



María Espinosa Pérez¹
Rosa García Fenoll¹
Saray Mormeneo Bayo²
Rosa María Martínez Álvarez³
Violeta Frutos Millán²
María Cruz Villuendas Usón²
María Pilar Palacián Ruiz²
José Miguel Arbonés Mainar⁴
María Carmen Martínez Jiménez²
Carlos Ramos Paesa³

Impacto de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes con COVID-19

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Medicina Interna. Zaragoza (Zaragoza), España.

²Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Microbiología. Zaragoza (Zaragoza), España.

³Hospital Universitario Miguel Servet, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Zaragoza (Zaragoza), España.

⁴Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Zaragoza (Zaragoza), España.

Article history

Received: 6 March 2022; Revision Requested: 25 March 2022; Revision Received: 24 June 2022; Accepted: 4 July 2022; Published: 22 July 2022

RESUMEN

Introducción. La enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha supuesto un desafío para los profesionales sanitarios desde su aparición. *Staphylococcus aureus* es uno de los principales patógenos causantes de infecciones bacterianas en pandemias virales. Sin embargo, se debe estudiar bien la co-infección por *S. aureus* causante de bacteriemia en pacientes con COVID-19.

Métodos. Se analizaron los casos de bacteriemia por *S. aureus* (BSA) atendidos en el Hospital Miguel Servet (Zaragoza) desde marzo de 2020 hasta febrero de 2021. Se compararon las características clínicas, los factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con BSA asociada a COVID-19 respecto los pacientes no-COVID-19.

Resultados. Se identificaron 95 pacientes con BSA. El 27,3% fueron COVID-19 positivos. La BSA representó el 9,9% de las bacteriemias, siendo el segundo microorganismo en frecuencia tras *E. coli*. La bacteriemia nosocomial fue más frecuente en el grupo de pacientes con COVID-19. La fuente de BSA fue desconocida en el 46,2% de los pacientes con COVID-19. La fuente de BSA más frecuente en estos pacientes fue la respiratoria (26,9% vs 0%; $P<0,001$) seguida de la cutánea (15,5% vs 15,9%; $P=1$). El desarrollo de sepsis fue más frecuente en los pacientes con COVID-19 (61,5% vs 7,8%; $P=0,336$) y de ellos, los que recibieron dosis de dexametasona >6 mg/día (62,5% vs 37,5%; $P<0,05$).

Conclusiones. Nuestros datos sugieren que la BSA influye negativamente en la evolución de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, se requieren más estudios y preferiblemente prospectivos para obtener datos sólidos sobre el impacto de la BSA en los pacientes con coronavirus.

Palabras clave: bacteriemia; *Staphylococcus aureus*; COVID-19; mortalidad;

Impact of *Staphylococcus aureus* bacteremia in COVID-19 patients

Introduction. The disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) has been a challenge for healthcare professionals since its appearance. *Staphylococcus aureus* has been described as one of the main pathogens causing bacterial infections in viral pandemics. However, co-infection with *S. aureus* causing bacteremia in patients with COVID-19 has yet to be well studied.

Methods: We performed a retrospective study of *S. aureus* bacteremia (SAB) at Hospital Miguel Servet (Zaragoza) from March 2020 to February 2021. The clinical characteristics, mortality and risk factors of adults hospitalized patients with BSA associated COVID-19 compared to patients without COVID-19.

Results. A total of 95 patients with SAB were identified. 27.3% were positive for SARS-CoV-2. SAB represented 9.9% of bacteremia, being the second agent in frequency after *E. coli*. Nosocomial bacteremia was more frequent in the group of COVID-19 patients. The most frequent source of BSA in these patients was the respiratory source (26.9% vs 0%; $P<0.001$) followed by the skin (15.5% vs 15.9%; $P=1$). The development of sepsis was more frequent in COVID-19 patients (61.5% vs 7.8%; $P=0.336$) and among them, who received dexamethasone at doses >6 mg/day (62.5% vs. 37.5%, $P<0.05$).

