

Coinfección bacteriana temprana y secundaria en adultos hospitalizados con influenza: revisión sistemática y metaanálisis

Early bacterial coinfection and secondary bacterial infection in hospitalized adults with influenza: a systematic review and meta-analysis

Alberto Guevara-Tirado¹, Gerard Guardia Barra¹ y Sebastian Luis Cuadros Arones¹

¹Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

La presente investigación no recibió financiamiento específico de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin fines de lucro. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 3 de junio de 2026 / Aceptado: 23 de agosto de 2026

Correspondencia a: Alberto Guevara-Tirado
albertoguevara1986@gmail.com

ISSN 0717-6341



Resumen

Introducción: En adultos hospitalizados con influenza confirmada, la coinfección bacteriana es una complicación relevante, aunque su frecuencia e impacto pronóstico varían. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de coinfección bacteriana temprana e infección bacteriana secundaria y su asociación con desenlaces clínicos. **Materiales y Método:** Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales según PRISMA 2020, con búsqueda en PubMed, Embase y Scopus. Se incluyeron adultos hospitalizados con influenza confirmada, diferenciando coinfección temprana, presente al ingreso o dentro de 48-72 horas, e infección secundaria. Las prevalencias se sintetizaron con modelos de efectos aleatorios, transformación logit y REML; se realizaron subgrupos por ámbito asistencial y análisis *leave-one-out*. La calidad se evaluó con Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Se incluyeron ocho estudios ($n = 8.986$). La prevalencia de coinfección temprana fue 19,6% (IC95%: 12,4-29,7; $I^2 = 97,4\%$): 24,0% en UCI y 17,3% en hospitalización general. La infección secundaria fue 15,3%. La ventilación mecánica se asoció en el análisis exploratorio (OR = 2,29; IC95%: 1,32-3,95), pero no en el análisis estricto. La mortalidad no mostró asociación concluyente. **Conclusiones:** La coinfección temprana presenta alta variabilidad entre contextos. Se recomienda evaluación microbiológica dirigida, especialmente en pacientes graves, sin justificar antibioticoterapia sistemática.

Palabras clave: influenza humana; coinfección; hospitalización; ventilación mecánica; metaanálisis como asunto.

Abstract

Background: In hospitalized adults with confirmed influenza, bacterial coinfection is a significant complication, although its frequency and prognostic impact vary. **Aim:** To estimate the prevalence of early bacterial coinfection and secondary bacterial infection and their association with clinical outcomes. **Materials and Methods:** A systematic review and meta-analysis of observational studies conducted in accordance with PRISMA 2020, using searches in PubMed, Embase, and Scopus. Hospitalized adults with confirmed influenza were included, distinguishing between early coinfection, present at admission or within 48-72 hours, and secondary infection. Prevalence rates were aggregated using random-effects models, logit transformation, and REML; subgroup analyses by care setting and leave-one-out analyses were performed. Quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** Eight studies were included ($n = 8,986$). The early coinfection rate was 19.6% (95% CI: 12.4–29.7; $I^2 = 97.4\%$): 24.0% in the ICU and 17.3% in general hospitalization. The secondary infection rate was 15.3%. Mechanical ventilation was associated with the outcome in the exploratory analysis (OR = 2.29; 95% CI: 1.32-3.95), but not in the strict analysis. Mortality showed no conclusive association. **Conclusions:** Early coinfection varies widely across settings. Targeted microbiological testing is recommended, particularly in critically ill patients; however, this does not justify routine antibiotic therapy.

Keywords: influenza; human; coinfection; hospitalization; mechanical ventilation; meta-analysis as topic.

Introducción

La influenza continúa siendo una causa importante de hospitalización y morbilidad, especialmente en adultos con enfermedad grave, comorbilidades y compromiso respiratorio agudo^{1,2}. Entre sus complicaciones más relevantes se encuentra la coinfección bacteriana, la cual puede agravar la evolución clínica, dificultar la interpretación diagnóstica e incrementar la necesidad de soporte intensivo^{3,4}.

