

# Diálisis y Trasplante

## Bacteriemias en ERC durante neumonía Covid

**Elena Borrego García.** Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

**Vanesa García Chumillas.** Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

**Paula Fernández Araque.** Licenciada en Medicina. Unidad de Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. **Natalia Chueca Porcuna.** Servicio de Microbiología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. **Andrés Luis Ruiz Sancho.** Unidad de Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

### Palabras Clave

enfermedad renal crónica, infección COVID-19, bacteriemia

### Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con mayor mortalidad hospitalaria y peor evolución clínica. Es conocido el estado relativamente inmunocomprometido de estos pacientes, que predispone potencialmente a bacteriemias y sepsis. Los datos de bacteriemias en pacientes con ERC e infección COVID-19 no son conocidos. Presentamos un estudio observacional descriptivo de pacientes hospitalizados durante la pandemia en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada con ERC e infección por COVID-19 que desarrollaron bacteriemia. El porcentaje de bacteriemias entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 en nuestro hospital fue similar a los estudios descritos en la literatura científica; así como la mortalidad en los pacientes con ERC. También destaca en nuestro estudio el porcentaje de hemocultivos contaminantes siendo más elevado de lo recomendado. Por lo tanto, se debe identificar a los pacientes susceptibles de presentar una complicación bacteriana y formar correctamente al personal sanitario en el uso adecuado de las medidas de protección y toma de muestras.

### Keywords

Chronic kidney disease, COVID-19 infection, bacteremia.

## Bacteriemia in CKD during pneumonia Covid

### Abstract

Hemodialysis Chronic kidney disease (CKD) in hospitalized patients with SARS CoV-2 infection is associated with increased in hospital mortality and worse clinical outcome. The relatively immunocompromised state of these patients is known, potentially predisposing to bacteremia and sepsis. Data on bacteremia in patients with CKD and COVID-19 infection are not known. We present a descriptive observational study of patients hospitalized during the pandemic at the San Cecilio University Hospital in Granada with CKD and COVID-19 infection who developed bacteremia. The percentage of bacteremia among patients hospitalized for COVID-19 in our hospital was similar to the studies described in the scientific literatura; as well as mortality in patients with CKD. Also noteworthy in our study is the percentage of contaminating blood cultures being higher than recommended. Therefore, patients susceptible to a bacterial complication should be identified and health personnel properly trained in the appropriate use of protective measures and sample collection.

## Introducción

Desde una perspectiva fisiopatológica, el COVID-19 se caracteriza por una sobreproducción de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF-alfa) que provocan inflamación e hipercoagulabilidad sistémica, y síndrome de disfunción multiorgánica. Los datos emergentes postulan que la enfermedad renal crónica (ERC) bajo tratamiento conservador o terapia de reemplazo renal (TRS) es un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad y presenta una mayor mortalidad hospitalaria entre los pacientes con COVID-19<sup>1</sup>.

La sepsis y bacteriemias son más frecuentes en este grupo de pacientes dado su estado inmunocomprometido, lo que contribuye a un mayor riesgo de muerte y morbilidad<sup>2-4</sup>. También se ha demostrado que una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) más baja tiene un mayor riesgo de infección que aquellos con una TFGe más alta<sup>5</sup>.

La sepsis afecta a la microcirculación renal debido a la inestabilidad hemodinámica, que causa necrosis tubular aguda y daño celular renal. También se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias inductoras de sepsis se asocian con la gravedad y el empeoramiento de la insuficiencia renal<sup>6,7</sup>.

Aunque cada vez hay más pruebas de que la sepsis puede aumentar el riesgo de lesión renal aguda (IRA), la relación entre sepsis y los resultados adversos renales a largo plazo, especialmente en la población frágil con ERC, sigue sin estar clara.

Son pocos los datos acerca de los microorganismos más frecuentes causantes de infecciones en pacientes con ERC porque dependen a su vez del foco. En diversos estudios en hemodiálisis, los patógenos más comunes causantes de bacteriemias suelen ser cocos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* metilina sensible)<sup>8</sup> por infecciones relacionadas con el acceso vascular venoso central. Organismos gramnegativos y hongos son menos frecuentes<sup>9,10</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** estudio observacional retrospectivo de pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de Granada con infección por COVID-19, ERC en diferentes estadios y hemocultivos positivos, desde el 13 de marzo de 2020 al 15 de septiembre de 2021.

Se seleccionaron a todos aquellos pacientes con edad > 18 años hospitalizados en el HUSC durante el período de tiempo referido, con prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) positiva para infección por SARS-CoV-2 y muestras de hemocultivo positivo tomadas durante la estancia en el hospital hasta un período de 3 meses posteriores.