Conclusions. Our data suggest that BSA has a negative impact on the evolution of patients with COVID-19. However, further and preferably prospective studies are required to obtain solid data on the impact of BSA on coronavirus patients.

Keywords: bacteremia; *Staphylococcus aureus*; COVID-19; mortality

INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y actualmente es pandémica [1,2]. Esta infección ha supuesto un formidable desafío

Correspondencia:

María Espinosa Pérez.

Hospital Universitario Miguel Servet, Servicio de Medicina Interna.

P.º Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, España.

E-mail: mariespiperez@gmail.com.

médico para los sistemas de salud y los profesionales sanitarios.

Las infecciones bacterianas secundarias asociadas a infecciones virales respiratorias están bien descritas en la literatura y se conoce que son causa de una mayor morbilidad y mortalidad. En concreto, entre los pacientes infectados con el virus de la gripe las bacteriemias se han asociado a una mortalidad cercana al 50% en comparación con el 1,4% en pacientes con gripe sin bacteriemia [3]. Las especies bacterianas principalmente asociadas a infecciones virales son *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* y *Klebsiella* spp [4].

Actualmente se están llevando a cabo estudios epidemiológicos sobre las sobreinfecciones bacterianas en los pacientes con COVID-19, especialmente las bacteriemias [5]. Además, se está observando una creciente incidencia de estas coinfecciones en los pacientes con COVID-19 que han ingresado en las unidades de cuidados intensivos (UCI), así como mayores tasas infección por bacterias nosocomiales multirresistentes, poniendo en relieve la necesidad de prestar especial atención al uso de tratamientos empíricos de amplio espectro en pacientes con COVID-19 [1,6,7].

No obstante, los datos sobre las infecciones bacterianas secundarias en pacientes COVID-19 son limitados debido a la propagación todavía en curso de esta enfermedad en todo el mundo.

En nuestro medio, la incidencia poblacional de bacteriemia por *S. aureus* (BSA) varía de 10 a 30/100.000 personas -año y continúa siendo un reto diario para los clínicos dada su elevada mortalidad y morbilidad [8,9]. A pesar de los esfuerzos en mejorar el manejo de esta infección, no se ha conseguido observar una mejoría significativa de su pronóstico en los últimos años ya que la población en riesgo continúa aumentando [9].

S. aureus se ha descrito como uno de los principales patógenos causantes de infecciones bacterianas en pandemias virales previas [3]. Sin embargo, todavía se debe estudiar bien la asociación de las co-infecciones por *S. aureus* y los pacientes infectados con SARS-CoV-2, así como su impacto en cuanto a morbilidad y mortalidad para buscar medidas preventivas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Temas de estudio y recopilación de datos. Se trata de un estudio observacional y retrospectivo realizado a partir de la revisión de los casos de BSA documentados por hemocultivo y atendidos en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se incluyeron pacientes adultos que ingresaron en el hospital entre el 4 de marzo de 2020 (fecha del primer positivo para SARS-CoV-2 en Aragón) hasta el 15 de febrero de 2021.

Datos microbiológicos y clínicos. Para la detección microbiológica, los hemocultivos se incubaron en BD BACTEC™ FX durante 5 días. La identificación de los hemocultivos positivos se realizó por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) (MaldiBiotyper® Bruker Daltonics). La sensibilidad antibiótica se determinó mediante MicroScan WalkAway (Beckman Coul-

ter) siguiendo los criterios vigentes del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

La detección de RNA viral se realizó por RT-PCR, principalmente con Allplex™ (Seegen, Corea), COBAS 6800tm (Roche, Suiza) Panther (Hologic, San Diego), Cobas Liat (Roche, EE. UU) Xpert Xpress (Cepheid, Sunnyvale). Los casos se clasificaron en pacientes con COVID-19, aquellos positivos para SARS-CoV-2 por PCR a través de frotis nasofaríngeo, y en pacientes no COVID-19. Se consideró BSA asociada a COVID-19 en los pacientes que desarrollaron la bacteriemia hasta un mes después de la positividad de la PCR para SARS-CoV-2.

