



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL

Curso académico 2020-2021

Comparación de la incidencia de sobreinfecciones en pacientes con COVID-19 que ingresaron en unidades de críticos con distintas pautas de inmunomodulación (corticoides vs corticoides y tocilizumab)

Autora: María Teresa Pérez Sanz

Tutora académica: Blanca Juana Lumbreras Lacarra

ÍNDICE

RESUMEN. Palabras clave.	2
ABSTRACT. Keywords.	3
1.- INTRODUCCIÓN.	4
2.- OBJETIVOS.	6
2.1.- Objetivo general.	6
2.2.- Objetivos específicos.	6
3.- MÉTODOS.	6
3.1.- Diseño del estudio.	6
3.2.- Ámbito.	6
3.3.- Pacientes.	7
3.4.- Variables.	7
3.5.- Estrategia de análisis.	9
4.- RESULTADOS.	10
4.1.- Selección de los pacientes para su inclusión en el estudio.	10
4.2.- Análisis univariado de la variable sobreinfección.	11
4.3.- Análisis multivariado (tabla 5).	16
4.4.- Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier).	19
4.5.- Descripción de las características de las sobreinfecciones.	20
5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.	23
6.- ASPECTOS ÉTICOS.	24
7.- PRESUPUESTO.	25
8.- BIBLIOGRAFÍA.	25
ANEXO 1.	29
ANEXO 2.	30
ANEXO 3.	35
ANEXO 4.	43

Comparación de la incidencia de sobreinfecciones en pacientes con COVID-19 que ingresaron en unidades de críticos con distintas pautas de inmunomodulación (corticoides vs corticoides y tocilizumab)

Introducción: El uso de inmunomoduladores para tratar la COVID-19 es controvertido, principalmente por el riesgo aumentado de sobreinfecciones que podría suponer. Sin embargo, la mayoría de los estudios no se han diseñado para la evaluación de este riesgo.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo sobre pacientes que requirieron ingreso en unidades de críticos por COVID-19 con una de las siguientes pautas de tratamiento: corticoides o corticoides más tocilizumab. Se compara el desarrollo de sobreinfecciones en ambos grupos realizando análisis bivariados y multivariados mediante el cálculo de los odds ratios específicos y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se realiza un análisis de Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta la aparición de muerte entre las distintas cohortes.

Resultados: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al desarrollo de sobreinfecciones (ORa 0,983; IC 95%=0,365-2,648; p=0,972). Aunque los pacientes con sobreinfecciones presentaron más fallecimientos (76%, p<0,001), no se observan diferencias significativas en el análisis de supervivencia entre las distintas cohortes de tratamiento (Long Rank 0,052, p=0,820) o en función de si habían presentado o no sobreinfecciones (OR de 2,133, p=0,144).

Conclusiones: En nuestro estudio no se demuestra un aumento del riesgo de sobreinfección entre las dos pautas de tratamiento. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en el análisis de supervivencia.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, sobreinfecciones, superinfections, corticoides, corticosteroids, tocilizumab.

Comparison of the incidence of superinfections in COVID-19 patients admitted to critical care units with different immunomodulation therapies (corticosteroids vs corticosteroids and tocilizumab)

Introduction: The use of immunomodulators to treat COVID-19 is controversial, mainly due to the increased risk of superinfections that it could pose. However, most studies have not been designed to assess this risk.

Methods: Retrospective cohort study of patients who required admission to critical care units due to COVID-19 with any of the following treatments: corticosteroids or corticosteroids plus tocilizumab. The development of superinfections is compared in both groups with bivariate and multivariate analysis by calculating the specific odds ratios and their 95% confidence limits. A Kaplan-Meier analysis is performed to compare the time to onset of death between the different cohorts.

Results: No statistically significant differences were observed between both groups regarding the development of superinfections (ORa 0.983; 95% CI = 0.365-2.648; $p = 0.972$). Although patients with superinfections had more deaths (76%, $p < 0,001$), there were no significant differences in the survival analysis between the different treatment cohorts ($p = 0.820$) or according to whether or not they had superinfections ($p = 0.144$).

Conclusions: Our study did not demonstrate an increased risk of superinfection between the two treatment regimens. Nor are statistically significant differences observed in the survival analysis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, sobreinfecciones, superinfections, corticoides, corticosteroids, tocilizumab.

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV-2 se ha convertido en una patología de prevalencia mundial. Los estudios publicados sobre el uso de inmunosupresores para tratar la COVID-19 se centran en resultados de supervivencia, no siendo diseñados para el estudio de las sobreinfecciones secundarias. Así, los resultados que aportan a este respecto son variables: algunos estudios reportan más incidencia de sobreinfecciones, mientras que otros no. En general, la mayoría de estudios sugieren que el uso de inmunosupresores sí se asocia a mayor incidencia de sobreinfecciones, pero no parece tener repercusión en la mortalidad.

Por tanto, la presencia de sobreinfecciones bacterianas, fúngicas o virales en pacientes con infección por SARS-CoV-2 no ha sido el principal objeto de estudio de la mayoría de los trabajos publicados. Algunos artículos han hecho hincapié en el problema ^{1, 2, 3, 4}, enfatizando la necesidad de administrar antibioterapia en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos ⁵ y la mayor incidencia de gérmenes multirresistentes ⁶. En el estudio de Falcone M. et al ⁷ se establecen como factores predictores de sobreinfecciones la colonización intestinal por Enterobacterias resistentes a carbapenems, la ventilación mecánica invasiva, los agentes inmunomoduladores (tocilizumab/baricitinib), una proteína-C-reactiva al ingreso > 7 mg/dl y el tratamiento previo con piperacilina-tazobactam.

Los corticoides han sido fármacos muy utilizados para el tratamiento de la COVID-19, y los estudios que han evaluado su impacto reportan incidencias de sobreinfecciones variables. El ensayo clínico aleatorizado CoDEX ⁸ demostró que el uso de dexametasona añadido al tratamiento estándar reducía el uso de ventilación mecánica invasiva, observando mayor incidencia de sobreinfecciones en el grupo de dexametasona (29,21% frente a 21,9% del grupo de tratamiento estándar). Otros estudios han observado también una incidencia mayor ⁹ o mayor proporción de uso de antibióticos y antifúngicos en aquellos pacientes que recibieron corticoides ¹⁰. Sin embargo, otros estudios no han objetivado un aumento de las sobreinfecciones con el uso de corticoides ^{11, 12}.

Ha existido también mucha controversia respecto al uso de inmunosupresores, alegando que podrían empeorar el pronóstico al permitir una mayor replicación del virus y la aparición de sobreinfecciones. Así, en el hospital donde se realiza el presente estudio el uso de tocilizumab se ha visto reducido — entre otras razones — por el miedo a estas sobreinfecciones, ya que tampoco se dispone de evidencias sólidas respecto a su uso. Algunos estudios sugieren que su uso se puede asociar a mayor incidencia de sobreinfecciones ^{13, 14, 15, 16, 17} y a un retraso diagnóstico de las mismas al reducirse los marcadores inflamatorios ¹³. Otros estudios, sin embargo, no han observado diferencias significativas en la incidencia de infecciones secundarias ^{18, 19, 20}. Una revisión sistemática con metaanálisis encontró que nueve estudios reportaron incidencias notablemente mayores en los pacientes que recibieron tocilizumab, pero éstas no eran estadísticamente significativas ²¹. El ensayo clínico RECOVERY, uno de los estudios que más han apoyado el uso de tocilizumab como tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, no recogió información detallada sobre otras infecciones tras el momento de la aleatorización ²².

Pocos trabajos han evaluado el uso combinado de corticoides y tocilizumab, centrándose en la supervivencia global ²³. El estudio de Ramiro S. et al es uno de ellos, y no observó mayor incidencia de sobreinfecciones respecto al tratamiento de soporte estándar ²⁴. Por tanto, este trabajo pretende aportar más información en relación al uso de corticoides e inmunosupresores, para reducir la incertidumbre y mejorar la toma de decisiones clínicas.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, la práctica totalidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que ingresaron en unidades de críticos recibieron tratamiento con inmunosupresores; principalmente corticoides y tocilizumab. La hipótesis que planteamos en el estudio es que los pacientes que recibieron corticoides y tocilizumab presentaron mayor incidencia de sobreinfecciones que los pacientes que recibieron únicamente corticoides.

Así, este trabajo se plantea con el objetivo de conocer con qué pautas de inmunosupresión utilizadas hubo mayor incidencia de sobreinfecciones secundarias,

cuáles fueron las características de las mismas y si se asociaron a un aumento de la mortalidad.

