

Pablo Vidal-Cortés<sup>1</sup>   
Jorge Nieto del Olmo<sup>1</sup>   
Ana Isabel Tizón Varela<sup>1</sup>   
Estrella Seoane Fernández<sup>1</sup>  
Fernando Eiras Abalde<sup>2</sup>   
Jorge Blanco Chapela<sup>1</sup>  
Lucía Larrañaga Sigwald<sup>1</sup>  
Daniel Ernesto Suárez Fernández<sup>1</sup>  
Paula Fernández Ugidos<sup>1</sup>   
Lorena del Río Carbajo<sup>1</sup> 

# Coinfección bacteriana en el paciente COVID-19 crítico: incidencia, impacto y necesidad de tratamiento antibiótico

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense.  
<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Montecelo, Pontevedra.

## Article history

Received: 4 May 2023; Revision Requested: 6 June 2023; Revision Received: 7 June 2023; Accepted: 29 June 2023;  
Published: 25 September 2023

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar la frecuencia de coinfección bacteriana al ingreso en UCI en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, su microbiología e impacto en el pronóstico. El objetivo secundario fue identificar factores de riesgo de coinfección al ingreso.

**Métodos.** Estudio retrospectivo, se incluyeron pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Definimos coinfección bacteriana por síntomas respiratorios, datos radiológicos, resultados microbiológicos positivos y clínicamente significativos en muestras obtenidas en las primeras 48 h de ingreso y/o una determinación de procalcitonina  $\geq 0,5$  ng/mL en las primeras 48 h. Evaluamos variables demográficas, comorbilidades, datos de la infección por SARS-CoV-2, scores de gravedad, tratamientos recibidos, necesidad de soporte respiratorio y resultados (estancia y mortalidad durante el ingreso en UCI y hospital).

**Resultados.** Se analizaron 182 pacientes, 62 (34.1%) con coinfección bacteriana. La microbiología más frecuente fue *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. El 96.1% de los pacientes recibieron antibioterapia al ingreso, 98,9% corticoides, 27,5% tocilizumab y 7,7% remdesivir. El 85.7% necesitó ventilación mecánica invasiva. La puntuación en SOFA (OR: 1,315, IC 95% 1,116-1,548) y el retraso en el ingreso en UCI (OR: 0,899, IC 95% 0,831-0,972) se relacionaron con el riesgo de coinfección. La coinfección bacteriana aumenta el riesgo de muerte en el hospital (OR 2,283; IC 95% 1,011-5,151;  $p=0,047$ ).

**Conclusiones.** La coinfección bacteriana es frecuente en pacientes COVID ingresados en UCI y aumenta el riesgo de muerte. No es posible identificar con seguridad, en el momento de ingreso, qué pacientes no se benefician de tratamiento antibiótico.

**Palabras clave:** Covid-19; Sepsis; SDRA; antibiótico, neumonía

Correspondencia:  
Pablo Vidal-Cortés  
Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense.  
E-mail: pablo.vidal.cortes@sergas.es

## Bacterial coinfection in the critically-ill COVID-19 patient: incidence, impact and need for antimicrobial therapy

## ABSTRACT

**Objectives.** To assess the frequency of bacterial coinfection upon ICU admission in SARS-CoV-2 pneumonia patients, its microbiology, and impact on prognosis. The secondary objective was to identify risk factors for coinfection on admission.

**Methods.** Retrospective study, including patients with SARS-CoV-2 pneumonia admitted to the ICU. We defined bacterial coinfection by respiratory symptoms, radiological data, positive and clinically significant microbiological results in samples obtained in the first 48 h of admission and/or a determination of procalcitonin  $\geq 0.5$  ng/mL in the first 48 h. We evaluated demographic variables, comorbidities, SARS-CoV-2 infection data, severity scores, treatments received, need for respiratory support and outcomes (ICU and hospital mortality).

**Results.** A total of 182 patients were analyzed, 62 (34.1%) with bacterial coinfection. The most frequent microbiology was *S. pneumoniae* and *M. pneumoniae*. 96.1% of the patients received antibiotic therapy on admission, 98.9% corticosteroids, 27.5% tocilizumab, and 7.7% remdesivir. 85.7% required invasive mechanical ventilation. The SOFA score (OR: 1.315, 95% CI 1.116-1.548) and the delay in ICU admission (OR: 0.899, 95% CI 0.831-0.972) were related to the risk of coinfection. Bacterial coinfection increases the risk of death in hospital (OR 2.283; 95% CI 1.011-5.151;  $p=0.047$ ).

**Conclusions.** Bacterial coinfection is common in COVID patients admitted to the ICU and increases the risk of death. It is not possible to identify with certainty, at the time of admission, which patients do not benefit from antibiotic treatment.

