

Trabajo Fin de Máster

Epidemiología de las infecciones bacterianas y valor diagnóstico de la procalcitonina en pacientes con infección por SARS-CoV-2 grave.



Autor: Nuria Ena Valls.

Tutorizado por: Dr Javier García Abellán

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario de Elche

Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Universidad Miguel Hernández

Índice

Abstract	3
Introducción	4
Hipótesis	5
Objetivos	5
Justificación	5
Material y Métodos	5
Desenlaces	7
Definiciones	7
Tamaño muestral	7
Poder del estudio	7
Análisis estadístico	8
Resultados	8
Características de la población	8
Prevalencia y epidemiología de la coinfección bacteriana	13
Rendimiento diagnóstico de procalcitonina	16
Discusión	18
Conclusiones	20
Limitaciones y medidas para disminuir su efecto	20
Aspectos éticos	21
Agradecimientos	22
Bibliografía	22

ABSTRACT

Fundamento: Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden sufrir coinfecciones bacterianas que requieran tratamiento antibiótico específico. El presente estudio describe la frecuencia de coinfecciones bacterianas al ingreso en pacientes con diagnóstico reciente de SARS-CoV-2 que requieren ingreso hospitalario y la utilidad diagnóstica de la procalcitonina.

Métodos: Se realizó un estudio en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario en el periodo desde Febrero/2020 a Julio/2022. Se revisaron los datos microbiológicos, analíticos y radiológicos para determinar la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía o bacteriemia de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario. Se calculó el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC para determinar el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina en estos pacientes.

Resultado: En el periodo de estudio, de 2101 pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario y tenían determinación de procalcitonina en las primeras 48 horas, un total de 52 (2,5%) presentaron coinfección bacteriana causada principalmente por los siguientes microorganismos *Streptococcus pneumoniae* (n=23), *Escherichia coli* (n=11), estafilococos coagulasa negativos (ECN) (n=8) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=3). Los principales focos infecciosos fueron respiratorio (55,8%), bacteriemias primarias (15,4%), abdominal (11,5%), urinario (9,6%), piel y partes blandas (5,8%) y del sistema nervioso central (1,9%). En un análisis que incluyó a todos los pacientes, el AUC de la ROC para el rendimiento diagnóstico de las concentraciones de procalcitonina para detectar coinfección bacteriana fue de 71,6%. Un punto de corte >0.5ng/dL tuvo una sensibilidad de 55,8%, una especificidad de 87,5%, un valor predictivo negativo de 98,7% y un valor predictivo positivo de 10%.

Conclusiones: Un pequeño porcentaje de pacientes que ingresan por COVID-19 presentan coinfección bacteriana en el momento del ingreso. La procalcitonina demostró un alto valor predictivo negativo, por lo que podría ayudar a descartar a los pacientes que no precisen antibioterapia a su ingreso.

Palabras clave: procalcitonina, COVID-19, SARS-CoV-2, coinfección bacteriana, rendimiento diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Desde su irrupción en octubre del 2019, la infección por SARS-CoV-2 es responsable de más de 700 millones de casos confirmados y más de 7 millones de muertes a nivel mundial [1]. Al igual que en otras pandemias, como la de Gripe A del año 2009, los pacientes con infecciones respiratorias víricas son susceptibles de presentar infecciones bacterianas secundarias, lo que puede complicar su curso clínico y afectar al pronóstico general dado el incremento del riesgo de shock e insuficiencia respiratoria, el tiempo en UCI y la mortalidad [2-3].

La frecuencia de coinfección bacteriana, definida como aquella que ocurre en las primeras 48 horas del ingreso, en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 no es bien conocida; la mayoría de estudios realizados cuentan con un número reducido de pacientes, y la prevalencia comunicada varía ampliamente dependiendo del entorno clínico de los pacientes. Un metaanálisis publicado en 2021 por Lars F. Westblade et al. estimó que la prevalencia de coinfección bacteriana se encontraba en torno al 4%, siendo el patógeno más frecuentemente aislado *S. Aureus* seguido por *S. pneumoniae* y *H. Influenzae* [4]. Sin embargo, dentro de dicho metanálisis podemos encontrar amplias diferencias en las prevalencias de cada estudio incluido; desde menos de un 4% en estudios realizados en España y EEUU hasta un 47% en un estudio en pacientes ingresados en UCI en Francia [4-7]. La tasa de incidencia además está influenciada por los tipos de muestras microbiológicas utilizados en los estudios, así como por un factor estacional.

Por otro lado, la procalcitonina, un precursor de la calcitonina, se ha convertido en un biomarcador prometedor para las infecciones bacterianas. Sus concentraciones en suero por encima de los valores de referencia ($>0.5 \mu\text{g/L}$) se asocian con infección bacteriana y han demostrado ser útiles a la hora de decidir si administrar tratamiento antibiótico [8]. En los pacientes con infección por SARS-CoV-2, en los que existe una gran respuesta inflamatoria con altas concentraciones de biomarcadores inflamatorios en suero, su utilidad puede verse limitada, dado que puede estar elevada simplemente por la intensa respuesta inflamatoria que produce el SARS-CoV-2, independientemente de una infección bacteriana concomitante [9,10].

HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan con frecuencia coinfecciones bacterianas y una respuesta inmunoinflamatoria más intensa con niveles de procalcitonina más elevados que aquellos con infección respiratoria por SARS-CoV-2 pero sin coinfección bacteriana.

OBJETIVOS

- Identificar los patógenos más frecuentemente aislados en las coinfecciones bacterianas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en las primeras 48 horas de ingreso.
- Evaluar la precisión diagnóstica de la procalcitonina en la identificación de infecciones bacterianas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requieren ingreso hospitalario y su valor pronóstico a los 28 días de ingreso hospitalario.

