



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI

Ángel Estella Pablo Vidal-Cortés Alejandro Rodriguez David
Andaluz Ojeda Ignacio Martin-Loeches PhD Emili Díaz Borja
Suberviola Dr María Pilar Gracia Arnillas Mercedes Catalán
González Francisco Álvarez-Lerma Paula Ramirez Xavier Nuvials
Marcio Borges Sa Rafael Zaragoza



PII: S0210-5691(21)00081-4

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2021.04.007>

Reference: MEDIN 1664

To appear in: *Medicina intensiva*

Received Date: 22 February 2021

Accepted Date: 17 April 2021

Please cite this article as: Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodriguez A, Ojeda DA, Martin-Loeches I, Díaz E, Suberviola B, Arnillas MPG, González MC, Álvarez-Lerma F, Ramirez P, Nuvials X, Sa MB, Zaragoza R, Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI, *Medicina intensiva* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.007>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

ARTÍCULO ESPECIAL**Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI.****Autores:**

Ángel Estella. Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario de Jerez. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de Cádiz.
litoestella@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0665-557X

Pablo Vidal-Cortés. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. pablomopvc@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0225-9975

Alejandro Rodriguez. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. ahr1161@yahoo.es

David Andaluz Ojeda. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. davidandaluz78@yahoo.es

Ignacio Martin-Loeches PhD JFICMI Consultant in Intensive Care Medicine. CLOD Dublin Midlands group. St James's University Hospital. Trinity Centre for Health Sciences. HRB-Welcome Trust St James's Hospital. Dublin, EIRE. Associate Professor of Medicine. Universidad de Barcelona. Barcelona, Spain
drmartinloeches@gmail.com

Emili Díaz. Servicio de Medicina Intensiva Hospital Parc Tauli, Sabadell.
emilio.diaz.santos@gmail.com

Dr. Borja Suberviola. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. borjasuberviola1977@gmail.com

María Pilar Gracia Arnillas. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario del Mar (Barcelona) [mgraciaa@parcdesalutmar.cat]

Mercedes Catalán González. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. (Madrid) [mmcgcs@yahoo.es]

Francisco Álvarez-Lerma. Servicio de Medicina Intensiva. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona.
falvarez@psmar.cat

Paula Ramirez. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital La Fe de Valencia. Valencia. paula.ramirez.galleymore@gmail.com

Xavier Nuvials. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. fxnuvials@vhebron.net

Marcio Borges Sa
Unidad Multidisciplinar de Sepsis. Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Llatzer. IDISBA. Profesor Asociado de Enfermedades Infecciosas UIB. Palma de Mallorca. Director Área de Sepsis e Infecciosas Federación Ibérica y Panamericana de medicina Intensiva (FEPIMCTI). mborges1967@yahoo.es

Rafael Zaragoza. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.
ORCID: ORCID: 0000-0002-6593-5486
zaragoza_raf@gva.es

Autor de correspondencia: Ángel Estella

UGC Medicina Intensiva Hospital SAS de Jerez

Carretera Nacional IV s/n. Jerez Código Postal 11407. España.

Correo electrónico: litoestella@hotmail.com

Recuento de palabras: Texto manuscrito 4840 palabras

Resumen: 150 palabras

Abstract: 150 words

Conflicto de intereses:

AE ha participado en ponencias/actividades formativas organizadas por Pfizer, Gilead, MSD.

PVC ha participado en ponencias/actividades formativas organizadas por Pfizer, Shionogi, MSD.

RZ: ha participado en ponencias/actividades formativas organizadas por Pfizer, Shionogi, MSD, Gilead.

El resto de autores declara no presentar conflicto de intereses.

Financiación: estudio no financiado.

Resumen

Las infecciones se han convertido en uno de las principales complicaciones de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 que ingresan en UCI. El deficiente estado inmunitario, el desarrollo frecuente de fracaso orgánico con necesidad de tratamientos de soporte invasivos y las estancias prolongadas en áreas estructurales en gran medida saturadas de enfermos son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones. El Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis GTEIS de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias SEMICYUC enfatiza la importancia de las medidas de prevención de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, y de la detección y tratamiento precoz de las principales infecciones en el paciente con infección por SARS-CoV-2. La co-infección bacteriana, las infecciones respiratorias relacionadas con la ventilación mecánica, bacteriemia relacionada con el catéter, infección del tracto urinario asociado a dispositivo e infecciones oportunistas son desarrolladas.

Palabras claves: SARS-CoV-2; Prevención Infecciones; Neumonía; Nosocomial; Infecciones oportunistas.

Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU

Abstract

Infections have become one of the main complications of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted in ICU. Poor immune status, frequent development of organic failure requiring invasive supportive treatments, and prolonged ICU length of stay in saturated structural areas of patients are risk

factors for infection development. The Working Group on Infectious Diseases and Sepsis GTEIS of the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Units SEMICYUC emphasizes the importance of infection prevention measures related to health care, the detection and early treatment of major infections in the patient with SARS-CoV-2 infections. Bacterial co-infection, respiratory infections related to mechanical ventilation, catheter-related bacteremia, device-associated urinary tract infection and opportunistic infections are review in the document.

Keywords: SARS-CoV-2; Infection Prevention; Pneumonia; Nosocomial; Opportunistic infections.

Introducción

Acabamos de sobrepasar un año tras la descripción de los primeros casos de infección respiratoria por el Coronavirus SARS-CoV-2 (1). El registro nacional COVID 19-SEMICYUC de los casos ingresados en las UCI españolas ha puesto de manifiesto un alto porcentaje de pacientes que desarrollan fracaso orgánico (100% respiratoria, 44% cardiovascular y 30% renal), estancias en UCI prolongadas (14 días [8-26]) y una mortalidad del 32.6% según los resultados de los primeros 2200 pacientes publicados (2). Potere N et al en una revisión sistemática y metaanálisis de las primeras series de pacientes en UCI documentan una mortalidad del 34% que asciende hasta el 83% en los enfermos con ventilación mecánica (3), significativamente mayor a la observada en el registro COVID-19/SEMICYUC (2).

Podemos afirmar que los tratamientos empíricos y con escasa evidencia científica que se utilizaron en las fases iniciales de la pandemia desafortunadamente no han demostrado beneficios ni han modificado el curso ominoso de los casos graves atendidos en UCI (4). Así mismo, los primeros datos aportados por el registro ENVIN-COVID, a partir del análisis de 1.525 pacientes Covid ingresados en UCI entre el 15 de marzo y 30 de mayo han

demostrado que el 50% de ellos han presentado una o más infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y que las tasas de las distintas infecciones controladas se han multiplicado entre dos y cuatro veces (Informe ENVIN-Covid, 2020 (5)). Por ello, parece prudente enfatizar en las medidas de prevención de infecciones en la UCI, y en la detección precoz de las mismas con la intención de aplicar medidas de tratamiento adecuadas y precoces en el difícil reto de combatir la alta mortalidad asociada.

Con dicho objetivo el Grupo de Trabajo de Enfermedades infecciosas y Sepsis (GTEIS) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en la última reunión ordinaria celebrada acordó realizar una búsqueda bibliográfica del estado del arte actual y emitir unas recomendaciones de tratamiento emitidas por los autores de este documento que fueron escogidos por los coordinadores del Grupo de Trabajo en base a su experiencia en patología infecciosa.