La influenza puede favorecer la coinfección bacteriana mediante alteraciones del epitelio respiratorio, deterioro de la depuración mucociliar y disfunción de la respuesta inmune local^{5,6}. En ese contexto, esta interacción entre infección viral y bacteriana representa un desafío clínico, especialmente en pacientes hospitalizados y en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, no todas las infecciones bacterianas asociadas a influenza representan el mismo fenómeno: la coinfección bacteriana *temprana* suele estar presente al ingreso o en los primeros días de hospitalización, mientras que la infección bacteriana *secundaria* aparece durante la evolución intrahospitalaria.

A pesar de su relevancia clínica, la frecuencia de la coinfección bacteriana en adultos hospitalizados con influenza confirmada sigue siendo variable entre estudios. Aunque los metaanálisis disponibles sugieren una prevalencia moderada^{7,8}, las estimaciones muestran amplia heterogeneidad según la gravedad de los pacientes, el ámbito asistencial, las definiciones operativas de coinfección y los métodos microbiológicos utilizados. Además, la evidencia sobre su asociación con desenlaces clínicos adversos, como ventilación mecánica, ingreso a cuidados intensivos o mortalidad, sigue siendo dispersa y metodológicamente heterogénea⁷. A ello se suma que las revisiones previas no siempre diferencian de manera explícita entre coinfección bacteriana temprana e infección bacteriana secundaria, lo que puede limitar la interpretación clínica de los resultados y su aplicación en decisiones diagnósticas y terapéuticas.

En este contexto, una revisión sistemática con metaanálisis resulta pertinente para integrar la evidencia disponible. El objetivo principal de este estudio fue estimar la prevalencia de coinfección bacteriana temprana en adultos hospitalizados con influenza confirmada. Se espera que estos hallazgos contribuyan a una mejor comprensión de su frecuencia y variabilidad en distintos contextos hospitalarios, y favorezcan una interpretación clínica más adecuada de la evidencia disponible.

Materiales y Método

Diseño del estudio

Revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales. La conducción y presentación siguieron la declaración PRISMA 2020. El protocolo no fue registrado prospectivamente en PROSPERO ni en otra plataforma de registro.

Pregunta de investigación y objetivos

La pregunta principal de prevalencia fue: *En adultos hospitalizados con influenza confirmada por laboratorio, ¿cuál es la frecuencia de coinfección bacteriana temprana?*

Para las asociaciones clínicas se utilizó una estructura PECO: población, adultos hospitalizados con influenza confirmada; exposición, coinfección bacteriana temprana; comparador, pacientes sin coinfección bacteriana; y desenlaces, mortalidad, ventilación mecánica, ingreso o traslado a unidad de cuidados intensivos y soporte hemodinámico. La prevalencia de infección bacteriana secundaria y la exploración de heterogeneidad por ámbito asistencial se consideraron objetivos secundarios.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Embase y Scopus. La estrategia combinó términos relacionados con “influenza”, “bacterial coinfection”, “secondary bacterial pneumonia”, “risk factors”, “predictors” y sus sinónimos. La selección se restringió a estudios en humanos y población adulta con influenza confirmada por laboratorio. Adicionalmente, se revisaron las referencias de los artículos potencialmente elegibles para identificar estudios no recuperados en la búsqueda electrónica.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios observacionales realizados en adultos hospitalizados con influenza confirmada por laboratorio que reportaran datos suficientes para estimar la prevalencia de coinfección bacteriana temprana o su asociación con desenlaces clínicos. También se consideraron estudios que distinguieran infección bacteriana secundaria durante la hospitalización. Se restringió la síntesis a diseños observacionales porque el objetivo fue estimar frecuencia y asociaciones pronósticas en condiciones clínicas no experimentales; los ensayos de intervención no estaban orientados a estimar la ocurrencia natural de la coinfección. Se excluyeron estudios pediátricos, revisiones, editoriales, reportes de caso, estudios sin datos separables para la población elegible y aquellos que no informaran específicamente coinfección bacteriana en pacientes con influenza confirmada.