**Keywords:** Covid-19; Sepsis; ARDS; antibiotic, pneumonia

## INTRODUCCIÓN

A fecha de 12 de abril de 2023, cuando han transcurrido poco más de 3 años desde su irrupción, se han registrado cerca de 800 millones de casos y de 7 millones de muertes en todo el mundo por el virus SARS-CoV-2 [1].

Los primeros meses de la pandemia supusieron un desafío para la Medicina Intensiva. En primer lugar, la sobrecarga de pacientes desbordó la capacidad de las UCI en todo el mundo [2,3]. En segundo lugar, no se disponía de un tratamiento respaldado por la evidencia, lo que provocó un aluvión de publicaciones de distintos documentos de recomendaciones y propuestas que rápidamente quedaron desactualizadas [4-6].

Uno de los aspectos que continúa generando debate es la necesidad de tratamiento antibiótico en los pacientes con COVID que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria.

Con la información de la gripe de 1918-1919, en la que la coinfección bacteriana participaba en la mayoría de las muertes [7] o de la pandemia de influenza del 2009, en la que se identificó un 30.3% de coinfección bacteriana al ingreso en UCI, asociada con una mortalidad significativamente mayor [8]; se recomendó iniciar tratamiento antibiótico empírico hasta descartar la coinfección. La coinfección bacteriana es infrecuente entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 [9,10] pero, entre los pacientes que ingresan en UCI las incidencias son muy variables, desde el 5,5% hasta el 46% [11-15].

Nuestro objetivo principal es analizar la coinfección bacteriana al ingreso en UCI: incidencia, microbiología e impacto en el pronóstico. El objetivo secundario es evaluar si es posible identificar a los pacientes con coinfección en el momento del ingreso en UCI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo realizado en una UCI de un hospital universitario de segundo nivel que atiende una población aproximada de 300000 habitantes. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años ingresados por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por SARS-CoV-2, diagnosticada mediante PCR, desde marzo de 2020 a diciembre de 2021. Se excluyeron los pacientes en los que se detectó una PCR positiva para SARS-CoV-2 sin neumonía. En caso de reingreso únicamente se analizó el primer episodio.

El estudio fue aprobado por el CEIC de Galicia (código CEIC 2021/450)

Evaluamos variables demográficas (sexo y edad), comorbilidades, datos de la infección por SARS-CoV-2 (días de enfermedad al ingreso, tiempo hasta negativización de la PCR), scores de gravedad (APACHE II y SOFA), tratamientos recibidos, necesidad de soporte respiratorio (oxigenoterapia de alto flujo -OAF-, ventilación mecánica no invasiva -VMNI- y ventilación mecánica invasiva -VM-) y resultados (estancia y mortalidad durante el ingreso en UCI y hospital).

Las comorbilidades se analizaron a partir de la historia clí-

nica del paciente y se evaluaron siguiendo el Índice de comorbilidad de Charlson.

La coinfección bacteriana se definió por la presencia de síntomas respiratorios, datos radiológicos y resultados microbiológicos (hemocultivos, cultivos respiratorios, antigenuria de *Legionella* o *S. pneumoniae*, serología de neumonías atípicas, PCR de muestras respiratorias) positivos y clínicamente significativos en una muestra obtenida en las primeras 48 h de ingreso en UCI o antes del ingreso en UCI y/o la determinación de un nivel de procalcitonina (PCT)  $\geq 0,5$  ng/mL en las primeras 48 h de estancia en UCI. En aquellos pacientes en los que no se pudo obtener una muestra respiratoria para realización de PCR, se realizó determinación de IgG e IgM de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* y *C. burnetti*; en ausencia de otro resultado microbiológico positivo, se interpretó la elevación de IgM como diagnóstica.

Definimos tratamiento antibiótico adecuado a aquel en que se comprobó su actividad *in vitro* mediante antibiograma. En las neumonías atípicas se consideró tratamiento adecuado si el paciente recibió un macrólido o una quinolona.

Las variables continuas se expresan como mediana y p25-p75, las variables cualitativas como número y %. Para comparar medianas, empleamos el test U de Mann-Whitney y para comparar porcentajes  $\chi^2$ . Empleamos la regresión logística para evaluar la relación entre cada variable y la coinfección y la mortalidad durante el episodio de hospitalización. Se asumió un error  $\alpha$  de 0,05.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, ingresaron en nuestra UCI 182 pacientes por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por SARS-CoV-2.

Un total de 62 (34,1%) pacientes cumplieron los criterios de coinfección bacteriana al ingreso. Las características de los pacientes, comparando la cohorte con coinfección (C) y sin coinfección (NC) se muestran en la tabla 1.

El 98,9% de los pacientes recibieron corticoides, el 27,5% tocilizumab (41,7% en NC y 9,7% en C,  $p < 0,001$ ), y el 7,7% remdesivir. Un 85,7% de los pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva y, de éstos, el 80,1% ventilación en prono.