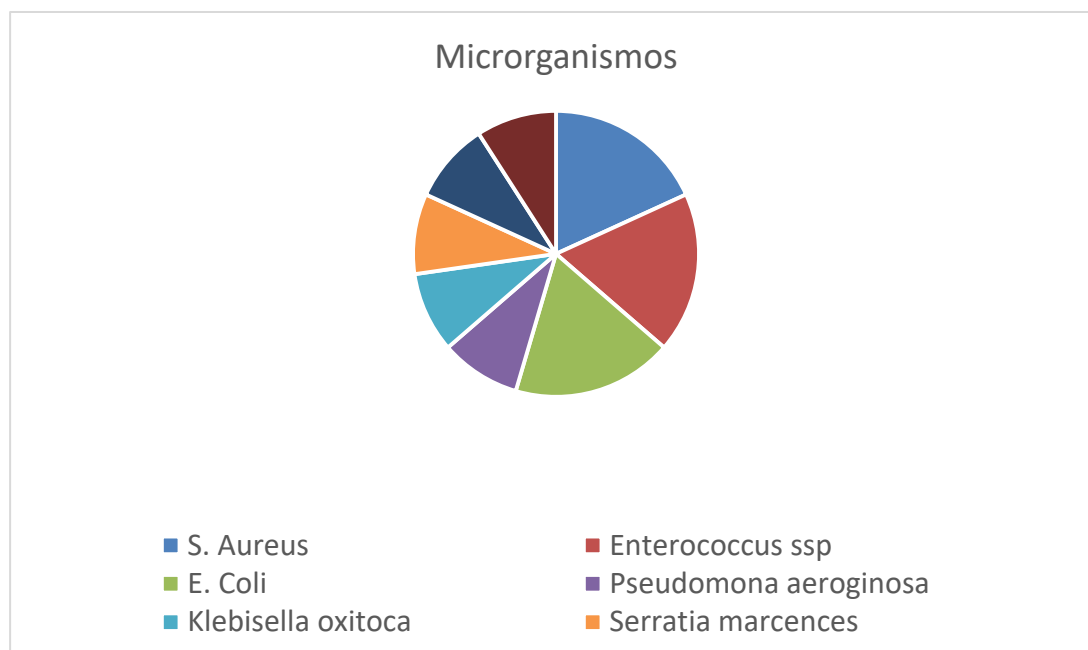
Se definió el síndrome de liberación de citoquinas atendiendo al protocolo COVID del hospital vigente en el momento, que consideraba 2 o más de los siguientes requisitos: proteína C reactiva (PCR) >75 mg/l y procalcitonina (PCT) <0,2 ng/ml; dímero D >1 mg/L, lactato deshidrogenasa (LDH) >300 UI/L y ferritina sérica >500 ng/ml.

### Objetivos y variables del estudio:

**Objetivo:** describir las bacteriemias en los pacientes con ERC que ingresaron con infección COVID y sus características clínicas en un hospital de tercer nivel desde el 13 de marzo 2020 al 15 de septiembre de 2021.

**Variables cualitativas:** sexo del paciente, bacteria identificada en el hemocultivo, foco de la infección, éxitus letalis, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), desarrollo de neumonía por COVID-19, síndrome de liberación de citoquinas, así como uso de inmunosupresores y antibióticos previos al diagnóstico de bacteriemia.

**Análisis estadístico:** El análisis descriptivo de los datos se ha realizado con el uso de SPSS versión española 23 (IBM SPSS). De las variables cualitativas se ha obtenido las frecuencias absoluta y relativa.



**Figura 1.-** Microorganismos causantes de bacteriemia durante el período de estudio.

<b>Edad media (rango)</b>	76.7 años (48-93)
<b>Hombres n° (%)</b>	9 (81.8%)
<b>Diabetes mellitus n° (%)</b>	6 (54.5%)
<b>EPOC n° (%)</b>	2 (18.2%)
<b>Tratamiento inmunosupresor n° (%)</b>	9 (81.8%)
<b>Tratamiento antibiotico empírico n° (%)</b>	11 (100%)
<b>Charlson medio ± dt</b>	7.09±1.81
<b>SAFI medio ± dt</b>	321.72±128.61
<b>Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) n° (%)</b>	7 (63.6%)
<b>Leucocitos medio ± dt</b>	8319±4187 /mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos medio ± dt</b>	906±451 / mm <sup>3</sup>
<b>Dímero D medio ± dt</b>	2.21±3.07 mg/l
<b>Proteína C reactiva media ± dt</b>	106.1±103.5 mg/L
<b>Procalcitonina media ± dt</b>	0.56±0.8 ng/ml
<b>Ferritina media ± dt</b>	972.22±117.7 ng/ml