2.- OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

Comparar la mortalidad e incidencia de sobreinfecciones bacterianas, fúngicas y virales durante el ingreso en unidades de críticos de aquellos pacientes que recibieron distintas pautas de inmunosupresores (corticoides vs corticoides y tocilizumab) como tratamiento para la infección por SARS-CoV-2, desde marzo hasta diciembre de 2020, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

2.2.- Objetivos específicos

- Describir el tipo de infecciones presentadas y sus agentes etiológicos.
- Describir las características de los pacientes al ingreso, así como sus factores de riesgo para la aparición de sobreinfecciones en función de la pauta recibida.
- Comparar la incidencia de infecciones en función de la pauta de inmunosupresor recibida, así como la dosis recibida y la duración del tratamiento (dosis acumuladas administradas).
- Evaluar la supervivencia de los pacientes que presentaron sobreinfecciones y los que no las presentaron, así como la supervivencia en ambos grupos de tratamiento.

3.- MÉTODOS

3.1.- Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo.

3.2.- Ámbito

Pacientes que ingresaron en unidades de críticos por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía por SARS-CoV-2; desde marzo hasta diciembre de 2020, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. En el estudio se utiliza el

término UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) para englobar a todas las unidades de críticos.

3.3.- Pacientes

Se incluyeron a los pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio en unidades de críticos a causa de insuficiencia respiratoria aguda por infección por SARS-CoV-2 y que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Infección activa por SARS-CoV-2 confirmada microbiológicamente (PCR positiva en exudado nasofaríngeo).
- Uso de una de las siguientes pautas para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2: corticoides o corticoides y tocilizumab.

Se excluyeron los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- Pacientes que durante su ingreso fueron trasladados desde/a otros hospitales.
- Presencia de sobreinfecciones antes del ingreso en unidades de críticos.

Determinación del tamaño muestral: como se ha comentado previamente, no existe evidencia relacionada con el riesgo de sobreinfección. Por tanto, para la determinación del tamaño muestral nos centramos en un estudio que evalúa el riesgo de mortalidad (*Rajendram P, Sacha GL, Mehkri O, Wang X, Han X, Vachharajani V, et al. Tocilizumab in Coronavirus disease 2019-related critical illness: A propensity matched analysis. Crit Care Explor. 2021;3:e0327*); donde el grupo que recibió tocilizumab mostró una mortalidad de 23,3% frente a 37,8% en el grupo que no lo recibió, con un riesgo alfa 0,05 y un riesgo beta 0,2 en un contraste bilateral. Teniendo en cuenta unas pérdidas de seguimiento del 10%, el tamaño muestral calculado es de 163 pacientes en cada grupo. La selección de los pacientes de cada uno de los dos grupos de estudio se llevó a cabo de manera aleatoria del total de pacientes que cumplían los criterios de selección.

3.4.- Variables

- Variables dependientes o resultado:
 - o Desarrollo de sobreinfecciones bacterianas, fúngicas o virales; definidas como aquellas infecciones documentadas microbiológicamente o diagnóstico de sobreinfección probable hecho por el médico responsable.

- o Mortalidad durante el ingreso relacionada con el desarrollo de sobreinfecciones.
- Variables independientes:
 - o Tipo de inmunosupresor recibido: corticoides vs corticoides más tocilizumab.
 - o Dosis acumuladas de los inmunosupresores y tiempo de administración. La dosis de los corticoides se expresa como la dosis total equivalente de prednisona en miligramos. La de tocilizumab se expresa como dosis total en miligramos.
 - o Características de los pacientes al ingreso:
 - Índice de Charlson.
 - Antecedentes de hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, tabaquismo, cáncer, cardiopatías, inmunodepresión (incluyendo al virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, neoplasias hematológicas activas, inmunodepresión congénita, uso de biológicos o corticoides a dosis altas), embarazo.
 - Colonización o infección por gérmenes multirresistentes en el último año.
 - Ingreso hospitalario en los 3 meses previos.
 - o Gravedad de los pacientes al ingreso en unidad de críticos:
 - Valor de la proteína C reactiva (PCR) al ingreso en unidad de críticos (expresado en mg/dL).
 - Valor de la procalcitonina (PCT) al ingreso en unidad de críticos (expresado en $\mu\text{g/L}$).
 - Nivel de linfocitos y neutrófilos al ingreso en unidad de críticos (valores por μL)
 - Valor del D-dímero al ingreso en unidad de críticos (expresado en ng/mL).
 - Valor de la interleucina-6 (IL-6) al ingreso en unidad de críticos (expresado en pg/mL).
 - Valor de la escala SOFA al ingreso en unidad de críticos.
 - Índice PAFI (relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$)) al ingreso en unidad de críticos.
 - Aislamiento de gérmenes multirresistentes en exudado nasal o rectal al ingreso en unidad de críticos.

- o Evolución durante su estancia en unidades de críticos. Procedimientos y tratamientos:
 - Necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y durante cuántos días.
 - Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), incluyendo dispositivos de presión positiva de vía aérea de dos niveles (BIPAP) o de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).
 - Uso de oxígeno en cánulas nasales a alto flujo (OCNAF).
 - Días de ingreso (en hospitalización convencional y en unidad de críticos).
 - Administración durante el ingreso (en unidades de críticos y en hospitalización convencional) de remdesivir, azitromicina, hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir, interferón-beta 1b, heparina de bajo peso molecular.
 - Administración durante el ingreso (en unidades de críticos y en hospitalización convencional) de antibióticos antes del diagnóstico de sobreinfección. Descripción de los antibióticos utilizados.
 - Administración de nutrición parenteral.
 - Colocación de sondaje vesical.
 - Colocación de vía venosa central.

3.5.- Estrategia de análisis

Los análisis estadísticos se han realizado con SPSS, versión 26 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Obtención y análisis de los datos demográficos y de seguimiento de cada paciente. Las variables categóricas se presentan mediante porcentajes y se analizan las posibles diferencias mediante la prueba de Chi cuadrado. Se comprueba mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las variables continuas no siguen una distribución normal, por lo que se presentan con mediana y rango intercuartílico; el análisis se realiza mediante tests no paramétricos. Con el objetivo de obtener información clínicamente relevante las variables continuas se transforman en categóricas, dividiéndolas por cuartiles.

Determinación de los factores de riesgo potenciales (diferentes pautas de inmunosupresores) mediante regresión logística. Realización de análisis bivariados y

multivariados mediante el cálculo de los odds ratios específicos y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Realización de un análisis de Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta la aparición de muerte entre las distintas cohortes. Se comprueba la significancia aplicando la prueba de rango logarítmico. Los resultados se consideran significativos cuando $p < 0,05$.

4.- RESULTADOS

4.1.- Selección de los pacientes para su inclusión en el estudio

Un total de 161 pacientes recibieron únicamente corticoides como inmunomodulador para la COVID-19. No se han incluido 17 (10,6%) de ellos en los análisis; bien por haber sido trasladados desde otros hospitales y no disponer de todos los datos clínicos (9 pacientes, el 5,6%), bien por haber ingresado en UCI por otro motivo que no fuese un síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS-CoV-2 (8 pacientes, el 5%). Estos pacientes perdidos tenían características basales similares a los que se incluyeron en el estudio (Anexo 1). De los 144 pacientes restantes el 40,3% (58 pacientes) presentaron sobreinfecciones (Figura 1).

Respecto a la cohorte de corticoides y tocilizumab, había un total de 231 pacientes potencialmente elegibles. Se decidió seleccionar de manera aleatoria 163 pacientes, de los cuales 102 (62,2%) presentaron sobreinfecciones (Figura 1).

En el Anexo 2 se muestra el análisis descriptivo de las distintas cohortes de tratamiento. Se observa que muchas variables que se relacionan con una mayor gravedad clínica se presentaron más en los pacientes de la cohorte de corticoides y tocilizumab. Además, se observa que hubo una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamientos que sólo se administraron al principio de la pandemia (hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, azitromicina), reflejando de forma indirecta que pertenecen a la primera ola.