Se analizó la fuente de infección considerándose bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) el aislamiento de *S. aureus*, en el hemocultivo extraído tanto de vena periférica como en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter en un paciente, con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección. En las situaciones en las que no se enviaron la punta del catéter a cultivar, se consideró BRC cuando se aisló *S. aureus* tiempo diferencial mayor a 120 minutos entre el hemocultivo extraído por el catéter y por venopunción [10]. Para la interpretación de los cultivos de esputo, se comprobó que cumplieran los criterios de calidad de Murray y Washington y se consideró *S. aureus* cuando el crecimiento era en cantidad significativa y predominante en el cultivo. En las muestras obtenidas por fibrobroncoscopia los puntos de corte se fijaron en 1.000 ufc/ml para el cultivo del cepillado bronquial y 10.000 ufc/ml para el cultivo bacteriano del lavado broncoalveolar. El foco cutáneo se diagnosticó a partir del aislamiento de *S. aureus* en la muestra obtenida de la lesión (herida).

A partir del Servicio de Admisión y Documentación Clínica y de la historia clínica electrónica de nuestro centro, se obtuvieron datos demográficos (edad y sexo) y clínicos (obesidad, enfermedad renal crónica, HTA, diabetes, dislipemia, neoplasia, broncopatía crónica, trasplante previo, enfermedad hepática y reumática) de los pacientes. Los antimicrobianos recibidos se clasificaron como empíricos (antibiótico pautado antes del aislamiento microbiológico) o dirigido (pautado una vez conocida la identificación bacteriana).

En el grupo de los pacientes con BSA asociada a COVID-19 se recogieron las terapias recibidas, clasificando a los pacientes en aquellos que recibieron dexametasona (DXT) a dosis bajas (d1), 6 mg al día durante 14 días administrada por vía oral o por vía intravenosa, pacientes que recibieron DXT a dosis altas (d2), siendo superiores a 6 mg al día y pacientes que recibieron tratamiento con tocilizumab. También se recogió la necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica invasiva (VMI).

Las variables principales empleadas para valorar el impacto de la bacteriemia fueron la mortalidad hospitalaria a los 14 y 30 días del primer hemocultivo positivo, el desarrollo de complicaciones (aortitis, endocarditis, espondilodiscitis, artritis y abscesos), sepsis y bacteriemia persistente, definida por la presencia de hemocultivos positivos a las 72 horas del tratamiento antibiótico adecuado.

Análisis estadístico. Se analizaron las características clí-

Tabla 1	Características demográficas y clínicas		
	No COVID-19 n=69 (72,6%)	COVID-19 n=26 (27,3%)	p
Sexo (varón); N (%)	54 (78,3%)	18 (69,2%)	0,517
Edad; Media años, [DE]	70,0 [57,0;81,0]	68,5 [63,2;77,2]	0,858
Obesidad (IMC > 30); N (%)	25 (36,2%)	7 (26,9%)	0,540
ECV; N (%)	35 (50,7%)	11 (42,3%)	0,616
Hipertensión arterial; N (%)	46 (66,7%)	15 (57,7%)	0,566
Diabetes mellitus; N (%)	27 (39,1%)	8 (30,8%)	0,607
Dislipemia; N (%)	26 (37,7%)	15 (57,7%)	0,128
Enfermedad renal crónica; N (%)	19 (27,5%)	8 (30,8%)	0,955
Neoplasia; N (%)	25 (36,2%)	5 (19,2%)	0,180
Broncopatía crónica; N (%)	11 (15,9%)	6 (23,1%)	0,549
Trasplante; N (%)	4 (5,8%)	1 (3,8%)	1,000
Enfermedad hepática; N (%)	9 (13%)	0 (0%)	0,060
Enfermedad reumática; N (%)	5 (7,2%)	2 (7,6%)	1,00

IMC: índice de masa corporal. ECV: enfermedad cardio-vascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular, accidente isquémico transitorio, etc).