No encontramos diferencias en cuanto a incidencia de sobreinfección o NAVM entre pacientes con o sin coinfección bacteriana (sobreinfección: C 54,8%, NC 45,8%,  $p = 0,249$ ; NAVM: C 36,9%, NC 34,2%,  $p = 0,544$ ).

De los 62 pacientes clasificados como coinfectados, 28 tuvieron resultados microbiológicos positivos y 34 fueron incluidos debido a la elevación de PCT. El APACHE II y el SOFA al ingreso de los pacientes con microbiología positiva fue 12,50 (10,00-15,75) y 5 (3,25-7,00), respectivamente; mientras que, entre los pacientes incluidos por la elevación de PCT, el APACHE II fue de 15,00 (10,00-20,00) y el SOFA de 6,00 (4,00-8,00). De los 28 pacientes con microbiología positiva, 10 fallecieron durante el ingreso (35,7%), mientras que de los 34 con micro-

Tabla 1	Características de la población y comparación de la cohorte con coinfección y sin coinfección bacteriana.			
		Población		
	Global n= 182	No coinfección n=120	Coinfección bacteriana n=62	
Sexo (mujer)	50 (27,5)	34 (28,3)	16 (25,8)	0,717
Edad (años)	67,0 (56,75, 73,00)	67,00 (56,00, 74,00)	67,00 (57,00, 73,00)	0,963
Inicio ss-ingreso hospital (d)	7,00 (4,00, 9,00)	7,00 (5,00, 9,00)	6,00 (3,00, 7,25)	<0,001
Inicio ss-ingreso UCI (d)	9,00 (6,75, 11,00)	9,00 (7,00, 12,00)	8,00 (5,00, 11,00)	0,007
Estancia hospital preUCI (d)	1,00 (0,00, 4,00)	1,00 (0,00, 4,00)	1,00 (0,00, 4,00)	0,761
<b>Estado vacunal</b>				
Vacunación completa al ingreso	16 (8,8)	15 (12,5)	1 (1,6)	0,014
Vacunación incompleta	8 (4,4)	5 (4,2)	3 (4,8)	0,834
No vacunación	152 (83,5)	97 (80,8)	55 (88,7)	0,175
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	101 (55,5)	64 (53,3)	37 (59,7)	0,414
Dislipemia	84 (46,2)	58 (48,3)	26 (41,9)	0,412
Diabetes mellitus	38 (20,9)	21 (17,5)	17 (27,4)	0,119
Cardiopatía	32 (17,6)	22 (18,3)	10 (16,1)	0,711
Enf pulmonar	44 (24,2)	28 (23,3)	16 (25,8)	0,712
Enf neurológica	27 (14,8)	18 (15,0)	9 (14,5)	0,931
Enf renal crónica	16 (8,8)	8 (6,7)	8 (12,9)	0,159
Enf hepática	16 (8,8)	11 (9,2)	5 (8,1)	0,803
Neoplasia hematológica	13 (7,1)	7 (5,8)	6 (9,7)	0,340
Neoplasia sólida	18 (9,9)	11 (9,2)	7 (11,3)	0,649
Arteriopatía periférica	22 (12,1)	18 (15,0)	4 (6,5)	0,094
Trasplante de órganos sólido	4 (2,2)	2 (1,7)	2 (3,2)	0,497
Inmunosupresión	18 (9,9)	10 (8,3)	8 (12,9)	0,328
Índice Charlson	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (0,00-2,25)	0,334
<b>Scores de gravedad al ingreso</b>				
APACHE II	11,00 (8,00- 15,00)	10,00 (8,00- 14,00)	13,00 (10,00- 19,00)	0,001
SOFA	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (3,00-5,00)	6,00 (4,00-8,00)	<0,001
<b>Tratamiento recibido</b>				
Corticoides	180 (98,9)	120 (100)	60 (98,4)	0,160
TCZ UCI 1 dosis	34 (18,7)	33 (27,5)	1 (1,6)	<0,001
TCZ UCI 2 dosis	16 (8,8)	16 (13,6)	0 (0)	0,002
TCZ planta o UCI	56 (27,5)	50 (41,7)	6 (9,7)	<0,001
Antibiótico primeras 48 h	175 (96,1)	113 (94,2)	62 (100)	0,052
Duración antibiótico inicial (d)	6,00 (5,00, 8,00)	6,00 (5,00, 8,00)	7,00 (5,00, 8,00)	0,369
Pico PCT	0,20 (0,10, 0,50)	0,10 (0,05, 0,20)	1,05 (0,50, 2,37)	<0,001