Papel de los tratamientos inmunomoduladores en la infección nosocomial

Durante los primeros meses de pandemia la reducción de una respuesta inmune disregulada se consideró una diana terapéutica potencial. Para ello, y aún sin evidencia científica clara se utilizaron con frecuencia múltiples fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, tales como: glucocorticoides, bloqueantes de interleuquinas y/o sus receptores, antimetabólicos, antimetabólicos, inhibidores de calcineurina, etc. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios, siendo uno de los más graves la predisposición a la aparición de superinfecciones en el ámbito hospitalario.

El conocimiento respecto al efecto de los corticoides sobre el desarrollo de sobreinfecciones en estos pacientes con infección por SARS-CoV-2 es actualmente limitado. El metanálisis de los ensayos clínicos que, hasta la fecha, han evaluado el empleo de corticoides en los pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2 realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a la conclusión de que los estudios incluidos en el mismo aportaban escasos datos sobre los efectos adversos y que no podía realizarse un meta-análisis sobre los mismos (6). Sin embargo, algunos trabajos sugieren que el empleo de corticoides puede asociarse a un incremento en la incidencia

de determinadas infecciones como bacteriemias, especialmente cuando estos se asocian a otros inmunosupresores (7).

En base a la evidencia existente en el momento de redacción de este documento y siguiendo las pautas propuestas, entre otros por la OMS, se recomienda el uso de corticosteroides, preferentemente dexametasona, para el tratamiento de pacientes con formas graves de COVID-19 (8). Debe tenerse en cuenta que, aunque pacientes con grados más leves de insuficiencia respiratoria podrían beneficiarse de este tratamiento el máximo beneficio se ha observado en los pacientes críticos con ventilación mecánica (OR 0,66 [IC 95%, 0.53-0,82]). Monedero et al (9) han documentado que la administración de corticoides de forma precoz, antes de las primeras 48h de estancia en UCI, se asocia con menor riesgo de infección nosocomial (56,3% casos; OR 1,39, $p=0,05$) que aquellos que los reciben de forma más tardía (69,9% casos; OR=2,5 $p<0,001$) si bien el riesgo de infección es aún menor en aquellos pacientes que nunca recibieron el fármaco (48,2% de casos, OR=1). En la Tabla 1 (10-19) se detallan los principales estudios sobre uso de corticoides y su asociación con el desarrollo de infecciones. Respecto al corticoide a emplear y la dosis, se recomienda preferentemente el uso de dexametasona, a dosis de 6 a 7,5 mg/día entre 7 y 10 días, al ser el principio activo utilizado en más estudios y el que ha demostrado un beneficio clínico estadísticamente significativo (8).

Tocilizumab

Su uso se justifica en que podría disminuir el componente inflamatorio asociado a COVID-19, pero a su vez podría interferir en la respuesta inmunitaria frente a replicación viral (efecto perjudicial). Por ello su indicación en esta patología resulta comprometida existiendo evidencia tanto a favor como en contra. El principal efecto secundario del fármaco es la predisposición al desarrollo de infecciones. Datos procedentes de la experiencia postcomercialización objetivaron como la complicación más frecuente fue la presencia de infecciones del tracto respiratorio superior, incluidas neumonías (>10 % de pacientes) seguido de celulitis y reactivaciones herpéticas (1-10%) y más raramente

diverticulitis (<1%) (20,21). Un 3-7% de pacientes puede sufrir un cuadro infeccioso potencialmente grave (22). En el contexto del COVID-19, en un reciente trabajo Somers et al (23) evidencian cómo la administración de tocilizumab, en una cohorte de 154 pacientes con ventilación mecánica, se asoció con una mayor proporción de sobreinfecciones (54% frente a 26%; $p < 0,001$). El foco neumónico (45%) y la bacteriemia (14%) fueron los más frecuentes, mientras que el germen más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (51% de casos) pero sin diferencia en la tasa de letalidad a 28 días entre los pacientes tratados con tocilizumab con o sin superinfección [22% vs 15%; $p = 0,42$]. Sin embargo, en la mayoría de estudios no se observa una mayor incidencia de infección en aquellos pacientes que recibieron el fármaco. En el mayor metanálisis publicado, Tleyjeh et al con 9850 pacientes (24), el uso de tocilizumab no presentó una mayor tasa de infección nosocomial que el grupo control y si se asoció a una menor tasa de mortalidad y/o necesidad de ventilación mecánica. En el mayor ensayo clínico realizado hasta el momento, el estudio RECOVERY, observan una disminución de la mortalidad [RR 0.86 (95% CI 0.77-0.96, $p=0.006$)], en el subgrupo de pacientes que recibió tocilizumab con PCR>75 y pulsioximetría <92%. Es de reseñar que el 82% de pacientes recibieron corticoides en ambos brazos y no aportan datos sobre la incidencia de infección nosocomial. En la tabla 2 se exponen los principales estudios sobre tocilizumab y su relación con la aparición de infecciones (25-38).

Finalmente, es necesario recordar que el fármaco produce inhibición de los reactantes de fase aguda de síntesis hepática tales como la proteína C reactiva (39), lo que limita el valor de estos en el diagnóstico y respuesta al tratamiento de la infección nosocomial y la sepsis.

Prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios.

La implementación de las recomendaciones de los Proyectos Zero (PZ) ha demostrado su eficacia para disminuir la aparición de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria durante la estancia de los pacientes en las UCI de nuestro país (40,41). Las tasas de las distintas infecciones relacionadas con dispositivos invasores publicadas por el registro ENVIN en el año 2019 (42) cumplieron de forma sobrada los estándares de calidad de SEMICYUC (43).

Durante la fase inicial de la pandemia COVID19 la aplicación de los planes de contingencia, elaborados para atender la creciente demanda asistencial, incorporaron importantes cambios estructurales, funcionales y humanos que han supuesto barreras para el cumplimiento de las medidas de prevención establecidas. En los últimos meses, tabla 3, se han comunicado importantes incrementos en las tasas de IRAS en los pacientes COVID19 ingresados en diferentes UCI españolas (44-48). El Consejo Asesor de los Proyectos de Seguridad de Pacientes Críticos publicó recientemente un documento (49) en el que se proponía la adaptación de las recomendaciones de los PZ durante la pandemia por SARS-CoV-2. En el anexo 2 se resumen las medidas contempladas en el documento que se complementa con la adaptación de los cuidados de los dispositivos invasores durante el traslado de pacientes o durante el decúbito prono, la prevención de las úlceras por presión y la aplicación de la higiene corporal.

Co-infección bacteriana.

A pesar de que se documenta una baja incidencia de co-infección bacteriana en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 (50), la observada en UCI del Registro COVID-19/SEMICYUC fue del 9,3% (2), la recomendación que emitimos en este documento va encaminada a contemplar esta posibilidad conoedores del riesgo y aumento de la mortalidad que supone retrasar el tratamiento de una complicación de este tipo (51).

Ha de considerarse prioritario realizar una búsqueda diagnóstica pro-activa de la co-infección en las formas clínicas graves. Los criterios clínicos clásicos de fiebre, insuficiencia respiratoria e infiltrado radiológico son comunes a la neumonía viral y por tanto no discriminan la posibilidad de co-infección bacteriana. Probablemente el signo clínico diferenciador sean las características de las secreciones que son escasas o inexistentes en la fase precoz de las neumonías víricas sin coinfección. Los pacientes que ingresan en UCI pueden provenir directamente del servicio de Urgencias, o proceder de planta de hospitalización, en estos últimos según los días de ingreso en planta, tratamientos previos y dispositivos invasivos utilizados podría plantearse la posibilidad de presentar infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios,

pero indistintamente la recomendación de búsqueda activa de complicaciones infecciosas al ingreso permanece invariable.