**Tabla 1.-** Análisis descriptivo

## Resultados

En el período de estudio ingresaron 3.670 pacientes con COVID-19, de los cuales 278 presentaron hemocultivos positivos. Del total de muestras, 186 (66.9%) fueron contaminantes y 92 (33.09%) verdaderas bacteriemias, lo que supone que entre los pacientes ingresados por COVID el porcentaje de bacteriemia fue del 2.51% y el de contaminantes del 5.1%. De los pacientes con verdadera bacteriemia, 11 (11.95%) fueron pacientes con ERC con un aclaramiento de creatinina medio de 29,45·15,44 ml/min, 2 pacientes (18.1%) Estadio 2, 1 (9%) Estadio 3a, 3 (27.2%) Estadio 3b, 5 (45,4%) Estadio 4 y 1 (9.1%) con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis. En cuanto al sexo, 2 pacientes (18.2%) eran mujeres y 9 (81.8%) hombres. La edad media fue 76.7 años (48-93 años). Todos fueron diagnosticados de neumonía COVID con SAFI medio 321.72· 128.61 y distrés respiratorio leve,

presentando 7 (63.6%) síndrome de liberación de citoquinas. Índice de Charlson medio 7.09±1.81. El 63.6% (7 pacientes) ingresó en UCI. Fallecieron 3 pacientes (27.3%).

La media de días transcurridos entre el resultado positivo de RT-PCR y hemocultivo positivo fue de 14.46 días.

Los focos de origen fueron: infección vía central 1(9.1%), infección vía periférica 2(18.2%), infección tracto urinario 2(18.2%), neumonía asociada a ventilación mecánica 1(9.1%), desconocido 4(36.4%), y tras colonoscopia 1(9.1%). Los microorganismos responsables identificados fueron: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina 2(18.2%), *Enterococcus faecalis* 1(9.1%), *Enterococcus faecium* 1(9.1%), *Klebsiella oxytoca* 1(9.1%), *Pseudomona aeruginosa* 1(9.1%), *Serratia marcescens* 1(9.1%), *Staphylococcus hominis* 1(9.1%), *Streptococcus gallolyticus pasteurianus* 1(9.1%) y *Escherichia coli* 2(18.2%).

Nueve pacientes (81.8%) recibieron tratamiento inmunosupresor: 5(45.5%) recibieron metilprednisolona >1mg/Kg, 1(9.1%) metilprednisolona más tozilizumab, 1(9.1%) corticoides más anakinra, 2(18.2%) dexametasona junto con metilprednisolona y 2(18.2%) no recibieron inmunosupresores. En el 100% de los casos se administró antibiótico empírico: amoxicilina/clavulánico en 4 pacientes (36.4%), ceftriaxona 2(18.2%), meropenem más linezolid 1(9.1%), azitromicina 1(9.1%), ceftarolina 1(9.1%), imipenem 1(9.1%) y levofloxacino más clindamicina 1(9.1%).

## Discusión

El porcentaje de bacteriemias entre los pacientes ingresados por COVID-19 en nuestro hospital fue de 2.51%, lo que es similar a los estudios realizados en Nueva York<sup>11</sup>, Países Bajos<sup>12</sup> y Reino Unido<sup>13</sup>. No así con los datos publicados por Mormeneo et al.<sup>14</sup>

La frecuencia de muestras contaminantes es elevada en nuestro estudio (5.1%). En la literatura se encuentran tasas de contaminación muy variables desde un 0.6% hasta un 12.5% según una revisión llevada a cabo por Doern et al.<sup>15</sup>, anterior a la pandemia. Respecto a este punto, es importante tener en cuenta que la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) señala un máximo aceptable de contaminación del 3% respecto al total de hemocultivos como indicador de calidad asistencial<sup>16</sup>.

Las intensas medidas de protección utilizadas por el personal sanitario para evitar la infección por COVID-19 podrían haber interferido en la toma de muestras de los hemocultivos, así como en el manejo de vías y catéteres. Esto último también podría explicar que el origen de más de un tercio de las bacteriemias hayan sido infecciones asociadas al catéter.