Tabla 1	Características de la población y comparación de la cohorte con coinfección y sin coinfección bacteriana (cont.)			p
	Global n= 182	No coinfección n=120	Coinfección bacteriana n=62	
<b>Soporte respiratorio</b>				
OAF < 24 h	46 (25,3)	32 (26,7)	14 (22,6)	0,548
OAF > 24 h	50 (27,5)	38 (31,7)	12 (19,4)	0,078
VMNI < 24 h	25 (13,7)	14 (11,7)	11 (17,7)	0,259
VMNI > 24 h	14 (7,7)	11 (9,2)	3 (4,8)	0,299
VM	156 (85,7)	98 (81,7)	58 (93,5)	0,030
VM al ingreso	127 (69,8)	78 (65,0)	49 (79,0)	0,051
Días VM	16,00 (6,00, 27,00)	15,00 (5,00, 26,00)	19,00 (7,00, 27,25)	0,104
Ventilación en prono	125 (68,7)	77 (64,2)	48 (77,4)	0,068
<b>Resultados</b>				
Negativización PCR en UCI	123 (67,6)	82 (68,3)	41 (66,1)	0,763
Estancia UCI (d)	19,50 (10,00, 31,00)	18,50 (10,00, 30,00)	22,00 (12,50, 33,25)	0,320
Estancia hospital (d)	33,00 (18,00, 52,25)	33,00 (18,00, 53,00)	31,00 (18,75, 49,00)	0,969
Mortalidad UCI	32 (17,6)	13 (10,8)	19 (30,6)	0,001
Mortalidad hospital	39 (21,4)	18 (15,0)	21 (33,9)	0,003

d: días, IOT: intubación orotraqueal, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, PCT: procalcitonina, ss: síntomas, TCZ: tocilizumab, VM: Ventilación mecánica, VMNI: ventilación mecánica no invasiva,

biología negativa, fueron 11 (32,3%) los que fallecieron durante el ingreso.

Entre los pacientes con resultados microbiológicos positivos, *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae* fueron la etiología más frecuente (17,8% cada una), seguidas por *K. pneumoniae* y *C. pneumoniae* (14,2% cada una) y *S. aureus* (10,7%). El 78,9% de los pacientes recibieron un macrólido, el 54,3% una cefalosporina de 3<sup>o</sup> generación, 24,6% se trataron con ceftazolidina, mientras que se empleó linezolid y un meropenem/imipenem en el 18,3% cada uno. Entre los pacientes con coinfección, 4 (6,4%) recibieron un tratamiento antibiótico inicial inadecuado, y en 34 (54,8%) el tratamiento no pudo ser evaluado debido a que los resultados microbiológicos fueron negativos.

La tabla 2 muestra la relación entre cada variable y la coinfección (análisis univariante) y en la tabla 3 se presenta el análisis multivariante.

La estancia media en UCI fue de 19,50 (10,00-31,00) días y la hospitalaria 33,00 (18,00-52,25) días, con una mortalidad en UCI del 17,6% y hospitalaria de 21,4%. La presencia de coinfección bacteriana al ingreso (tal y como la hemos definido), es un factor de riesgo de mortalidad independiente de factores como inmunosupresión, scores de gravedad, estancia hospitalaria previa al ingreso en UCI, índice de Charlson, edad y necesidad de ventilación mecánica (OR 2,283; IC 95% 1,011-5,151; p=0,047) (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

La necesidad de VM (85,7%) es mayor que la descrita en los grandes estudios multicéntricos, que no alcanzan el 60% [12,16,10,17,18] pero comparable con la presentada en otros estudios unicéntricos de menor tamaño (con cifras que van desde el 73,2 al 94%) [11,13-15,19]. Los datos publicados de las UCI de nuestro entorno muestran una puntuación en SOFA y una necesidad de ventilación en prono similar a la nuestra [18,20], sin embargo, nuestra mortalidad fue de 17,6% en UCI y del 21,6% en el hospital, sensiblemente menor al 30% descrito en los estudios multicéntricos de nuestro país [17,18].

La incidencia de coinfección bacteriana al ingreso en UCI en nuestra serie fue del 34,1% y el 96,1% de nuestros pacientes recibieron tratamiento antibiótico en las primeras 48 horas. Entre pacientes hospitalizados, los estudios multicéntricos [10,21], las series unicéntricas [22-25] y los metaanálisis publicados han mostrado una tasa de cultivos positivos de entre 3,5 y 9,1% [9,26,27]. El porcentaje de pacientes con cultivos positivos al ingreso en UCI oscila entre el 5,5 y el 28% [11,12,14,15,19,25,28,29]. Sin embargo, debemos considerar ciertos factores que pueden influir en estos resultados. En primer lugar, la mayor parte de los estudios mencionados provienen del inicio de la pandemia, especialmente de la primera ola, y es muy probable que no se hayan realizado estudios microbiológicos en una gran parte de los pacientes: de 48.902