Aunque los valores de procalcitonina de forma aislada no se recomiendan para iniciar el tratamiento antibiótico (52) es una herramienta más específica que la PCR, y sirve de ayuda junto con los datos clínicos y radiológicos para considerar la posibilidad de co-infección por lo que es recomendable su determinación al ingreso en UCI, hay autores que han determinado el punto de corte $<0,1$ ug/L para sugerir el diagnóstico de neumonía viral (53,54) por su alto valor predictivo negativo, además será útil conocer su aclaramiento posterior en las decisiones de retirada de tratamiento antibiótico pautado de forma empírica. Indicamos por tanto la toma de muestras respiratorias al ingreso en UCI, al menos un aspirado traqueal en intubados y una muestra de esputo en los que no lo están. En la tabla 4 se detallan las peticiones al laboratorio de microbiología recomendadas para el estudio de la muestra respiratoria. Langford y col. evaluaron la presencia de co-infección bacteriana en un metanálisis (55) que contemplaba el análisis de más de 3000 pacientes. El 3,5% de los pacientes presentó coinfección, inferior a lo descrito en pacientes con infección por Influenza. Analizando los pacientes críticos presentaron datos de 5 estudios documentando coinfección en 14 de los 144 pacientes totales de este grupo, representando un 9,7%. No aportan datos etiológicos en pacientes críticos, pero parece razonable contemplar *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* como posibles bacterias más frecuentes en las neumonías adquiridas en la comunidad. Con estos datos se ha planteado un debate en si es recomendable iniciar un tratamiento antibiótico empírico o no. Lo que no genera dudas es que se ha de investigar la potencial presencia de coinfección bacteriana en todos los casos. Una postura, que consideramos prudente, puede ser iniciar tratamiento antibiótico considerando los patógenos habituales de neumonía adquirida en la comunidad y en función de la información microbiológica ajustar o retirar a las 48-72 horas. En caso de iniciar una pauta antibiótica empírica recomendamos tratamiento en combinación de una cefalosporina de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima asociando levofloxacino o azitromicina, aunque también podría indicarse una cefalosporina de quinta generación como la ceftarolina.

Infecciones respiratorias relacionadas con la ventilación mecánica

Las Infecciones respiratorias relacionadas con la ventilación mecánica (IRVM), incluida la traqueobronquitis asociada a la ventilación mecánica (TAVM) y la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) son comunes en pacientes críticamente enfermos que reciben ventilación mecánica (56). Los pacientes con neumonía por SARSCoV-2 podrían tener un mayor riesgo de IRVM (57), debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y a la larga duración de la ventilación mecánica. El SDRA es un factor de riesgo bien conocido de NAVVM (58,59), y se ha publicado que su incidencia en pacientes ventilados mecánicamente con neumonía por SARSCoV-2 es elevada con cifras entre 42-89% (60,61). Asimismo, el SARS-CoV-2 es responsable de alteraciones de la respuesta inmune del paciente.

Recientemente dos grupos de nuestro país (62,63) han publicado su experiencia con una incidencia que alcanza para las infecciones adquiridas en UCI hasta incluso en el casi 52% de los pacientes siendo el foco respiratorio el más frecuente en ambas series, conllevando en uno de ellos una mortalidad significativamente superior (62). *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (40, 30).

Rouze y colaboradores (64) llevaron a cabo un estudio multicéntrico para determinar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia y etiología de IRVM. El estudio se realizó en 36 UCI en Europa (28 centros en Francia, 3 en España, 3 en Grecia, 1 en Portugal y 1 en Irlanda). Lo interesante de este estudio es que incluyeron el mismo número de pacientes con ventilación mecánica por centro con infección por SARS-CoV-2, influenza o ausencia de infección viral. El hallazgo más interesante es que la incidencia de TAVM y NAVVM era mayor en pacientes con SARS-CoV-2 comparándolos con influenza o sin virus. Los bacilos gramnegativos fueron responsables de la mayoría de los primeros episodios de IRVM en los tres grupos de estudio. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* fueron las bacterias más comúnmente identificadas. La tasa de pacientes con IRVM con infecciones por bacterias multi-resistentes (BMR) fueron menores en la neumonía por SARS-CoV-2 que en los otros dos grupos.

Para la elección del tratamiento empírico y/o dirigido, nos deberíamos basar en entidades clínicas y la gravedad de la presentación clínica, la presencia de factores de riesgo para una infección causada por un MMR, la existencia de comorbilidades y el conocimiento de la flora local y la tasa de mutiresistencias del propio centro según su algoritmo propuesto (65). El aumento de resistencias bacterianas, la alta incidencia demostrada en estas infecciones por bacilos gram negativos como *Klebsiella* spp y *Pseudomonas* spp nos llevan a contemplar tratamientos empíricos con actividad frente a esta etiología entre los que se encuentra carbapenémicos, cuya aparición de resistencias va en aumento, ceftacídima avibactam y ceftolozano tazobactam cuyo espectro de actividad cubre estas posibilidades. La duración del tratamiento no está claramente definida y en esta infección en especial debido al importante daño pulmonar causado y debe ser individualizado. Deberemos así mismo tener presente siempre la posibilidad tanto de disminuir la duración del tratamiento como de desescalada con el uso de escalas tales como Clinical Pulmonary Infection score CPIS y biomarcadores como PCR y sobre todo PCT (65) en combinación pueden ser de ayuda.

En la tabla 5 se enumeran de forma resumida las recomendaciones de manejo de la NAVM en pacientes con COVID.

Bacteriemia relacionada con el catéter (BRC)

Bacteriemia-Zero ha reducido la incidencia de BRC (40) pero en los momentos de máxima ocupación y expansión de camas de críticos, ha sido difícil mantener el cumplimiento de las medidas recomendadas por éste y otros programas similares en nuestras unidades (49). Se ha detectado una mayor incidencia de bacteriemia nosocomial en pacientes COVID-19 ingresados en el hospital que en pacientes no COVID (5.3% vs 1.4%, $p < 0.001$) siendo, además, el ingreso en UCI un factor de riesgo (66). El informe ENVIN-COVID 2020 ha descrito una tasa de incidencia de 6.32 casos por 1000 días de catéter venoso central (5), mucho mayor a la habitual en nuestras unidades. Resultados similares, e incluso peores, se han descrito en otros estudios: Giacobbe y cols han documentado una incidencia de bacteriemia nosocomial de 47 episodios por 1000 pacientes-día, correspondiendo un 73% a bacteriemias primarias y

relacionadas con catéter (67); sin embargo, Buetti y cols, en su estudio de casos-controles, encuentran que los pacientes COVID-19 no tienen mayor riesgo de BRC que los no COVID-19 (68). En lo que coinciden ambos estudios es en describir un mayor riesgo de BRC en pacientes tratados con corticoides, tocilizumab o anakinra, hallazgos que no han podido ser confirmados en los ensayos clínicos de dichos fármacos.

Las situaciones en las que debemos sospechar BRC, así como los procedimientos diagnósticos a seguir, no son distintas de los pacientes no COVID-19 (69). En cuanto al tratamiento, no existe evidencia que nos haga establecer unas pautas de tratamiento distintas a las habituales, pero debemos tener en cuenta algunas consideraciones. A efectos de selección de la terapia antimicrobiana y de retirada de catéter, los pacientes tratados con corticoides o tocilizumab deben considerarse inmunosuprimidos, al menos durante el tratamiento con corticoides y una semana tras la administración de tocilizumab. Debemos adaptar el tratamiento antimicrobiano al perfil de resistencias local, con especial atención a los cambios en la microbiología que puedan aparecer tanto derivados de las peculiaridades del paciente COVID-19, tabla 3, alta frecuencia de tratamiento con cefalosporinas al ingreso, como de la asistencia a pacientes críticos en áreas distintas a las habituales.