Definiciones operativas y criterios microbiológicos

Se consideró coinfección bacteriana temprana la infección bacteriana documentada al ingreso o durante las primeras 48-72 horas de hospitalización, de acuerdo con la ventana temporal empleada por cada estudio primario. La infección bacteriana secundaria se definió como aquella identificada después de ese periodo inicial o descrita explícitamente por los autores como secundaria, nosocomial o intrahospitalaria. Se aceptaron los métodos microbiológicos considerados diagnósticos por los estudios primarios, incluidos cultivos de muestras respiratorias o sitios estériles, pruebas de antígeno, técnicas moleculares y serología cuando correspondía. Un resultado microbiológico se mantuvo como coinfección únicamente cuando el estudio primario lo clasificó como clínicamente relevante; no se reinterpretaron aislamientos descritos como colonización o contaminación. No se aplicó una

exclusión adicional por grupo bacteriano (por ejemplo, bacterias atípicas o micobacterias); cuando estos agentes fueron evaluados, se conservaron de acuerdo con la clasificación causal y temporal del estudio primario. Para la descripción de agentes bacterianos se excluyeron virus y hongos. Cuando un estudio comunicó un numerador agregado de “coinfeción” que no podía desagregarse completamente por clase de microorganismo, se conservó el numerador publicado para la síntesis de prevalencia y esta posible clasificación errónea se trató como fuente de heterogeneidad y limitación.

Selección de estudios

Los registros identificados fueron depurados para eliminar duplicados. Posteriormente, se realizó cribado por título y resumen, seguido de evaluación a texto completo de los estudios potencialmente elegibles. Las exclusiones en fase de texto completo se documentaron con su motivo correspondiente.

Extracción de datos

De cada estudio incluido se extrajeron autor, año, país o ámbito, diseño, tamaño muestral, número de casos con coinfección bacteriana, prevalencia reportada, definición temporal, métodos microbiológicos, tipo de muestra, principales agentes identificados, ámbito asistencial y variables relevantes para la síntesis. Asimismo, se recuperaron datos de mortalidad, ventilación mecánica, ingreso o traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI) y soporte hemodinámico, cuando estuvieron disponibles. También se registraron elementos relacionados con calidad metodológica y comparabilidad entre estudios.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS), considerando los dominios de selección, comparabilidad y evaluación del desenlace. Los estudios fueron clasificados según su puntaje total en categorías de calidad alta, media o baja.

Análisis estadístico

La prevalencia agrupada de coinfección bacteriana se estimó mediante metaanálisis de proporciones con modelo de efectos aleatorios. Las proporciones se transformaron a escala *logit* y la varianza entre estudios (τ^2) se estimó mediante máxima verosimilitud restringida (REML); los intervalos de confianza del efecto combinado se calcularon con ajuste de Hartung-Knapp. La heterogeneidad se cuantificó mediante I^2 y la prueba Q de Cochran, y se informó el intervalo de predicción cuando fue estimable. De manera complementaria, se estimó la prevalencia agrupada de infección bacteriana secundaria. Para explorar la heterogeneidad del análisis principal se efectuó un análisis por subgrupos según ámbito asistencial (UCI versus hospitalización general) y un análisis de sensibilidad *leave-one-out*. Debido al escaso número de estudios por estrato, los subgrupos se consideraron exploratorios y no se realizó metarregresión. Para desenlaces dicotómicos se combinaron *odds ratio* (OR) de comparaciones

