coli, Enterobacter cloacae.	Ceftriaxona, Vancomicina, Azitromicina, Cefepime.	67% (n= 162)
Hughes et al. (2020) (27)	UK	Cohorte retrospectivo	836	69,5 años	6,1% (n= 51)	No reportado	Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa.	No reportado	No reportado
Karami et al. (2020) (28)	Netherlands	Cohorte retrospectivo	925	70 años	1,2% (n=12)	5,7% (n= 53)	Staphylococcus aureus, Stenotrophomona maltophila, Haemophilus parainfluenza, Haemophilus influenzae	Cefuroxima. Ceftriaxona. Amoxicilina/Penicilina benzatinica	60,1% a 72,3%
Ripa et al. (2020) (29)	Italia	Cohorte retrospectivo	731	64 años	No reportado	9,3% (n= 68)	Staphylococcus coagulasa negativo, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli.	No reportado	No reportado
Rothe et al. (2020) (30)	Alemania	Cohorte retrospectivo	140	63,5 años	4,2% (n= 5)	No reportado	Enterobacterias	Ampicilina/Sulbactam, Piperacilina/Tazobactam.	80,7% (n= 109)
Vaughn et al. (2020) (31)	USA	Cohorte retrospectivo	1705	72,6 años	3,5% (n= 59)	No reportado	No reportado	Ceftriaxona, Vancomicina, Doxiciclina, Cefepime.	56,6% (n= 965)
Wang et al. (2020) (32)	UK	Cohorte retrospectivo	1396	67,4 años	2,7% (n =37)	No reportado	Por HC: E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, MRSA, S. epidermidis. / Por CE: E. coli, S. pyogenes, H. influenzae, P. aeruginosa, MRSA.	Ceftriaxona más claritromicina	98% de 100 pacientes aleatorizados
Zamora-Cintas et al. (2021) (33)	España	Retrospectivo	703	67,9 años	10,7% (n= 75)	No reportado	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa.	No reportado	No reportado

Tabla 1: Principales características de los estudios seleccionados. Abreviaciones: Hemocultivo (HC), Cultivo de esputo (CE). Staphylococcus aureus meticilino resistente (MRSA).

Discusión

Los resultados en general mostraron gran heterogeneidad, esto puede relacionarse con tamaños de muestra diversos, características sociodemográficas o diversidad en las definiciones. Existe una gran discordancia entre la proporción de pacientes con infección bacteriana y el uso de antibióticos, como se ha reportado en estudios previos (15–19). Observamos que la coinfección bacteriana es relativamente poco frecuente y que depende de las características demográficas y comorbilidades de los pacientes. En nuestro estudio, desde el 1.2% hasta el 19% de los pacientes presentó al menos una infección bacteriana al momento del ingreso hospitalario (menos de 48 horas). Por otro lado, la superinfección tuvo mayor impacto estadístico abarcando desde 2.7% hasta 49.6% y, así mismo, en la mortalidad de los mismos, alcanzando hasta el 44.3% (22). Más del 58% de los pacientes eran de sexo masculino, la mayoría con diversas comorbilidades, lo que demuestra el gran factor de riesgo demográfico que representa.

Los patógenos aislados más frecuentemente fueron los agentes habituales de neumonía bacteriana de la comunidad, predominando *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y otros bacilos gram negativos. Estos últimos probablemente relacionados a cuadros de superinfección, situación más proclive a la búsqueda de diagnóstico etiológico.

El uso de antibioticoterapia empírica se vio desde el 51.1% hasta el 80.7%, donde la gran mayoría se administró al ingreso, sin datos confirmatorios o sugestivos de alguna infección bacteriana asociada que justificaran su uso en la totalidad de los casos. Los antibióticos más usados fueron cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrolidos, glucopéptidos y aminobencilpenicilinas asociados a inhibidores de la betalactamasa, datos que también son congruentes con estudios previos. Resulta de vital cuidado el manejo de terapia antibiótica, debiendo basarse en criterios que soporten su uso adecuado para así disminuir las probabilidades de resistencia bacteriana, es sumamente preocupante las cifras que se reflejan en éste y todos los estudios relacionados con el tema. Su uso debe basarse en criterios clínicos, de laboratorio y examen microbiológico. En su

defecto, guiarse al menos por marcadores inflamatorios.