Infección del tracto urinario asociado a dispositivo

En los datos del ENVIN-HELICS del año 2020 (5) que recoge el análisis de 1525 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la primera oleada, 19% de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria ITU-SU con una tasa de incidencia de 6,54 ITU-SU por mil días de sonda uretral. Existen múltiples factores que pueden estar involucrados en la predisposición a desarrollar ITU-SU, en los que cabe destacar su larga estancia en UCI, alteración de la inmunidad, necesidad de ser portadores de sonda urinaria y el haber recibido antibióticos. La estrategia de prevención de ITU-SU en UCI está ampliamente desarrollada en el proyecto ITU-ZERO (70) y no presenta aspectos diferenciales en el paciente con infección por SARS-CoV-2. El germen más frecuentemente aislado ha sido *Enterococcus faecalis* (tabla 3). El cambio observado en la microbiología en las ITU-SV en los pacientes con neumonía

SARS-CoV-2, debe interpretarse con cautela puesto que puede estar justificado por el abordaje terapéutico inicial que se hizo con las cefalosporinas y que en la actualidad ha cambiado. Por lo que, hasta nuevos datos, el tratamiento antibiótico en estos pacientes debe asegurar la cobertura de BGN, teniendo en cuenta el porcentaje nada despreciable de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento antifúngico puede realizarse con fluconazol en pacientes con candiduria sintomática y en aquellos con candiduria asintomática con riesgo de enfermedad diseminada como los pacientes neutropénicos, inmunosuprimidos o pacientes con manipulaciones urológicas. En caso de infección por *Candida krusei* o *Candida glabrata* resistente a azoles puede emplearse anfotericina B deoxicolato iv. Las equinocandinas han sido eficaces en algunos casos a pesar de su escasa eliminación urinaria. La tendencia actual respecto a la duración del tratamiento son pautas de ciclos cortos entre 3 y 7 días (72).

Infecciones oportunistas con especial énfasis a la infección fúngica invasora.

La neumonía por SARS-CoV-2 en sus formas más graves se ha asociado a un aumento de la incidencia de infecciones de este tipo, aunque la estancia prolongada en UCI, los tratamientos con corticoides y/o inmunomoduladores pueden identificarse como factores de riesgo en estos enfermos cada vez cobra más fuerza la teoría de que la infección por este virus y el desarrollo de SDRA ocasionan una disfunción linfocitaria (73) que puede favorecer el desarrollo de infecciones oportunistas. Nos centraremos en las dos infecciones oportunistas más frecuentes en el paciente COVID19: aspergilosis pulmonar invasiva y reactivación de *Herpesviridae*. Se ha observado un notable aumento de los aislamientos por candida spp pero su manejo no difiere del de los pacientes sin infección por SARS COV 2.

Aspergilosis pulmonar asociada a la infección por SARS-CoV-2.

La aspergilosis pulmonar es una temida complicación por su alta mortalidad en el paciente crítico en ventilación mecánica, ya en la pandemia por Influenza A H1N1v en el año 2009 hubo autores que describieron un aumento de su incidencia en los pacientes que desarrollaron síndrome de distrés respiratorio

(74). Este hallazgo también ha sido documentado en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 (75,76), por tanto, hemos de incluir este perfil clínico como de riesgo y por tanto recomendar una búsqueda activa de la aspergilosis.

Los criterios clínicos y radiológicos pueden ser de ayuda en el reto diagnóstico de esta complicación, pero en ningún modo ofrecen la especificidad suficiente para llegar per se al diagnóstico (77,78). Las dificultades en su detección han motivado la emergencia de recomendaciones específicas para pacientes con SARS-CoV-2 que sugieren estrategias diagnósticas (79,80). Por ello hemos de recomendar en primer lugar considerar estos pacientes de riesgo para iniciar una búsqueda activa de aspergilosis e indicar la toma de muestras respiratorias, ya que la determinación de galactomanano en suero en pacientes no neutropénicos presenta una baja sensibilidad, preferiblemente invasiva mediante fibrobroncoscopia para afinar en la diferenciación entre colonización e infección, solicitando al laboratorio de microbiología la realización de tinción de calcofluor y/o KOH en busca de presencia de elementos fúngicos en la muestra directa, la determinación cuantitativa de galactomanano y el cultivo. La pandemia por SARS COV 2 está suponiendo una importante sobrecarga de trabajo y no todos los días de la semana hay disponibilidad para montar la cuantificación de Ag galactomanano, los resultados del crecimiento del hongo en el cultivo pueden tardar y por ello hemos de plantear la posibilidad de realizar otras técnicas más rápidas y de aceptable sensibilidad como el ensayo de flujo lateral (LFA) cuyos resultados ofrecerían al clínico una información muy valiosa para iniciar precozmente el tratamiento antifúngico (81). Otros procedimientos diagnósticos como la determinación del hongo mediante PCR, técnica de espectrometría de masas o la determinación de antígeno en orina no están disponibles en la mayoría de los laboratorios actualmente, pero sin duda suponen un futuro prometedor en el reto diagnóstico que supone esta enfermedad (82). En la tabla 6 detallamos las recomendaciones para el manejo de la aspergilosis en pacientes críticos con neumonía por SARS-CoV-2. No difieren de las actualmente establecidas independientemente de presentar neumonía por SARS-CoV-2. Voriconazol e isavuconazol son considerados el tratamiento de primera línea (83), si bien hemos de destacar un mejor perfil de seguridad para isavuconazol en el paciente crítico que suele desarrollar

complicaciones como la disfunción renal o hepática. Además, voriconazol precisa para su uso adecuado de la necesidad de monitorizar sus niveles plasmáticos. Anfotericina B en su formulación lipídica es una posibilidad ante el creciente aumento de cepas resistentes a azoles en nuestro país (84).

Recientemente han sido publicadas las recomendaciones de la ECMM/ISHAM en la que recomiendan este tratamiento con Anfotericina B o la posibilidad de tratamiento combinado de azoles con una equinocandina en aquellos casos con resistencia a azoles (85).

Como corolario hemos de destacar que la clave para combatir la alta mortalidad descrita en la aspergilosis pulmonar en el paciente crítico está en el inicio precoz del tratamiento y para ello será clave identificar al paciente con SARS COV 2 como perfil de riesgo e iniciar precozmente una búsqueda activa de esta complicación infecciosa.

Reactivación Herpesviridae en el paciente crítico COVID19

La familia *Herpesviridae* incluye diversos virus de los cuales el Virus herpes simplex (VHS) y el Citomegalovirus (CMV) serán el objeto de esta revisión. Estos virus tienen la capacidad de mantenerse en un estado de latencia tras la primoinfección, latencia desde la que es posible la reactivación si las circunstancias son propicias. La posibilidad de infección sistémica o confinada a un órgano por VHS o CMV en el paciente crítico inmunocompetente es un tema sometido a intenso debate. Algunos autores consideran que la detección, por PCR cuantitativa o cualitativa, de la presencia del virus no debe considerarse indicación de tratamiento ya que no todos los trabajos han mostrado un efecto beneficioso del mismo en términos de mortalidad (86). No obstante, un reciente meta-análisis concluyó que el tratamiento con aciclovir se asociaba a una disminución de mortalidad hospitalaria y a los 30 días (87). Factores como un elevado número de copias del virus, la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico o la presencia de datos citológicos en el lavado brocoalveolar apoyarían la existencia de una neumonía por VHS y por tanto el inicio del tratamiento (88,89).