Tabla 2	Factores de riesgo de coinfección. Análisis univariante		
	OR	IC 95%	p
Sexo femenino	0,880	0,440, 1,761	0,717
Edad	0,999	0,975, 1,024	0,960
Días de ss-ingreso hospital	0,860	0,785, 0,942	<b>0,001</b>
Días de ss-ingreso UCI	0,900	0,838, 0,967	<b>0,004</b>
Estancia hospital preUCI	0,984	0,907, 1,067	0,695
Vacunación completa	0,115	0,015, 0,890	<b>0,038</b>
Vacunación incompleta	1,169	0,270, 5,063	0,834
No vacuna	1,863	0,751, 4,621	0,179
Hipertensión arterial	1,295	0,696, 2,411	0,415
Dislipemia	0,772	0,416, 1,433	0,412
Diabetes mellitus	1,781	0,858, 3,696	0,121
Cardiopatía	0,857	0,377, 1,944	0,711
Enfermedad pulmonar	1,143	0,562, 2,322	0,712
Enfermedad neurológica	0,962	0,405, 2,288	0,931
Enfermedad renal crónica	2,074	0,739, 5,823	0,166
Enfermedad hepática	0,869	0,288, 2,623	0,804
Neoplasia hematológica	1,730	0,555, 5,389	0,345
Neoplasia sólida	1,261	0,463, 3,433	0,650
Arteriopatía periférica	0,391	0,126, 1,210	0,103
Trasplante de órgano sólido	1,967	0,270, 14,308	0,504
Inmunosupresión	1,630	0,609, 4,364	0,331
Índice de Charlson	1,111	0,908, 1,360	0,305
VM	3,255	1,069-9,914	<b>0,038</b>
VM al ingreso	2,030	0,991-4,159	0,053
APACHE II	1,112	1,047, 1,182	<b>0,001</b>
SOFA	1,352	1,159, 1,576	<b>&lt;0,001</b>

pacientes hospitalizados en Reino Unido durante la primera ola, únicamente el 17,7% tienen muestras microbiológicas, aumentando al 30,5% entre los ingresados en UCI [16], y la incidencia de coinfección en el Hospital Clinic de Barcelona se multiplicó casi por tres al extender el periodo de estudio desde abril de 2020 a febrero 2021 [23,28]. Por otro lado, es frecuente que los cultivos sean negativos en pacientes en los que el diagnóstico de una neumonía bacteriana no ofrece dudas: en el ensayo clínico CAPE COD el 44,9% de los casos no tuvieron diagnóstico microbiológico [30]. En COVID, Coenen et al. han publicado que solo en el 29% de los casos clasificados por un panel de expertos como sospecha de coinfección se obtuvieron resultados microbiológicos positivos [31]. En nuestro estudio empleamos criterios clínicos, radiológicos, microbiológicos y biomarcadores para el diagnóstico de coinfección, estrategia empleada por otros autores que también publican cifras más elevadas; así, Baghdadi et al, en un estudio multicéntrico

que incluyó 64.691 pacientes hospitalizados en EEUU, describen una incidencia del 18,5% [32]; y el panel de expertos del estudio de Karaba et al analizó más de 1.000 pacientes de 5 hospitales de EEUU considerando la presencia de coinfección probada en 1,18% de los pacientes hospitalizados y en el 3,4% de los pacientes ingresados en UCI, mientras que el 47,5% y el 64,4% de los pacientes (hospitalización convencional y UCI, respectivamente) cumplieron criterios de posible coinfección. En la serie de Liu et al, empleando un punto de corte de procalcitonina de 0,1 ng/mL, el 42,1% de los pacientes ingresados en el hospital cumplía criterios de coinfección bacteriana (hasta el 56,2% de los pacientes graves) [33].

En contraposición con otros estudios, en los que *S. aureus* es la bacteria identificada con más frecuencia, en UCI [11,14,15,24,29] y en planta [9,10,16], *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, son las bacterias más frecuentes.

Nuestro porcentaje de cultivos positivos en el grupo de coinfectados (45,2%) no es muy distinto del descrito en otros estudios de neumonía [30] y es más alto que en otros estudios de COVID [31].

El uso de antibióticos en las primeras 24-48h entre los pacientes que ingresaron en UCI por neumonía por COVID es elevado, con porcentajes que oscilan entre 80,7 y 100% [11-13,19,29], cifras similares a nuestro caso, que alcanza el 96,1%. Fuera de UCI, los datos son más variables y van desde el 56,6% descrito por Vaughn et al [21] al 85,2% de los hospitales de Reino Unido [16]. La antibioterapia empleada coincide con la recomendada por las guías de tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad [34,35].

La coinfección bacteriana es un factor de mal pronóstico entre pacientes COVID-19: Incremente la necesidad de ingreso en UCI [10] y la mortalidad, independientemente del ingreso en planta convencional [10,27,28,32,33] o UCI [15,29]. En nuestra serie, a pesar del elevado porcentaje de tratamiento antibiótico adecuado, la presencia de coinfección aumenta el riesgo de muerte durante el ingreso, independientemente de la edad, la gravedad, las comorbilidades y la presencia de inmunosupresión, del retraso en ingreso en UCI y de la necesidad de ventilación mecánica.

