



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA. UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA-FACULTAD DE MEDICINA.

**SOBREINFECCIÓN BACTERIANA Y FÚNGICA EN EL PACIENTE CRÍTICO
COVID19**

Bacterial and fungal superinfection in the critical COVID19 patient

Autor Principal:

ÍÑIGO ISERN DE VAL

Director/es:

BEGOÑA ZALBA ETAYO

Codirector/es:

NURIA SÁNCHEZ DONOSO

Curso académico 2020-2021



**Universidad
Zaragoza**

1542

RESUMEN

Objetivos:

- Analizar la incidencia de sobreinfección bacteriana y fúngica en los pacientes con diagnóstico de COVID19 tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y sus patógenos principales.
- Estudiar la asociación de las sobreinfecciones con la mortalidad, antecedentes, tratamientos y comorbilidades.
- Describir la proporción/incidencia de sobreinfección por patógenos multirresistentes durante la pandemia en el paciente crítico COVID19.

Material y métodos:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se recogen datos de los pacientes que han sido ingresados en el servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Lozano Blesa, entre marzo de 2020 y marzo de 2021 con el diagnóstico de neumonía bilateral por SARS-CoV2 (COVID19), y que cumplan los criterios de inclusión establecidos. Se analizarán las variables demográficas, clínicas, analíticas y tratamientos de dichos pacientes durante su ingreso en UCI, y se realizará un análisis estadístico descriptivo y analítico con los datos obtenidos. Para dicho análisis se utilizará el programa estadístico SPSS v25.

Palabras clave:

COVID19, Sobreinfección, Multirresistente, Pseudomonas aeruginosa, SARM, Klebsiella pneumoniae, Aspergillus.

TITLE: Bacterial and fungal superinfection in the critical COVID19 patient.

ABSTRACT

Objective:

- To analyze the incidence of bacterial and fungal superinfection in the patient with COVID19 diagnosis and its main pathogens.
- Study the effect of superinfection according to their medical background, treatments, comorbidity and mortality.
- To describe the incidence of Multiresistant pathogens superinfection in the critical COVID patient.

Methods:

An observational, descriptive, retrospective study has been undertaken based on data taken from patients hospitalized in the Critical Care Unit from Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa from March 2020 to March 2021 diagnosed with bilateral pneumonia due to SARS-CoV2 (COVID19), with the specific inclusion criteria. The clinical, demographic, analitic and treatments data obtained we'll be compared and we'll perform and statistic analysis, for wich we'll use the program SPSS v25.

Keywords:

COVID19, superinfection Pseudomonas aeruginosas, Multi-resistant, MRSA, Klebsiella pneumonia, Aspergillus.

ÍNDICE:

<u>1.</u>	INTRODUCCIÓN	1
	<u>1.1.</u> SARS-COV2 Y ORIGEN DE LA PANDEMIA	1
	<u>1.2.</u> TRANSMISIÓN Y PATOGENIA	2
	<u>1.3.</u> DIAGNÓSTICO	2
	<u>1.4.</u> EVOLUCIÓN CLÍNICA Y COMORBILIDADES	3
	<u>1.5.</u> TRATAMIENTOS	4
	<u>1.6.</u> PACIENTE CRÍTICO COVID	4
<u>2.</u>	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
	<u>2.1.</u> HIPÓTESIS	7
	<u>2.2.</u> OBJETIVOS	7
<u>3.</u>	MATERIAL Y MÉTODOS	8
	<u>3.1.</u> DISEÑO DEL ESTUDIO	8
	<u>3.2.</u> POBLACIÓN/MUESTRA	8
	<u>3.3.</u> VARIABLES RECOGIDAS	9
	<u>3.4.</u> ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
	<u>3.5.</u> ASPECTOS ÉTICOS	11
<u>4.</u>	RESULTADOS	12
	<u>4.1.</u> ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	12
	<u>4.2.</u> ESTADÍSTICA ANALÍTICA	20
<u>5.</u>	DISCUSIÓN	24
<u>6.</u>	CONCLUSIONES	31
<u>7.</u>	BIBLIOGRAFÍA	32

1. Introducción

1.1 SARS-COV2 Y ORIGEN DE LA PANDEMIA

El virus SARS-CoV2 surge en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (Hubei), en China, donde se notificaron los primeros pacientes con neumonía bilateral causada por este virus no conocido previamente. El origen establecido inicialmente es un mercado de abastos en dicha ciudad, estableciéndose que el huésped originario del virus es el murciélago y valorándose también como origen el pangolín. Además, se sospecha la presencia de un hospedador intermedio. Se trataría por tanto de una zoonosis que ha realizado un salto interespecie ^{1,2,3}. Pese a que las autoridades chinas descartaron dicho mercado como origen del virus, sería plausible el salto interespecie desde un hospedador intermediario que hubiera participado como eslabón en la cadena de transferencia y en el que las últimas mutaciones podrían haber tenido lugar previo a la infección del ser humano. Asimismo, una vez traspasada la barrera interespecie, el virus presenta variabilidad y capacidad mutagénica (observada en una de sus regiones denominada RBD y por su gran genoma) debido a modificaciones en su material genético (por deleciones o inserciones) permitiendo al virus incrementar su virulencia y su capacidad de transmisión ^{3,4}.

Otras teorías de la aparición del virus hablan de 6 pacientes, mineros, que presentaron sintomatología similar y con un patógeno del tipo SARS en 2012, lo que obtendría como conclusión que el salto interespecie podría haber ocurrido 7-8 años antes de la pandemia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) descartó la selección vírica a partir de pases en el laboratorio. El hallazgo de coronavirus homólogos en otras especies animales (aparte del pangolín), con regiones RBD similares al SARS-CoV-2, proporcionaría una explicación más plausible de cómo se pudo producir la adquisición del complejo RBD por mutación o recombinación ³.

En cualquier caso, el virus se extiende rápidamente de forma global confirmándose la pandemia mundial en febrero de 2020. Los coronavirus son un grupo de virus estudiado y conocido en la práctica biológico sanitaria, especialmente en el campo veterinario, ocasionando principalmente sintomatología respiratoria y gastroentérica. El SARS-CoV2, cuyo nombre tiene origen en “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” es un virus ARN compuesto por 29.903 nucleótidos, que pertenece a la familia Coronaviridae, del orden de los Nidovirales, y a su vez clasificado en el subgénero betacoronavirus, que junto con el subgénero alfa, infecta al ser humano ^{3,4,5}. El SARS-CoV, que apareció en 2002, pertenece al mismo subgénero ^{3,4,5}.

En cuanto a su morfología se tratan de virus esféricos, en los que se han descrito diferentes estructuras proteicas: Spikes en su superficie, que son complejos triméricos de glicoproteína viral S y claves para su capacidad infectiva por su relación con la región RBD (dominio de unión al receptor); complejos diméricos de las proteínas hemaglutina-esterasa (HE) más cortos; envoltura viral; glicoproteína de membrana (M) con dominios transmembrana; proteína de envoltura (E) hidrofóbica; nucleoproteína N unida al ARN; y por último ARN como material genético, de polaridad positiva ^{4,6,7}.

La región RBD (dominio de unión al receptor) se encarga de reconocer los receptores celulares de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Es precisamente esta región RBD la que nos habla de hospedadores intermedios, por su similitud con regiones RBD de otros coronavirus encontrados en otras especies como el pangolín ^{3,4,6,7}.

Hasta el 7 de marzo de 2021, fecha aproximada de fin de recogida de pacientes para nuestra muestra, se han registrado mundialmente 1161235492 infectados y 2581976 muertes. En España la cifra de casos confirmados se sitúa en 3149012, con más de 70000 muertes^{8,9}.

1.2. TRANSMISIÓN Y PATOGENIA

La forma en la que el SARS-COV-2 se propaga ha sido y es tema de debate. La evidencia actual señala que la transmisión persona a persona es la vía más importante, seguida de la respiratoria (a través de secreciones y gotas respiratorias (gotas de Flügge) que se propagan a través de tos, estornudo o con el habla).

Otro mecanismo propuesto para su propagación han sido las secreciones en objetos contaminados que entran en contacto con ojos, boca, manos, nariz, etc. Un papel menor se ha atribuido a la vía aérea a través de partículas en suspensión que se inhalan (distintas estas de las gotas de Flügge). ^{3,6,7,10}.

1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma, tras sospecha inicial por clínica o por mapa de contactos, mediante PCR (*del inglés Polymerase Chain Reaction* o Reacción en Cadena de la Polimerasa), serologías en sangre positivas (con anticuerpos IgM) o test de antígenos (obteniendo muestras de nasofaringe, orofaringe o muestras de secreciones respiratorias bajas).

La forma de diagnóstico generalizada mundialmente ha sido la PCR. Se extrae el material genético del virus de las muestras respiratorias obtenidas, y se identifica el genoma del virus mediante dicha prueba, concretamente de las secuencias que corresponden a la proteínas N, E

y S. Aparte de su detección se ha cuantificado la carga viral mediante el valor umbral de ciclo (CT), que es el número de veces que la PCR tiene que leer el genoma del virus para establecer que se encuentra presente y determinar una carga viral concreta. Depende de las referencias de laboratorio pero mayoritariamente se ha considerado su valor entre 37-40: >40 es negativo y <37 es positivo. Cuantos menos ciclos realice la PCR para el valor positivo, mayor es la carga viral ^{6,7,11,12}.