entre pacientes con y sin coinfección mediante modelos de efectos aleatorios en escala logarítmica. No se ajustaron regresiones con datos individuales; cuando se dispuso de estimaciones ajustadas de los estudios primarios; estas se sintetizaron por varianza inversa de forma separada. Se definió un análisis estricto, limitado a comparaciones directamente equivalentes, como referencia inferencial, y un análisis amplio de carácter exploratorio mediante reclasificación de desenlaces clínicamente comparables. Se emplearon pruebas bilaterales y $p < 0,05$ como umbral convencional, pero la interpretación priorizó la magnitud del efecto, el IC95% y la heterogeneidad, especialmente cuando k fue pequeño. Los análisis se realizaron en R con el paquete meta. Para los análisis estrictos se utilizaron intervalos de confianza con ajuste de Hartung-Knapp; los análisis amplios, de carácter exploratorio, se presentaron con intervalos de confianza por aproximación normal. No se realizó evaluación formal de sesgo de publicación por el bajo número de estudios.

Consideraciones éticas

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática con metaanálisis basada en datos secundarios de estudios previamente publicados. Al no implicar recolección directa de información ni uso de datos identificables, no requirió aprobación ética ni consentimiento informado. No obstante, se desarrolló siguiendo principios de integridad científica, transparencia metodológica y adecuada citación de las fuentes.

Resultados

Se identificaron 671 registros en las bases de datos consultadas (Scopus = 560, Embase = 63 y PubMed = 48). Tras eliminar 121 duplicados, se evaluaron 550 registros por título y resumen, de los cuales 514 fueron excluidos. Posteriormente, 36 artículos fueron revisados en texto completo y 28 se excluyeron por no reportar coinfección bacteriana separada, no incluir adultos exclusivamente, no confirmar influenza por laboratorio o no permitir extracción de datos. Finalmente, 8 estudios fueron incluidos en la revisión sistemática y en el metaanálisis principal (Figura 1).

Se incluyeron ocho estudios realizados en ámbitos hospitalarios y de unidad de cuidados intensivos (UCI), con predominio de adultos críticamente enfermos u hospitalizados con influenza confirmada. El tamaño muestral varió entre 50 y 4.313 participantes. La prevalencia individual de coinfección bacteriana osciló entre 7,6 y 33,0%, siendo menor en Viasus 2011 y mayor en Cillóniz 2012. Los diseños y escenarios clínicos fueron heterogéneos, incluyendo cohortes prospectivas y retrospectivas, UCI y hospitalización general, así como influenza pandémica A(H1N1) y periodos estacionales (Tabla 1).

Los métodos microbiológicos utilizados para identificar coinfección bacteriana variaron entre los estudios e incluyeron cultivos de muestras respiratorias y sanguíneas, pruebas antigénicas y, en algunos casos, serología. *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* fueron los microorganismos descritos con

mayor frecuencia, mientras que en poblaciones de UCI e infecciones secundarias también se identificaron bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La intensidad del muestreo y los criterios microbiológicos no fueron uniformes entre los estudios (Tabla 2).

El metaanálisis principal estimó una prevalencia combinada de coinfección bacteriana de 19,6% (IC95%: 12,4-29,7), con heterogeneidad muy alta ($I^2 = 97,4\%$) e intervalo de predicción de 4,7-54,9%. En el análisis exploratorio por ámbito asistencial,

la prevalencia fue de 24,0% (IC95%: 9,9-47,6; $I^2=97,1\%$) en UCI y de 17,3% (IC95%: 7,5-35,0; $I^2 = 95,5\%$) en hospitalización general. La infección bacteriana secundaria presentó una prevalencia combinada de 15,3%, aunque con amplia imprecisión. Para ventilación mecánica, el análisis amplio exploratorio mostró OR = 2,29 (IC95%: 1,32-3,95), mientras que el análisis estricto no fue concluyente (OR = 2,28; IC95%: 0,85-6,13); tampoco se observaron resultados concluyentes para mortalidad, ingreso o traslado a UCI y soporte hemodinámico (Tabla 3).