Recientemente ha habido una intensa discusión sobre el tratamiento antibiótico empírico precoz en la sepsis, que ha llevado al cambio de la recomendación de la *Surviving Sepsis Campaign* sobre el momento de inicio [36,37]. Los pacientes de nuestro estudio cumplen criterios de sepsis y de neumonía adquirida en la comunidad grave [35]. En ambas entidades, sepsis y neumonía, la indicación de tratamiento antibiótico está claramente establecida; sin embargo, actualmente las guías de tratamiento de COVID-19 recomiendan administrar tratamiento antibiótico solo en pacientes con sospecha de infección bacteriana [38-40], sin definir dicho concepto. La expectoración purulenta, la condensación radiológica con broncograma aéreo, el derrame pleural o la elevación significativa de PCT incrementan la probabilidad de infección bacteriana, pero no es posible confirmarla ni excluirla en base a dichos hallazgos [34].

<b>Tabla 3</b>			
<b>Factores de riesgo de coinfección. Análisis multivariante</b>			
	OR	IC 95%	p
Inicio ss-ingreso UCI (por día)	0,899	0,831, 0,972	0,007
Vacunación completa	0,172	0,021, 1,388	0,098
SOFA	1,315	1,116-1,548	0,001
VM al ingreso	1,297	0,588-2,858	0,519

<b>Tabla 4</b>			
<b>Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria. Análisis multivariante</b>			
	OR	IC 95%	p
Coinfección bacteriana	2,283	1,011-5,151	0,047
Inmunosupresión	3,188	0,819-12,404	0,094
SOFA	1,077	0,909-1,277	0,391
APACHE II	1,016	0,938-1,101	0,700
Estancia hospitalaria preUCI	1,090	0,965-1,231	0,166
Índice de Charlson	0,987	0,729-1,338	0,934
Edad menor de 60 años	0,369	0,133-1,019	0,054
Necesidad de ventilación mecánica	2,619	0,494-13,880	0,258

Al igual que sugieren otros autores [34,41–43], acompañamos la administración de antibióticos con la obtención de muestras (sangre, esputo/aspirado traqueal/lavado broncoalveolar, orina) para estudios microbiológicos (hemocultivos, serología, cultivos respiratorios, PCR, antigenuria de *Legionella* y *S. pneumoniae*) y determinación al ingreso y diaria de PCT, con la intención de suspender el tratamiento antibiótico en las primeras 48 h de ingreso si la sospecha de coinfección bacteriana era baja (en base a evolución radiológica, resultados microbiológicos y evolución de la PCT). Es importante mencionar que el nivel de PCT  $\geq 0,5$  ng/mL fue establecido de forma retrospectiva, para clasificar los pacientes de cara al análisis, pero no se empleó como *trigger* de tratamiento.

Identificar los factores que predicen la presencia de coinfección al ingreso sería de gran ayuda para seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse del antibiótico y evitar efectos adversos inmediatos y a largo plazo en los que no [44]. Calderón-Parra et al, en base a opinión de expertos, establecieron las siguientes indicaciones "adecuadas" de tratamiento antibiótico empírico en pacientes COVID-19 ingresados en el hospital: sepsis, datos clínicos/analíticos/radiológicos de infección bacteriana, PCT  $\geq 0,5$  ng/mL o cultivos (significativos) positivos [44]. La saturación arterial  $\leq 94\%$ , los niveles de ferritina  $<338$  ng/mL y la PCT  $>0,2$  ng/mL son factores de riesgo independientes de coinfección en el paciente hospitalizado [23] y Bolker et al encontraron como predictores de coinfección

la procedencia de un centro sociosanitario, la leucocitosis y la gravedad de la enfermedad [45]. No se ha validado una estrategia de tratamiento en base a estos resultados, y todos ellos incluyen algún factor como la gravedad o la insuficiencia respiratoria, presente en el paciente crítico, por lo que su utilidad parece limitada en nuestro ámbito; más aún, un metaanálisis estableció una relación entre la necesidad de ingreso en UCI o de VM y la presencia de coinfección [9]. Giannella et al elaboraron un score predictor, combinando el recuento de leucocitos, la puntuación en el índice de Charlson y los niveles de PCT, con un área bajo la curva ROC de 0,83 (0,75-0,90); cabe reseñar que una PCT  $\geq 0,2$  ng/mL clasifica al paciente como de alto riesgo y, siguiendo su recomendación, debería recibir tratamiento antibiótico [22]. En nuestra serie, los pacientes coinfectados ingresaron antes en UCI (respecto al inicio de los síntomas), necesitaron VM con mayor frecuencia y la puntuación en SOFA y APACHE II fue más elevada; haber recibido la pauta completa de vacunación fue un factor protector en el análisis univariante. En el análisis multivariante encontramos que cada punto en el SOFA score aumenta el riesgo (OR: 1,315, IC 95% 1,116-1,548) y que por cada día que transcurre desde el inicio de síntomas al ingreso en UCI el riesgo se reduce (OR: 0,899, IC 95% 0,831-0,972), datos con limitada utilidad clínica, claramente insuficientes para tomar decisiones terapéuticas.