Las otras pruebas se han basado en la detección de antígeno-anticuerpo, por lo que son consideradas cualitativas, un ejemplo sería la técnica ELISA (*del inglés enzyme-linked immunoassay* o Ensayo por Inmunoabsorción ligado a Enzimas). En esta prueba existe un anticuerpo ligado a una enzima que detecta antígenos, como las proteínas específicas del SARS-CoV2 (proteína N y subunidades de la proteína S) ^{6,7}.

Las pruebas rápidas han mostrado también su utilidad, especialmente cuando no existe posibilidad de realizar PCR, e identifican las inmunoglobulinas M y G, cuya presencia varía según el momento de evolución de la infección ^{6,7}.

Si la sospecha clínica es elevada y se acompaña de estudio de imagen compatible (radiografía de tórax o TC torácico) se establece también el diagnóstico. Por tanto, para el diagnóstico es clave la historia clínica del paciente y la evolución de su cuadro clínico que sustente la sospecha inicial ^{6,7,11}.

1.4. EVOLUCIÓN, CLÍNICA Y COMORBILIDADES.

El período de incubación puede llegar a ser de 14 días, si bien la mayoría de casos presenta uno de entre 4 y 5 días. El grado de severidad de la infección varía ampliamente, con un gran número de infectados asintomáticos, hasta de 33%, lo que dificulta el control de expansión del virus, así como el diagnóstico y su estudio epidemiológico y de mortalidad ^{4,6,7,13,14}.

Ha habido diferentes denominaciones de la enfermedad por SARS-CoV2, estableciéndose actualmente con el nombre de COVID-19, sin ser necesario el desarrollo de neumonía viral.

Las comorbilidades más prevalentes entre los pacientes afectados han sido la hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfisema pulmonar y obesidad. Por lo tanto, los pacientes con mayor riesgo de cuadro severo/grave serán aquellos que presenten una de estas comorbilidades, además de personas inmunodeprimidas y

embarazadas. Otros factores que se han relacionado con la mortalidad son la edad, el sexo y el grado de elevación de los reactantes de fase aguda (RFA) ^{4,6,7,13,14}.

Los pacientes sintomáticos pueden desarrollar síntomas leves, moderados o severos. La principal sintomatología descrita es: tos, fiebre, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales como vómitos o deposiciones diarreicas, dolor abdominal, anosmia, ageusia, disnea e insuficiencia respiratoria aguda. La anosmia y ageusia se han postulado como síntomas característicos durante la pandemia, sumados al cuadro viral inespecífico acompañante. La evolución respiratoria más grave la constituye la neumonía vírica bilateral severa que conduce a un Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), asociado al Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) y al Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), con disnea y fallo respiratorio, causando además daño multiorgánico ^{4,6,7,13,14}.

A lo largo de la pandemia la alteración de una serie de marcadores bioquímicos ha sido utilizados para tanto aumenta la sospecha diagnóstica como predecir la evolución clínica de la infección y de la enfermedad. Destacan principalmente la leucopenia y linfopenia, proteína C reactiva (no así la procalcitonina), elevación de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinquinasa (CK), así como del aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). El dímero D también tiene su papel destacado, especialmente en los pacientes más graves, a consecuencia de alteraciones en la coagulación y estado protrombótico. También se ha valorado la interleucina-6 (IL-6).

En cuanto a las pruebas de imagen, el hallazgo principal es el de una neumonía atípica. En la radiografía de tórax se observan opacidades asimétricas, cuya distribución en la mayoría de los pacientes es periférica y bilateral, predominando en campos pulmonares inferiores. En la tomografía computarizada (TC) destacan las opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones irregulares, parcheadas, en zona medial y externa de los campos pulmonares ^{4,6,7,13,14}.

1.5. TRATAMIENTOS

En líneas generales se han utilizado fármacos ya empleados para otras enfermedades, especialmente de origen vírico, como las causadas por el VIH y por otros coronavirus. Destacamos entre ellos la cloroquina/hidroxicloroquina (malaria, LES, AR), lopinavir/ritonavir, remdesivir (ébola)⁷ y otros antirretrovirales (VIH), interferón, tocilizumab (IL-6), así como anticuerpos monoclonales contra citocinas proinflamatorias.

1.6. PACIENTE CRÍTICO COVID

Del total de pacientes infectados, alrededor del 5% ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), siendo la mortalidad global del 2.3%, aunque como se ha señalado anteriormente este dato puede estar sesgado por el reto diagnóstico que entrañan los pacientes asintomáticos.

Esta pandemia ha supuesto un reto para la sanidad en su conjunto y de manera especial para las UCIs, que han visto su capacidad sobrepasada por varios motivos.

Por un lado, por las propias características del paciente COVID grave: necesidad de ventilación mecánica para la mayoría, estancia prolongada (entre 10 y 28 días (estancia media de 14 días)) y numerosas complicaciones asociadas.

Por otra parte, por el propio patógeno: la contagiosidad del patógeno sumada al desconocimiento inicial de la enfermedad ha provocado tanto la modificación como la creación de nuevos circuitos asistenciales, modificando todo ello en gran manera la mecánica de trabajo y constituyendo en su total uno de los mayores retos de la pandemia.

El paciente crítico COVID19 ha desarrollado o desarrolla en su gran mayoría un distrés respiratorio del adulto, del cual no existe tratamiento específico. Por otra parte, tampoco se ha encontrado un tratamiento viral único o completamente efectivo. El protocolo terapéutico del paciente hospitalizado, crítico o no, se ha ido modificando a lo largo de la pandemia, aplicándose corticoterapia, terapia antiviral, anticoagulación profiláctica, diversas formas de ventilación, ciclos de prono-supinación, tratamientos con anticuerpos monoclonales y antibioterapia empírica profiláctica, entre otros.

Mención especial entre las complicaciones merece la sobreinfección, tanto bacteriana como fúngica. En sus inicios, esta patología era poco frecuente en los pacientes COVID19, si bien la evidencia en la que se sustentaba dicha afirmación era limitada. Sin embargo, conforme la pandemia crecía, cada vez surgieron más publicaciones señalando esta complicación como una de las más frecuentes.^{14,15,16,17,18,19}

Esto puede estar determinado por varios factores. El primero es que las sobreinfecciones son comunes en las infecciones virales respiratorias. Por otro lado, muchos de los pacientes ingresados se encontraban inmunodeprimidos, ya fuera por su patología de base o por tratamientos recibidos (como corticoterapia). Además, como ya hemos mencionado, se han empleado numerosos tratamientos fuera de su habitual indicación, así como modificado los protocolos de terapia y medidas de forma continua. Los pacientes críticos COVID necesitaron en un gran porcentaje Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) de forma prolongada, aumentando el

riesgo de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM) y traqueobronquitis. Aparte de las medidas sobre la vía aérea, estos pacientes, como muchos otros pacientes críticos, han precisado maniobras agresivas, como reintubaciones, traqueotomías, canulación de catéteres venosos centrales, drenajes, etc. Por último, la gran sobrecarga en los peores momentos de la pandemia ha provocado que personal sanitario con menos entrenamiento en materia de cuidados intensivos haya atendido a estos pacientes, con todo lo que ello implica^{14,15,16,17,18,19,20}.

Los principales patógenos observados han sido *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Asimismo, también se han encontrado patógenos multirresistentes, observados con frecuencia en los pacientes críticos. El uso extendido de antibioterapia de amplio espectro, profiláctica o no, empírica o dirigida, pudiera ser un factor clave en el desarrollo de esta complicación. La infección fúngica y especialmente la aspergilosis han sido ampliamente descritas, incluso en enfermos inmunocompetentes^{14,15,16,17,18,19,20,21}.

Precisamente estas incógnitas nos han llevado a plantear este proyecto de investigación. ¿Existe una mayor incidencia de sobreinfección bacteriana o fúngica en dependencia de los tratamientos recibidos o medidas realizadas? ¿Ha afectado esta sobreinfección a la mortalidad? ¿Existe peor pronóstico en función del patógeno de la sobreinfección? ¿Hay una incidencia elevada de sobreinfección por patógenos multirresistentes?

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 HIPÓTESIS:

→H0: No existen diferencias significativas en la tasa/incidencia de sobreinfección bacteriana y/o fúngica en el paciente COVID19 según antecedentes y comorbilidades.

→H1: Existen diferencias significativas en la tasa/incidencia de sobreinfección bacteriana y/o fúngica en el paciente COVID19 según antecedentes y comorbilidades.

2.2.OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Analizar la presencia de sobreinfección bacteriana y fúngica en el paciente crítico COVID19 en función de sus antecedentes y comorbilidades.

Objetivos secundarios:

- Describir la proporción de sobreinfección durante la pandemia en el paciente crítico COVID19, así como los patógenos principales.
- Describir la proporción/incidencia de sobreinfección por patógenos multirresistentes durante la pandemia en el paciente crítico COVID19
- Analizar la mortalidad de los pacientes críticos COVID19 que presentan sobreinfección bacteriana y/o fúngica.

3. Material y Métodos

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, basado en los datos de la historia clínica del programa implantado en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

3.2. POBLACIÓN/MUESTRA

De los 326 pacientes recogidos inicialmente, se obtuvo una muestra de 295 tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. El periodo de estudio abarca desde el 4 marzo de 2020 al 4 de marzo de 2021.

-Criterios inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía bilateral por SARS-CoV2 (COVID19), ingresados por un período superior a 24h en la UCI del HCU Lozano Blesa. Se refleja *Flow chart* de inclusión en la Figura 1.