En el caso del paciente COVID19 cada vez existen más publicaciones que apuntan a una elevada frecuencia de reactivación de VHS y CMV (90,91). Una

vez más la interpretación del resultado puede ser compleja. No obstante, dado el estado de relativa inmunosupresión causado por la linfopenia y el uso de medicación, y la publicación de casos clínicos que demuestran histológicamente la afectación tisular profunda (92,93), el tratamiento debe considerarse de forma precoz.

El diagnóstico microbiológico, por PCR preferiblemente cuantitativa, debe perseguirse en todo paciente que sufra un deterioro respiratorio +/- un proceso infeccioso, sobre todo si se descarta el origen bacteriológico o no hay respuesta a los antibióticos (88,89). Se recomienda el uso de muestras invasivas, lavado broco-alveolar o mini-lavado. El estudio serológico para VHS y CMV y la cuantificación de CMV en plasma pueden ser de apoyo en la evaluación del caso.

El tratamiento de la infección por VHS se realizará con Aciclovir. Ganciclovir es el fármaco de elección para CMV aunque la presencia de resistencias o la falta de respuesta podrían hacer necesario el uso de foscarnet.

Consideraciones finales

La principal limitación de este documento radica en que las recomendaciones emitidas no se sustentan en ningún análisis de evidencia debido a que actualmente queda mucho por conocerse respecto al manejo de esta pandemia y apenas hay estudios de adecuado diseño que nos permitan emitir soportarlas, es por ello que deban considerarse de bajo grado. Sin embargo, podemos concluir que las escasas evidencias sobre tratamientos eficaces dirigidos frente a la infección viral por SARS-CoV-2 en pacientes graves soportan que la base del tratamiento del enfermo crítico sea el tratamiento de soporte, la prevención de aparición de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y la precocidad en la detección y tratamiento de las complicaciones infecciosas que se ha documentado son frecuentes en estos enfermos.

Contribución de los autores

Todos los autores forman parte del GTEI de la SEMICYUC y fueron seleccionados por sus coordinadores para la elaboración del documento.

Han participado en el desarrollo de todas las secciones y han aprobado la versión final. AE y RZ han coordinado el proyecto del que ha resultado este documento.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al ; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. Doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Jimenez Herrera M, Solé-Violan J, Gómez J et al. COVID-19 SEMICYUC Working Group. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care.* 2021 Feb 15;25(1):63. doi: 10.1186/s13054-021-03487-8. PMID: 33588914; PMCID: PMC7883885.
3. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Jul 2; 24(1):389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.
4. Estella Á, Garnacho-Montero J. From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic. *Med Intensiva.* 2020 Nov;44(8):509-512. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.04.009.
5. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial. ENVIN-COVID 2020. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

6. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341
7. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13319. doi: 10.1111/eci.13319. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32535894; PMCID: PMC7323143.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
9. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E COVID-19 Spanish ICU Network et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care*. 2021 Jan 4;25(1):2. doi: 10.1186/s13054-020-03422-3. PMID: 33397463; PMCID: PMC7780210.
10. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC COALITION COVID-19 Brazil III Investigators et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411.
11. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC , for the Metcovid Team et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 12:ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177. Epub ahead of print. PMID: 32785710; PMCID: PMC7454320.

12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J;CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761. PMID: 32876689; PMCID: PMC7489432.
13. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:(1317–1329).
14. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020;56:2002808.
15. Corral-gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-revillas F, Gómez-barquero J. GLUCOCOVID : A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*2020;(1–24).
16. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17:e1003501.
17. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9. PMID: 33317589; PMCID: PMC7735177.
18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.
19. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA et al.

Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Feb;35(2):578-584. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.057. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33298370; PMCID: PMC7698829.

20. European Medicines Agency. Tocilizumab (RoActemra) 20 mg/ mL concentrate solution for infusion/162 mg solution for injection in pre-filled syringe: summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu>

21. Genentech Inc. Actemra (tocilizumab): US prescribing information. 2017. https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf

22. Lesley J. Scott Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis Drugs. 2017; 77(17): 1865–1879.

23. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 11:ciaa954.

24. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Nov 5:S1198-743X(20)30690-X.

25. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD et al.

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.

26. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25:NEJMoa2028700. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.

27. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):24–31.

28. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):32–40.
29. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial | medRxiv [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1.full>
30. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2021 Jan [cited 2021 Feb 1].
31. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2021 Feb 1];n84. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n84>
32. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):41–51.
33. Fisher MJ, Marcos Raymundo LA, Monteforte M, Taub EM, Go R. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec 14;103:536–9. 7175.
34. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e603–12.
35. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e474–84.

36. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
37. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):e11–7.
38. Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S, et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study. *QJM*. 2020 Aug 1;113(8):546–50.
39. Bari SF, Khan A, Lawson T. C reactive protein may not be reliable as a marker of severe bacterial infection in patients receiving tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2013 Oct 31;2013.
40. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, Bacteremia Zero Working Group et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2364-72.
41. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit Care Med* 2018 Feb; 46(2): 181–188.
42. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Informe del registro ENVIN. 2019. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>
43. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Indicadores de Calidad en el enfermo crítico. Actualización 2017. Disponible en: https://semicyuc.org/wpcontent/uploads/2018/10/indicadoresdecalidad2017_semicyuc_spa-1.pdf.

44. 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 Feb;82(2):e20-e21. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.010. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32956729; PMCID: PMC7501527.
45. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020 Dec 3:S0213-005X(20)30404-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003. Epub ahead of print. PMID: 33413990; PMCID: PMC7713607.
46. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva*. 2021 Jan-Feb;45(1):27-34. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.015. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32919796; PMCID: PMC7836701.
47. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C et al. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva*. 2020 Dec;44(9):525-533. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.05.018. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32654921; PMCID: PMC7303662.
48. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar;40(3):495-502. doi: 10.1007/s10096-020-04142-w. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389263; PMCID: PMC7778834.
49. Consejo Asesor del Programa de Seguridad de Pacientes Críticos. Octubre 2020. Adaptación en la UCI de las recomendaciones de los Proyectos Zero durante la pandemia por SARS-CoV-2. Web del Ministerio de Sanidad, sección: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCo>

v/documentos/ADAPTACION_EN_LA_UCI_DE_LAS_RECOMENDACIONES_DE_LOS_PROYECTOS_ZERO-COVID19-V1.pdf.

50. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603803; PMCID: PMC7320692.

51. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1348-55. doi: 10.1378/chest.06-1995. PMID: 17934120.

52. 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 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.

53. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9): CD007498.

54. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.

55. 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 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.

56. Martin-Loeches I, Poveda P, Rodríguez A et al (2015) Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 3:859–868. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)0032](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)0032)

57. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, Planche L, Lascarrou JB, Colin G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021 Feb 18;25(1):72. doi: 10.1186/s13054-021-03493-w. PMID: 33602296.
58. Forel J-M, Voillet F, Pulina D et al (2012) Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung protective strategy. *Crit Care* 16:R65. <https://doi.org/10.1186/cc1113> 12
59. Chastre J, Fagon J-Y (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.21050> 78
60. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL et al (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072116>
61. Wu C, Chen X, Cai Y et al (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
62. 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* 2020 Sep 19 S0163-4453(20)30594-6 Epub ahead of print. PMID: PMCID: PMC7501527. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.010 .
63. Barrasa H, Martín A, Maynar J, Rello J, Fernández-Torres M, Aguirre-Quiñonero A, Canut-Blasco A; Alava COVID-19 Study Investigators. High rate of infections during ICU admission of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: A matter of time? *J Infect*. 2020 Dec 5:S0163-4453(20)30761-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.001. Epub ahead of print. PMID: 33285217
64. Rouze A, Martin-Loeches I and Povoas P et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. In press.

65. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, Maseda E, Nieto M, Nuvials FX, Ramirez P, Rodriguez A, Soriano C, Veganzones J, Martín-Loeches I. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020 Jun 29;24(1):383. doi: 10.1186/s13054-020-03091-2. PMID: 32600375; PMCID: PMC7322703.
66. Engsbro AL, Israelsen SB, Pedersen M, Tingsgaard S, Lisby G, Andersen CØ, et al. Predominance of hospital-acquired bloodstream infection in patients with Covid-19 pneumonia. *Infect Dis (Lond)*. diciembre de 2020;52(12):919-22.
67. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 [citado 13 de noviembre de 2020];50(10):e13319. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13319>
68. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reigner J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. febrero de 2021;47(2):180-7.
69. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. febrero de 2018;42(1):5-36.
70. Proyecto: "Prevención de la infección urinaria relacionada con sonda uretral en pacientes críticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos". ITU-ZERO. (seguridaddelpaciente.es).
<https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2018/04/ituzero/definitivo/PROYECTO-ITU-ZERO-2018-2020.pdf>

71. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units – HAI-Net ICU protocol, version 1.02. Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/european-surveillance-healthcare-associated-infections-intensive-care-units-hainet-icu-protocol>
72. De Waele JJ, Martin-Loeches I. Optimal duration of antibiotic treatment in Gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Dec;31(6):606-611. doi: 10.1097/QCO.0000000000000491. PMID: 30382951.
73. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S et al. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J Exp Med*. 2020 Dec 7;217(12):e20200872. doi: 10.1084/jem.20200872. PMID: 32886755; PMCID: PMC7472174.
74. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C Dutch-Belgian Mycosis study group et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Oct;6(10):782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30076119.
75. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, Zhang SX, Datta K, Cardozo C, et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2021 Jan. <https://doi.org/10.3201/eid2701.202896>.
76. Michele Bartoletti, Renato Pascale, Monica Cricca, Matteo Rinaldi, Angelo Maccaro, Linda Bussini, PREDICO Study Group et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;, ciaa1065, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
77. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125; PMCID: PMC7486838.

78. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N AspICU Study Investigators et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 1;186(1):56-64. doi: 10.1164/rccm.201111-1978OC. Epub 2012 Apr 19. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):808. PMID: 22517788.
79. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1524-1535. doi: 10.1007/s00134-020-06091-6. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572532; PMCID: PMC7306567.
80. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 29;ciaa1298. doi: 10.1093/cid/ciaa1298.
81. Lass-Flörl C, Lo Cascio G, Nucci M, Camargo Dos Santos M, Colombo AL, Vossen M et al. Respiratory specimens and the diagnostic accuracy of *Aspergillus* lateral flow assays (LFA-IMMY™): real-life data from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Dec;25(12):1563.e1-1563.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.009. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31445208.
82. Marr KA, Datta K, Mehta S, Ostrander DB, Rock M, Francis J et al. Urine Antigen Detection as an Aid to Diagnose Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(11):1705-1711. doi: 10.1093/cid/ciy326. PMID: 29684106; PMCID: PMC6233688.
83. Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2018 Aug 19;4(3):98. doi: 10.3390/jof4030098. PMID: 30126229; PMCID: PMC6162797.
84. Escribano P, Rodríguez-Sánchez B, Díaz-García J, Martín-Gómez MT, Ibáñez-Martínez E, Rodríguez-Mayo M et al; ASPEIN study group. Azole resistance survey on clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct 1:S1198-743X(20)30596-6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.042. Epub ahead of print. PMID: 33010446.
85. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance.

Lancet Infect Dis. 2020 Dec 14:S1473-3099(20)30847-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1. Epub ahead of print. PMID: 33333012; PMCID: PMC7833078.

86. Chanques G, Jaber S. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: con. Intensive Care Med 2014; 40: 1950–1953

87. Hagel s, Scherag A, Schuierer L, Hoffmann R, Luyt C.E, Pletz M.W et al. Effect of antiviral therapy on the outcomes of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus detected in the respiratory tract: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020; 24: 584.

88. Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M.H, Nieszkowska A, Trouillet J.L et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 935-942

89. Schuierer L, Gebhard M, Ruf HG, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. Crit Care. 2020 Jan 10;24(1):12. doi: 10.1186/s13054-019-2701-5. PMID: 31924246; PMCID: PMC6954562.

90. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X et al. Co-Reactivation of human herpesvirus alpha subfamily (HSV 1 and VZV) in critically ill patients with COVID-19. Br J Dermatol. 2020 Dec;183(6):1145-1147

91. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié JM, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020 Aug 28;24(1):530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3. PMID: 32859241; PMCID: PMC7453668.

92. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. Clin Infect Dis. 2020 Aug 25:ciaa1246.

93. Carll WC, Rady MY, Salomao MA, Patel B, Singh VP, Sen A.
Cytomegalovirus haemorrhagic enterocolitis associated with severe infection
with COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Jan;8(1):e000556. doi:
10.1136/bmjgast-2020-000556. PMID: 33436481; PMCID: PMC7804824.

Journal Pre-proof

TABLA 1. Resumen de estudios que evalúan el efecto de los corticoides en la neumonía por SARS-CoV-2. Diseño, desenlace clínico y asociación con el desarrollo de infección.

Referencia y diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Tasa de sobreinfecciones
Recovery <i>ECA</i> (8)	2104	DXM 6 mg / día x 10 días	Tratamiento estándar	↓2.8% mortalidad global (OR 0,83) ↓12,1% mortalidad en VM (OR 0,64)	NA
CoDex <i>ECA</i> (10)	299	DXM 20 mg /día x 5d + DXM 10 mg / día x 5d	Tratamiento estándar	↓ 2.4% mortalidad o necesidad de VM	Corticoides 21,9% vs TE 29,1% estándar Bacteriemia 7,9% corticoides frente a 9,5% en TE
Metcovid <i>ECA</i> (11)	416	MPD 0.5 mg/Kg/12h x 5d	Placebo	NS	No diferencias en incidencia de sepsis, bacteriemia ni aclaramiento del virus (PCR +) al día 7
CAPE COVID <i>ECA</i> (12)	149	HCT 200 mg / día x 7d y dosis decreciente x 7d (14d)	Placebo	NS	NA
		HCT 50 mg/6h x 7d o	Tratamiento estándar	93% y 80% de probabilidad de superioridad	

REMAP-CAP ECA (13)	384	100 mg/6h x 7d		en necesidad de soporte de órganos	NA
Edalatifard et al. ECA (14)	68	MPD 250 mg / día x 3 d	Tratamiento estándar	37% ↓ mortalidad	1 caso de infección (2,9%) en corticoides y 0 en TE
Glucocovid ECA (15)	85	MPD 40 mg/12 h x 3d y MPD 20 mg/12 h x 3d	Tratamiento estándar	↓24% variable compuesta (muerte, ingreso en UCI o necesidad VM)	NA
Kim MS et al. Metaanálisis (16)	49569	Varias pautas	Tratamiento estándar	OR 0.78 (0,66 to 0,91) mortalidad global OR 0.54 (0.40 to 0.73) mortalidad pacientes UCI	NA
Van Paassen et al. Metaanálisis (17)	20197	Varias pautas	Tratamiento estándar	OR 0.72 (0,57–0,87) para mortalidad RR 0.71 (0,54–0,97) para uso VM	INS