nicas de los pacientes con BSA asociada a COVID-19 así como los factores que influyen en el aumento de la mortalidad en este grupo, comparándolo con los pacientes con BSA no asociada a COVID-19 con el objetivo de observar diferencias entre los grupos.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas mediante medidas de tendencia central (media o mediana) (edad, tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el primer hemocultivo positivo), y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). La comparativa entre grupos se realizó mediante las pruebas de la t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar variables continuas de distribución normal y no normal respectivamente. Para comparar proporciones de las variables categóricas, se empleó la prueba de la chi cuadrado con corrección de continuidad o corrección de Yates. Los Odds Ratio (OR) de sufrir un evento de interés se calculó a partir de modelos de regresión logística uni- o multi-variantes, siendo la variable dependiente la ocurrencia/ausencia del evento y la/s variables independientes aquellas que se consideraron de interés. Para calcular la significación de cada coeficiente del modelo se utilizaron el estadístico de Wald. Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico R versión 4.3.1 y los paquetes apropiados.

Aprobación ética. El Comité de Ética de la Investigación de Aragón (CEICA) aprobó el estudio y consideró la no necesidad de solicitar consentimiento informado para su realización

Tabla 2	Variables asociadas a COVID-19		
	No COVID-19 n=69 (72,6%)	COVID-19 n=26 (27,3%)	p
Mediana de días desde el ingreso hasta el primer hemocultivo positivo	1,00 [0,00;6,00]	6,50 [1,25;13,8]	0,012
Unidad de cuidados intensivos	14 (20,3%)	9 (34,6%)	0,236
Ventilación mecánica invasiva	7 (10,1%)	9 (34,6%)	0,011
Bacteriemia nosocomial	29 (42%)	23 (88,5%)	< 0,001

debido a las condiciones de confidencialidad en la recogida de datos y la naturaleza retrospectiva del estudio.

RESULTADOS

Datos microbiológicos, clínicos y tratamiento anti-biótico. Se identificaron 95 pacientes en nuestro hospital con diagnóstico de BSA en el periodo establecido. Del total de la muestra, 26 pacientes (27,3%) fueron positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

El número de extracciones de hemocultivos realizadas fue de 15930, diagnosticándose bacteriemia en 958 pacientes, siendo la tasa de positividad de los hemocultivos del 12,1%. La BSA representó un 9,9 % de las bacteriemias totales, siendo el segundo agente etiológico de bacteriemia en frecuencia tras *Escherichia coli* que fue el responsable de 297 bacteriemias (31%). La tasa de contaminación de los hemocultivos fue del 5,4% (852 hemocultivos).

El tiempo medio que transcurrió desde que el hemocultivo se incubó hasta que resultó positivo fue de 12 horas, sin diferencia entre los pacientes con COVID-19 y no COVID -19 ($p=0,613$). La mayoría de las bacteriemias fueron monomicrobianas (90,6%) y en el caso de las polimicrobianas (9,4%) se asociaron a bacilos Gram negativos el 66,7% de las veces.

Las características clínicas de los pacientes por grupos se muestran en la tabla 1. Las comorbilidades más prevalentes en los casos COVID-19 de nuestra muestra fueron la hipertensión, dislipemia, ECV, diabetes mellitus y la obesidad, sin ser diferentes a las comorbilidades de los pacientes no- COVID-19 con BSA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

El tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en el 61,5% (16/26) de pacientes con infección por coronavirus sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes no co-infectados (61,5% vs 47,8%; $P=0,557$).

El antibiótico dirigido más empleado en el grupo de pacientes con COVID-19 fue daptomicina (34,6%) seguido de cloxacilina (26,9%). Se empleó biterapia en un 23,1% (6/26) de

Tabla 3	Fuente de bacteriemia por <i>S. aureus</i>		
	No COVID-19 n=69 (72,6%)	COVID-19 n=26 (27,3%)	p
Fuente desconocida	45 (65,2%)	12 (46,2%)	0,145
Foco catéter venoso central	6 (8,7%)	1 (3,8%)	0,669
Foco urológico	7 (10,1%)	2 (7,6%)	1
Foco respiratorio	0 (0%)	7 (26,9%)	< 0,001
Foco piel y partes blandas	11 (15,9%)	4 (15,4%)	1

los pacientes de este grupo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento antimicrobiano empleado entre ambos grupos.