JUSTIFICACIÓN

Poder predecir qué pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requieren ingreso hospitalario presentan una coinfección bacteriana previa a la positivización de los estudios microbiológicos, mediante la determinación de marcadores analíticos como la procalcitonina, y saber qué patógenos bacterianos son los que más frecuentemente infectan de forma concomitante en estos pacientes puede ayudar a decidir qué pacientes se benefician de un inicio precoz con antibioterapia y cuál podría ser la terapia empírica óptima en dicho caso disminuyendo los días de estancia hospitalaria y el uso de antibióticos innecesarios y aumentando la supervivencia de dichos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal y evaluación de pruebas diagnósticas, anidado en una cohorte retrospectiva. Para ello se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante RT-PCR que reunieron los siguientes criterios (1) ingreso hospitalario durante más de 48 horas, y (2) al menos una determinación de niveles de procalcitonina en las primeras 48 horas de ingreso de Febrero 2020

hasta Julio 2022 en el Hospital General Universitario de Elche (España). Los pacientes incluidos en el estudio forman parte de una cohorte de pacientes con infección SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital General Universitario de Elche a partir de Febrero del 2020 y la información clínica fue recogida de forma prospectiva mediante un protocolo previamente establecido y registrada en una base de datos anonimizada. Posteriormente se revisaron las historias clínicas electrónicas en busca de datos incompletos tanto en ORION CLINIC como en ABUCASIS.

Se recogieron de las historias médicas electrónicas los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidad según escala de Charlson, severidad de la enfermedad según la escala de la OMS, antecedentes personales de tabaquismo, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad autoinmune, enfermedad renal crónica, cirrosis, y cáncer activo.

Además, se recogieron las siguientes variables analíticas; lactato deshidrogenasa, ferritina, interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, recuento leucocitario con linfocitos absolutos, leucocitos, linfocitos CD4, linfocitos CD8, ratio CD4/CD8, APTT, tiempo de protrombina, INR, índice de Quick, fibrinógeno, dímero-D, y cociente SpO₂/FIO₂. El lactato deshidrogenasa se analizó utilizando un ensayo de multifrecuencia (Sistema VITROS® 5600, Ortho Clinical Diagnostics; rango normal de 313–618 U/L). La ferritina se analizó utilizando un inmunoensayo quimioluminiscente mejorado (Sistema VITROS® 5600, Ortho Clinical Diagnostics; rango normal de 1.25 a 1000 ng/mL). La interleucina 6 se midió mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente (Sistema Cobas e411, Roche; rango normal de 1.5 a 5000 pg/mL). La proteína C reactiva se midió mediante un ensayo inmunoturbidimétrico (Sistema VITROS® 5600, Ortho Clinical Diagnostics; rango normal de 0.24 a 330 mg/L). La procalcitonina se midió mediante un ensayo inmunoturbidimétrico (Sistema VITROS® 5600, Ortho Clinical Diagnostics; rango normal de 0,030–100 ng/mL). El recuento de linfocitos se midió mediante citometría de flujo (Sistema ADVIA® 2120i, Siemens; rango normal de 0.02 a 400 x 10³ células/ μ L). El fibrinógeno se midió mediante un ensayo de coagulación (Sistema Sysmex CS-2500, Siemens; rango normal de 150 a 500 mg/dL). El dímero D se analizó utilizando un ensayo inmunoturbidimétrico mejorado con partículas (Sistema Sysmex CS-2500, Siemens; rango normal de 0.17 a 4.40 mg/L).

Finalmente se valoraron los resultados de pruebas de imagen y los resultados microbiológicos obtenidos de hemocultivos, cultivos de esputo, de broncoaspirado y antigenuria de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella* y legionella.

Desenlaces

Los desenlaces valorados fueron la proporción de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requieren ingreso hospitalario que presentan coinfección bacteriana al ingreso y el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina.

Definiciones

La existencia de coinfección bacteriana significativa se consideró cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios microbiológicos en las primeras 48 horas de su ingreso: (1) un hemocultivo positivo para una bacteria considerada como patógena o 2 hemocultivos positivos para patógenos potencialmente contaminantes (2) cultivo positivo de muestra de esputo de alta calidad (<10 células escamosas por campo y >25 leucocitos por campo) con un microorganismo único, (3) cultivo positivo de broncoaspirado y, (4) antigenuria positiva. La antigenuria para *Streptococcus pneumoniae* fue realizada mediante ensayo de inmunocromatografía (NOW Assay; Binax Inc, Portlan, ME). La detección de antigenuria de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 fue realizada mediante ensayo de inmunocromatografía (BinaxNOW™ *Legionella*, Binax Inc, Portlan, ME). Los hemocultivos fueron procesados mediante el sistema BACTEC (Beckton Dickinson Microbiology Systems).

Tamaño muestral

Estimamos en 1269 el número mínimo de pacientes a estudiar para detectar una prevalencia de 4% (+/-1%) de coinfección bacteriana y un intervalo de confianza del 99%.

Poder del estudio

La potencia del estudio para una muestra de 2524 pacientes con una proporción de infección bacteriana de 13% observada en nuestra muestra en estudios previos [10] y una sensibilidad y especificidad de 76% y 79% respectivamente [11] se ha estimado en 100%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