				Mayor tasa de infecciones y sepsis	
O.M.S Metaanálisis (18)	1703	Varias pautas	Tratamiento estándar	OR 0.66 (0.53-0.82) para mortalidad OR 0.64 (0.50-0.82) para DXM OR 0.69 (0.43-1.12) para HCT OR 0.91 (0.29-2.87) para MPD	INS
Pasin et al. Metaanálisis (19)	7692	Varias pautas	Tratamiento estándar	RR 0,89 (0,82-0,96) para mortalidad RR 0.85 (0,72-1,00) para mortalidad en pacientes ventilados	NA

Abreviaturas: DXM: dexametasona; HCT: hidrocortisona; MPD: metilprednisolona; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; P: Placebo, d: días; VM: ventilación mecánica; NS: No significativo; NA: No aporta datos; INS: información insuficiente; RR: Riesgo Relativo, OR: Odds Ratio.

TABLA 2. Resumen de estudios que evalúan el efecto de tocilizumab en la neumonía por SARS-CoV-2 : diseño, desenlace clínico y asociación con el desarrollo de infección.

Referencia y diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Tasa de sobreinfecciones
Salama et al. EMFACTA (25), ECA	377	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, 1-2 dosis)	placebo	MV/ECMO/mortalidad 28d. 19.3%TCZ, vs: 12% P, $p=0.004$	TCZ 10% vs P 12,6%
Rosas et al, COVACTA (26), ECA	438	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, 1-2 dosis)	placebo	Mortalidad: NS Estancia hospital. TCZ: 20, P: 28 d ($p=0.037$) Ingreso UCI. TCZ: 23.6%, SC: 40.6% ($p=0.01$) Estancia UCI. TCZ: 9.8, SC: 15.5 d ($p=0.045$)	TCZ 21% vs P 25,9%
Stone et al, BACC Bay Tocilizumab (27), ECA	242	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, una dosis)	placebo	NS	TCZ 8,15 vs P 17,1%
Salvarani et al, RCT- TCZ-COVID (28), ECA	123	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, 1-2 dosis)	Tratamiento estándar	NS	TCZ 1,7% vs TE 6,3%
Hermine et al, CORIMUNO-19 (29), ECA	131	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, 1-2 dosis)	Tratamiento estándar	NS	TCZ 3,2% vs TE 16,4%
Horby et al, RECOVERY (30), ECA	4166	TCZ (varias pautas)	Tratamiento estándar (incluye corticoides)	Mortalidad 28 d: TCZ: RR 0.86 (95% CI 0.77-0.96, $p=0.006$)	NA
Gordon et al, REMAP- CAP	826	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg, 1-2 dosis)	Tratamiento estándar	Días libre de ventilación y/o soporte hemodinámico a día 21: TCZ:	TCZ 0,2% vs TE 0%

(31), ECA		(n=366) Sarilumab (400 mg) (n=48)		10, sarilumab: 11, TE: 0 Mortalidad hospitalaria: TCZ: 28%, sarilumab: 22.2% TE: 35.8%	
Veiga et al, TOCIBRAS (32), ECA	129	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg)	Tratamiento estándar	Stopped early due to higher mortality in TCZ patients	PB 15% vs TE 16%
Tleyjeh et al. (24) Metaanálisis	9850	TCz (Varias pautas)	Tratamiento estándar	Mortalidad. TCZ: OR 0.58 (0.51- 0.66)	TCZ: RR 0.63 (0.38- 1.06)
Gupta et al, STOP- COVID (33), EO	3491	TCZ (no especifican dosis)	Tratamiento estándar	Hospital mortality. TCZ: HR 0.71 (95% CI, 0.56-0.92)	TCZ 32,3% vs TE 31,1%
Somers et al (23), EO	154	TCZ (8 mg/kg, max 800 mg)	Tratamiento estándar	Mortality. TCZ HR: 0.54 (95% CI, 0.35-0.84)	TCZ 54% vs TE 26% Neumonía 45% vs 20% Bacteremia 14% vs 9%
Fisher et al (34), EO	115	TCZ (400 mg)	Tratamiento estándar	30 days mortality. TCZ: OR 1.04 (95% CI, 0.27-3.75)	TCZ 28,9% vs TE 25,7%
Biran et al (35), EO	764	TCZ (400 mg, 1-2 dosis)	Tratamiento estándar	Hospital mortality. TCZ: HR: 0.64 (95% CI 95% 0.47- 0.87, $p=0.004$)	TCZ 17% vs TE 13%
Guaraldi et al, TESEO (36), EO	544	TCZ (8mg/kg, max 800 mg, 2 doses) (n=179)	Tratamiento estándar	Death/MV. TCZ: HR 0.61 (95% CI, 0.4-0.92), $p=0.020$	TCZ 13% vs TE 4%
Rossotti et al(37), EO	222	TCZ (8mg/kg, max 800 mg, 1-2 doses) (n=74)	Tratamiento estándar	Supervivencia: TCZ: HR: 2.004 (1.05-3.81) Supervivencia en UCI: HR: 30.055 (95% CI 1.42-636.28)	TCZ 24,4% ; TE: NA

Rojas-Marteeet al (38), EO	193	TCZ Regimen no especificado	Tratamiento estándar	Mortalidad: TCZ: 52%, SC: 62%, $p=0.09$ Mortalidad en no ventilados: TCZ: 6.1%, SC: 26.5%, $p=0.024$	Bacteriemia: TCZ12.5% vs TE 23.7% Fungemia: TCZ 4.2% vs TE Fungemia 3.1%
-----------------------------------	-----	------------------------------------	----------------------	--	--

Abreviaturas: TCZ: Tocilizumab; P:Placebo; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EO:Estudio observacional; d: días; VM: Ventilación mecánica; VNI: Ventilación no invasiva; ECMO: Oxigenación con membrana extracorpórea; NS: No significativo; NA: No aporta datos; INS: información insuficiente; RR: Riesgo Relativo; OR: Odds Ratio

Tabla 3: Incidencia documentada de complicaciones infecciosas en series de pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2.

Serie	Nº pacientes UCI	Tipo de estudio	Infección	Indicencia/Prevalencia	Microbiología
ENVIN-COVID [5]	n =1.525	Retrospectivo observacional Multicéntrico (n= 54)	<p>nº infecciones / total pacientes: 62,75%</p> <p>nº infecciones / 1000 días estancia: 19,5</p> <p>NAV (n =332)</p> <p>BRC (n=169)</p> <p>ITU-SU (n=181)</p>	<p>NAV nº NAV / 1000 días VM: 14,31‰ nº NAV /100 pacientes: 22,16% nº NAV / 1000 días de estancia: 10,43‰</p> <p>BP nº BP / 1000 días dispositivo: 12,42‰ nº BP / 100 pacientes: 24,20% nº BP / 1000 días estancia: 10,24‰</p> <p>BRC nº BRC / 1000 días dispositivo: 6,32‰</p> <p>ITU-SU nº ITU / 1000 días de SU: 6,54 ‰ nº ITU / 100 pacientes: 18,87% nº ITU / 1000 días estancia: 5,58 ‰</p>	<p>NAV</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>P.aeruginosa</i> 32,52% <i>S.aureus</i> 10,33% <i>K.pneumoniae</i> 8,51% <p>BP/BRC</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>S.epidermidis</i> 29,41% <i>E.faecalis</i> 19,12% <i>E.faecium</i> 8,53% <i>C.albicans</i> 7,06% <p>ITU-SU</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>E.faecalis</i> 21,16% <i>C.albicans</i> 13,23% <i>E.faecium</i> 12,70% <i>P.aeruginosa</i> 12,17% <i>E.coli</i> 11,11%
Soriano et al. [44]	n = 83	Retrospectivo observacional (1 centro)	<p>nº infecciones / total pacientes: 131,32%</p> <p>nº infecciones / 1000 días estancia: 59,61%</p>	<p>NAV nº NAV / total de pacientes: 42,16 % nº NAV / total de estancias: 18,19%</p> <p>BP/BRC nº BP/ 100 pacientes: 33,73% nº BP / 1000 días estancia: 15,1 ‰ nº BRC/100 pacientes: 8,43% nº BRC/1000 días estancia: 3,71%</p> <p>ITU-SU Nº ITU / 100 pacientes: 38,55%</p>	No descrita