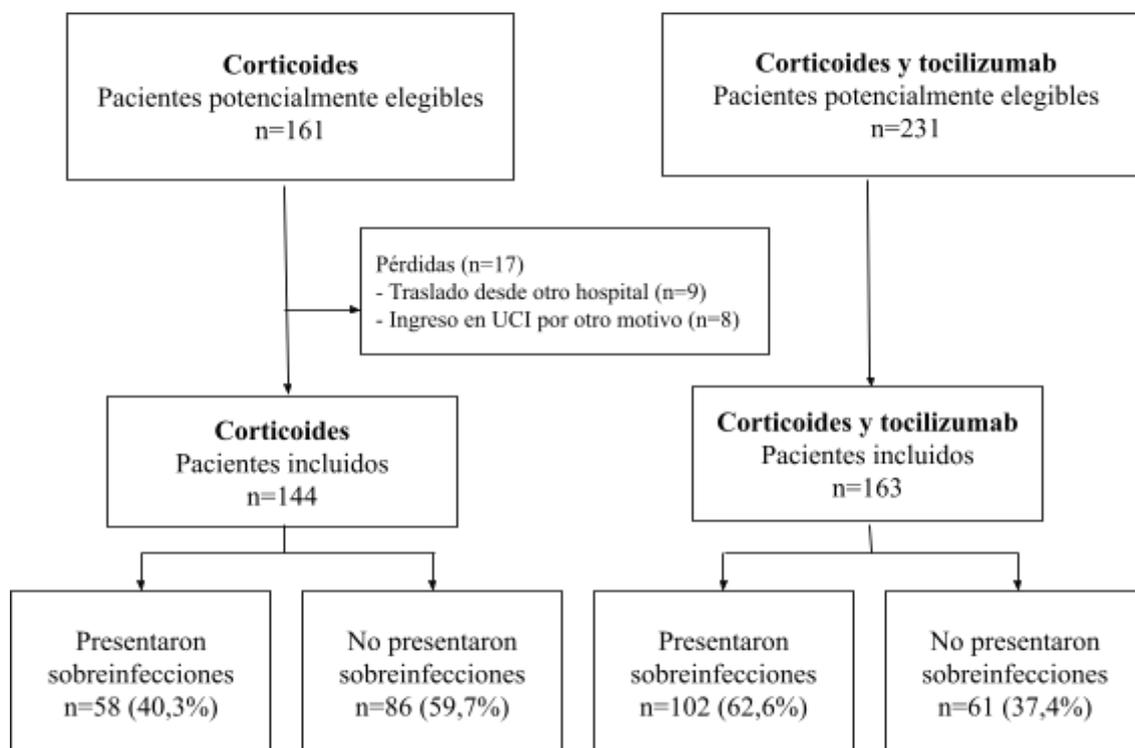


Figura 1: Selección de los pacientes.

4.2.- Relación de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con la presencia de sobreinfección

De los 305 pacientes incluidos, 160 (52,5%) presentaron sobreinfecciones, observándose mayor proporción de las mismas en la cohorte de corticoides y tocilizumab (62,6% frente a 40,3%, $p < 0,001$) (Figura 1). Un total de 105 (34,2%) pacientes fallecieron. Los pacientes con sobreinfecciones presentaron más mortalidad (72,4% de los fallecimientos, $p < 0,001$) (Tabla 1).

Respecto al tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor recibido, la aparición de sobreinfecciones se asoció de forma estadísticamente significativa con la dosis acumulada de corticoides (mediana de 1352,55 mg de prednisona frente a 1061,50 mg, $p < 0,001$), los días de administración de corticoides (mediana de 15 días frente a 12, $p < 0,001$), la dosis acumulada de tocilizumab (mediana de 800 mg frente a 600 mg, $p = 0,005$) y los días de administración de tocilizumab (mediana de 2 frente a 1, $p = 0,004$) (Tabla 1).

En general las características basales de los pacientes no se relacionaron con el riesgo de sobreinfecciones; con la excepción del índice de comorbilidad de Charlson (mediana de 3 frente a 2, $p=0,012$), el antecedente de hipertensión (59,1% de los pacientes con la enfermedad, $p=0,027$), la colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI (el 73,9% de los pacientes con aislamiento de estos gérmenes presentó sobreinfecciones, $p=0,012$) y el ingreso en los 3 meses previos (el 78,6% de los pacientes que lo hicieron presentó sobreinfecciones, $p=0,043$) (Tabla 2).

Los pacientes con peor situación clínica y analítica al ingreso en UCI presentaron de forma estadísticamente significativa más sobreinfecciones: se observan diferencias en el valor de la escala SOFA (mediana de 4 en ambos grupos pero RIQ mayor en aquellos con sobreinfecciones, $p<0,001$), la PaO_2/FiO_2 (mediana de 60 frente a 70, $p<0,001$), la proteína C reactiva (mediana de 13,9 mg/dL frente a 9,8 mg/dL, $p=0,004$), la procalcitonina (mediana de 0,21 $\mu\text{g/L}$ frente a 0,10 $\mu\text{g/L}$, $p<0,001$) y los linfocitos (mediana de 500/ μL frente a 600/ μL , $p=0,007$) (Tabla 3).

Los días de ingreso en hospitalización convencional no se asociaron con la variable resultado, pero sí los días de ingreso en UCI (mediana de 29 días frente a 7 días, $p<0,001$). El aumento de la estancia en UCI puede ser tanto causa como consecuencia de la presencia de sobreinfecciones (Tabla 4).

La terapia respiratoria se relaciona a su vez con la aparición de sobreinfecciones: mientras que la mayoría de pacientes con ventilación mecánica invasiva las presentaron (76,7%, $p<0,001$), los pacientes con oxigenoterapia con cánulas nasales a alto flujo (OCNAF) tuvieron esta complicación en mucha menor proporción (46,6%, $p=0,001$). Es interesante reseñar que este tipo de terapia respiratoria es la que se les aplicó a los pacientes ingresados en UCI con menor gravedad, y se pudo utilizar también como puente desde o hacia la ventilación mecánica invasiva. Por ello, aporta más información el hecho de que los pacientes a los que no se les administró OCNAF presentaron sobreinfecciones en una proporción del 70,4%. Los días de ventilación mecánica invasiva se asociaron de forma evidente con la variable resultado (mediana de 25 días frente a 0 días, $p<0,001$) (Tabla 4).

A continuación, se muestran los tratamientos o procedimientos en los que se observó mayor proporción de sobreinfecciones: necesidad de vasopresores (77,5%, $p < 0,001$), administración de nutrición parenteral total (76,9%, $p < 0,001$), colocación de una vía venosa central (74,6%, $p < 0,001$), hidroxiclороquina (65,6%, $p < 0,001$), lopinavir-ritonavir (64,2%, $p < 0,001$) e interferón beta-1b (64,3%, $p = 0,020$). Como se ha comentado anteriormente, estos 3 últimos fármacos se usaron en la primera ola, momento en el que hubo mayor saturación hospitalaria y mortalidad (Tabla 4).

Tabla 1: Variables independientes principales y características de los inmunosupresores administrados.

Variables	Total	Sobreinfecciones sí	Sobreinfecciones no	p valor
VARIABLES PRINCIPALES				
Exitus (n/%)	105	76 (72,4%)	29 (27,6%)	<0,001
Tipo de grupo				<0,001
- Corticoides (n/%)	144	58 (40,3%)	86 (59,7%)	
- Corticoides y tocilizumab (n/%)	163	102 (62,6%)	61 (37,4%)	
Características de los inmunosupresores administrados				
Dosis acumulada de prednisona (mediana, RIQ)	1159,80 (706,80-1828-90)	1352,55 (862,50-2151,50)	1061,50 (602,20-1439,90)	<0,001
Días de administración de corticoides (mediana, RIQ)	13 (9-18)	15 (10-26)	12 (9-15)	<0,001
Dosis acumulada de tocilizumab (mediana, RIQ)	600 (600-1.200)	800 (600-1600)	600 (400-800)	0,005
Días de administración de tocilizumab (mediana, RIQ)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,004
Total (n/%)	307	160 (52,1%)	147 (47,9%)	

NA: valores perdidos. RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 1

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.

Variables	Total	Sobreinfecciones sí	Sobreinfecciones no	p valor
Características basales				
Edad (mediana, RIQ)	63 (53-71)	65 (58-72)	62 (49-70)	0,453
Sexo				0,526
- Mujeres (n/%)	99	49 (49,5%)	50 (50,5%)	
- Hombres (n/%)	208	111 (53,4%)	97 (46,6%)	
Charlson (mediana, RIQ)	2 (1-3)	3 (1-4)	2 (1-3)	0,012
Obesidad (n/%)	65	35 (53,8%)	30 (46,2%)	0,753
Hipertensión (n/%)	137	81 (59,1%)	56 (40,9%)	0,027
Diabetes mellitus (n/%)	65	35 (53,8%)	30 (46,2%)	0,753
Dislipemia (n/%)	115	61 (53%)	54 (47%)	0,801
Enfermedad renal crónica (n/%)	35	22 (62,9%)	13 (31,1%)	0,177
EPOC (n/%)	13	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,207
Cáncer activo (n/%)	10	7 (70%)	3 (30%)	0,250
Cardiopatía (n/%)	43	25 (58,1%)	18 (41,9%)	0,394
Inmunosupresión (n/%)	29	18 (62,1%)	11 (37,9%)	0,260
Embarazo (n/%)	2	1 (50%)	1 (50%)	0,952
Bacterias multirresistentes en el último año (n/%)	4	2 (50%)	2 (50%)	0,932
Colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI (n/%)	23	17 (73,9%)	6 (26,1%)	0,012
- NA	6	0 (0%)	6 (100%)	
Ingreso en los 3 meses previos (n/%)	14	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,043

NA: valores perdidos. RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 2

Tabla 3. Características clínicas y valores analíticos de los pacientes en el ingreso en UCI.