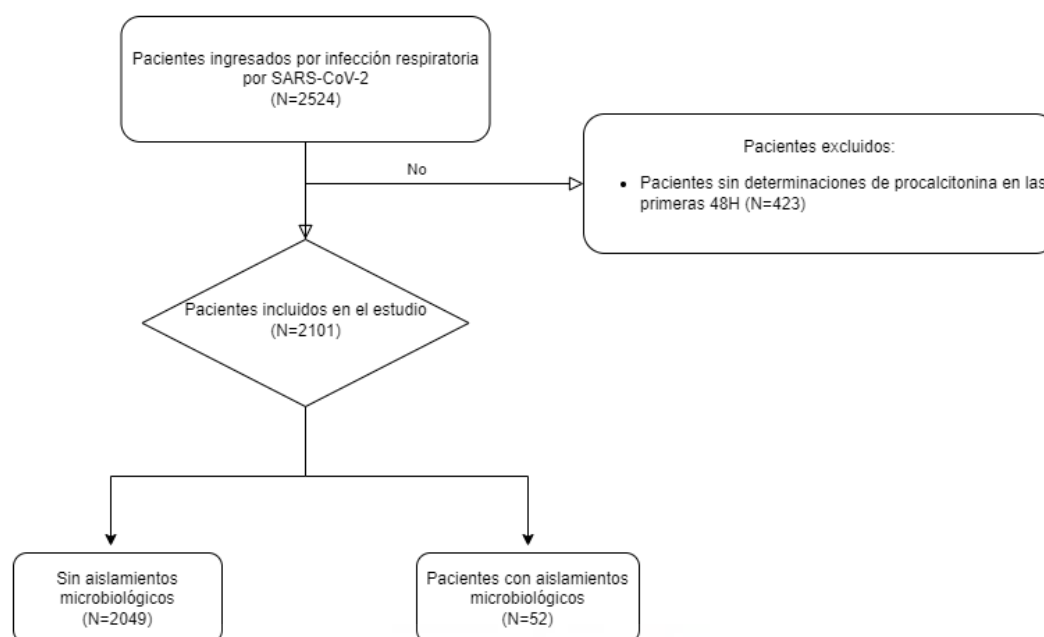
Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir las características demográficas y clínicas. Las variables continuas se describieron con mediana y rango intercuartílico (Q1, Q3) y las variables categóricas con frecuencia y porcentaje. Para el análisis de las variables de frecuencia se utilizó la Chi cuadrado y para el análisis de las variables continuas se utilizó el T test o Mann-Whitney. Se calculó la prevalencia de sobre infección bacteriana y su intervalo de confianza al 95%. Se utilizó modelos de regresión logística multivariable para identificar factores de riesgo asociados a la coinfección bacteriana. Se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) para el rendimiento diagnóstico de las concentraciones de procalcitonina en la predicción de infecciones bacterianas, calculando la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Todos los análisis estadísticos fueron realizados para dos colas. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$. Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron las aplicaciones informáticas openepi (www.openepi.com) y R (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

RESULTADOS

Características de la población

En el periodo de estudio un total de 2524 pacientes requirieron ingreso hospitalario por infección aguda por SARS-CoV-2, de los cuales fueron analizados 2101 (83,2%); se excluyó a 423 (16,8%) pacientes al no disponer de valores de procalcitonina en las primeras 48 horas de ingreso [Figura 1].

Figura 1: Flujo de los pacientes seleccionados.



La mediana (IQR) de edad fue de 67 (54-80) años, 1204 (57.3%) eran hombres y 1578 (75.3%) tenían al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes la hipertensión (53.9%), la enfermedad cardiovascular (33.6%) y la diabetes (24.2%). Al ingreso, el 67.8% de pacientes presentaban infiltrados pulmonares, la mediana (IQR) de SpO₂/FiO₂ fue de 343 (297-400) y la mediana (IQR) de la escala ordinal de siete puntos de la OMS fue de 4.00 (3.00;4.00) puntos. La Tabla 1 muestra las características demográficas de los 2101 pacientes incluidos en los análisis principales.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en pacientes sin y con coinfección bacteriana.

Variables	Total	No coinfección bacteriana	coinfección bacteriana	p-Valor
	<i>N=2101</i>	<i>N=2049</i>	<i>N=52</i>	
<i>Edad (años)</i>	67.0 [54.0;80.0]	67.0 [54.0;80.0]	69.0 [60.8;79.2]	0.499
<i>Sexo (Hombre)</i>	1204 (57.3%)	1174 (57.3%)	30 (57.7%)	1.000

<i>Índice de comorbilidad de Charlson</i>	3.00 [1.00;5.00]	3.00 [1.00;5.00]	3.50 [2.00;6.00]	0.066
<i>Infiltrados pulmonares (%)</i>	1424 (67.8%)	1393 (68.0%)	31 (59.6%)	0.261
<i>Tabaquismo (%)</i>	571 (59.6%)	547 (59.3%)	24 (66.7%)	0.479
<i>Al menos una comorbilidad (%)</i>	1578 (75.3%)	1534 (75.1%)	44 (84.6%)	0.158
<i>Enfermedad cardiovascular (%)</i>	704 (33.6%)	683 (33.4%)	21 (41.2%)	0.315
<i>Hipertensión Arterial (%)</i>	1128 (53.9%)	936 (45.8%)	29 (56.9%)	0.156
<i>Diabetes (%)</i>	506 (24.2%)	492 (24.1%)	14 (27.5%)	0.698
<i>Insuficiencia cardiaca crónica (%)</i>	157 (7.52%)	153 (7.51%)	4 (7.84%)	0.791
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (%)</i>	376 (18.0%)	365 (17.9%)	11 (21.6%)	0.626
<i>Enfermedad Autoinmune (%)</i>	36 (1.72%)	34 (1.67%)	2 (3.92%)	0.219
<i>Enfermedad renal crónica (%)</i>	221 (10.6%)	215 (10.5%)	6 (11.8%)	0.962
<i>Cirrosis (%)</i>	23 (1.10%)	23 (1.13%)	0 (0.00%)	1.000
<i>Cáncer (%)</i>	263 (12.6%)	249 (12.2%)	14 (27.5%)	0.002
<i>Severidad según la escala ordinal de la OMS</i>	4.00 [3.00;4.00]	4.00 [3.00;4.00]	4.00 [3.00;4.00]	0.210
<i>Severidad según la escala ordinal</i>	85 (4.05%)	75 (3.66%)	10 (19.2%)	<0.001