La mediana de duración del tratamiento antimicrobiano fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes no COVID-19, 19 días [13;30] vs 14 días [4;24] en pacientes con COVID-19 positivos (P= 0,038).

Datos asociados a COVID-19 y tratamiento inmunosupresor. El 34,6% (9/26) de los pacientes con COVID-19 con BSA requirieron ingreso en UCI y VMI, resultando esto último estadísticamente significativo (34,6% vs 10,1%; P < 0,05). La mediana de días desde la fecha de ingreso hasta el primer hemocultivo positivo para *S. aureus* fue mayor en el grupo de los pacientes infectados por coronavirus con una diferencia estadísticamente significativa (6,5 vs 1; P < 0,05). La bacteriemia nosocomial fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con COVID-19 (Tabla 2).

El 26,9% del grupo COVID-19, recibió pauta d1, el 46,1% recibió pauta d2 y el 23% de los pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab. Los que recibieron tratamiento d2 desarrollaron un cuadro de sepsis secundario a la bacteriemia en mayor proporción que los pacientes que no recibieron este tratamiento, resultando estadísticamente significativo (62,5% vs 37,5%, P < 0,05).

Fuente de bacteriemia. La fuente de bacteriemia fue desconocida en el 46,2% de los pacientes con COVID-19. La fuente de infección conocida más frecuente de nuestra muestra fue la piel y las partes blandas (15,8%) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con COVID-19 y no COVID-19. Siete pacientes del total presentaron como fuente de infección la respiratoria, siendo todos ellos pacientes con COVID-19 positivos e ingresados en UCI, resultando estadísticamente significativo (P < 0,001) (Tabla 3).

El 15,4% de los pacientes con COVID-19 presentaron BSA resistente a metilina (SARM), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes no COVID-19 (15,4% vs 15,9%, P=1).

Tabla 4	Mortalidad y complicaciones asociadas a la bacteriemia por <i>S. aureus</i>		
	No COVID-19 n=69 (72,6%)	COVID-19 n=26 (27,3%)	p
Sepsis	33 (47,8%)	16 (61,5%)	0,336
Bacteriemia persistente	19 (27,5%)	8 (30,7%)	0,783
Espondilodiscitis	7 (10,1%)	1 (3,8%)	0,439
Embolismos periféricos	5 (7,2%)	0 (0%)	0,318
Endocarditis	5 (7,2%)	0 (0%)	0,318
Aortitis	1 (1,4%)	3 (11,5%)	0,061
Abscesos órganos sólidos	2 (2,9%)	0 (0%)	1
Abscesos piel y partes blandas	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1
Artritis	5 (7,2%)	1 (3,8%)	1
Mortalidad global	26 (37,6%)	12 (46,1%)	0,222
Mortalidad a los 14 días	15 (21,7%)	8 (30,8%)	0,517
Mortalidad a los 30 días	11 (15,9%)	4 (15,4%)	1

Complicaciones y mortalidad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con COVID-19 y no COVID-19 en el desarrollo de: endocarditis (0% vs 7,2%), espondilodiscitis (3,8% vs 10,1%), embolismos periféricos (0% vs 7,2%), aortitis (11,5% vs 1,4%), abscesos en órganos sólidos (0% vs 2,9%), abscesos en piel y partes blandas (3,8% vs 7,2%) ni artritis (3,8% vs 7,2%).

La bacteriemia fue considerada persistente en el 30,7% (8/26) de los pacientes con COVID-19, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes no COVID-19 (30,7% vs 27,5%, P= 0,783). El desarrollo de sepsis secundaria a la bacteriemia fue mayor en el grupo de pacientes co-infectados por coronavirus (61,5% vs 47,8%, P= 0,336).

De manera global, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad de los pacientes con BSA y COVID-19 respecto a los pacientes no co-infectados por coronavirus (Tabla 4 y Figura 1).