Variables	Total	Sobreinfecciones sí	Sobreinfecciones no	p valor
Situación clínica a su ingreso en UCI				
SOFA (mediana, RIQ)	4 (4-5)	4 (4-6)	4 (4-4)	<0,001
PaO2/FiO2 (mediana, RIQ)	65 (55-75)	60 (50-70)	70 (60-80)	<0,001
Valores analíticos a su ingreso en UCI				
Proteína C reactiva (mediana, RIQ)	12,1 (5,78-21,10)	13,9 (7,2-24)	9,8 (4,8-18,2)	0,004
- NA	1			
Procalcitonina (mediana, RIQ)	0,15 (0,06-0,53)	0,21 (0,09-0,89)	0,10 (0,05-0,33)	<0,001
- NA	2			
Linfocitos (mediana, RIQ)	500 (400-800)	500 (300-800)	600 (400-800)	0,007
- NA	1			
Neutrófilos (mediana, RIQ)	8100 (5.700-11.800)	7600 (5500-11400)	8450 (5900-12700)	0,174
- NA	1			
D-dímero (mediana, RIQ)	560 (323,25-1080,50)	602,5 (364-1599)	542 (286-917)	0,297
- NA	9			
Interleucina-6 (mediana, RIQ)	40 (14,20-122,00)	59,2 (20,6-130,8)	27,9 (9,1-99,7)	0,108
- NA	136			

NA: valores perdidos. RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 3

Tabla 4: Días de estancia y tratamiento administrado.

Variables	Total	Sobreinfecciones sí	Sobreinfecciones no	p valor
Días de ingreso				
Días de ingreso en UCI (mediana, RIQ)	13 (6-30)	29 (16-41)	7 (4-11)	<0,001
Días de ingreso hospitalario antes del ingreso en UCI (mediana, RIQ)	3 (1-6)	3 (1-7)	4 (2-6)	0,870
Días de ingreso hospitalario después del ingreso en UCI (mediana, RIQ)	7 (0-14)	8 (0-22)	6 (3-10)	0,082
Soporte respiratorio en UCI				
VMI (n/%)	189	145 (76,7%)	44 (23,3%)	<0,001
Días de VMI (mediana, RIQ)	9 (0-25)	25 (13-33)	0 (0-4)	<0,001
VMNI (n/%)	64	38 (59,4%)	26 (40,6%)	0,191
OCNAF (n/%)	236	110 (46,6%)	126 (53,4%)	0,001
Tratamiento administrado en UCI				
Vasopresores (n/%)	173	134 (77,5%)	39 (22,5%)	<0,001
Antibiótico antes del diagnóstico de sobreinfección (n/%)	269	151 (51%)	145 (49%)	0,045
Nutrición parenteral (n/%)	182	140 (76,9%)	42 (23,1%)	<0,001
Sondaje vesical (n/%)	305	160 (52,5%)	145 (47,5%)	0,139
Vía venosa central (n/%)	197	147 (74,6%)	50 (25,4%)	<0,001
Remdesivir (n/%)	122	60 (49,2%)	62 (50,8%)	0,403
Azitromicina (n/%)	99	58 (58,6%)	41 (41,4%)	0,118
Hidroxiclороquina (n/%)	136	89 (65,4%)	47 (34,6%)	<0,001
Lopinavir-ritonavir (n/%)	148	95 (64,2%)	53 (35,8%)	<0,001
Interferón beta-1b (n/%)	70	45 (64,3%)	25 (35,7%)	0,020
Heparina profiláctica (n/%)	302	158 (52,3%)	144 (47,7%)	0,584

NA: valores perdidos. RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 4

4.3.- Análisis multivariado (tabla 5)

Se presentan los resultados del análisis multivariado con la variable dependiente a estudio (aparición de sobreinfecciones).

Se observa mayor riesgo en los días de ventilación mecánica invasiva (ORa 1,168; IC 95%=1,091-1,250; $p<0,001$), observándose en el análisis multivariado independiente (tabla 6) que el riesgo aumenta de forma muy evidente conforme lo hacen los días de ventilación: respecto a los pacientes que no precisaron VMI aquellos que estuvieron 1-9 días con VMI presentan un ORa de 4,050 (IC 95%=1,661-9,873; $p=0,002$); aquellos que estuvieron 10-25 días presentan un ORa de 22,515 (IC 95%=9,971-50,843; $p<0,001$); y los que estuvieron más de 25 días presentan un ORa de 282,824 (IC 95%=60,111-1330,689; $p<0,001$).

La nutrición parenteral también se asocia de forma estadísticamente significativa con la aparición de sobreinfecciones, con un ORa de 3,498 (IC 95%=1,061-11,529; $p=0,040$). Es preciso recordar que se pauta en aquellos pacientes que requieren más tiempo de ingreso en las unidades de críticos y se suele colocar una vía venosa central para su administración.

El uso de antibióticos antes del diagnóstico de sobreinfección se revela como factor protector frente a las mismas (ORa 0,023; IC 95%=0,002-0,221; $p=0,001$). Los antibióticos más utilizados (Anexo 4) fueron ceftriaxona (30,90%), piperacilina-tazobactam (15,79%), azitromicina (13,09%) y meropenem (10,93%).

Tabla 5: Análisis multivariado de las variables asociadas a la presencia de sobreinfecciones.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	0,983	0,365-2,648	0,972
Edad	1,020	1,002-1,038	0,028	0,998	0,968-1,029	0,903
Sexo						
- Mujeres	1,000			1,000		
- Hombres	1,168	0,723-1,885	0,526	1,272	0,549-2,947	0,574
Dosis de prednisona						
- 1: ≤706,8	1,000			1,000		
- 2: 706,9-1159,8	1,306	0,688-2,479	0,415	0,640	0,203-2,016	0,446
- 3: 1159,9-1828,9	1,784	0,940-3,385	0,076	2,234	0,594-8,402	0,234
- 4: >1828,9	3,845	1,958-7,552	<0,001	0,408	0,077-2,175	0,294
Días de corticoides						
- 1: ≤9	1,000					
- 2: 10-13	0,618	0,330-1,160	0,134	1,806	0,541-6,029	0,337
- 3: 14-18	0,941	0,497-1,779	0,851	1,778	0,431-7,339	0,426
- 4: >18	3,525	1,765-7,076	<0,001	4,726	0,917-24,339	0,063
Colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI	2,594	0,993-6,779	0,052	3,281	0,647-16,647	0,152
PaO2/FiO2						
- 1: ≤55	1,000			1,000		
- 2: 56-65	0,405	0,217-0,758	0,005	0,541	0,178-1,643	0,278
- 3: 66-75	0,161	0,077-0,335	<0,001	0,342	0,084-1,383	0,132
- 4: >75	0,216	0,109-0,426	<0,001	2,057	0,469-9,011	0,339
VMI	22,629	11,954-42,834	<0,001	0,834	0,151-4,607	0,835
Días de VMI	1,194	1,148-1,242	<0,001	1,168	1,091-1,250	<0,001

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
OCNAF	0,367	0,207-0,649	<0,001	1,431	0,483-4,239	0,518
Vasopresores	14,272	8,175-24,916	<0,001	1,344	0,410-4,401	0,625
Antibiótico	0,231	0,049-1,089	0,064	0,023	0,002-0,232	0,001
Nutrición parenteral	17,500	9,705-31,555	<0,001	3,498	1,061-11,529	0,040
Vía venosa central	21,937	11,317-45,522	<0,001	3,631	0,735-17,944	0,114
Hidroxiclороquina	2,667	1,673-4,251	<0,001	0,780	0,180-3,376	0,740
Lopinavir-ritonavir	2,592	1,634-4,112	<0,001	1,821	0,541-6,129	0,333
Interferón beta-1b	1,910	1,100-3,314	0,021	0,435	0,129-1,466	0,179

* Ajustado por las variables de la tabla.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%. ORc: odds ratio crudo. ORa: odds ratio ajustado. 1: valores incluidos en el primer cuartil. 2: valores incluidos en el segundo cuartil, sin contar los valores del primer cuartil (2a: cuando los valores del primer y el segundo cuartil coinciden el valor 2a incluye ambos). 3: valores incluidos en el tercer cuartil, sin contar los valores del primero y del segundo. 4: valores mayores al tercer cuartil.