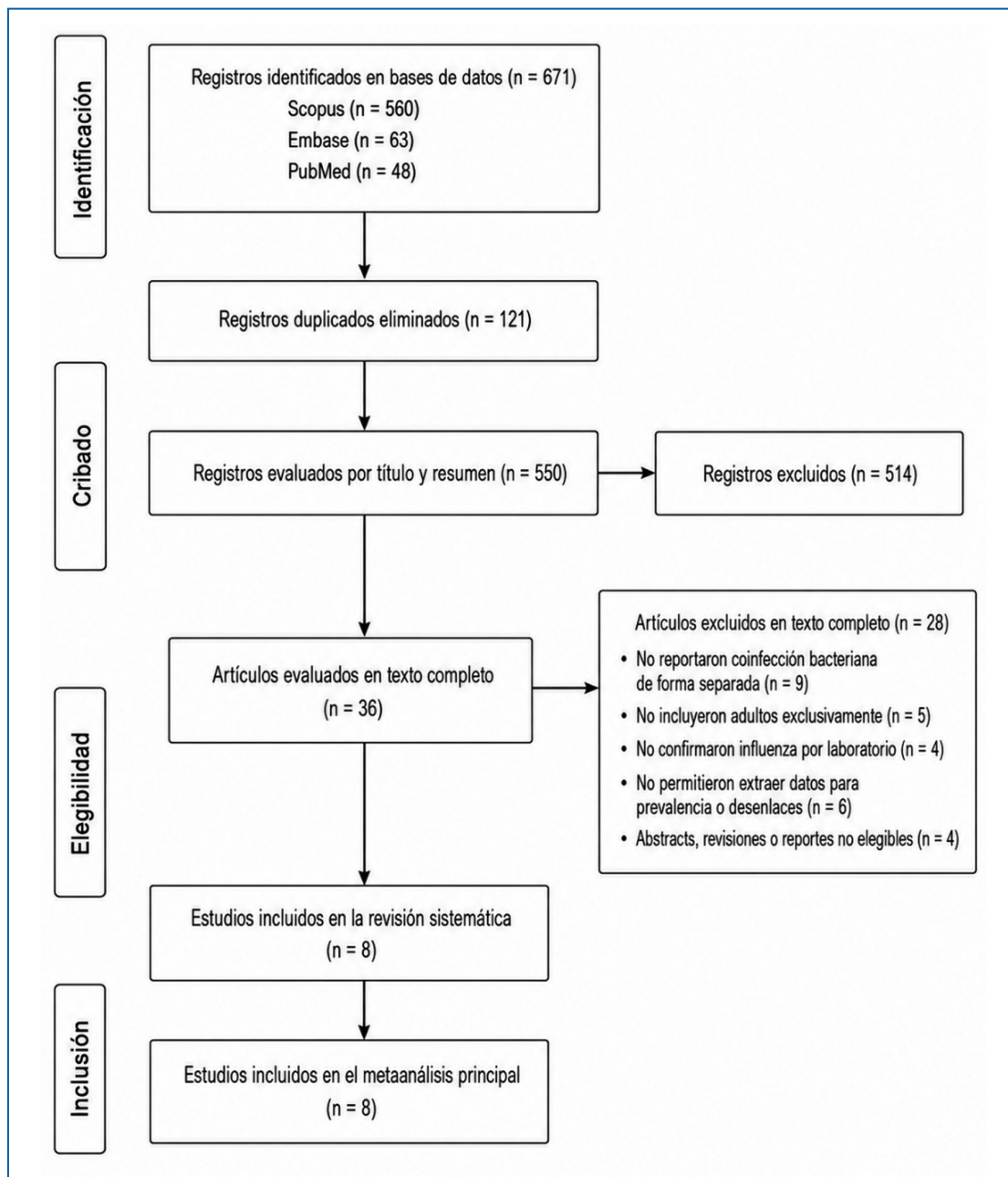


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios para la revisión sistemática y el metaanálisis.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos y prevalencia individual de coinfección bacteriana