				nº ITU / 1000 días estancia: 17,18 ‰	
Nebreda-Mayoral et al. [45]	n = 50	Retrospectivo observacional (1 centro) Cohorte de 113 pacientes hospitalizados con 50 ingresados en UCI	Nº infecciones / total pacientes: 204%	pacientes con infección respiratoria x100: 64% pacientes con BRC x 100: 20% pacientes con ITU x 100: 60%	<p>Infección respiratoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A.baumannii</i> 33,3% • <i>P.aeruginosa</i> 25,63% • Otros BGN 20,51 • <i>S.aureus</i> 12,82% <p>BRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCN 87,5% • <i>S.aureus</i> 6,25 % • <i>A.baumannii</i> 6,25% <p>ITU</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>E.faecium</i> 30.18% • <i>E.faecalis</i> 24,52% • <i>E.coli</i> 11.32% • <i>Candida</i> spp. 11,32%
Ramírez et al. [46]	n=44	Retrospectivo observacional. Pacientes COVID-19	Infección nosocomial en el 29,5% de los pacientes	NAV en el 23,5% de los pacientes TAV en 2,9% de los pacientes CRB en 6,8% de los pacientes	<i>P.aeruginosa</i> 46,7% <i>S.aureus</i> (20%) <i>E.coli</i> 6,7%
Rodríguez et al. [47]	n= 44	Prospectivo observacional (1 centro)		NAV en el 30,2% de los pacientes Nº NAV / 100 días de VM: 13,3 ‰	<i>S. anginosus</i> (n = 3) <i>P.aeruginosa</i> (n =3) <i>S.aureus</i> (n= 2) <i>E. coli</i> (n= 1) <i>S.oralis</i> (n= 1) <i>K.pneumoniae</i> (n = 1) <i>E. faecalis</i> (n= 1)
Bardi et al. [48]	N = 140	Prospectivo observacional (1 centro)	Infección nosocomial en el 40,7% de los pacientes 91 episodios de infección nosocomial en 57 pacientes	BP 31% BRC 25% NAV 23% NAH/TB 10% UTI 8%	<p>BP</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>E.faecium</i> 43% • <i>E.faecalis</i> 31% • SCN 11% • <i>P.aeruginosa</i> 7% • SARM 3,5% • <i>C.glabrata</i> 3,5% <p>BRC</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCN 54% • <i>E.faecium</i> 17% • <i>C.albicans</i> 17% • <i>E.,faecalis</i> 8% • SARM 4% <p>NAV</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>P.aeruginosa</i> 38% • SARM 24%

					<ul style="list-style-type: none"> • <i>A.fumigatus</i> 9% • <i>S.maltophilia</i> 9% <p>NAH/TB</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>P.aeruginosa</i> 33% • SARM 21% • <i>A.fumigatus</i> 9% • <i>H. influenza</i> 9% • SAMS 9% • <i>S.maltophilia</i> 9% <p>ITU</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>E.faecalis</i> 44% • <i>E.faecium</i> 28% • <i>P.aeruginosa</i> 14% • <i>A.baumannii</i> 14%
<p><i>BP: bacteriemia primaria, BRC: bacteriemia relacionada con catéter, ITU-SU: infección del tracto urinario relacionada con sonda uretral, NAH: neumonía adquirida en el hospital, NAV: neumonia asociada a ventilación mecánica, SAMS: S.aureus metcicilin sensible, SARM: S.aureus resistente a meticilina, SCN: Staphylococci coagulasa negativa, SU sonda uretral, TB: traqueobronquitis</i></p>					

Tabla 4: Estudio microbiológico de muestra respiratoria:

- *Gram y cultivo microbiológico*
- *Determinación de presencia de coronavirus*
- *PCR de virus Influenza y VRS*
- *Tinción KOH y/o calcofluor*
- *PCR tiempo real Aspergillus **
- *LFA*/ Ag Galactomanano*
- *Tinción y cultivos micobacterias*

** Según disponibilidad del centro.*

LFA: Ensayo de flujo lateral.

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de Las Infecciones respiratorias asociadas a la ventilación mecánica en el paciente crítico con neumonía por SARS COV 2.

1. Debido a su alta incidencia se debe tener un alto índice de sospecha e iniciar tratamiento antibiótico precoz
2. El tratamiento empírico y/ o dirigido se debe basar en entidades clínicas y la gravedad de la presentación clínica, la presencia de factores de riesgo para una infección causada por un MMR, la existencia de comorbilidades, el posible uso de técnicas rápidas y el conocimiento de la flora local y la tasa de mutiresistencias del propio centro
3. Deberá realizarse cobertura combinada inicial empírica con betalactámicos antipseudomónicos incluyendo Ceftacidima avibactam o Ceftolozano-tazobactam más Quinolonas o Aminoglucósidos
4. No es preciso la cobertura empírica de SAMR si su incidencia en el centro es baja o nula.
5. Con el objeto de evitar un uso no racional de los antibióticos se deberá suspender el tratamiento si no se documenta infección.
6. En el tratamiento dirigido se recomienda monoterapia y la posibilidad de reducción de espectro.
7. La duración del tratamiento debe ser individualizada, puede ser necesario en estos enfermos una mayor duración que dependerá de la evolución clínica, uso de biomarcadores y presencia de multiresistencia.

Tabla 6. Recomendaciones para el manejo de aspergilosis pulmonar en el paciente crítico con neumonía por SARS COV 2.

1. Considere a todo paciente con neumonía grave por SARS COV 2 de riesgo para presentar aspergilosis pulmonar.

2. Indique búsqueda activa de aspergilosis tomando muestra respiratoria preferentemente invasiva mediante fibrobroncoscopia.

3. Evalúe la presencia de los siguientes criterios diagnósticos y si están presentes inicie tratamiento antifúngico precozmente:

-. **Criterios clínicos:** Fiebre, y/o empeoramiento de la función respiratoria determinada por la relación paO_2/FiO_2 no justificadas por otras causas.

-. **Criterios radiológicos:** Presencia de infiltrado radiológico en la radiografía simple de tórax.

-. **Criterios microbiológicos** (cualquiera de ellos justifica iniciar tratamiento):

- Detección de niveles de galactomanano en muestra respiratoria $> 0,5$
 - PCR tiempo real /Ensayo de flujo lateral (LFA) positivo.*
 - Visión directa de elementos fúngicos, hifas, en la muestra respiratoria. (Tinción de calcofluor)
 - Crecimiento de *Aspergillus* spp en cultivo
-

*Según disponibilidad del centro.