<i>de la OMS grupos 5-6-7 (%)</i>				
<i>SpO2/FIO2</i>	343 [297;400]	343 [297;400]	332 [268;350]	0.097
<i>Lactato Deshidrogenasa (U/L)</i>	248 [203;319]	247 [203;317]	266 [204;388]	0.078
<i>Ferritina (ng/mL)</i>	268 [124;552]	269 [125;552]	249 [109;635]	0.916
<i>Interleucina 6 (pg/mL)</i>	33.5 [9.50;123]	33.2 [9.50;121]	43.5 [14.0;618]	0.018
<i>Proteína C reactiva (mg/L)</i>	46.1 [18.2;96.4]	45.8 [18.1;95.7]	67.0 [26.4;155]	0.022
<i>Procalcitonina (ng/dL)</i>	0.10 [0.06;0.23]	0.10 [0.06;0.22]	0.86 [0.10;5.60]	<0.001
<i>Leucocitos (células x10³/μL)</i>	6.42 [4.77;8.85]	6.38 [4.77;8.75]	9.04 [5.08;14.6]	<0.001
<i>Linfocitos (absolutos) (célulasx10³/μL)</i>	0.98 [0.69;1.36]	0.99 [0.70;1.36]	0.86 [0.56;1.38]	0.100
<i>Linfocitos CD4 (células/μL)</i>	324 [197;530]	323 [197;532]	366 [260;481]	0.876
<i>Linfocitos CD8 (células/μL)</i>	184 [115;309]	185 [115;310]	152 [77.0;214]	0.060
<i>Cociente CD4/CD8</i>	1.76 [1.15;2.67]	1.75 [1.15;2.66]	2.24 [1.15;3.20]	0.187
<i>Cociente neutrófilos/linfocitos (NLR)</i>	4.55 [2.80;7.98]	4.50 [2.80;7.86]	6.39 [3.08;13.0]	0.023
<i>APTT (s)</i>	24.6 [22.9;26.9]	24.6 [22.8;26.8]	26.6 [23.7;30.6]	0.009
<i>Tiempo de Protrombina (s)</i>	12.6 [12.0;13.6]	12.6 [12.0;13.5]	14.1 [12.5;15.6]	<0.001
<i>INR</i>	1.10 [1.00;1.20]	1.10 [1.00;1.20]	1.20 [1.00;1.40]	<0.001
<i>Índice de Quick (%)</i>	87.0 [76.0;99.0]	88.0 [77.0;99.5]	74.5 [58.8;91.5]	<0.001

Fibrinógeno Derivado (mg/dL)	681 [518;881]	679 [517;878]	784 [581;1001]	0.065
Dímero D (µg/mL)	0.72 [0.40;1.40]	0.71 [0.40;1.37]	1.26 [0.56;2.38]	0.001
Ventilación Mecánica Invasiva (%)	121 (5.76%)	110 (5.37%)	11 (21.2%)	0.001
Ingreso en UCI en su llegada (%)	167 (7.95%)	155 (7.56%)	12 (23.1%)	0.001
Mortalidad a los 28 días (%)	194 (9.23%)	183 (8.93%)	11 (21.2%)	0.006

Los pacientes que presentaron coinfección bacteriana presentaban mayor gravedad según la escala OMS (19.2% vs 3.66% poner el grado; $p < 0.001$), mayor prevalencia de cáncer (27.5% vs. 12.2% $p=0.002$).

A nivel analítico, los pacientes con coinfección presentaron valores al ingreso más altos de interleucina 6 (43.5 pg/mL, IC95% [14.0;618] vs 33.2, IC95% [9.50;121]; $p=0.018$), proteína C reactiva (67.0 mg/L IC95% [26.4;155] vs 45.8 mg/L [18.1;95.7], $p=0.022$), leucocitos (9.04 células $\times 10^3/\mu\text{L}$ IC95% [5.08;14.6] vs 6.38 células $\times 10^3/\mu\text{L}$ IC95% [4.77;8.75]; $p < 0.001$), APTT (26.6s IC95% [23.7;30.6] vs 24.6s IC95% [22.8;26.8]); $p=0.009$), Tiempo de Protrombina (14.1s IC95% [12.5;15.6] vs 12.6s IC95% [12.0;13.5] $p < 0.001$), INR (1.20 IC95% [1.00;1.40] vs 1.10 [1.00;1.20]; $p < 0.001$), y Dímero D (1.26 µg/mL, IC95% [0.56;2.38] vs 0.71 [0.40;1.37]; $p=0.001$), un cociente de Neutrófilos/Leucocitos mayor (6.39 IC95% [3.08;13.0] vs 4.50 IC95% [2.80;7.86]; $p=0.023$) y un Índice de Quick más bajo (74.5% IC95% [58.8;91.5] vs 88.0% IC95% [77.0;99.5]; $p < 0.001$).

Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, los pacientes con coinfección bacteriana mostraban una tendencia a concentraciones mayores de lactato deshidrogenasa (266 U/L IC95% [204;388] vs 247 U/L IC95% [203;317]; $p=0.078$) y fibrinógeno (784 mg/dL IC95% [581;1001] vs 679 mg/dL IC95% [517;878]; $p=0.065$), concentraciones más bajas de

linfocitos CD8 (152 células/ μ L IC95% [77.0;214] vs 185 células/ μ L IC95% [115;310]; p=0.060).

Finalmente, los pacientes con coinfección bacteriana también mostraron más riesgo de precisar ventilación mecánica invasiva (21.2% vs 5.37%; p=0.001), cuidados intensivos a su ingreso (23.1% vs 7.56%; p=0.001) y de fallecer en los siguientes 28 días de ingreso (21.2% vs 8.93%; p= 0.001).

Prevalencia y epidemiología de la coinfección bacteriana

En la población estudiada se realizaron los siguientes estudios microbiológicos; 572 hemocultivos, 33 cultivo de esputo, 38 cultivo de broncoaspirado, y 1430 antígenos de neumococo y legionela en orina. La tabla 2 muestra sus resultados.

Tabla 2. Resultados de las pruebas microbiológicas.