Tabla 5

Tabla 6: Análisis multivariado según el grupo y los días de ventilación mecánica invasiva.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	0,703	0,348-1,422	0,327
Días de VMI						
- 1: 0	1,000			1,000		
- 2: 1-9	3,639	1,539-8,600	0,003	4,050	1,661-9,873	0,002
- 3: 10-25	19,313	9,218-40,460	<0,001	22,515	9,971-50,843	<0,001
- 4: >25	238,187	53,146-1067,492	<0,001	282,824	60,111-1330,689	<0,001

* Ajustado por las variables de la tabla.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%. ORc: odds ratio crudo. ORa: odds ratio ajustado.

Tabla 6

4.4.- Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier)

4.4.1.- Comparación de dos curvas de supervivencia en función de la variable grupo de tratamiento (Figura 2): La mediana de supervivencia en el grupo de corticoides fue de 64 días, mientras que en el grupo de corticoides y tocilizumab fue de 54 días. Para la comparación de ambas curvas de supervivencia se aplicó la prueba paramétrica *Long-Rank*, observándose un HR de 0,052 ($p=0,820$). Por tanto, los resultados fueron no significativos: no hubo diferencias en la supervivencia entre ambos grupos.

Figura 2: Comparación de dos curvas de supervivencia en función de la variable grupo de tratamiento.

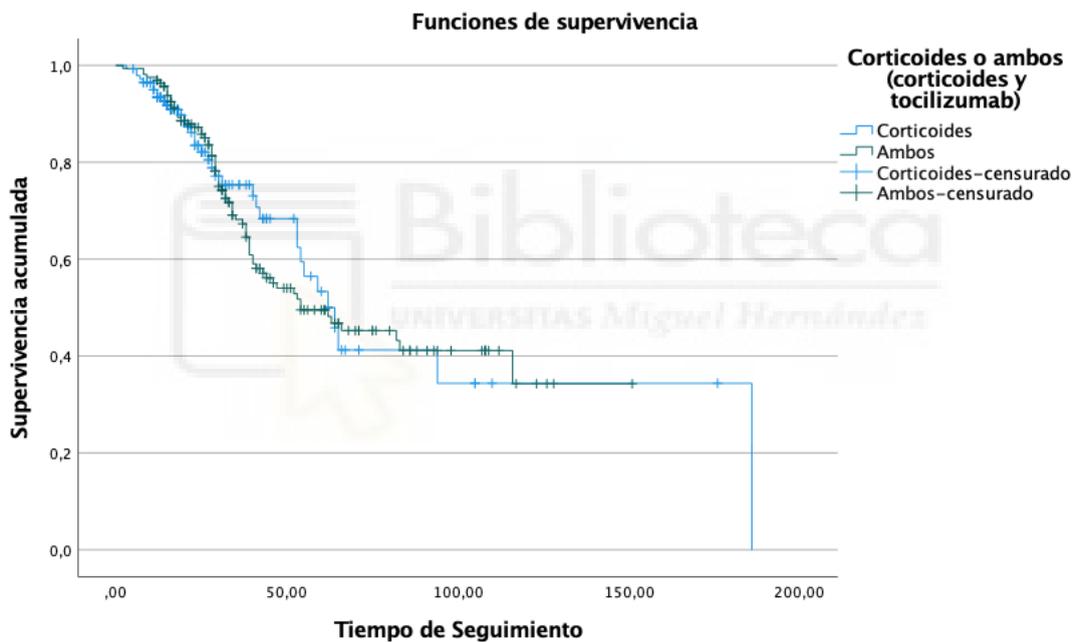


Figura 2

4.4.2.- Comparación de dos curvas de supervivencia en función de la variable sobreinfección (Figura 3): La mediana de supervivencia en el grupo de sobreinfecciones fue de 63 días, siendo de 44 días en el grupo sin sobreinfecciones. Se aplicó la prueba paramétrica *Long-Rank*, observándose un HR de 2,133 ($p=0,144$). Por tanto, los resultados fueron no significativos; no hubo diferencias entre ambos grupos.

Figura 3: Comparación de dos curvas de supervivencia en función de la variable sobreinfección.

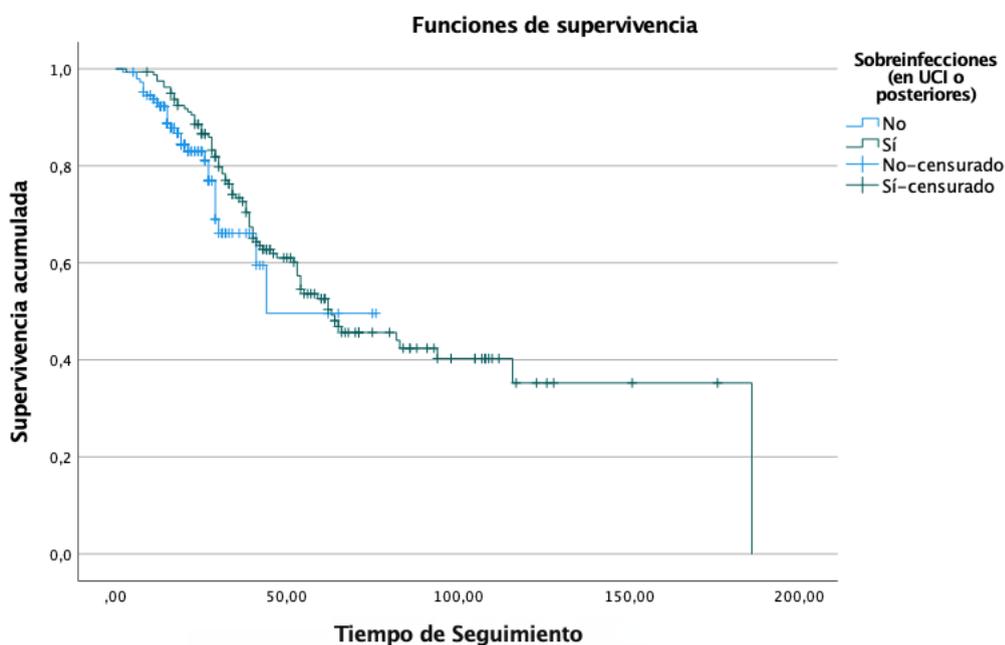


Figura 3

4.5.- Descripción de las características de las sobreinfecciones

La mayoría de las sobreinfecciones diagnosticadas fueron bacterianas respiratorias (21,3%, representando un 23,8% las neumonías asociadas a la ventilación mecánica), seguidas por las infecciones del tracto urinario tanto bacterianas como fúngicas (21,61%) y las bacteriemias (19,78%). Cabe destacar que se observaron muchas reactivaciones de citomegalovirus (10,62%) y que un 4,76% de las infecciones incluidas en el estudio correspondían a sospechas altas no confirmadas microbiológicamente (tabla 7).

Respecto a los microorganismos aislados, la mayoría fueron gram negativos (56,6%). Los gram positivos, hongos y virus supusieron el 19,94%, 13,83% y 9,64% respectivamente. El grupo de los enterococos y la *P. aeruginosa* fueron las bacterias más frecuentemente aisladas. No hubo una alta proporción de gérmenes multirresistentes (Tabla 8).

Tabla 7 : Tipo de sobreinfecciones.

Tipo de sobreinfección	n/%
Respiratorias	88 (32,23%)
- Neumonía bacteriana asociada a la VMI	65 (23,80%)
- Neumonía bacteriana no asociada a la VMI	6 (2,20%)
- Traqueobronquitis bacteriana	8 (2,93%)
- Empiema bacteriano	1 (0,37%)
- Infección fúngica invasiva pulmonar	8 (2,93%)
Infecciones del tracto urinario (bacterianas o fúngicas)	59 (21,61%)
Bacteriemias	54 (19,78%)
- Asociadas al catéter	26 (9,52%)
- No asociadas al catéter	28 (10,26%)
Reactivaciones virales (viremia de citomegalovirus)	29 (10,62%)
Candidemias	14 (5,13%)
Colitis pseudomembranosa	8 (2,93)
Piel y partes blandas / cavidad oral	7 (2,56%)
- Úlceras por presión	3 (1,10%)
- Parotiditis	1 (0,37%)
- Absceso submaxilar	1 (0,37%)
- Celulitis	1 (0,37%)
- Infección de partes blandas bucal no especificada	1 (0,37%)
Osteomielitis	1 (0,37%)
Sospechas altas (no confirmadas microbiológicamente)	13 (4,76%)
- Sospecha de infección respiratoria	11 (4,03%)
- Sospecha de bacteriemia	1 (0,37%)
- Sospecha de candidemia	1 (0,37%)
Total	273 (100%)

Tabla 7

Tabla 8: Microorganismos aislados.