-Criterios exclusión:

+Pacientes ingresados en la UCI, con positividad para SARS-CoV2 pero sin diagnóstico de neumonía bilateral vírica

+ Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico establecido de neumonía bilateral por SARS-CoV2 (COVID19), ingresados por un período menor de 24h en UCI

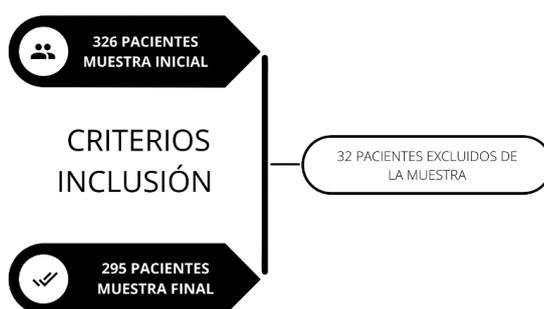


Fig 1. Flow chart de inclusión.

3.3. VARIABLES RECOGIDAS

Se recogieron las siguientes variables/datos:

1. Edad (<49 años, 50-69 años, >70 años)
2. Sexo (Varón/Mujer)
3. Etnia (caucásica mediterránea, caucásica este Europa, asiática, africana, americana).
4. Tabaquismo (activo, exfumador, nunca).
5. Alergias (SI/NO)
6. IMC, peso y talla.
7. Días de progresión desde inicio de síntomas hasta ingreso en UCI.
8. APACHE II
9. Obesidad (SI/NO)
10. HTA (SI/NO)
11. Dislipemia (SI/NO)
12. Inmunosupresión (SI/NO)
13. EPOC (SI/NO)
14. Otras Neumopatías: Asma, SAOS, Enf. del intersticio pulmonar, ninguna
15. Hepatopatía crónica (SI/NO).
16. Insuficiencia renal crónica (SI/NO).
17. Diabetes mellitus (SI/NO)
18. Cáncer activo (en tratamiento y/o seguimiento en los últimos 5 años) /SI/NO).
19. Cardiopatía isquémica (SI/NO).
20. Accidente cerebrovascular (SI/NO).
21. Tratamientos recibidos: tocilizumab, dexametasona, 2º ciclo de dexametasona, otros corticoides, lopinavir/ritonavir, tenofovir, remdesivir, hidroxiclороquina, anakinra, colchicina, otros anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, plasma hiperinmune, antibiótico previo a ingreso en UCI, ceftriaxona.
22. Ventilación mecánica: Ventilación mecánica invasiva (VMI), Oxigenación Alto Flujo (OAF), VMI +OAF, VMI +VMNI.
23. Días de ventilación mecánica
24. Prono (SI/NO)
25. Reintubación (SI/NO)
26. Traqueostomía (SI/NO): traqueostomía quirúrgica o traqueostomía percutánea.
27. Resultado UCI (ALTA/EXITUS).
28. Reingreso (SI/NO).

29. Días de estancia en UCI
30. Días de inicio síntomas a ingreso hospitalario
31. Días de ingreso hospitalario a ingreso en UCI.
32. Sobreinfección (SI/NO).
33. Sobreinfección bacteriana (SI/NO)
34. Sobreinfección por bacterias multirresistentes (SI/NO).
35. Bacterias aisladas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* XDR, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* BLEE, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* BLEE, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* meticilín sensible (SAMS), *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SARM), *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*,
36. Sobreinfección fúngica (SI/NO)
37. Hongos aislados: *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis jiroveci*.
38. Sobreinfección vírica (SI/NO)
39. Otros virus aislados: *Citomegalovirus (CMV)*, *Virus herpes (VHS-1, VHS-2)*.
40. Lugar de aislamiento del patógeno: Hemocultivo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar, esputo, urocultivo, punta de catéter, programa Resistencia zero.
41. Supervivencia a los 30 días.

El estudio seguirá la lista de verificación propuesta en la declaración STROBE para estudios observacionales.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico del conjunto de datos se utilizó el software SPSS versión 25.

En el análisis descriptivo inicial se calcularon las frecuencias (%) para las variables cualitativas y los estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación típica si la variable seguía una distribución normal y mediana y rango intercuartílico si la variable seguía una distribución no normal).

Se realizó contraste de hipótesis según sean variables cuantitativas o categóricas y según el patrón de normalidad, con las pruebas Chi cuadrado de Pearson, U de Mann-Withney, y Kruskall-Wallis considerándose significativa una $p > 0.05$. Evaluamos también la magnitud de asociación aplicando un modelo de regresión logística bivariante. Se llevó a cabo estimación de la función de supervivencia con método Kaplan-Meier y test de log- Rank.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS:

Para realizar este estudio se llevará a cabo la revisión informática de las historias clínicas de cada uno de los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Clínico Lozano Blesa entre marzo de 2020 y marzo de 2021 con el diagnóstico de neumonía bilateral por SARS-CoV2 (COVID19). La recogida de datos se realizará respetando la confidencialidad de cada individuo utilizando únicamente la información para el proyecto de investigación. Se realizará una base de datos anonimizada, sin nombres ni los números de historia clínica del paciente, asignando a cada paciente un número de manera correlativa al incluirlos en la base. Dicha base se guardará en formato SPSS digital en un ordenador del servicio de Cuidados Intensivos, al que solo tiene acceso dicho servicio y estará protegida mediante una clave que únicamente los investigadores conocerán.

Toda la información recopilada de los pacientes incluidos en el estudio se ha mantenido de forma estrictamente confidencial, siendo sometida a la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de información para el paciente, así como el Real Decreto 223/2004). El acceso a los datos del paciente se ha restringido a los componentes del equipo de investigación, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre su identidad.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) considera adecuada la realización de este trabajo académico, dado que se ha garantizado el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente, así como la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización (código CEICA: PI21/143).

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. Datos epidemiológicos

El total de pacientes estudiados ha sido 295, de éstos el 70,8% fueron varones, con una media de edad de 66,12 años (+/- 0,709 de desviación típica) y una mediana de 68,00. Distribuyendo a los pacientes por grupos de edad 130 fueron mayores de 70 años, 137 entre 50 y 69, y 28 pacientes menores de 50 años (Figura 2).

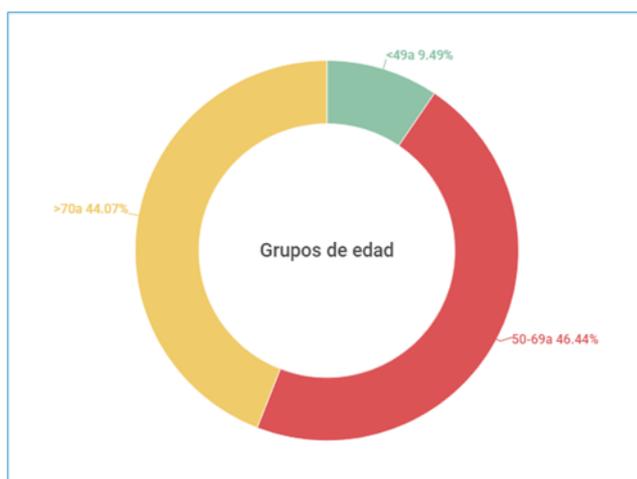


Figura 2. Distribución de nuestra muestra por grupos de edad.

Hemos distribuido a los pacientes según etnia: 261 (88,5%) de los pacientes ingresados eran caucásicos, 21 (7,1%) tenían etnia americana amerindia, 10 (3,4%) árabes y 3 (1%) africanos.

De los 295 pacientes, 228 (77,3%) eran no fumadores y 62 (21%) ex-fumadores. En cuanto a otros factores de riesgo cardiovascular, 168 (56,9%) eran hipertensos, 145 (49,2%) padecían algún tipo de dislipemia diagnosticada, 131 pacientes (44,4%) eran obesos, (la media de IMC de los pacientes fue 30,5+/- 5,185) y 84 de los 295 pacientes (28,5%) eran diabéticos, insulino dependientes o no. Tan sólo 35 (11,9%) de los pacientes tenían algún tipo de

miocardiopatía o habían tenido algún tipo de evento isquémico cardíaco. Por otro lado, 15 (5,1%) de los pacientes habían sufrido algún tipo de accidente cerebrovascular (ACV).

29 pacientes (9,8%) presentaban diagnóstico de EPOC a su ingreso y 46 pacientes (15,6%) otras neumopatías como SAHS, asma, bronquitis crónica y TEP previo.

Sólo 5 padecían algún tipo de hepatopatía crónica, y 29 (9,8%) enfermedad renal crónica. 25 (8,5%) pacientes se encontraban diagnosticados de cáncer activo, con seguimiento o tratamiento en los últimos 5 años. Se recogen los diversos antecedentes en la Figura 3.