Estudio	Diseño	Ámbito	Población	n total	n coinf.	Prev. (%)	Hallazgo relevante
Martin-Loeches 2017 ⁹	Prospectivo multicéntrico	UCI	Adultos críticos; influenza confirmada	2.901	482	16,6	Coinfección comunitaria; mortalidad
Cillóniz 2012 ¹⁰	Prospectivo	Hospitalario	Adultos con A(H1N1) y NAC	128	42	33,0	Microbiología y predictores
Lee 2022 ¹¹	Retrospectivo	UCI	Adultos con influenza grave	117	32	27,3	Distingue infección secundaria
Teng 2019 ¹²	Retrospectivo	Hospitalario	Adultos con neumonía por influenza	209	41	19,6	Coinfección comunitaria
Bartley 2021/2022 ¹³	Retrospectivo multicéntrico	Hospitalario	Adultos con NAC e influenza positiva	4.313	445	10,3	Cultivos en primeros 3 días
Rice 2012 ¹⁴	Cohorte multicéntrica mixta	UCI	Adultos críticos; A(H1N1) 2009	683	207	30,3	Coinfección al ingreso a UCI
Viasus 2011 ¹⁵	Prospectivo multicéntrico	Hospitalario	Adultos hospitalizados; A(H1N1) 2009	585	45	7,6	Asociación con gravedad
Dhanoa 2011 ¹⁶	Retrospectivo	Hospitalario	Hospitalizados con H1N1 confirmado	50	14	28,0	Coinfección dentro de 48 h

Nota: La comparación metodológica con revisiones previas se presenta en la Tabla suplementaria S1.

Tabla 2. Métodos microbiológicos y principales agentes reportados en los estudios incluidos

Estudio	Métodos/muestras	Agentes bacterianos principales	Consideración para la síntesis
Martin-Loeches 2017 ⁹	Pruebas bacteriológicas estándar; muestras respiratorias y de otros sitios según indicación clínica	Predominio de <i>S. pneumoniae</i> ; también <i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i>	La publicación reportó una categoría amplia de coinfección que incluyó algunos agentes no bacterianos; no siempre fue posible desagregar el numerador por paciente.
Cillóniz 2012 ¹⁰	Cultivos respiratorios y sanguíneos, pruebas urinarias de antígeno y otras pruebas etiológicas para NAC	<i>S. pneumoniae</i> fue el agente predominante	La intensidad diagnóstica fue amplia y puede elevar la detección respecto de estudios con menor muestreo.
Lee 2022 ¹¹	Microbiología respiratoria/hemocultivos según práctica de UCI; diferenciación temporal entre infección inicial y secundaria	En infecciones secundarias destacaron <i>A. baumannii</i> y <i>P. aeruginosa</i> , incluidos aislamientos resistentes	Aporta información específica sobre infección secundaria en pacientes graves.
Teng 2019 ¹²	Cultivos bacterianos y pruebas complementarias según protocolo del estudio	<i>S. aureus</i> fue uno de los agentes predominantes	Cohorte de neumonía asociada a influenza; definición comunitaria.
Bartley 2021/2022 ¹³	Cultivos bacterianos positivos durante los primeros 3 días de hospitalización	<i>S. aureus</i> y <i>S. pneumoniae</i> ; se reportó SARM entre los aislados de <i>S. aureus</i>	La definición depende de cultivos realizados en la práctica clínica.
Rice 2012 ¹⁴	Cultivos obtenidos alrededor del ingreso a UCI	<i>S. aureus</i> (n = 57) y <i>S. pneumoniae</i> (n = 19) entre los patógenos más frecuentes	Población crítica; mayor intensidad de muestreo microbiológico.
Viasus 2011 ¹⁵	Cultivos y pruebas microbiológicas/antigénicas según protocolo multicéntrico	<i>S. pneumoniae</i> fue el más frecuente (28 casos)	La detección se realizó en cohorte hospitalaria amplia.
Dhanoa 2011 ¹⁶	Cultivos de muestras respiratorias o sitios estériles dentro de 48 h; serología para <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i> (n = 5), <i>S. aureus</i> (n = 3), <i>K. pneumoniae</i> y <i>S. pneumoniae</i> (n = 2 cada una)	Muestreo y métodos no uniformes entre pacientes; útil para documentar la estrategia diagnóstica.