Microorganismos aislados (n=311)			
Microorganismo	n/%	Microorganismo	n/%
Gram negativos	176 (56,60%)	Gram positivos	62 (19,94%)
<i>E. faecalis</i>	33 (10,61%)	<i>S. epidermidis</i>	28 (9%)
<i>P. aeruginosa</i>	29 (9,32%)	- <i>S. epidermidis</i> resistente a linezolid	4 (1,29%)
- <i>P. aeruginosa</i> XRD	2 (0,64%)	<i>S. aureus</i> meticilino sensible	14 (4,50%)
<i>E. faecium</i>	23 (7,40%)	<i>S. aureus</i> meticilino resistente	12 (3,86%)
<i>K. pneumoniae</i>	18 (5,79%)	<i>S. viridans</i>	3 (0,96%)
- <i>K. pneumoniae</i> BLEE	5 (1,61%)	<i>B. cereus</i>	2 (0,64%)
- <i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasas	2 (0,64%)	<i>S. hominis</i>	1 (0,32%)
<i>E. coli</i>	13 (4,18%)	<i>A. odontolyticus</i>	1 (0,32%)
- <i>E. coli</i> BLEE	5 (1,61%)	<i>C. tuberculosis</i> tearicum	1 (0,32%)
<i>E. aerogenes</i>	9 (2,89%)	Hongos	43 (13,83%)
- <i>E. aerogenes</i> productora de carbapenemasas (ampC)	1 (0,32%)	<i>C. albicans</i>	22 (7,07%)
<i>C. difficile</i>	8 (2,57%)	<i>Aspergillus</i> spp.	8 (2,57%)
<i>S. maltophilia</i>	8 (2,57%)	<i>C. parapsilosis</i>	4 (1,29%)
<i>B. cepacia</i>	5 (1,61%)	<i>C. glabrata</i>	3 (0,96%)
<i>M. morfanii</i>	5 (1,61%)	<i>C. tropicalis</i>	2 (0,64%)
<i>E. cloacae</i>	4 (1,29%)	<i>C. guilliermondii</i>	1 (0,32%)
<i>S. marcescens</i>	2 (0,64%)	<i>C. dubliniensis</i>	1 (0,32%)
<i>A. baumannii</i>	2 (0,64%)	<i>C. kefyr</i>	1 (0,32%)
<i>E. miricola</i>	2 (0,64%)	<i>C. neoformans</i>	1 (0,32%)
<i>C. indologenes</i>	2 (0,64%)	Virus	30 (9,64%)
<i>B. caccae</i>	1 (0,32%)	Citomegalovirus	29 (9,32%)
<i>P. bivia</i>	1 (0,32%)	<i>Virus herpes humano tipo 1</i>	1 (0,32%)
<i>H. alvei</i>	1 (0,32%)		

Microorganismo	n/%
<i>Sphingomonas spp.</i>	1 (0,32%)
<i>C. amycolatum</i>	1 (0,32%)
<i>A. xylooxidans</i>	1 (0,32%)
<i>C. koseri</i>	1 (0,32%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (0,32%)
<i>C. freundii</i>	1 (0,32%)
<i>P. rettgeri</i>	1 (0,32%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (0,32%)
<i>R. ornithinolytica</i>	1 (0,32%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (0,32%)

Tabla 8

5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los pacientes que recibieron corticoides y tocilizumab como tratamiento para el síndrome respiratorio agudo por SARS-CoV-2 presentaron mayor incidencia de sobreinfecciones que los pacientes que recibieron únicamente corticoides. Sin embargo, eran pacientes con mayor gravedad clínica. Así, una vez realizado un análisis multivariado ajustado por el resto de factores de riesgo no se observa una relación estadísticamente significativa entre ese grupo de tratamiento y la aparición de sobreinfecciones (ORa 0,983; IC 95%=0,365-2,648; p=0,972). Tampoco se observan diferencias significativas en el análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) entre las distintas cohortes de tratamiento (Log Rank (Mantel-Cox): 0,052; p=0,820) o en función de si habían presentado o no sobreinfecciones (Log Rank (Mantel-Cox): 2,133; p=0,144).

En este estudio, las variables que se asociaron con un aumento del riesgo de sobreinfecciones fueron los días de ventilación mecánica invasiva (ORa 1,168; IC 95%=1,091-1,250; p<0,001) y la administración de nutrición parenteral (IC

95%=1,061-11,529; $p=0,040$). La administración de antibióticos antes del diagnóstico de sobreinfección fue un factor protector en esta población (ORa 0,023; IC 95%=0,002-0,221; $p=0,001$).

La mayoría de las sobreinfecciones fueron bacterianas, con predominio de las infecciones respiratorias (21,3%). También fueron frecuentes las infecciones del tracto urinario tanto bacterianas como fúngicas (21,61%) y las bacteriemias (19,78%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron las bacterias gram negativas (56,6%), con especial predominio de los Enterococos y *P. aeruginosa*.

Este trabajo tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo basado en datos recogidos en las historias clínicas electrónicas y en el programa informático de prescripción; por lo que es posible que no se disponga de información acerca de todas las variables de cada uno de los sujetos. Así, no se recogió información sobre tabaquismo al no disponer de esa información en las historias clínicas. Además, este estudio se ha realizado en un único centro y no se ha seguido un protocolo de enmascaramiento.

Por otro lado, el tamaño muestral de la cohorte de corticoides es menor de lo que inicialmente se había estimado (144 pacientes respecto a 163). Ello es debido a que el número de personas en ese grupo era menor (161 pacientes) y a que no se pudieron incluir 17 pacientes al haber sido trasladados de otros centros o haber ingresado en UCI por otro motivo distinto a una insuficiencia respiratoria aguda por SARS-CoV-2. En cualquier caso, no creemos que haya podido influir de forma significativa en los resultados, ya que con el cálculo del tamaño muestral se tuvieron en cuenta pérdidas de hasta el 10% (lo que supone reducir la muestra a 146,7 pacientes) y las características basales de los pacientes perdidos eran similares a las del resto de la cohorte.

En conclusión, en este estudio no se observa un mayor riesgo de sobreinfección o muerte con la pauta de tocilizumab y corticoides frente al solo uso de corticoides; lo que supone un argumento más a favor del uso de tocilizumab y de las pautas combinadas. No obstante, se trata de un estudio con limitaciones metodológicas en un único centro, por lo que sería conveniente continuar con esta línea de investigación en el futuro.

6.- ASPECTOS ÉTICOS

Se solicita la aprobación por el CEII de la universidad Miguel Hernández. Dadas las características de la parte del estudio de recogida de datos de la historia clínica de los pacientes y la inexistencia de fuentes datos diferentes a las que se pretende consultar, se considera inviable la obtención del consentimiento informado de los pacientes, al menos sin grandes pérdidas de casos e importantes sesgos de selección.

En la base de datos del proyecto de investigación los pacientes han sido individualizados mediante códigos disociados, no identificables, sin sentido para ningún otro sistema de información y que no permiten la identificación de pacientes individuales ni su cruce con otras bases de datos. Dado que la base de datos del proyecto no contiene ningún dato que permita la identificación de pacientes, no está prevista su declaración a la Agencia de Protección de Datos. En todo caso, el equipo investigador no dispone — ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes — información identificativa de los pacientes.

7.- PRESUPUESTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):646.
2. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens, Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita.* 2020;56(3):359–64.
3. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, 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)* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
4. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):e12560
5. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community-acquired coinfection in Coronavirus disease 2019: A retrospective observational experience. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1450–2.
6. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:398–400.
7. 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.* 2021;76(4):1078–84.

8. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–16.
9. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13–20.
10. Ma Y, Zeng H, Zhan Z, Lu H, Zeng Z, He C, et al. Corticosteroid use in the treatment of COVID-19: A multicenter retrospective study in Hunan, China. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01198>
11. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A randomized, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–81.
12. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–306.
13. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect*. 2020;81(4):e11–7.
14. Keske Ş, Tekin S, Sait B, İrkören P, Kapmaz M, Çimen C, et al. Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:338–43.
15. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from

- the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):180–7.
16. Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:583897.
 17. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care.* 2020;24(1):589.
 18. Rajendram P, Sacha GL, Mehkri O, Wang X, Han X, Vachharajani V, et al. Tocilizumab in Coronavirus disease 2019-related critical illness: A propensity matched analysis. *Crit Care Explor.* 2021;3(1):e0327.
 19. Ignatius EH, Wang K, Karaba A, Robinson M, Avery RK, Blair P, et al. Tocilizumab for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients: A matched retrospective cohort analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(1):ofaa598.
 20. Pereira MR, Aversa MM, Farr MA, Miko BA, Aaron JG, Mohan S, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a matched cohort study. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3198–205.
 21. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(3):1620–30.
 22. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–45.
 23. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237831.

24. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143–51.



ANEXO 1 - Comparación de los pacientes perdidos y no perdidos de la cohorte de corticoides

Variables	Total	Corticoides: Pacientes incluidos	Corticoides: Pacientes perdidos	p valor
Edad (mediana, RIQ)	62 (50-70)	62 (50-68)	67 (57-76)	0,482
Sexo (n/%)				0,623
- Mujeres	56	51 (91,1%)	5 (8,9%)	
- Hombres	105	93 (88,6%)	12 (11,4%)	
Charlson (mediana, RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,051
Obesidad (n/%)	32	28 (87,5%)	4 (12,5%)	0,690
Hipertensión (n/%)	70	61 (87,1%)	9 (12,9%)	0,405
Diabetes mellitus (n/%)	31	29 (93,5%)	2 (6,5%)	0,408
Dislipemia (n/%)	47	41 (87,2%)	6 (12,8%)	0,558
Enfermedad renal crónica (n/%)	24	20 (83,3%)	4 (16,7%)	0,291
EPOC (n/%)	9	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0,956
Cáncer activo (n/%)	3	3 (100%)	0 (0%)	0,548
Cardiopatía (n/%)	20	17 (85%)	3 (15%)	0,490
Inmunosupresión (n/%)	17	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0,315
Embarazo (n/%)	1	0 (0%)	1 (100%)	0,004
Bacterias multirresistentes en el último año (n/%)	3	3 (100%)	0 (0%)	0,548
Ingreso en los 3 meses previos (n/%)	6	6 (100%)	0 (0%)	0,391
Total (n/%)	161	144 (89,44%)	17 (19,56%)	

RIQ: rango intercuartílico.

ANEXO 2 - Análisis descriptivo de las distintas cohortes de tratamiento

VARIABLES	Total	Corticoides	Corticoides y tocilizumab	p valor
Características de los inmunosupresores administrados				
Dosis acumulada de prednisona (mediana, RIQ)	1159,80 (706,80-1828,90)	1088,40 (640-1628,85)	1266,70 (816,60-1986,60)	0,152
Días de administración de corticoides (mediana, RIQ)	13 (9-18)	14 (10-19)	13 (8-18)	0,489
Dosis acumulada de tocilizumab (mediana, RIQ)	600 (600-1.200)	-	600 (600-1.200)	-
Días de administración de tocilizumab (mediana, RIQ)	1 (1-2)	-	1 (1-2)	-
Características basales				
Edad (mediana, RIQ)	63 (53-71)	62 (50-68)	65 (56-73)	0,120
Sexo (n/%)				0,264
- Mujeres	99	51 (51,5%)	48 (48,5%)	
- Hombres	208	93 (44,7%)	115 (55,3%)	
Charlson (mediana, RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-3)	0,136
Obesidad (n/%)	65	28 (43,1%)	37 (56,9%)	0,486
Hipertensión (n/%)	137	61 (44,5%)	76 (55,5%)	0,453
Diabetes mellitus (n/%)	65	29 (44,6%)	36 (55,4%)	0,677
Dislipemia (n/%)	115	41 (35,7%)	74 (64,3%)	0,002
Enfermedad renal crónica (n/%)	35	20 (57,1%)	15 (42,9%)	0,197
EPOC (n/%)	13	8 (61,5%)	5 (38,5%)	0,280
Tabaquismo (n/%)	10	7 (70%)	3 (30%)	0,137
Cáncer activo (n/%)	10	3 (30%)	7 (70%)	0,276
Cardiopatía (n/%)	43	17 (39,5%)	26 (60,5%)	0,296

Variables	Total	Corticoides	Corticoides y tocilizumab	p valor
Inmunosupresión (n/%)	29	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,877
Embarazo (n/%)	2	0 (0%)	2 (100%)	0,182
Bacterias multirresistentes en el último año (n/%)	4	3 (75%)	1 (25%)	0,257
Colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI (n/%)	23	15 (65,2%)	8 (34,8%)	0,015
- NA	6			
Ingreso en los 3 meses previos (n/%)	14	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,756
Días de ingreso				
Días de ingreso en UCI (mediana, RIQ)	13 (6-30)	8 (4-19)	22 (10-36)	<0,001
Días de ingreso hospitalario antes del ingreso en UCI (mediana, RIQ)	3 (1-6)	3 (1-6)	4 (1-7)	0,385
Días de ingreso hospitalario después del ingreso en UCI (mediana, RIQ)	7 (0-14)	7 (4-12)	6 (0-18)	0,958
Situación clínica a su ingreso en UCI				
SOFA (mediana, RIQ)	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (4-6)	0,091
PaO ₂ /FiO ₂ (mediana, RIQ)	65 (55-75)	70 (60-80)	60 (50-70)	<0,001
Valores analíticos a su ingreso en UCI				
Proteína C reactiva (mediana, RIQ)	12,1 (5,78-21,10)	11,1 (5,8-19,4)	12,5 (5,7-21,4)	0,249
- NA	1			
Procalcitonina (mediana, RIQ)	0,15 (0,06-0,53)	0,125 (0,05-0,49)	0,17 (0,08-0,61)	0,096
- NA	2			

Variables	Total	Corticoides	Corticoides y tocilizumab	p valor
Linfocitos (mediana, RIQ)	500 (400-800)	600 (400-800)	500 (300-700)	0,025
- NA	1			
Neutrófilos (mediana, RIQ)	8100 (5.700-11.800)	7900 (5750-11700)	8150 (5700-11800)	0,803
- NA	1			
D-dímero (mediana, RIQ)	560 (323,25-1080,50)	444,5 (240-805)	700,5 (392-2117)	0,004
- NA	9			
Interleucina-6 (mediana, RIQ)	40 (14,20-122,00)	20,2 (8,5-39,9)	99 (41-192,2)	<0,001
- NA	136			
Soporte respiratorio en UCI				
VMI (n%)	189	60 (31,7%)	129 (68,3%)	<0,001
Días de VMI (mediana, RIQ)	9 (0-25)	0 (0-12)	18 (4-30)	<0,001
VMNI (n%)	64	22 (34,4%)	42 (65,6%)	0,024
OCNAF (n%)	236	124 (52,5%)	112 (47,5%)	<0,001
Tratamiento administrado en UCI				
Vasopresores (n%)	173	59 (34,1%)	114 (65,9%)	<0,001
Antibiótico antes del diagnóstico de sobreinfección (n%)	269	135 (45,6%)	161 (54,4%)	0,018
Nutrición parenteral (n%)	182	58 (31,9%)	124 (68,1%)	<0,001
Sondaje vesical (n%)	305	142 (46,6%)	163 (53,4%)	0,131
Vía venosa central (n%)	197	68 (34,5%)	129 (65,5%)	<0,001
Remdesivir (n%)	122	64 (52,5%)	58 (47,5%)	0,113
Azitromicina (n%)	99	27 (27,3%)	72 (72,7%)	<0,001
Hidroxiclороquina (n%)	136	26 (19,1%)	110 (80,9%)	<0,001

VARIABLES	Total	Corticoides	Corticoides y tocilizumab	p valor
Lopinavir-ritonavir (n/%)	148	43 (29,1%)	105 (70,9%)	<0,001
Interferón beta-1b (n/%)	70	10 (14,3%)	60 (85,7%)	<0,001
Heparina profiláctica (n/%)	302	139 (46%)	163 (54%)	0,016
Total (n/%)	307	144 (46,9%)	163 (53,1%)	

NA: valores perdidos. IQ: rango intercuartílico..