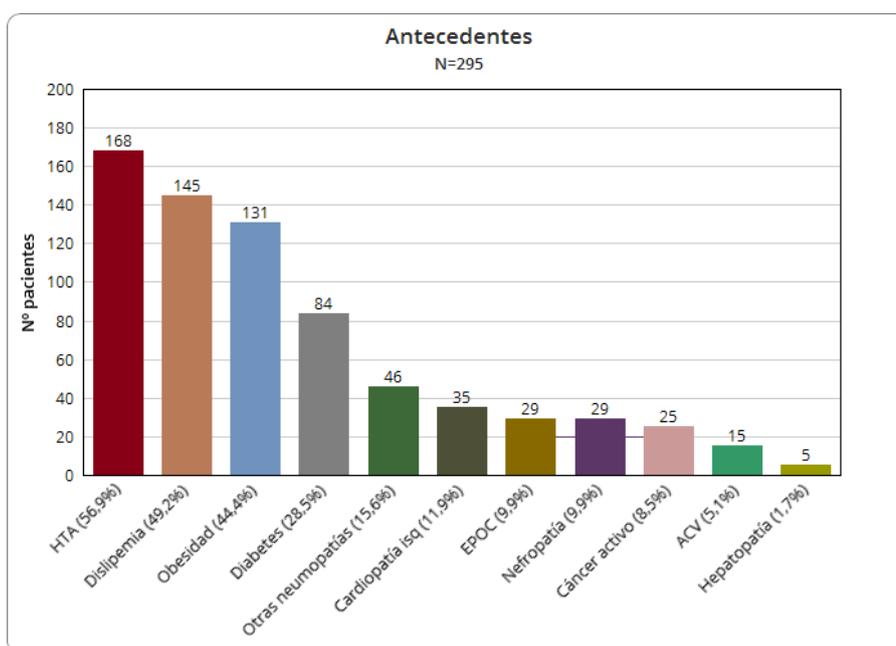


Figura 3. Antecedentes recogidos y su presencia en la muestra.

4.1.2. Tratamiento aplicado

Referente a los tratamientos, la mayoría, 272 (92,2%) fueron tratados con dexametasona. 78 pacientes (26,4%) recibieron tocilizumab, 15 (5,1%) interferon-B, 80 (27%), 124 (42%) remdesivir, 122 (41,4%) plasma hiperinmune y 81 (27,5%) hidroxiclороquina. Otros tratamientos menos utilizados fueron tenofovir con 7 pacientes, 10 anakinra, 8 colchicina, 4 otro tipo de anticuerpos monoclonales y 9 inmunoglobulinas.

En cuanto a la antibioterapia, 161 (63.7%) pacientes recibieron algún tipo de antibioterapia antes de su ingreso en nuestra UCI. Se han representado los tratamientos más empleados en la Figura 4.

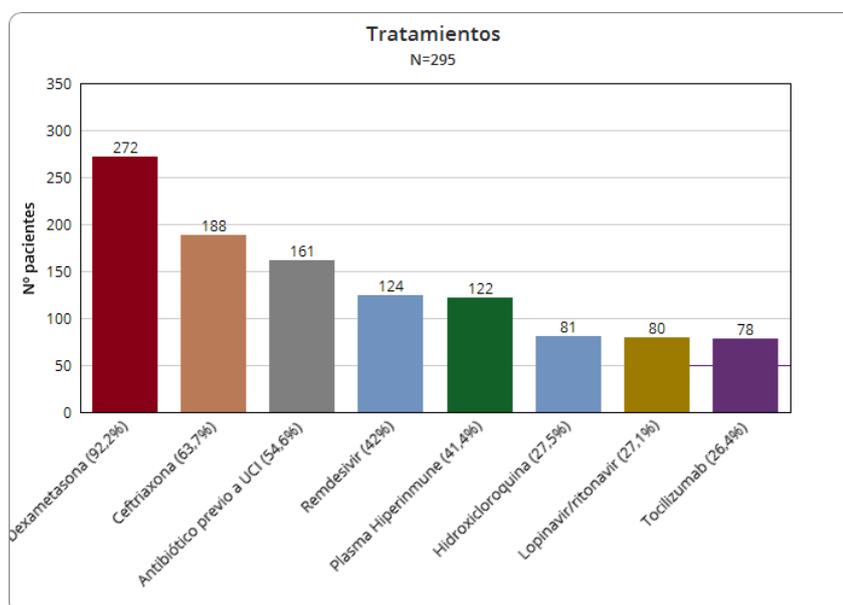


Figura 4. Tratamientos más empleados.

Registramos el tipo de oxigenoterapia y ventilación mecánica que precisaron los pacientes, de forma que 88 pacientes recibieron únicamente ventilación mecánica invasiva (VMI), 28 sólo oxigenoterapia de Alto Flujo (OAF), y 171 ambas, en un momento u otro de su ingreso. En relación a la terapia respiratoria también se ha recogido el número de pacientes a los cuales se les realizaron maniobras de pronosupinación, con un total de 195 pacientes. 28 pacientes (9,5%) precisaron reintubación tras extubación no exitosa.

Se realizó traqueostomía a 107 pacientes (36,3%), de las cuales 73 fueron quirúrgicas.

4.1.3. Infecciones asociadas

4.1.3.1. Infecciones bacterianas

166 pacientes (55,3%) presentaron algún tipo de infección bacteriana, destacando como infecciones únicas las causadas por *Enterobacterias* (13,4%) y por *Pseudomonas aeruginosa* (11,4%). El grupo de Enterococos también se encontró de forma única en 14 pacientes (9,4%). En un elevado porcentaje, en 39 pacientes (26,2%), se detectaron infecciones bacterianas de 2

o más grupos bacterianos, siendo la combinación más frecuente *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococo*, en 8 pacientes (2,7%). En la Figura 5 encontramos estos datos representados.

A su vez, durante el ingreso 63 pacientes (21,4%) tuvieron algún tipo de colonización bacteriana.

Se ha observado que 81 de los pacientes (27,5%) tuvieron infección o colonización por bacterias multirresistentes, entre las que vuelven a destacar *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, siendo el 18,2% de estas infecciones y el grupo de *Enterobacterias* multirresistentes, siendo el 45,5%, además de la combinación de ambas, con otro 13%.

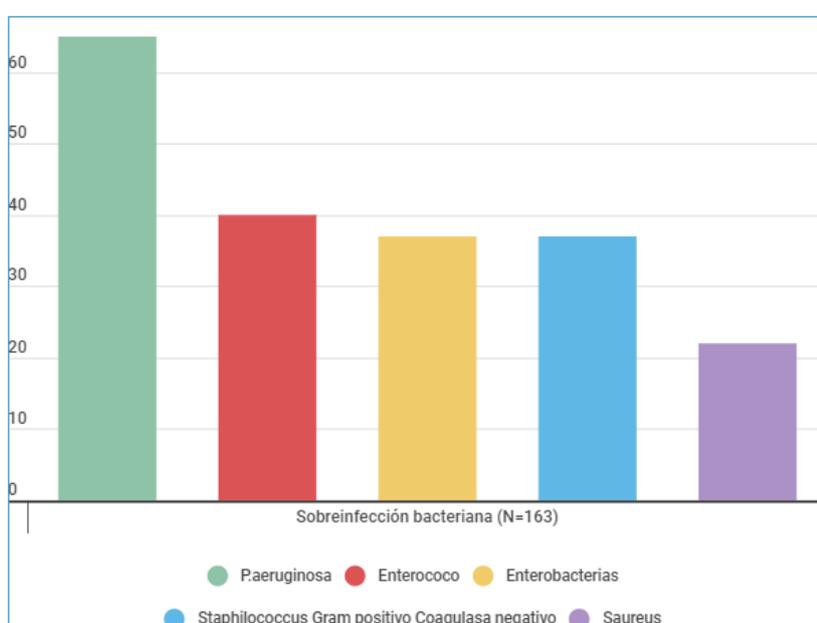


Figura 5. Pacientes con sobreinfección bacteriana según microorganismos.

Analizando nuestros datos según el microorganismo, encontramos que *Pseudomonas aeruginosa*, sensible o multirresistente, estuvo presente en combinación o como única infección en 65 de nuestros pacientes (22%). Se detectaron cepas sensibles en 55 pacientes, que principalmente fueron respiratorias, aislándose en broncoaspirado en 35 (63,7%). Además, se identificaron 23 pacientes infectados por cepas multirresistentes, que volvieron a ser mayoritariamente infecciones respiratorias detectadas en broncoaspirado (BAS), lavado broncoalveolar (BAL) o en ambos en 15 pacientes (78,2%).

El grupo formado por *Staphylococcus* gram positivo coagulasa negativos infectó a 37 pacientes (12,5%). La infección por *Staphylococcus epidermidis* fue principalmente en

hemocultivos, con 9 pacientes positivos. *Staphylococcus haemolyticus* también estuvo presente en 10 pacientes (aislado en hemocultivos).

De igual forma se identificó *Staphylococcus aureus* en 22 pacientes. 7 de ellos presentaron infección por SARM, que principalmente se aisló en hemocultivos de 4 enfermos. *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS) fue hallado principalmente en muestra respiratoria-BAS, en 20 pacientes, (95.2%) de aquellos que resultaron positivos.

Referente a las *Enterobacterias*, 37 (12.5%) de los pacientes presentaron infección por este grupo. *Klebsiella pneumoniae* sensible infectó a 8 pacientes. Se aisló principalmente en broncoaspirado, con 4 pacientes positivos. En el caso de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, se detectó mayoritariamente en broncoaspirado, con 11 pacientes positivos. *E.coli* sensible se identificó mayoritariamente en urocultivos, con 8 pacientes positivos, que supone el 72.7% del total de pacientes infectados por este microorganismo. *E.coli* BLEE fue hallado en 1 paciente, en broncoaspirado.

El grupo de *Enterococos* se aisló en 40 pacientes (13,6%). *E faecium* en 12, de los cuales 8 fueron en hemocultivos. Por su parte, *E faecalis* en 33, principalmente en hemocultivos con 20 pacientes positivos para dicho patógeno.