No hubo diferencias en cuanto al desarrollo de complicaciones derivadas de la bacteriemia en función del tratamiento COVID-19 recibido.

La mortalidad de los pacientes que desarrollaron sepsis fue significativamente mayor (91,6% vs 8,3%, P < 0,01).

DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio, en nuestro centro se notificó una tasa global de 0,27% (95/35.174) BSA.

La incidencia de la BSA en nuestro medio varía de 10 a 30/100.000 personas -año [8,9]. En nuestro estudio, el 27,3%

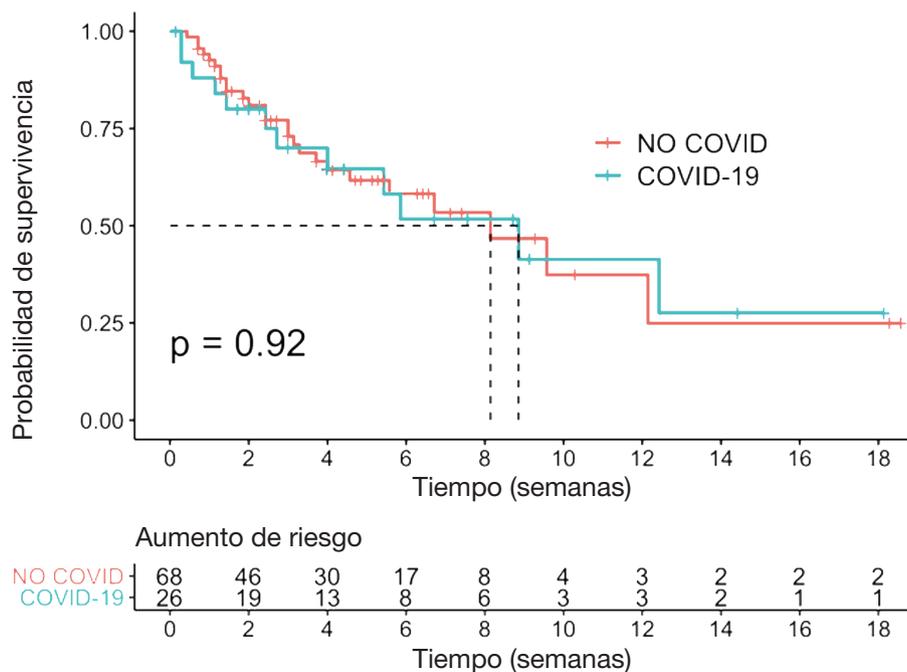


Figura 1 Supervivencia en paciente con bacteriemia por *S. aureus* por grupos.

de los pacientes con BSA estaban co-infectados por COVID-19, lo que corresponde al 0,9% de los ingresados por COVID-19, siendo un porcentaje muy similar al obtenido por Cusumano JA *et al* (1,6%) [3]. Estos datos sugieren que esta infección podría ser en estos pacientes ligeramente más prevalente, un 2,8% más que en los pacientes no infectados (11,4% vs 8,8%) [11], ya sea por una predisposición relacionada con el propio virus a este tipo de infección o con el tipo especial de manejo que estos pacientes requieren.

S. aureus fue el segundo agente etiológico más frecuente de bacteriemia en nuestro estudio, sólo por detrás de *E. coli*. A diferencia de otros estudios que muestran un aumento de las bacteriemias por Gram negativos y disminución de las bacteriemias por grampositivos, especialmente *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos [12,13].

La tasa de contaminación de los hemocultivos se considera un indicador de la calidad asistencial y no debería sobrepasar el 3% de los hemocultivos totales recibidos [14]. En nuestro estudio se superó esta cifra, este hecho podría explicarse por la no familiaridad del personal sanitario con los equipos de protección individual (EPIs) así como por la alta rotación del personal que se produjo durante la pandemia.

La BSA en los pacientes con COVID-19 se produjo principalmente en mayores de 65 años y mayoritariamente en varones, hechos que se corresponden con el global de casos COVID-19 que ingresan en nuestro país, sin que esto marque alguna diferencia con el resto de BSA [11,15,16].