Nuestro estudio es consistente con los estudios previos y actualiza la información existente sobre este tema, una de las fortalezas es la inclusión del estudio de Baghdadi et al. (22) el cual es el que con más individuos cuenta hasta la fecha de la realización del presente trabajo. Así mismo presenta varias limitaciones, 1) el hecho de solo tomar en cuenta estudios observacionales, los cuales presentan más riesgo de sesgo y menor validez que estudios clínicos controlados y aleatorizados, 2) la dificultad de filtrar a los pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en la terapia intensiva y 3) la dificultad de contar con la información sobre los métodos diagnósticos de las infecciones en los estudios retrospectivos.

Conclusión

La infección bacteriana asociada en pacientes con diagnóstico de COVID-19 es relativamente infrecuente, fundamentalmente al momento del ingreso hospitalario y dentro de 48 horas del mismo. En contraste, el uso de antibioticoterapia empírica fue considerablemente desproporcionado a la cantidad de pacientes con verdadera infección bacteriana, sin un beneficio real de los pacientes y con el aumento de riesgo para la emergencia de microorganismos resistentes. Bajo estas circunstancias, vemos necesaria la introducción de intervenciones en diferentes niveles que favorezcan un uso racional de antibióticos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Promed Post [Internet]. ProMED-mail. [citado 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://promedmail.org/promed-post/>
2. Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. 2020.
3. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 11 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* diciembre de 2020;41(12):1100-15.
5. Alvis ATA, Bustamante NV, González-Marín NR. Mecanismos y vías relevantes en la transmisión de la infección por SARS-CoV-2. *ACTA Otorrinolaringol Cir CABEZA CUELLO.* 31 de marzo de 2021;49(1):28-35.
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-54.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 1 de mayo de 2020;8(5):475-81.
8. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 31 de agosto de 2020;20(1):640.
9. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* febrero de 2021;49(1):15-28.
10. Xie J, Wang Q, Xu Y, Zhang T, Chen L, Zuo X, et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* febrero de 2021;10(2):1928-49.
11. Hoque MN, Akter S, Mishu ID, Islam MR, Rahman MS, Akhter M, et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* julio de 2021;156:104941.
12. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci.* 16 de febrero de 1999;96(4):1651-6.
13. Stadler K, Massignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk H-D, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol.* diciembre de 2003;1(3):209-18.
14. Alnuqaydan AM, Almutary AG, Sukamara A, Yang BTW, Lee XT, Lim WX, et al. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Virus-Pathophysiological Axis and the Current Treatment Strategies. *AAPS PharmSciTech.* 8 de junio de 2021;22(5):173.
15. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 de diciembre de 2020;71(9):2459-68.
16. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2020;26(12):1622-9.
17. 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.

18. 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.

19. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Alshawi AM, Alomran SA, Almuhanha MS, et al. Coinfections with Bacteria, Fungi, and Respiratory Viruses in Patients with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathog Basel Switz.* 25 de junio de 2021;10(7):809.

20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

21. nosgen.pdf [Internet]. [citado 18 de febrero de 2022]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf

22. Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, Goodman KE, Pineles L, Magder LS, et al. Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 de octubre de 2021;65(11):e0134121.

23. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254671.

24. Chen S, Zhu Q, Xiao Y, Wu C, Jiang Z, Liu L, et al. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J.* julio de 2021;15(7):815-25.

25. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. enero de 2021;27(1):83-8.

26. 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.

27. 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. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2020;26(10):1395-9.

28. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis Lond Engl.* febrero de 2021;53(2):102-10.

29. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* marzo de 2021;27(3):451-7.

30. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* abril de 2021;40(4):859-69.

31. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 18 de mayo de 2021;72(10):e533-41.

32. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in

patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother.* 11 de febrero de 2021;76(3):796-803.

33. Zamora-Cintas MI, López DJ, Blanco AC, Rodríguez TM, Segarra JM, Novales JM, et al. Coinfections among hospitalized patients with

covid-19 in the first pandemic wave. *Diagn Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2021;101(3):115416.