Por último, también fueron aisladas en menor proporción *Stenotrophomonas spp*, (20 casos en BAS), *Acinetobacter spp* (3 casos en BAS) y *Serratia spp* (9 casos en BAS).

Se refleja en la Figura 6 el número de pacientes con sobreinfección bacteriana según microorganismo y cultivo de aislamiento.

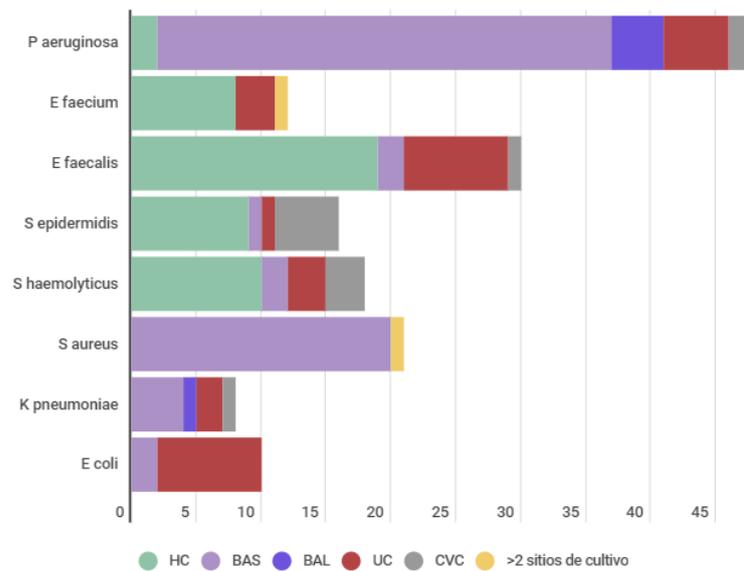


Figura 6. Pacientes con sobreinfección bacteriana según microorganismo y cultivo de aislamiento.

4.1.3.2. Infecciones fúngicas

Presente en 74 de los pacientes (25,1%). *Candida spp* se aisló en 49 de los pacientes, sobre todo en broncoaspirado con 26 pacientes positivos (53%) y UC con 15. En 33 se halló *Aspergillus spp* en muestras respiratorias y en 2 pacientes *Pneumocystis jirovecii*.

En la Figura 7 representamos las infecciones fúngicas

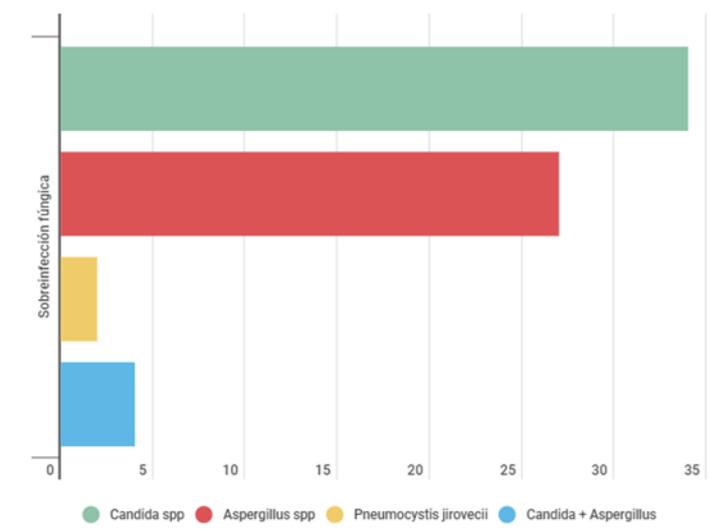


Figura 7. Sobreinfecciones fúngicas

4.1.3.3. Infecciones víricas

Se diagnosticaron en 24 pacientes (8,1%) con infección vírica. Se aislaron únicamente en muestra de lavado broncoalveolar (BAL). 14 pacientes fueron positivos para VHS, 6 lo fueron para *CMV* y en 4 pacientes se aisló en la misma muestra *VHS* y *CMV*.

4.1.4. Aislamiento gérmenes en cultivos

4.1.4.1. Hemocultivos:

Se registraron cultivos positivos en 59 pacientes (20%). El grupo aislado con mayor frecuencia fue el de *Enterococos*, con 22 pacientes positivos, seguido de *Staphylocococos* coagulasa negativos aislado en 20 pacientes. Datos reflejados en Figura 5.

4.1.4.2. Urocultivos:

Hubo 52 pacientes con resultados positivos. 13 casos de *Enterococos* y 10 *Enterobacterias*. Aunque el principal aislamiento fue para *Candida spp* con 15 pacientes positivos.

4.1.4.3. Broncoaspirado

Los cultivos de muestras respiratorias han arrojado resultados más heterogéneos.

En el broncoaspirado el principal microorganismo aislado de forma individual ha sido *Pseudomonas aeruginosa* en 29 pacientes, seguido de *Enterobacterias* en 20. En 8 casos se combinaron ambas bacterias. *Staphilococcus aureus* ha sido hallado en 13 pacientes. En cuanto a las infecciones fúngicas se ha encontrado infección de forma aislada por *Candida spp* en 10 pacientes y por *Aspergillus spp* otros 10.

La presencia de virus ha sido menos notoria con solo 2 pacientes positivos para *CMV*.

4.1.4.4. Lavado broncoalveolar

Destaca *Aspergillus spp* con 14 pacientes positivos y VHS con 10 pacientes positivos de forma aislada y 3 en combinación con CMV.

En la Figura 8 representamos las sobreinfecciones bacterianas y de *Candida spp* según sitio de cultivo.

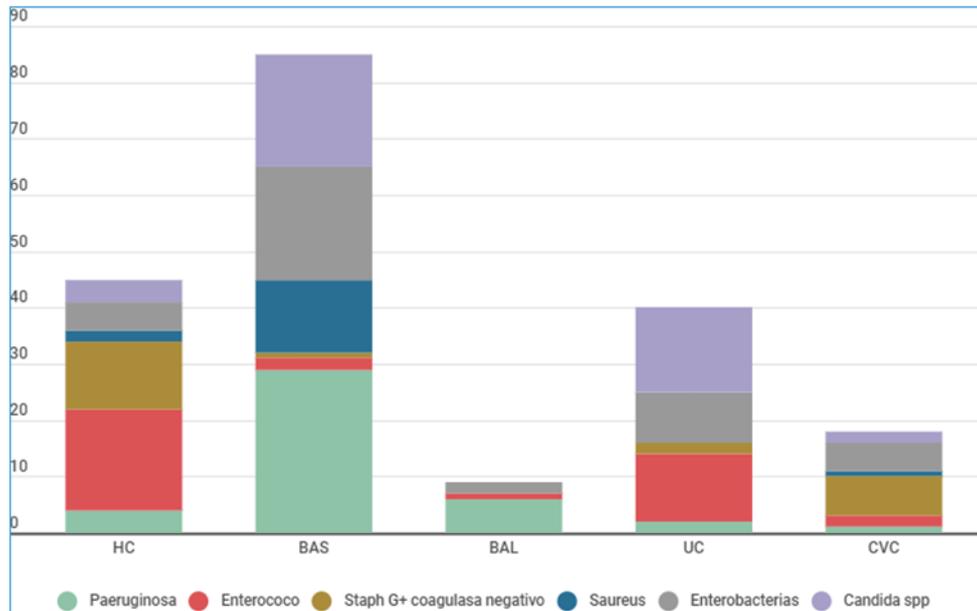


Figura 8. Sobreinfecciones bacterianas y *Candida spp* según sitio de cultivo.

4.1.5. Evolución y pronóstico

La media de días de estancia en UCI fue de 22,13 días, con una media de 3,48 días desde su ingreso hospitalario hasta su ingreso en UCI.

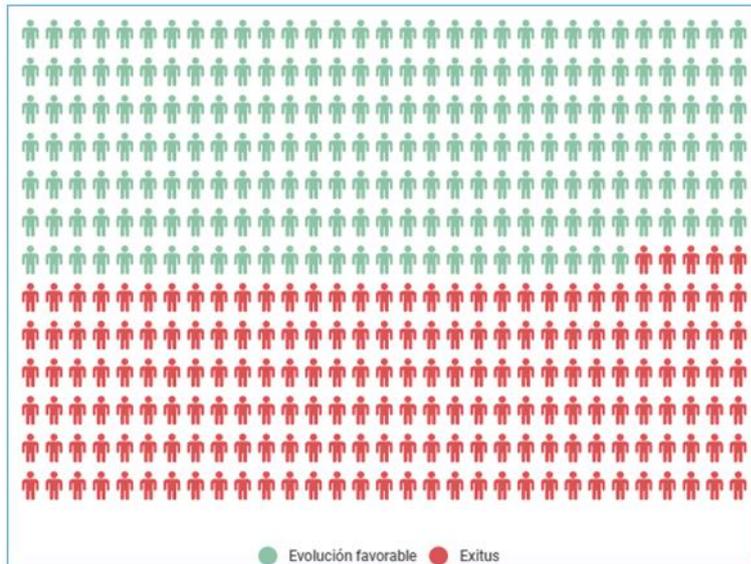


Figura 9. Proporción de Evolución favorable y exitus de nuestra muestra.

Al final del período marcado, se contabilizaron 140 (47,5%) exitus y 155 (52,5%) fueron dados de alta a planta por evolución favorable (Figura 9). 13 pacientes (4,4%) reingresaron en UCI tras haber sido dados de alta.