Las comorbilidades de los pacientes con COVID-19 de

nuestra muestra difieren de las características clínicas de los pacientes con COVID-19 que ingresaron en nuestro país, donde la dislipemia y la diabetes mellitus fueron menores, 39,7% y 19,4% respectivamente [13], lo que sugeriría que estas comorbilidades pudieran predisponer a la BSA [3,9].

El hecho de que transcurriera un periodo de tiempo superior en los pacientes con COVID-19 desde el ingreso hasta que el hemocultivo fuese positivo estaría relacionado con un origen nosocomial de la bacteriemia (88,5%), como ya ha sido observado por otros autores [3,11], y que podría deberse al tipo de manejo de estos pacientes, con una mayor utilización de catéteres venosos periféricos o maniobras invasivas. En los pacientes con BSA sin co-infección por coronavirus, sin embargo, el origen es con más frecuencia comunitario y relacionado con otros focos.

El foco de la infección fue en la mayoría de los casos desconocido en ambos grupos de pacientes, siendo la infección de piel y partes blandas la principal fuente conocida. A diferencia de lo que ocurrió en los pacientes con COVID-19, en los que el foco respiratorio tuvo un papel importante, en los pacientes sin COVID-19 el foco respiratorio no fue el causante de ninguna bacteriemia ($p < 0.001$). Esto podría explicarse debido a que un gran número de pacientes con COVID-19 precisaron VMI, a diferencia de los pacientes no- COVID-19. Sin embargo, se sabe que *S. aureus* actúa sinérgicamente en todas las temporadas de influenza, aumentando la mortalidad y la gravedad de la enfermedad, pudiendo ocurrir lo mismo con esta infección viral [18].

El 15,4% de las BSA en COVID-19 eran debidas a SARM, de forma similar a lo ocurrido en los pacientes no co-infectados, hasta un 20,1% según las series [9], pero que implica un cierto riesgo de fracaso en el tratamiento inicial si no se tiene en cuenta esta contingencia. Así, el tratamiento antibiótico empírico fue inadecuado en un elevado número de casos y los más utilizados como dirigidos, una vez conocido el antibiograma, fueron daptomicina y cefazolina, utilizando biterapia en un número elevado de casos, sin que esta estrategia haya demostrado un mejor pronóstico y sin que se realizara de forma preferente en uno u otro grupo. Sin embargo, la duración del tratamiento en no-COVID-19 fue 5 días superior, quizás explicado porque el tipo de foco de origen en los COVID-19 se controló con terapias más cortas (bacteriemia asociada a catéter en la mayoría de las ocasiones).

El 26,9% y 46,1% de los COVID-19 recibieron tratamiento con dexametasona con pauta d1 y d2 respectivamente, y el 23% con tocilizumab, lo que implica un número importante de casos sometidos a inmunosupresión durante el ingreso y lo que explicaría que estos pacientes tuvieran con más frecuencia un cuadro de sepsis, sobre todo aquellos en los que utilizó una pauta d2 (62,5% vs 37,5%) [19,20].

En cuanto a la evolución, el 34,6% de los pacientes con COVID-19 requirieron ingreso en UCI y VMI, datos muy similares a los registrados a nivel nacional (33,1% desarrolló distrés respiratorio) [15].

La mortalidad global (46%) y la mortalidad antes de los 14 días (30%) resultó mayor en los pacientes con COVID-19, sin ser estadísticamente significativo, siendo superior también a los registros globalmente de estos pacientes a nivel nacional (21%), por lo que parece claro que la contingencia de una BSA podría empeorar el pronóstico de estos pacientes. Parece que la mortalidad es superior en los que presentan un cuadro de sepsis (91,6% vs 8,3%), y va aumentando con la edad, como ocurre en los casos COVID-19 en nuestro medio (50-59 años: 4,7%; 60-69 años: 10,5%; 70-79 años: 26,9%; \geq 80 años: 46%) [15], por lo que estos factores quizás puedan ayudar a seleccionar aquellos que pudieran tener una peor evolución.