ANEXO 3 - Análisis multivariantes independientes con la variable dependiente (sobreinfecciones) y la principal variable independiente a estudio (grupo de tratamiento: corticoides / corticoides y tocilizumab)

Leyenda aplicable a todas las tablas: IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. ORc: odds ratio crudo. ORa: odds ratio ajustado. 1: valores incluidos en el primer cuartil. 2: valores incluidos en el segundo cuartil, sin contar los valores del primer cuartil (2a: cuando los valores del primer y el segundo cuartil coinciden el valor 2a incluye ambos). 3: valores incluidos en el tercer cuartil, sin contar los valores del primero y del segundo. 4: valores mayores al tercer cuartil.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,324	1,449-3,729	<0,001
Dosis de prednisona (cuartiles)						
- 1: ≤706,8	1,000			1,000		
- 2: 706,9-1159,8	1,306	0,688-2,479	0,415	1,193	0,619-2,301	0,598
- 3: 1159,9-1828,9	1,784	0,940-3,385	0,076	1,673	0,869-3,219	0,124
- 4: >1828,9	3,845	1,958-7,552	<0,001	3,452*	1,733-6,875	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,784*	1,695-4,574	<0,001
Días de corticoides (cuartiles)						
- 1: ≤9	1,000			1,000		
- 2: 10-13	0,618	0,330-1,160	0,134	0,756*	0,393-1,453	0,401
- 3: 14-18	0,941	0,497-1,779	0,851	1,097*	0,566-2,125	0,784
- 4: >18	3,525	1,765-7,076	<0,001	4,512*	2,179-9,382	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,479	1,565-3,927	<0,001
Dosis de tocilizumab (cuartiles)						
- 2a ≤600	1,000			1,000		
- 3: 601-1200	2,407	1,092-5,307	0,029	2,407	1,092-5,307	0,029
- 4: >1200	3,145	1,283-7,707	0,012	3,145	1,283-7,707	0,012

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,479	1,565-3,927	<0,001
Días de tocilizumab						
- 2a: ≤1	1,000			1,000		
- 3: 2	2,412	1,075-5,411	0,033	2,412	1,975-5,411	0,033
- 4: >2	3,398	1,339-8,625	0,010	3,398	1,339-8,625	0,010

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,479	1,565-3,927	<0,001
Dosis de tocilizumab (cuartiles)						
- 2a ≤600	1,000			1,000		
- 3: 601-1200	2,407	1,092-5,307	0,029	2,407	1,092-5,307	0,029
- 4: >1200	3,145	1,283-7,707	0,012	3,145	1,283-7,707	0,012

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,442	1,531-3,896	<0,001
Charlson						
- 2a: ≤2	1,000			1,000		
- 3: 3	1,649	0,961-2,823	0,070	1,489	0,855-2,595	0,160
- 4: >3	2,083	1,153-3,762	0,015	2,091	1,141-3,831	0,017

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,460	1,548-3,910	<0,001
Hipertensión	1,666	1,057-2,626	0,028	1,643	1,031-2,619	0,037

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,486	1,568-3,942	<0,001
Colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI	2,594	0,993-6,779	0,052	1,192*	0,159-8,941	<864

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,490	1,566-3,957	<0,001
Ingreso en los 3 meses previos	3,544	0,969-12,963	0,056	3,610	0,964-13,526	0,057

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,145*	0,616-2,130	0,668
Días ingreso UCI						
- 1: ≤6	1,000			1,000		
- 2: 7-13	1,860	0,845-4,094	0,123	1,805	0,810-4,021	0,149
- 3: 14-30	18,054	8,093-40,274	<0,001	17,365	7,650-39,416	<0,001
- 4: >30	76,462	25,890-225,819	<0,001	72,032	23,647-219,421	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,332	1,451-3,748	<0,001
SOFA						
- 2a: ≤4	1,000			1,000		
- 3: 5	2,186	1,103-4,331	0,025	2,157	1,073-4,338	0,031
- 4: >5	3,737	2,034-6,865	<0,001	3,494	1,880-6,493	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,880*	1,153-3,064	0,011
PaO2/FiO2						
- 1: ≤55	1,000			1,000		
- 2: 56-65	0,405	0,217-0,758	0,005	0,464*	0,245-0,870	0,018
- 3: 66-75	0,161	0,077-0,335	<0,001	0,194*	0,092-0,412	<0,001
- 4: >75	0,216	0,109-0,426	<0,001	0,258*	0,128-0,519	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,428	1,519-3,881	<0,001
PCR						
- 1: $\leq 5,78$	1,000			1,000		
- 2: 5,79-12,10	1,007	0,532-1,904	0,983	1,094	0,569-2,105	0,787
- 3: 12,11-21,10	1,737	0,916-3,295	0,091	1,713	0,890-3,298	0,107
- 4: $>21,10$	2,316	1,204-4,456	0,012	2,397	1,226-4,689	0,011

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,311	1,443-3,703	<0,001
PCT						
- 1: $\leq 0,06$	1,000			1,000		
- 2: 0,07-0,15	1,575	0,825-3,007	0,169	1,554	0,798-2,989	0,197
- 3: 0,16-0,54	2,386	1,251-4,553	0,008	2,230	1,153-4,314	0,017
- 4: $>0,54$	3,430	1,757-6,697	<0,001	3,242	1,638-6,416	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,392	1,497-3,821	<0,001
Linfocitos						
- 1: ≤ 400	1,000			1,000		
- 2: 401-500	0,789	0,389-1,602	0,513	0,770	0,373-1,589	0,480
- 3: 501-800	0,413	0,232-0,734	0,003	0,446	0,247-0,803	0,007
- 4: >800	0,605	0,326-1,124	0,112	0,664	0,352-1,253	0,207

Ajustado por las variables de la tabla.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	0,877*	0,467-1,647	0,683
VMI	22,629	11,954-42,834	<0,001	23,884	11,941-47,770	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	0,703*	0,348-1,422	0,327
Días de VMI						
- 1: 0	1,000			1,000		
- 2: 1-9	3,639	1,539-8,600	0,003	4,050*	1,661-9,873	0,002
- 3: 10-25	19,313	9,218-40,460	<0,001	22,515*	9,971-50,843	<0,001
- 4: >25	238,187	53,146-1067,492	<0,001	282,824*	60,111-1330,689	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,199*	1,374-3,521	0,001
OCNAF	0,367	0,207-0,649	<0,001	0,432*	0,241-0,775	0,005

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,421*	0,810-2,491	0,221
Vasopresores	14,272	8,175-24,916	<0,001	13,088	7,403-23,138	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,727*	1,704-4,363	<0,001
Antibiótico	0,231	0,049-1,089	0,064	0,154*	0,032-0,744	<0,020

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,036*	0,569-1,886	0,908
Nutrición parenteral	17,500	9,705-31,555	<0,001	17,277	9,222-32,367	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,169*	0,650-2,102	0,602
Vía venosa central	21,937	11,317-45,522	<0,001	20,853	10,507-41,388	<0,001

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,779*	1,054-3,002	0,031
Hidroxicloroquina	2,667	1,673-4,251	<0,001	2,024*	1,193-3,434	0,009

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	1,964*	1,206-3,199	0,007
Lopinavir-ritonavir	2,592	1,634-4,112	<0,001	2,095*	1,286-3,414	0,003

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

Variables	ORc	IC 95%	p valor	ORa	IC 95%	p valor
Tipo de grupo						
- Corticoides	1,000			1,000		
- Ambos	2,479	1,565-3,927	<0,001	2,268	1,391-3,698	0,001
Interferón beta-1b	1,910	1,100-3,314	0,021	1,364*	0,754-2,466	0,305

Ajustado por las variables de la tabla.

* Modificación del odds ratio ajustado de más de un 10% respecto al odds ratio crudo.

ANEXO 4 - Descripción de los antibióticos utilizados antes del diagnóstico de sobreinfección.

Antibiótico	n/%
Ceftriaxona	229 (30,90%)
Piperacilina-tazobactam	117 (15,79%)
Azitromicina	97 (13,09%)
Meropenem	81 (10,93%)
Linezolid	55 (7,42%)
Levofloxacino	52 (7,02%)
Vancomicina	33 (4,45%)
Trimetropin-sulfametoxazol	15 (2,02%)
Amikacina	8 (1,08%)
Aztreonam	7 (0,94%)
Amoxicilina-clavulánico	6 (0,81%)
Cefixima	6 (0,81%)
Cefepime	5 (0,67%)
Cefazolina	4 (0,54%)
Daptomicina	4 (0,54%)
Eritromicina	4 (0,54%)
Ciprofloxacino	4 (0,54%)
Clindamicina	3 (0,40%)
Ertapenem	3 (0,40%)
Ceftazidima-avibactam	2 (0,27%)
Teicoplanina	2 (0,27%)
Cefotaxima	1 (0,13%)
Cefuroxima	1 (0,13%)
Tedizolid	1 (0,13%)
Isoniazida	1 (0,13%)
Total	741 (100%)