4.2. **ESTADÍSTICA ANALÍTICA.**

Se ha realizado también análisis univariante comparando la presencia de sobreinfección y las diferentes variables recogidas y observando su posible relación para determinar si pueden ser factores que aumenten su incidencia. Para las variables cuantitativas se realizó U de Mann-Whitney y para las cualitativas test de Chi-cuadrado de Pearson.

Ninguno de los tratamientos administrados, mencionados previamente, mostraron significación estadística con una mayor presencia de sobreinfección bacteriana. Tampoco se observó con respecto a la escala APACHE II ni IMC, etnia, género, procedencia previa de los pacientes, VMI, reintubación, reingreso, antibiótico previo, ni ninguno de los antecedentes.

Tan sólo se observó asociación estadística con respecto a la edad ($p < 0,001$) y la estancia en UCI ($p < 0,0001$).

Se ha realizado también análisis univariante comparando la mortalidad y las diferentes variables recogidas y observando su posible relación para determinar si pueden ser factores que aumenten la mortalidad.

Se realizó el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, observando significación estadística entre la mortalidad y la edad de los pacientes ($p < 0,0001$), los días de ventilación mecánica ($p < 0,015$) y los días de estancia en UCI ($p < 0,005$), con una media de 22,13 días (+/- 16,14 días de desviación típica) y una mediana de 19 días.

En el análisis de significación estadística entre la edad y mortalidad encontramos el mayor número de exitus en el grupo >70 años, con 140 exitus (67,7% dentro de esa categoría). Recordamos que la edad media de la muestra es de 66,12 años (+/- 10,709 de desviación típica) y una mediana de 68,00. No ha habido significación entre los días desde el inicio de síntomas al inicio de tratamiento y los días de ingreso hospitalario preUCI, ni entre la mortalidad y el APACHE II.

Para las variables cualitativas se hizo el análisis univariante con respecto a la mortalidad mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, viendo significación estadística entre la mortalidad y la etnia ($p < 0,021$) falleciendo más los de origen caucásico, la edad dividida en 3 categorías (<49 años, 50-69, >70) siendo claramente superior entre los mayores de 70 años ($p < 0,0001$), EPOC ($p < 0,008$), cáncer ($p < 0,032$), administración de anakinra ($p < 0,001$), pronóstico ($p < 0,0001$), VMI ($p < 0,0001$), antibiótico previo a UCI ($p < 0,004$), infección bacteriana ($p < 0,006$) e infección fúngica ($p < 0,001$). Representamos los resultados en la Tabla 1.

El resto de variables analizadas destacando otros antecedentes: HTA, obesidad, hepatopatía, nefropatía, otras neumopatías, ACV, cardiopatía no han mostrado significación estadística con respecto a la mortalidad. Tampoco los tratamientos administrados aparte de Anakinra: corticoterapia, hidroxiclороquina, tenofovir, lopinavir/ritonavir, remdesivir. La infección vírica tampoco ha mostrado asociación.

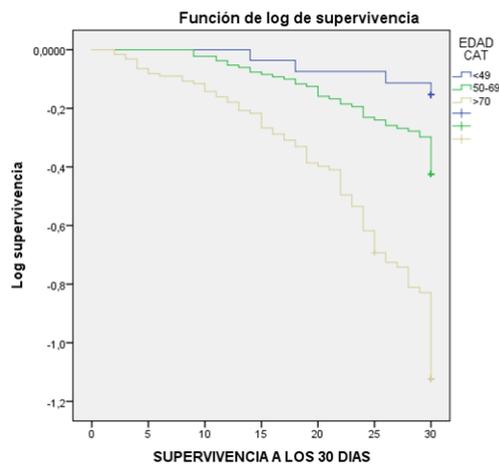
VARIABLES	n exitus (%)	p<0,05
Cáncer activo (n=25)	17 (68%)	0,032
Etnia:		
-Caucásico (n=261)	132 (50,57%)	0,021
-Amerindio (n=21)	6 (28,57%)	
-Árabe (n=10)	2 (20%)	
-Africana (n=3)	0 (0%)	
EPOC (n=55)	35 (63,63%)	0,008
Sobreinfección bacteriana (n=163)	89 (54,60%)	0,006
Antibiótico previo (n=161)	64 (39,75%)	0,004
Anakinra (n=10)	10 (100%)	0,001
VMI (n=264)	137 (51,89%)	0,0001
Prono (n=195)	107 (54,87%)	0,0001
Sobreinfección fúngica (n=74)	47 (63,51%)	0,001

Tabla 1. Variables estadísticamente significativas respecto a mortalidad.

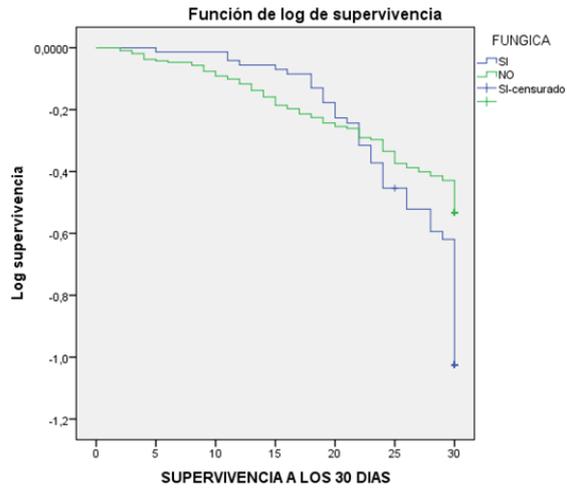
En el análisis de regresión binaria, los factores independientes relacionados con la mortalidad han sido la edad del paciente (HR 3.65, IC 2.36-5.8) y haber sido tratado con antibióticos previo al ingreso en UCI (HR 2.2, IC 1.3-3.8).

Además, se ha hecho estudio de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier evaluando la supervivencia a los 30 días.

Se ha observado significación estadística con respecto a la edad y la presencia de infección fúngica. Los resultados se muestran en las gráficas 1 y 2.



Gráfica 1. Curva de supervivencia a los 30 días por Edad.



Gráfica 2. Curva de supervivencia a los 30 días por Infección Fúngica.

5. DISCUSIÓN

Los estudios publicados acerca de los pacientes críticos COVID ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) son limitados y principalmente observacionales. Destacan los estudios multicéntricos de pacientes COVID a nivel hospitalario con ingreso en planta y subgrupo con ingreso en UCI.

Extrapolar los datos de los diferentes estudios hospitalarios es complicado y arriesgado por el gran número de sesgos en los que podríamos incurrir por la diferencia entre los pacientes evaluados.

Nuestro estudio retrospectivo ha arrojado datos demográficos comparables a otros estudios realizados, especialmente en España y Europa. La proporción por género con 70,8% varones es parecida a otras muestras, con porcentaje similar en aquellos estudios que se centran en pacientes críticos de UCI. En aquellos que recogen pacientes de hospitalización en planta el porcentaje de varones es menor. La edad es similar a las muestras evaluadas de UCI, pero en aquellos estudios que implican a pacientes en planta la edad media es mayor ^{22,23,24,25,26,27,28}.

Los factores de riesgo y antecedentes recogidos también han sido evaluados en otros estudios como Pellicori et al. ²⁴ o en el Registro SEMI-COVID-19 ²², destacando principalmente la hipertensión, dislipemia, obesidad y diabetes, cuya proporción es semejante a nuestros resultados, con 56,9% de pacientes hipertensos, 28,5% de pacientes diabéticos y 44,4% de pacientes obesos. Incidimos que, aunque la hipertensión, obesidad y diabetes han sido tres constantes en cuanto a datos recogidos y que las proporciones suelen ser parecidas, también existe una gran heterogeneidad dependiendo el lugar del estudio, el momento de la pandemia y su diseño ²⁹. En cualquier caso, se pone de manifiesto el gran porcentaje de pacientes graves ingresados en UCI con factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

No queda claro si los pacientes con más FRCV podrían tener mayores desequilibrios en su sistema renina-angiotensina-aldosterona o menos capacidad de sobre expresar ECA-2 (perdiendo así sus efectos protectores a nivel cardiovascular) y de ahí una mayor gravedad de la enfermedad. En una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre Covid-19 y sus

efectos cardiovasculares³⁰ se objetivó que las comorbilidades cardiometabólicas eran comunes en las personas hospitalizadas con una infección por Covid-19 y las complicaciones cardiovasculares frecuentes ^{22,23,24,25,26,27,28, 29, 30, 31, 32, 33,35,36}.

En cuanto a los tratamientos administrados sí que se observa mayor diversidad en los estudios analizados, primero por una menor recogida de las diferentes terapias recibidas y por otro lado por los diferentes protocolos de tratamiento que se han aplicado mundialmente y en diferentes momentos de la pandemia. Se usa de corticoterapia de forma extendida, así como en menor medida de fármacos como tocilizumab y remdesivir ^{14,22,26,31,32,33, 34, 36}.

En nuestra muestra se han usado de forma mayoritaria los corticoides, dexametasona, así como lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y remdesivir. El uso de antibioterapia profiláctica en planta de hospitalización, previo a ingreso en UCI, ha sido generalizado en los primeros momentos de la pandemia, incluyendo en esta aseveración a nuestro centro. Este hecho se ha debido posiblemente a las altas tasas de coinfección bacteriana observada en otras pandemias víricas como la del MERS-CoV. Posteriormente estos protocolos se modificaron y se estableció el uso de antimicrobianos únicamente ante sospecha de sobreinfección. El 54,6% de nuestros pacientes recibieron antibioterapia antes de su ingreso en UCI, principalmente con ceftriaxona. Como decimos, el tratamiento con Beta-lactámicos ha sido una constante en los estudios evaluados ^{14,22, 24, 31, 32, 35, 36}.