El uso de la PCT para guiar el inicio y la duración del tratamiento antibiótico en las infecciones respiratorias se asocia con una menor mortalidad [46], sin embargo, su utilidad como *trigger* de tratamiento en casos de sepsis y NAC grave es más limitada, sugiriéndose su empleo para acortar la duración del tratamiento [34–36]. Existen dudas acerca de la capacidad de la PCT para predecir la presencia de infección bacteriana o si no es más que un marcador de gravedad en el COVID [47,48]. Moreno-García et al encontraron similares niveles de PCT en pacientes hospitalizados con y sin coinfección [23]; al igual que Elabbadi et al, en una serie de 101 pacientes COVID-19 críticos [14]; Atallah et al encontraron los valores basales de PCT eran más elevados en los pacientes que necesitaban ingreso en UCI o VM y en los que fallecían, pero también en los que presentaban bacteriemia o infección respiratoria [49]. Un punto de corte de PCT de 0,5 ng/mL tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 0,19-0,43, 0,72-0,89, 0,09-0,31 y 0,92-0,95, respectivamente, para el diagnóstico de coinfección bacteriana [23,49,50], y se ha propuesto no administrar tratamiento antibiótico en pacientes con una determinación basal  $\leq 0,3$  ng/mL al ingreso en UCI (valor predictivo negativo de 91,1%) [51]. Otras publicaciones únicamente establecieron una relación entre la PCT y la gravedad, relacionando su elevación por encima de 0,25 ng/mL con una mayor frecuencia de ingreso en UCI y de muerte entre pacientes hospitalizados [52] y una determinación  $\geq 0,50$  ng/mL con una mayor mortalidad en UCI [51]. Por la metodología empleada, en nuestro estudio no podemos evaluar el rendimiento de la PCT para identificar pacientes con coinfección, al haberla incluido como criterio diagnóstico.

Nuestros resultados aportan información en un tema controvertido y no aclarado, de hecho, varias de las guías ac-

tuales no establecen recomendaciones a favor o en contra del tratamiento antibiótico en el paciente crítico con COVID-19 [40,53,54]. Siguiendo nuestra aproximación diagnóstica (criterios clínicos, radiológicos, analíticos y microbiológicos, y no únicamente microbiológicos) más de uno de cada tres pacientes ingresados en UCI por neumonía por SARS-CoV-2 cumple criterios de coinfección bacteriana, y presenta un mayor riesgo de muerte (al igual que se ha visto en la gripe). No hemos sido capaces de identificar variables que permitan decidir en qué pacientes es posible no administrar tratamiento antibiótico al ingreso con seguridad, pero nuestra estrategia se asocia con una baja mortalidad a pesar de la gravedad inicial de la población estudiada.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo. Segundo, no se ha evaluado la aparición de resistencias a antimicrobianos durante el periodo de estudio, aunque los datos de nuestra UCI en el registro nacional de vigilancia de infección nosocomial (ENVIN) no muestran un aumento de las resistencias tras la pandemia (tasa de incidencia de multirresistencias durante los años 2018-2019: 3,63 por 1.000 estancias, años 2021-2022: 1,8 por 1.000 estancias). Tercero, nuestra metodología no nos ha permitido evaluar la capacidad de la PCT para identificar pacientes con coinfección. Cuarto, el elevado porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico no nos permite medir el impacto del mismo en el pronóstico. Quinto, no hemos analizado datos de las pruebas microbiológicas realizadas a nuestros pacientes, en general, se recogieron muestras de sangre, respiratorias y orina para realizar cultivos, serología, PCR y antigenurias, pero es muy posible que exista cierta variabilidad entre pacientes y, al mismo tiempo, la sobrecarga del Servicio de Microbiología pudo haber influido en el tipo de estudio realizado y en el retraso hasta obtener los resultados; por otro lado, el diagnóstico de neumonía atípica mediante serología es complejo y no se han realizado serologías de control en los pacientes que se han diagnosticado por este método. Sexto, es posible que alguno de los pacientes clasificados como coinfectados por la elevación de PCT no estuviera realmente coinfectado, sin embargo, como hemos comentado, el porcentaje de cultivos positivos del grupo de coinfectados es similar al descrito en otros estudios. Además, aunque la disfunción renal no fue muy frecuente entre nuestros pacientes, no se han valorado las cifras de PCT en relación a la función renal.