Pruebas microbiológicas realizadas (n=3508)	Positivos	Negativos
Antígenos de <i>S. pneumoniae</i> (1430)	20 (14%)	1410 (86%)
Antígenos de <i>Legionella</i> (1430)	0 (0%)	1430 (100%)
Hemocultivos (572)	24 (4,2%)	548 (95,8%)
Cultivos de esputo (33)	2 (6%)	31 (94%)
Cultivo de broncoaspirado (38)	9 (23,7%)	29 (76,3%)
Total	58 (1,6%)	3450 (98,4%)

Un total de 52 (2,47%) pacientes presentaron coinfección bacteriana (IC95%), de los cuales, 12 (23.1%) requirieron cuidados intensivos desde el inicio ingresando directamente en UCI o en la Unidad de Reanimación. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron; *Streptococcus pneumoniae* (n=23), *Escherichia coli* (n=11), estafilococos coagulasa negativos (n=8) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=3). Los principales focos infecciosos fueron respiratorio (55,8%), bacteriemias primarias (15,4%), abdominal (11,5%), urinario (9,6%), piel y partes blandas (5,8%) y del sistema nervioso central (1,9%). Los pacientes con bacteriemias por *Escherichia coli* tenían en su mayoría (77,8%) un foco infeccioso urinario o abdominal. De los

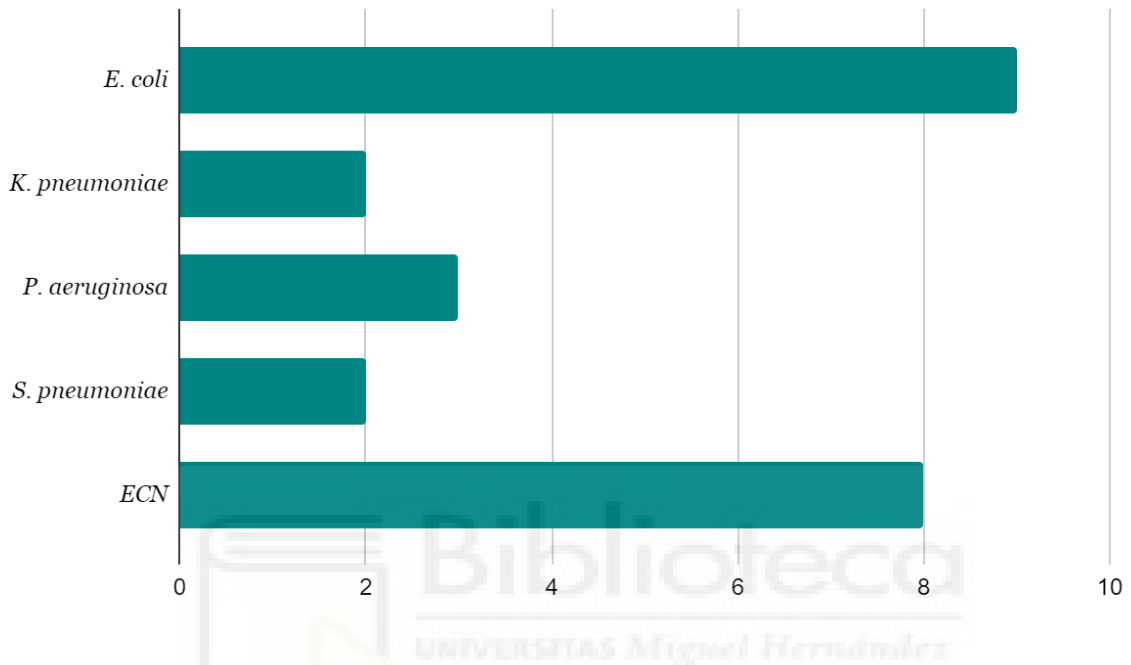
1430 antígenos de *Legionella* realizados no se aisló ningún positivo. La Tabla 3 y la Figura 2 detallan la epidemiología de las coinfecciones bacterianas en los pacientes del estudio.

Tabla 3. Microorganismos y medio en el que se han aislado.

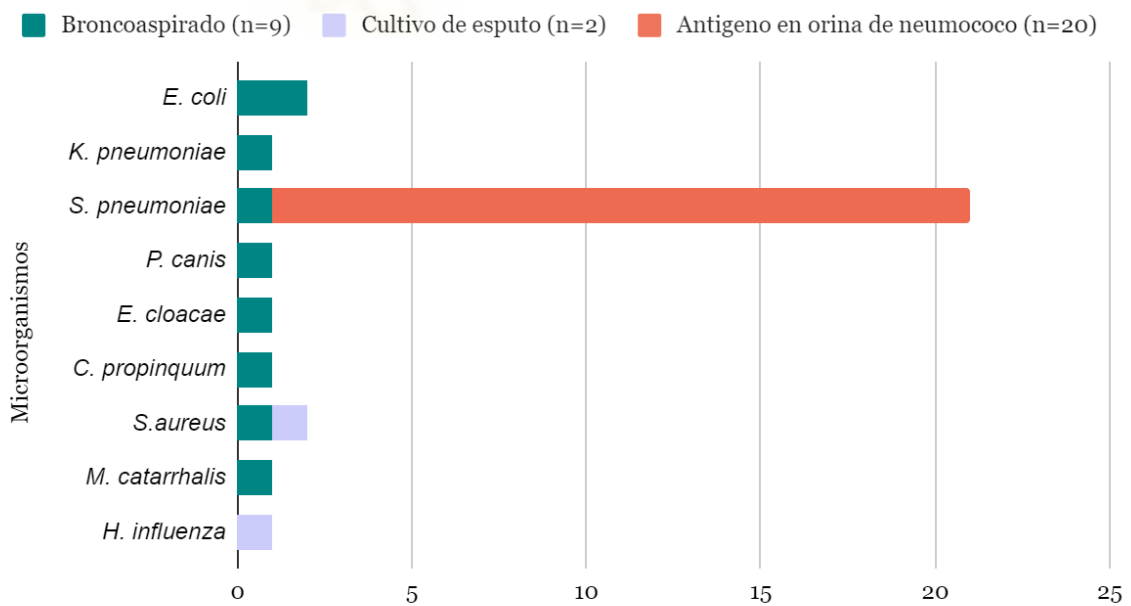
Microorganismos	Hemocultivos (n= 24)	Broncoaspirado (n=9)	Cultivo de esputo (n=2)	Antígeno en orina (n=20)
<i>Escherichia coli</i>	9 (37,5%)	2 (22,2%)	0	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8,3%)	1 (11,1%)	0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (12,5%)	0	0	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (8,3%)	1(11,1%)	0	20 (100%)
<i>Estafilococos Coagulasa Negativos</i>	8 (33,3%)			
• <i>S. hominis</i>	• 4 (16,7%)	0	0	-
• <i>S. capitis</i>	• 1 (4,17%)			
• <i>S. epidermidis</i>	• 3 (12,5%)			
<i>Pasteurella canis</i>	0	1(11,1%)	0	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1(11,1%)	0	-
<i>Corynebacterium propinquum</i> ²	0	1(11,1%)	0	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1(11,1%)	1 (50%)	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	1(11,1%)	0	-
<i>Haemophilus influenza</i>	0	0	1 (50%)	

Figura 2. Distribución de los aislamientos microbiológicos.