La principal limitación que se aprecia en este estudio es la falta del cálculo del tamaño muestral para poder detectar diferencias entre los grupos. Esto se refleja en los resultados, donde en varias variables, existen diferencias entre grupos, pero sin alcanzarse la significación estadística, no pudiendo obtener conclusiones firmes. Otra de las limitaciones de este estudio es el elevado número de episodios de BSA de origen desconocido. La mayoría de estos episodios probablemente se tratasen de bacteriemias asociadas al catéter periférico (donde *S. aureus* es el agente causal más frecuente) sin poder documentarlo por no enviarse al laboratorio de microbiología cuando se extraen los catéteres periféricos, infradiagnosticando los casos de BRC. Este dato pone en alerta la necesidad de vigilancia más estrecha el manejo de estos accesos venosos en los pacientes con COVID-19.

Hasta un 0,9% de los ingresados por COVID-19 presentaron BSA. *S. aureus* fue el segundo agente causal en frecuencia

de las bacteriemias en pacientes con COVID-19. La bacteriemia nosocomial fue más frecuente en los pacientes co-infectados por coronavirus del mismo modo que el foco respiratorio. El desarrollo de sepsis fue mayor en el grupo de pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que se utilizó una pauta con dosis altas de corticoides. En este estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad, sin embargo, se observa una tendencia hacia la mayor supervivencia de los pacientes no-COVID-19.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran los siguientes intereses financieros/relaciones personales que pueden considerarse como posibles intereses en competencia: Espinosa Pérez, María informa que la Fundación Biomédica Miguel Servet brindó asistencia para el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita*. 2020 Jul-Sep;56(3):359-364. doi: 10.4415/ANN_20_03_14.
2. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-Garcia E, Puerta-Alcalde P, et al; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041. 2020 Jul 31.
3. Cusumano JA, Dupper AC, Malik Y, Gavioli EM, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov 12;7(11):ofaa518. doi: 10.1093/ofid/ofaa518.
4. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356.
5. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
6. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses*. 2021 Oct 20;13(11):2110. doi: 10.3390/v13112110.
7. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and su-

- perinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 6;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170.
8. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al; International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013 May;19(5):465-71. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x.
 9. López-Cortés LE, Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J. Therapy of *Staphylococcus aureus* bacteremia: Evidences and challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Dec;38(10):489-497. doi: 10.1016/j.eimc.2020.01.018.
 10. Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. 2018. 15a. Guembe Ramírez M (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2018.
 11. Mormeneo Bayo S, Palacián Ruíz MP, Moreno Hijazo M, Villuendas Usón MC. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Feb 11:S0213-005X(21)00037-9. doi: 10.1016/j.eimc.2021.01.015
 12. Martínez Pérez-Crespo PM, López-Cortés LE, Retamar-Gentil P, García JFL, Vinuesa García D, León E, et al. Epidemiologic changes in bloodstream infections in Andalucía (Spain) during the last decade. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):283.e9-283.e16. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.015
 13. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9-year population-based study. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):51-9. doi: 10.1016/j.jinf.2014.01.014.
 14. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;31;67(6):e1-e94. doi: 10.1093/cid/ciy381
 15. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al, en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Nov;220(8):480-494. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003
 16. Thorlacius-Ussing L, Sandholdt H, Larsen A, Petersen A, Benfield T. Age-Dependent Increase in Incidence of *Staphylococcus aureus* Bacteremia, Denmark, 2008-2015. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):875-882. doi: 10.3201/eid2505.181733
 17. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, et al; REIPI/SAB group. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1225-33. doi: 10.1093/cid/cit499
 18. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*. 2017 Jun 23;8:1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041.
 19. Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Andaluz Ojeda D, Martín-Loeches I, Díaz E, et al. Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Apr 30:S0210-5691(21)00081-4. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2021.04.007.
 20. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, et al. Paris N, Et al.; AP-HP/Université de Paris/INSERM Covid-19 research collaboration and AP-HP Covid CDR Initiative. Dexamethasone use and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicentre retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb 19:10.1111/bcp.14784. doi: 10.1111/bcp.14784.