El 55,3% de nuestros pacientes han presentado sobreinfecciones bacterianas durante su ingreso. La sobreinfección bacteriana no ha sido de forma general suficientemente evaluada en los diversos estudios, especialmente al comienzo de la pandemia. Se establece inicialmente que la sobreinfección es baja en planta, con mayor incidencia en pacientes críticos de UCI, lo que podría explicarse por la ventilación mecánica invasiva, procedimientos o técnicas realizadas, el propio estado de gravedad de los pacientes y la adaptación de protocolos de seguridad previos a la situación catastrófica de ocupación de camas y consumo de recursos. Aun así, una parte importante de los estudios acerca de infecciones durante este período se centran en la coinfección (entendida como infección coexistente con SARS-CoV2 en las primeras 48 horas de ingreso), concluyendo una incidencia baja ^{26,27,28,31,32, 33, 35,36,37,38,39, 40}.

La proporción de sobreinfección bacteriana en los estudios centrados en paciente crítico muestran cifras similares, alrededor del 50% ^{25, 28, 36,38,39,41}.

Pseudomonas aeruginosa ha sido el principal microorganismo aislado en los trabajos referentes a pacientes críticos ^{26,27,36,37}. Los pacientes ingresados en planta han tenido una menor presencia de bacilos Gram negativos ^{27,36,37}. Se han descrito también brotes ocasionados por *Acinetobacter baumannii* tanto en planta como en UCIs, modificando la proporción de Gram negativos y aumentando la mortalidad ^{17,26,27}, no siendo el caso de nuestra unidad en la que apenas se han documentado estas infecciones.

En el registro ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva) que se realiza anualmente, se hace referencia también a un predominio de infecciones secundarias/nosocomiales por Gram negativos, en especial por *Pseudomonas aeruginosa* e incremento de las infecciones nosocomiales/secundarias por Gram positivos, concretamente del grupo de los enterococos^{27,42}. *Staphylococcus aureus* ha disminuido su proporción relativa respecto a otros registros, pero sigue siendo uno de los patógenos mayoritarios, fundamentalmente en muestras respiratorias^{42, 43}

El grupo de *Estafilococos* Coagulasa negativos y *Enterococos* también han tenido una aparición notable en nuestra muestra, aunque en hemocultivos principalmente. Los casos de *Stenotrophomonas maltophilia* han destacado en muestras respiratorias. Las *Enterobacterias* han presentado sitios de infección más heterogéneos y constituyen un grupo importante de aislamientos entre los Gram negativos, por detrás de *Pseudomonas aeruginosa*.

Las bacterias multirresistentes (a 3 o más familias de antibióticos) han tenido su lugar dentro de nuestra muestra, con 81 pacientes que han presentado infección o colonización. Mencionamos la colonización en este caso ya que las *Enterobacterias* han predominado, aunque luego no se haya producido infección por las mismas. Los datos vuelven a ser variables en los trabajos, aunque las resistencias se centran principalmente en Gram negativos.

La sobreinfección fúngica también ha sido relevante en nuestra muestra, principalmente infección respiratoria y urinaria por *Candida spp*. Se ha llegado al diagnóstico de infección por *Aspergillus spp* en 27 pacientes. La presencia de *Aspergillus spp* ha sido también señalada en la

literatura, aunque se recalca la dificultad de su diagnóstico tanto por el cultivo como por la detección dudosa de galactomanano en muestras respiratorias ^{15, 26,31,36}.

La sobreinfección vírica ha sido testimonial, destacando aislamientos principalmente de la familia *Herpes viridae* sólo en muestras respiratorias mediante lavado broncoalveolar y por técnicas de PCR.

A lo largo de la pandemia, el protocolo de tratamiento del paciente crítico COVID ha ido cambiando, por ello nuestro particular interés en observar la posible relación de las diferentes terapias con el desenlace o con una mayor incidencia de sobre infección bacteriana o fúngica. La mayor parte de nuestros pacientes, 272, ha recibido tratamiento con dexametasona como corticoterapia. Los otros tratamientos que caben ser destacados por su elevada administración son remdesivir, plasma hiperinmune, lopinavir/ritonavir e hidroxiclороquina.

Sin embargo, tras el análisis estadístico nuestros datos no muestran significación ante estos fármacos y un aumento de la sobreinfección.

Otros autores también han demostrado interés en reflejar una posible asociación estadística entre terapias y sobreinfección bacteriana, con resultados que difieren según los trabajos ^{25, 26, 29, 31}. En el caso de Bardi et al. ²⁵ sí se mostró significación inicial entre corticoterapia y sobreinfección en el análisis univariante, sin embargo, posteriormente realizando regresión logística esta asociación no se demostró. Durante este período también se han utilizado considerablemente las terapias con inmunomoduladores; la asociación estadística ha sido variable según los trabajos, pero de forma predominante, al igual que en nuestra muestra, no ha sido significativa (como en el estudio de Ripa et al. ⁴⁴, entre otros) ^{26, 45}.

La edad ($p < 0'001$) y los días de estancia en UCI ($p < 0'0001$) son las variables que han reflejado asociación estadística respecto a la sobreinfección bacteriana y fúngica. Este resultado coincide con el de otras publicaciones, siendo la única variable que de forma consistente se repite como significativa ^{26, 27, 31, 41}.

Analizando nuestros datos, presentamos una mortalidad del 47,5% (140 pacientes). Los datos sobre mortalidad, incluso en estudios orientados en UCIs, son variables, aunque la mayor parte de los estudios la sitúan alrededor del 50%^{29, 46}. Se trata de una mortalidad muy elevada en comparación con las cifras de mortalidad en UCI antes de la pandemia.

Se han valorado qué factores influyen de manera independiente en la mortalidad de los pacientes COVID19. Los antecedentes de los pacientes, destacando los FRCV como HTA, diabetes u obesidad han sido frecuentemente analizados. La obesidad se ha relacionado con la mortalidad en los trabajos de Berenguer et al.²³ y Huang et al.⁴⁷, resultados que difieren con estudios^{25, 26, 29, 31}. El tabaquismo también se ha evaluado, en el metaanálisis de Reddy et al.⁴⁸ sí que mostró mayor riesgo de hospitalización y de mortalidad, en otros estudios no se ha reflejado²⁹. En nuestro caso su relación no ha sido estadísticamente significativa.

La EPOC ($p < 0'021$) y el cáncer activo ($p < 0'032$) son los únicos que según nuestros resultados en el análisis univariante influirían en la mortalidad.

Las escalas pronósticas, como el APACHE II, también han sido consideradas como factores independientes de mortalidad, y aunque en algunos estudios sí que se ha demostrado, la predisposición en la literatura es a no considerarla como factor de mortalidad. Nuestro estudio se alinea con esta última tendencia²⁵. Consideramos que la razón de este hecho es que en el momento de su ingreso y durante las primeras 24 horas evaluadas los pacientes críticos COVID tenían mayoritariamente sólo un fallo respiratorio y no en el resto de los sistemas^{25, 29}.

Los días de estancia en UCI ($p < 0'005$), la necesidad de VMI ($p < 0'0001$), los días de VMI ($p < 0'015$) y la realización de ciclos de pronó ($p < 0'0001$) también muestran significación en el análisis univariante, aunque podría deberse a la gravedad del paciente COVID.

En lo referente a los tratamientos, el uso de antibioterapia previamente al ingreso en UCI ($p < 0'004$) y la terapia con anakinra ($p < 0'001$) también han tenido significación estadística. Estos datos podrían estar también sesgados ya que con los cambios de protocolo en la pandemia dejó de emplearse de forma sistemática la antibioterapia profiláctica y como hemos dicho

previamente se utilizó de forma empírica principalmente en los pacientes más graves y que finalmente ingresaban en la UCI. La terapia con anakinra tan sólo se aplicó a 10 pacientes, por lo que su significación podría no ser representativa.

La sobreinfección bacteriana ($p < 0'006$) y la sobreinfección fúngica ($p < 0'001$) han mostrado también ser estadísticamente significativos respecto a la mortalidad en el análisis univariante, no sólo en nuestro trabajo sino también en las publicaciones que han analizado las sobreinfecciones durante la pandemia ^{17, 26, 27, 31, 37, 38, 41, 43}. En definitiva, se puede decir que el pronóstico del paciente crítico COVID con sobreinfección empeora, con un aumento de la mortalidad ^{29, 31, 43}.

En nuestra muestra sólo han sido factores independientes relacionados con mortalidad la edad y el uso de antibióticos previo al ingreso en UCI.

Los pacientes mayores mueren más hecho ya publicado en otros estudios como el de Kim et al ²⁹, tanto evaluando población de UCI como de hospitalización general. En nuestro caso los pacientes más añosos tendrán un riesgo 3.6 veces superior de fallecer.

Por lo tanto, la edad influiría tanto en la sobreinfección bacteriana como en la mortalidad, constituyendo el factor con significación estadística más consistente y potente que se ha encontrado en la literatura, de momento ^{25, 26, 27, 29, 31}.