Bacteriemias



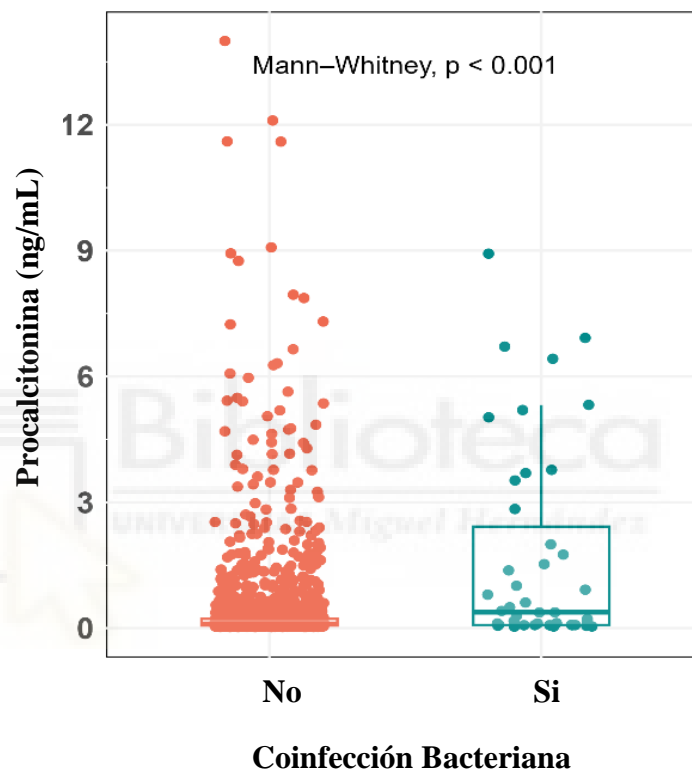
Infecciones Respiratorias



Rendimiento diagnóstico de procalcitonina.

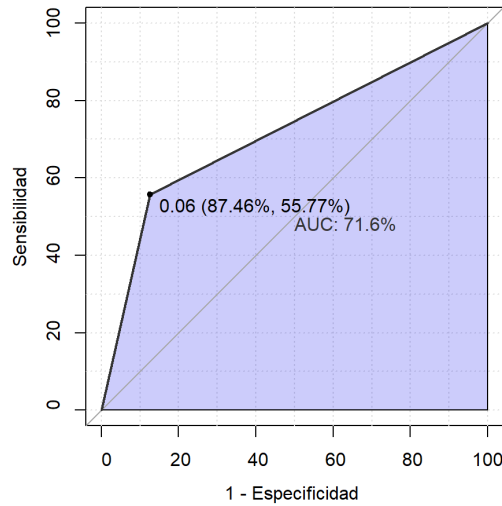
Como muestra la figura 3, los pacientes con coinfección bacteriana presentaron unas concentraciones de procalcitonina significativamente mayores que los pacientes sin coinfección bacteriana (0.86ng/mL, IC95% [0.10;5.60] vs 0.10 IC95% [0.06;0.22]; $p < 0.001$).

Figura 3. Concentraciones de procalcitonina en pacientes sin y con coinfección bacteriana.



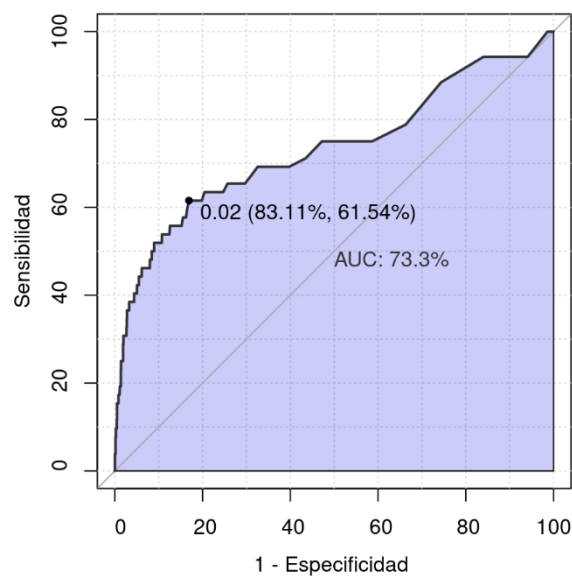
Se realizó también un análisis del rendimiento diagnóstico de la procalcitonina $>0.5\text{ng/dL}$ y que demostró un AUC ROC 71,6% IC95% (64,8%-78,5%), con una sensibilidad de 55,8% IC95% (41,3%-69,5%), una especificidad de 87,5% IC95% (85,9%-88,9%), un valor predictivo positivo 10,1% IC95% (6,9%-14,2%), y un valor predictivo negativo de 98,7% IC95% (98,1%-99,2%). La figura 4 muestra el AUC de la ROC para un valor de procalcitonina $>0,5\text{mg/dL}$.

Figura 4. Curva ROC para el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina >0,5mg/dL



Además, se calculó el AUC de la curva ROC para el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina para cualquier valor con un resultado del 73,3% IC95% (64,59%-82,09%) con un punto de corte óptimo que maximiza el rendimiento diagnóstico (índice de youden) de 0,02, equivalente a una procalcitonina de 0,36ng/dL [Figura 5]. En este análisis la procalcitonina mostró una sensibilidad del 61,5% IC95% (47,0%-74,7%), una especificidad del 83,1% IC95% (81,4-84,7%), un valor predictivo positivo del 8,5% (5,9%-11,7%), y un valor predictivo negativo de 98,8% IC95% (98,2%-99,3%).