Como fortalezas, es uno de los pocos estudios que incluye pacientes más allá de las dos primeras olas de la pandemia y que no emplea únicamente criterios microbiológicos, además, incluimos un grupo de pacientes que ya han recibido al menos una dosis de alguna de las vacunas.

Para concluir, nuestros datos apoyan la hipótesis de que, entre pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria severa, la coinfección bacteriana es frecuente y ensombrece el pronóstico, por lo tanto, a la espera de alguna herramienta que permita seleccionar con seguridad qué pacientes necesitan tratamiento antibiótico y cuáles no, debemos ser cautos a la hora de establecer recomendaciones en contra del mismo.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
2. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020;323(16):1545-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
3. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2034266. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34266>
4. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
6. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
7. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7):962-70. <https://doi.org/10.1086/591708>
8. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1487-98. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
10. Shah MM, Patel K, Milucky J, Taylor CA, Reingold A, Armistead I, et al. Bacterial and viral infections among adults hospitalized with COVID-19, COVID-NET, 14 states, March 2020-April 2022. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(3):e13107. <https://doi.org/10.1111/irv.13107>

11. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):119. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
12. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021;70(4):001350. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001350>
13. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):859-69. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>
14. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziapas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*. 2021;49(3):559-62. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>
15. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2021;82(2):e20-1. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.010>
16. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021;2(8):e354-65. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)
17. Moreno G, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Gómez Álvarez J, Jiménez Herrera M, Bodí M, et al. A differential therapeutic consideration for use of corticosteroids according to established COVID-19 clinical phenotypes in critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2021.10.016>
18. Riera J, Barbata E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201426. <https://doi.org/10.1183/13993003.01426-2022>
19. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553-61. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
20. Manrique S, Claverias L, Magret M, Masclans JR, Bodí M, Trefler S, et al. Timing of intubation and ICU mortality in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 4198 critically ill patients during the first and second waves. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02081-5>
21. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e533-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>
22. Giannella M, Rinaldi M, Tesini G, Gallo M, Cipriani V, Vatamanu O, et al. Predictive model for bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19: a multicenter observational cohort study. *Infection*. 2022;50(5):1243-53. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01801-2>
23. Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Letona L, Meira F, Dueñas G, Chumbita M, et al. Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022;118:197-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.003>
24. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab201. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab201>
25. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40(4):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.02.002>
26. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
27. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
28. García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
29. Rouzé A, Martín-Loeches I, Povoá P, Metzeldard M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Early Bacterial Identification among Intubated Patients with COVID-19 or Influenza Pneumonia: A European Multicenter Comparative Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):546-56. <https://doi.org/10.1164/rccm.202101-00300C>
30. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145>
31. Coenen S, de la Court JR, Buis DTP, Meijboom LJ, Schade RP, Visser CE, et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):155. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01024-4>
32. Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, Goodman KE, Pineles L, Magder LS, et al. Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(11):e0134121. <https://doi.org/10.1128/AAC.01341-21>



33. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107157. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107157>
34. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
35. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200735. <https://doi.org/10.1183/13993003.00735-2022>
36. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
37. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1631-5. <https://doi.org/10.1093/cid/cix997>
38. World Health Organization. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit, update 2022. COVID-19 adaptation. [Internet]. 2022 [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-care-of-severe-acute-respiratory-infections-tool-kit>
39. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. 2022 [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
40. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):222-38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.007>
41. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):304-5. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
42. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>
43. Vidal-Cortés P, Díaz Santos E, Aguilar Alonso E, Amezaga Menéndez R, Ballesteros MÁ, Bodí MA, et al. Recommendations for the management of critically ill patients with COVID-19 in Intensive Care Units. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(2):81-9. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2021.11.019>
44. Calderón-Parra J, Muiño-Míguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Fernández Carracedo E, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251340>
45. Bolker A, Coe K, Smith J, Stevenson K, Wang SH, Reed E. Predictors of respiratory bacterial co-infection in hospitalized COVID-19 patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;102(1):115558. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115558>
46. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub3>
47. Heer RS, Mandal AK, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(5):520-7. <https://doi.org/10.1177/00045632211022380>
48. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, Dechamps P, Claus M, et al. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1649-52. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02485-z>
49. Atallah NJ, Warren HM, Roberts MB, Elshaboury RH, Bidell MR, Gandhi RG, et al. Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262342>
50. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02167-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02167-20>
51. Carbonell R, Urgelés S, Salgado M, Rodríguez A, Reyes LF, Fuentes YV, et al. Negative predictive value of procalcitonin to rule out bacterial respiratory co-infection in critical covid-19 patients. *J Infect*. 2022;85(4):374-81. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.024>
52. Williams EJ, Mair L, de Silva TI, Green DJ, House P, Cawthron K, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2021;110:103-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.006>
53. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2200803. <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2022>
54. Bhimraj A, Morgan R, Shumaker A, Baden L, Cheng V, Edwards K, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2023; Version 10.2.1. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>