En cuanto al uso de antibiótico previo al ingreso en UCI, que duplicaría el riesgo de morir (HR 2.2), podría deberse a que son pacientes más graves desde el principio, presentan algún déficit de su inmunidad o su estancia en la planta ha sido superior, factores que justificarían este resultado.

Entre las fortalezas de nuestro trabajo destaca una detallada recogida de datos durante el tiempo de realización, con un registro adecuado de las variables recogidas en la plataforma

utilizada para la atención a los pacientes. Por otra parte, una n considerable dentro del contexto de la pandemia mundial y el ámbito crítico.

El estudio también tiene sus limitaciones. Primero, su diseño observacional que impide establecer relaciones causales. Segundo, los pacientes han sido recogidos de un solo centro y UCI, abarcando una población de características similares, por lo que podemos incurrir en sesgos de selección. En tercer lugar, pese a que consideramos nuestra muestra adecuada, la variación de protocolos terapéuticos y de medidas tomadas a lo largo de la pandemia hacen que pese a una n total elevada algunos tratamientos y medidas tengan menor presencia comparativa que otros.

6. CONCLUSIONES

1. Las infecciones bacterianas asociadas a los pacientes infectados por SARS-CoV - 2 más frecuentes han sido: bacteriemia por *Enterobacterias* y neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*; las infecciones fúngicas por *Candida spp en orina* y las víricas por *herpes viridae*
2. El incremento de sobreinfección bacteriana y fúngica se ha relacionado únicamente con grupos etarios más altos y estancia más prolongada en UCI
3. Ninguno de los tratamientos administrados para el SARS-CoV-2 se han relacionado con un incremento de las infecciones bacterianas ni fúngicas en nuestra muestra.
4. Las sobreinfecciones por bacterias multirresistentes, aunque con menor proporción e incidencia, no son desdeñables, especialmente en el caso de patógenos Gram negativos
5. Los factores independientes asociados a mortalidad en nuestra muestra han sido la edad superior a 70 años y el tratamiento antibiótico previo al ingreso en UCI
6. Es preciso realizar estudios orientados a este tipo de población, con una muestra más numerosa, multicéntricos y siguiendo protocolos unificados entre los centros y a lo largo del tiempo

7. BIBLIOGRAFÍA:

Para la revisión bibliográfica hemos empleado las bases de datos Pubmed y Cochrane.

1. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20
3. *Rev Esp Salud Pública*. 2020; Vol. 94: 30 de septiembre e1-10
4. Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruiz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta de México*, 157(1). <https://doi.org/10.24875/gmm.20000505>
5. Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, Ho P, Ho O, Lam PKN, et al. Increase in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. 2004;(August):511–6.
6. Mojica-Crespo, R., & Morales-Crespo, M. M. (2020). Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. In *Semergen* (Vol. 46, pp. 65–77). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
7. Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E. M., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2021). COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. In *Molecular Pharmaceutics* (Vol. 18, Issue 3, pp. 754–771). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
8. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [citado 7 marzo 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
9. Ministerio de Sanidad-Gobierno de España [Internet]. 2021 [citado 7 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
10. Chan, Jasper Fuk-Woo et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10223, 514 – 523.
11. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 372-3789 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
12. Dramé, M., Tabue Teguo, M., Proye, E., Hequet, F., Hentzien, M., Kanagaratnam, L., & Godaert, L. (2020). Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 11, pp. 2312–2313). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25996>
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019-nCoV. *Lancet*. 2020;395(1023):497–506.
14. Bengoechea JA, Bamford CGG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? 2020;(June):10–3.
15. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Ridolfo AL. Bacterial and fungal infections among patients with SARS-CoV-2 pneumonia. 2020;29–36.
16. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. 2020;(July):1–15.
17. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-ardakani R. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. 2020;1–7.

18. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1636–7.
19. Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. S. P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
20. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):132–5.
21. Rawson TM, Zhu N, Ranganathan N, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, et al. Antibiotics and COVID19. *Clin Infect Dis.* 2020;
22. Casas-Rojo, J. M., Antón-Santos, J. M., Millán-Núñez-Cortés, J., Lumbreras-Bermejo, C., Ramos-Rincón, J. M., Roy-Vallejo, E., Artero-Mora, A., Arnalich-Fernández, F., García-Bruñén, J. M., Vargas-Núñez, J. A., Freire-Castro, S. J., Manzano-Espinosa, L., Perales-Fraile, I., Crestelo-Viéitez, A., Puchades-Gimeno, F., Rodilla-Sala, E., Solís-Marquín, M. N., Bonet-Tur, D., Fidalgo-Moreno, M. P., ... Gómez-Huelgas, R. (2020). Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Revista Clínica Espanola*, 220(8), 480–494. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
23. Berenguer, J., Ryan, P., Rodríguez-Baño, J., Jarrín, I., Carratalà, J., Pachón, J., Yllescas, M., Arriba, J. R., Aznar Muñoz, E., Gil Divasson, P., González Muñoz, P., Muñoz Aguirre, C., López, J. C., Ramírez-Schacke, M., Gutiérrez, I., Tejerina, F., Aldámiz-Echevarría, T., Díez, C., Fanciulli, C., ... Hernando, V. (2020). Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(11), 1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>
24. Pellicori, P., Doolub, G., Wong, C. M., Lee, K. S., Mangion, K., Ahmad, M., Berry, C., Squire, I., Lambiase, P. D., Lyon, A., McConnachie, A., Taylor, R. S., & Cleland, J. G. F. (2021). COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2021, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013879>
25. Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Martinez Castro, N., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40(3), 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
26. Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A. (2021). Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
27. Li, J., Wang, J., Yang, Y., Cai, P., Cao, J., Cai, X., & Zhang, Y. (2020). Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
28. Contou, D., Claudinon, A., Pajot, O., Micaëlo, M., Longuet Flandre, P., Dubert, M., Cally, R., Logre, E., Fraissé, M., Mentec, H., & Plantefève, G. (2020). Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
29. Kim, L., Garg, S., O'Halloran, A., Whitaker, M., Pham, H., Anderson, E. J., Armistead, I., Bennett, N. M., Billing, L., Como-Sabetti, K., Hill, M., Kim, S.,

- Monroe, M. L., Muse, A., Reingold, A. L., Schaffner, W., Sutton, M., Talbot, H. K., Torres, S. M., ... Langley, G. E. (2021). Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(9), e206–e214. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>
30. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.*, 2019 (2020), pp. 25-28 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 31. Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., ... Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
 32. Verroken, A., Scohy, A., Gérard, L., Wittebole, X., Collienne, C., & Laterre, P. F. (2020). Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: A prospective cohort analysis. In *Critical Care* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03135-7>
 33. Karami, Z., Knoop, B. T., Dofferhoff, A. S. M., Blaauw, M. J. T., Janssen, N. A., van Apeldoorn, M., Kerckhoffs, A. P. M., van de Maat, J. S., Hoogerwerf, J. J., & ten Oever, J. (2021). 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*, 53(2), 102–110. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1839672>
 34. Klopfenstein, T., Zayet, S., Lohse, A., Balblanc, J. C., Badie, J., Royer, P. Y., Toko, L., Mezher, C., Kadiane-Oussou, N. J., Bossert, M., Bozgan, A. M., Charpentier, A., Roux, M. F., Contreras, R., Mazurier, I., Dussert, P., Gendrin, V., & Conrozier, T. (2020). Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(5), 397–400. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>
 35. Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, 46(5), 854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
 36. Cataldo, M. A., Tetaj, N., Selleri, M., Marchioni, L., Capone, A., Caraffa, E., Caro, A. di, & Petrosillo, N. (2020). Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect.” *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 290–291. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>
 37. Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and Infection*, 22(4–5), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.007>
 38. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

39. Lai, C. C., Wang, C. Y., & Hsueh, P. R. (2020). Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? In *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (Vol. 53, Issue 4, pp. 505–512). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
40. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
41. Zhang, H., Zhang, Y., Wu, J., Li, Y., Zhou, X., Li, X., Chen, H., Guo, M., Chen, S., Sun, F., Mao, R., Qiu, C., Zhu, Z., Ai, J., & Zhang, W. (2020). Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 1958–1964. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>
42. Medicina Intensiva, D. (2020). *ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN SERVICIOS SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC) GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SEPSIS*.
43. de Santis, V., Corona, A., Vitale, D., Nencini, C., Potalivo, A., Prete, A., Zani, G., Malfatto, A., Tritapepe, L., Taddei, S., Locatelli, A., Sambri, V., Fusari, M., & Singer, M. (2021). Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01661-2>
44. Ripa, M., Galli, L., Poli, A., Oltolini, C., Spagnuolo, V., Mastrangelo, A., Muccini, C., Monti, G., de Luca, G., Landoni, G., Dagna, L., Clementi, M., Rovere Querini, P., Ciceri, F., Tresoldi, M., Lazzarin, A., Zangrillo, A., Scarpellini, P., Castagna, A., ... Vinci, C. (2021). Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(3), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>
45. Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., & Young, B. E. (2020). Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2199–2206. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>
46. Serafim, R. B., Póvoa, P., Souza-Dantas, V., Kalil, A. C., & Salluh, J. I. F. (2021). Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 27, Issue 1, pp. 47–54). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.017>
47. Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y. M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H. L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 113. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
48. Reddy, R. K., Charles, W. N., Sklavounos, A., Dutt, A., Seed, P. T., & Khajuria, A. (2021). The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1045–1056. <https://doi.org/10.1002/jmv.26389>