Figura 5. Curva ROC para el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina.



DISCUSIÓN

Prevalencia de las coinfecciones bacterianas en los pacientes con SARS-CoV-2 grave

El presente estudio analiza la prevalencia coinfección bacteriana al ingreso en una de las mayores cohortes de pacientes con SARS-CoV-2. Las coinfecciones bacterianas fueron infrecuentes en los pacientes que requieren ingreso hospitalario por SARS-CoV-2 con una prevalencia del 2,47%. Los estudios publicados hasta la fecha presentan prevalencias similares a la demostrada en este estudio, con una media de 4% [4]. La edad avanzada y otras comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes o la cardiopatía isquémica se han asociado a un mayor riesgo de infección bacteriana.

La diferencia de prevalencias de coinfección bacteriana en los estudios publicados hasta la fecha puede explicarse por la proporción de pacientes que requirieron cuidados intensivos en cada estudio, ya que tanto la ventilación mecánica que suelen requerir estos pacientes como la gravedad en sí que presentan se han asociado a mayor prevalencia de coinfección bacteriana [6,14-16]. En nuestro estudio, los pacientes con coinfección bacteriana precisaron más frecuentemente ventilación mecánica invasiva (21.2% vs 5.37%; $p=0.001$) y cuidados intensivos a su ingreso (23.1% vs 7.56%; $p=0.001$). Si bien es poco probable que en nuestro caso estas coinfecciones sean consecuencia de la intubación orotraqueal la cual se asocia a un mayor riesgo de infecciones respiratorias, al haberse limitado el análisis microbiológico a las primeras 48 horas del ingreso.

El SARS-CoV-2 es un virus que asocia por tanto una baja prevalencia de coinfección bacteriana en pacientes que no requieren cuidados intensivos, si lo comparamos con la prevalencia de coinfecciones bacterianas en los pacientes que ingresan por gripe, la cual puede llegar hasta el 30% [12,13].

Epidemiología de las coinfecciones bacterianas en los pacientes con SARS-CoV-2 grave

En nuestro estudio, los microorganismos más frecuentes fueron *Streptococcus pneumoniae* (n=23), *Escherichia coli* (n=11), *estafilococos coagulasa negativos* (n=8) y *Pseudomonas aeruginosa* (n=3) siendo los principales focos infecciosos el respiratorio (55,8%), las bacteriemias primarias (15,4%), abdominal (11,5%), urinario (9,6%), piel y partes blandas

(5,8%) y del sistema nervioso central (1,9%). Estos datos concuerdan con lo publicado hasta la fecha, siendo el foco infeccioso más frecuente el respiratorio y el *Streptococcus pneumoniae* uno de los microorganismos más frecuentes [4,19-20]. Sin embargo, contrasta la baja prevalencia de *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* y la alta prevalencia de *Escherichia coli* y estafilococos coagulasa negativos que mostró nuestro estudio. Respecto a la alta prevalencia de *Escherichia coli* la mayoría de estas bacteriemias causadas por infecciones de origen intraabdominal o urinario. Y respecto a los 8 pacientes que presentaron una infección por estafilococos coagulasa negativos; se revisaron las historias clínicas de estos pacientes confirmando que fueron bacteriemias verdaderas; todos tenían dos hemocultivos positivos con el mismo microorganismo y con el mismo antibiograma, ninguno presentó flebitis ni signos de endocarditis y la mitad de ellos recibieron antibioterapia dirigida para a bacteriemia.

Finalmente, respecto a los estudios microbiológicos realizados destacó en el estudio a baja rentabilidad de los cultivos de esputo; un 94% de los cultivos no presentaba una flora representativa del tracto respiratorio inferior. Seguramente la baja tasa de muestras representativas se deba a la naturaleza no productiva de la tos típica de la infección por SARS-CoV-2 [21].

Rendimiento diagnóstico de procalcitonina

A pesar de que la leucocitosis, la neutrofilia y las altas concentraciones de proteína C reactiva y procalcitonina son más frecuentes en los pacientes con coinfección bacteriana, son parámetros que no han demostrado un rendimiento diagnóstico lo suficientemente potente a la hora de discernir qué pacientes presentan coinfección bacteriana [14,15]. En nuestro estudio, una procalcitonina $>0,5$ mg/dL demostró un rendimiento diagnóstico para las coinfecciones bacterianas limitado con un AUC de 71,6%, una baja sensibilidad (55,8%) y valor predictivo positivo (10,1%) y una alta especificidad (87,5%) y valor predictivo negativo (98,7%). Estos resultados, sin embargo, fueron algo mejores que lo publicado hasta la fecha; Galli F et al calcularon un AUC para la curva ROC de 57% (IC95% 51%– 61%) sin embargo todos los pacientes de este estudio requirieron cuidados intensivos y presentan concentraciones de procalcitonina más bajas lo que puede haber influenciado en las diferencias observadas [22].

El valor predictivo positivo tan bajo de nuestro estudio puede deberse a que, aunque el 55,8% (29) de los pacientes con coinfección bacteriana presentaron un nivel de procalcitonina superior

a 0.5 ng/mL, 257 (12,5%) pacientes sin coinfección bacteriana también presentaron concentraciones de procalcitonina elevada.

Ademaas, en nuestro estudio se calculó punto de corte óptimo que maximiza el rendimiento diagnóstico (índice de youden) para la curva ROC de cualquier valor de procalcitonina estableciéndose en 0,02. Este resultado es equivalente a una procalcitonina mayor de 0,36ng/dL.

Por tanto, la procalcitonina no es un marcador fiable para determinar que pacientes con SARS-CoV-2 presentas coinfección bacteriana, más bien se podría interpretar como un marcador que descarta la existencia de coinfección bacteriana en los pacientes que presenten una procalcitonina igual o menor de 0.36ng/dL.