En cuanto a los microorganismos aislados, estos difieren de los que normalmente predominan en los hemocultivos de pacientes en hemodiálisis tal y como recoge la revisión de Maya et al. en donde se señalan *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* metilina sensible como los principales agentes etiológicos<sup>8</sup>. Asimismo, los microorganismos que predominan en pacientes generales como recoge la revisión de Kern et al.<sup>17</sup> son *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, en las muestras analizadas en nuestro trabajo, *Staphylococcus aureus* metilina resistente, *Enterococcus ssp* y *Escherichia coli* son los más frecuentes. Este hecho podría estar relacionado con el uso de antibioterapia empírica de manera indiscriminada entre los pacientes diagnosticados de infección por COVID-19, en nuestro caso en todos los pacientes. También destaca el uso durante la pandemia de cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona; y quinolonas, como levofloxacino, y como está descrito<sup>18</sup>, la selección de *Enterococcus* con el uso de estos antimicrobianos. El uso adecuado de los antibióticos es una necesidad y una responsabilidad, siendo más relevante incluso dentro de la pandemia por COVID-19.

De manera global, destaca la presencia de bacterias grampositivas dado el alto porcentaje de flebitis o infecciones de la vía.

La mortalidad en nuestra muestra de ERC fue del 27.3%, lo cual es similar a los hallazgos de otros estudios de pacientes no nefróticas<sup>19</sup>, siendo difícil establecer comparaciones con estudios que relacionen la presencia de bacteriemias y grado de enfermedad renal, por la falta de datos reportados.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra el amplio período temporal analizado y el gran número de pacientes ingresados que se han tenido en cuenta. Las principales limitaciones derivan del carácter retrospectivo del estudio y la heterogeneidad de la práctica clínica.

## Conclusiones

Durante el período analizado del 13 de marzo 2020 al 15 de septiembre de 2021 se ingresaron 3670 pacientes con infección por COVID-19 y se produjeron 93 bacteriemias (2.51%). Once de estos pacientes (11.95%) tenían enfermedad renal crónica avanzada.

Todos tenían neumonía por SARS CoV-2 con distrés respiratorio leve y el 63.6% con síndrome de liberación de citoquinas. Precisarón ingreso en UCI el 36.4%. La mortalidad fue del 27.3%. En todos los pacientes se administró antibioticoterapia empírica y en el 81.8% terapia inmunosupresora.

Los microorganismos principalmente identificados fueron: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus ssp* y *Escherichia coli*. Distribución que difiere con lo publicado previamente a la pandemia.

El porcentaje de hemocultivos contaminantes (5.1%) fue más elevado de lo recomendado.

Es necesario que en el futuro se identifique mejor a los pacientes que realmente presentan una complicación bacteriana y sean susceptibles de recibir tratamiento antibiótico. También queda patente la necesidad de suministrar recursos suficientes y formar correctamente al personal sanitario en el uso adecuado de las medidas de protección y mejoría en la toma de muestras.

## Conflictos de interés potenciales:

Los autores manifiestan la no existencia de conflictos de interés. El presente estudio no ha sido financiado por ninguna entidad colaboradora, casa comercial ni hospital.

## Bibliografía

1. Xu H, Gasparini A, Ishigami J, Mzayen K, Su G, Barany P, et al. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1399–408.
2. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000;58:1758–64.
3. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13:199–204.
4. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol*. 2011;34:330–6.
5. Suk CW, Hsu SC, Chen CY, Hsieh HL, Kuo HT, Hsu YP, et al. Point of care eGFR and the prediction of outcomes in pneumonia. *Sci Rep*. 2019;9:8478.
6. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:165974.
7. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth*. 1996;77:110–7.
8. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:289-98.
9. Roca R. El acceso vascular para hemodiálisis: la asignatura pendiente. *Nefrología*. 2010;30:280-7.
10. Aguinaga A, Pozo JD. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *NefroPlus*. 2011;4:1-10.

11. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00875-20.
12. Thelen JM, Buenen AG, Apeldoorn Mv, Wertheim HFL, Hermans MHA, Wever PC. Community-acquired bacteraemia in COVID-19 in comparison to influenza A and influenza B: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:199.
13. 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;26:1395-99.
14. Mormeneo Bayo S, Palacián Ruiz MP, Moreno Hijazo M, Villuendas Usón MC. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;40:183-6.
15. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33:e00009-19.
16. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. In: Cercenado-Mansilla E, Cantón-Moreno R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. 2nd ed. Madrid; 2017.
17. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:151-7.
18. O'Riordan F, Shiely F, Byrne S, O'Brien D, Ronayne A, Fleming A. Antimicrobial use and antimicrobial resistance in Enterobacterales and Enterococcus faecium: a time series analysis. *J Hosp Infect*. 2022;120:57-64.
19. Nebreda Mayoral T, Miguel Gómez MA, March Roselló 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*. 2020;40:158-65.