CONCLUSIONES

Las coinfecciones bacterianas en pacientes que requieren ingreso hospitalario son infrecuentes; probablemente, la gran mayoría de los pacientes con SARS-CoV-2 que ingresan no requieren antibióticos, ya que la probabilidad de coinfección es mínima. Sin embargo, el alto valor predictivo negativo de la procalcitonina puede ayudar a descartar a los pacientes que no tienen una coinfección bacteriana a su ingreso, siendo una herramienta útil para identificar en qué pacientes no sería necesario administrar antibióticos en aquellos casos en los que se sospeche una coinfección bacteriana.

LIMITACIONES Y MEDIDAS PARA DISMINUIR SU EFECTO

Nuestro estudio utiliza una cohorte retrospectiva de pacientes seleccionados entre Febrero 2020 y Julio 2022. Esto nos ha permitido el reclutamiento de un gran número de pacientes en poco tiempo y a un bajo coste aprovechando grandes conjuntos de datos recogidos previamente y pudiendo analizar múltiples resultados a la vez como son la distribución e infecciones bacterianas en los pacientes con COVID19, biomarcadores asociados a la respuesta inmune como la procalcitonina, y múltiples variables epidemiológicas que puedan predecir el riesgo de padecer una coinfección bacteriana.

Una de las limitaciones que podría ocurrir en este tipo de estudios es un sesgo de selección; pueden existir pacientes que presentaron coinfección bacteriana pero no se les realizó estudio microbiológico y por ende han sido ubicados en la cohorte de no coinfección. Este sesgo es poco probable que haya ocurrido ya que como es esperable los pacientes con coinfección bacteriana tuvieron una peor evolución y por ende seguramente les realizaran las pruebas pertinentes para el diagnóstico y tratamiento de dichas infecciones. Otro sesgo que se puede producir en este tipo de estudios es el sesgo de información o de memoria que solventamos al revisar la historia clínica de los pacientes en busca de datos faltantes o incompletos tanto en ORION CLINIC como en ABUCASIS y al haberse extraído los datos para estudios previos mediante un protocolo ya establecido.

Un sesgo no solventable es la dificultad para establecer relaciones de causa y efecto; al ser un estudio de cohortes retrospectivas no podemos esclarecer si los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y coinfección bacteriana presentaron en primera instancia una infección respiratoria vírica que se complicó con la coinfección bacteriana, si fue una infección simultánea por ambos patógenos o si por el contrario la infección bacteriana precedió a la infección por SARS-CoV-2.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto ha sido elaborado siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como en base a los requisitos establecidos en la legislación española (Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica).

Los pacientes incluidos en el estudio forman parte de una cohorte de pacientes con infección SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital General Universitario de Elche a partir de Febrero del 2020 para la cual para la cual se les informó y solicitó el consentimiento informado para su participación, previo a la recogida de datos mediante un protocolo establecido y registrada en una base de datos anonimizada, previamente aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Elche.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría reflejar mi agradecimiento a Christian Ledesma; estadístico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche su ayuda en el análisis de datos, al Dr García-Abellán como tutor del trabajo, a la Dra Mar Masiá y al Dr Félix Gutiérrez por su guía y la oportunidad de investigar bajo su cargo y a todos los que han contribuido en la recolección invirtiendo tiempo y esfuerzo desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 en el 2019 el Dr Sergio Padilla, Ángela Botella, Paula Marcarell, Lidia García, Leandro López, Jennifer Vallejo, y Marta Fernández-González.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
<https://covid19.who.int/on>.
2. Martin-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Rosa María Granada, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-Acquired Respiratory Coinfection in Critically Ill Patients With Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus. *Chest*. 2011 Mar 1;139(3):555–62.
3. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Critical Care Medicine*. 2012 May;40(5):1487–98.
4. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol*. 2021 Oct;29(10):930-941.
5. 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* 2020 Jul; 27, 83–88.
6. Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar;104:287–92.
7. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*. 2021 Jun;49(3):559-562.

8. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clinical Medicine*. 2020 May;20(3):e47–7.
9. García LM, Ena N, Ding C, D’Urso D, Asenjo JC, Ledesma C, et al. 1832 - Utilidad de la Procalcitonina ultrasensible no atribuible a infección bacteriana como predictor de mortalidad en Pacientes Hospitalizados por covid-19. *Revista Clínica Española*. 2023 Nov;223.
10. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Bajpai RC, editor. *PLOS ONE*. 2022 Sep 9;17(9)
11. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. Papel de la procalcitonina plasmática en el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica: revisión sistemática y metaanálisis. *Medicina Intensiva*. 2014 Aug;38(6):337–46.
12. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial Coinfection in Influenza. *JAMA*. 2013 Jan 16;309(3):275.
13. Kolenda C, Ranc AG, Boisset S, Caspar Y, Carricajo A, Souche A, et al. Assessment of Respiratory Bacterial Coinfections Among Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Positive Patients Hospitalized in Intensive Care Units Using Conventional Culture and BioFire, FilmArray Pneumonia Panel Plus Assay. *Open Forum Infectious Diseases* 2020 Nov 1;7.
14. Soriano M.C., et al. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J. Infect.* 2021;82.
15. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*. 2020 Sep 7;10(1).
16. Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA, Niell HB, Rytel MW. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968–69 epidemic. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1971 May;261(5):251–63.
17. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. *Clinical Infectious*

Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020 Aug 21.

18. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Nov;76:796–803.
19. 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. *Infectious Diseases*. 2020 Oct 24;53(2):102–10.
20. Adler H, Ball R, Fisher M, Mortimer K, Vardhan MS. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. *The Lancet Microbe*. 2020 Jun;1(2):e62.
21. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control*. 2020 Jul;49(1).
22. Galli F, Bindo F, Motos A, Laia Fernández-Barat, Enric Barbeta, Gabarrús A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein to rule out early bacterial coinfection in COVID-19 critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2023 Jul 28;49(8):934–45.