Tabla 3. Resultados del metaanálisis principal, subgrupos y desenlaces clínicos secundarios

Dominio	Desenlace	Análisis	k	Eventos / total	Efecto	IC95%	p	I ²	IP95%
Prev.	Coinfección bacteriana	Aleatorios	8	1.308 / 8.986	19,60%	12,4–29,7	—	97,40%	4,7–54,9%
Prev.	Coinfección – UCI	Subgrupo	3	721 / 3.701	24,0%	9,9–47,6	—	97,1%	—
Prev.	Coinfección – hospital	Subgrupo	5	587 / 5.285	17,3%	7,5–35,0	—	95,5%	—
Prev.	Infección secundaria	Aleatorios	2	44 / 297	15,30%	0,2–94,7	—	79,30%	0,01–99,7%
Desenlace	Mortalidad	Estricto	3	—	OR 1,94	0,63–6,02	0,128	71,10%	—
Desenlace	Mortalidad	Amplio (expl.)	4	—	OR 1,89	0,94–3,79	0,063	59,40%	—
Desenlace	Ventilación mecánica	Estricto	3	—	OR 2,28	0,85–6,13	0,070	77,50%	—
Desenlace	Ventilación mecánica	Amplio (expl.)	3	—	OR 2,29	1,32–3,95	0,003	77,50%	—
Desenlace	Ingreso/traslado UCI	Amplio (expl.)	2	—	OR 1,82	0,00–2.156,58	0,476	87,40%	—
Desenlace	Soporte hemodinámico.	Estricto/amplio	2	—	OR 3,56	0,02–618,84	0,197	87,40%	—

Nota: Las prevalencias se expresan como proporciones combinadas y los desenlaces clínicos como *odds ratio* (OR) combinadas. Los subgrupos UCI versus hospitalización general y los análisis amplios son exploratorios; el análisis estricto se priorizó para la interpretación inferencial. Prev.: prevalencia; IC95%: intervalo de confianza de 95%; IP95%: intervalo de predicción de 95%; UCI: unidad de cuidados intensivos. El *pooling* separado de efectos ajustados para mortalidad no fue estadísticamente concluyente (OR≈2,19; IC95%: 0,82–5,81; I² = 66,8%).

El análisis de sensibilidad *leave-one-out* mostró una elevada estabilidad de la estimación agrupada: al excluir sucesivamente cada estudio, la prevalencia combinada osciló entre 18,1 y 22,1%. La heterogeneidad permaneció muy alta en todos los escenarios (I² = 95,5%–97,8%), sin que la exclusión de estudio individual alguno modificara sustancialmente la estimación ni explicara la heterogeneidad observada (Tabla 4).

La Figura 2 muestra dos *forest plots*. El panel A resume la prevalencia de coinfección bacteriana, con una estimación combinada cercana a 20% y heterogeneidad muy alta. El panel B corresponde al análisis amplio exploratorio de ventilación mecánica (OR = 2,29; IC95%: 1,32–3,95; I² = 77,5%). Dado que dos de los tres estudios de este análisis procedieron de UCI y el tercero incluyó pacientes hospitalizados con neumonía, este resultado debe interpretarse principalmente en el contexto de enfermedad grave y no extrapolarse a todos los adultos hospitalizados con influenza.

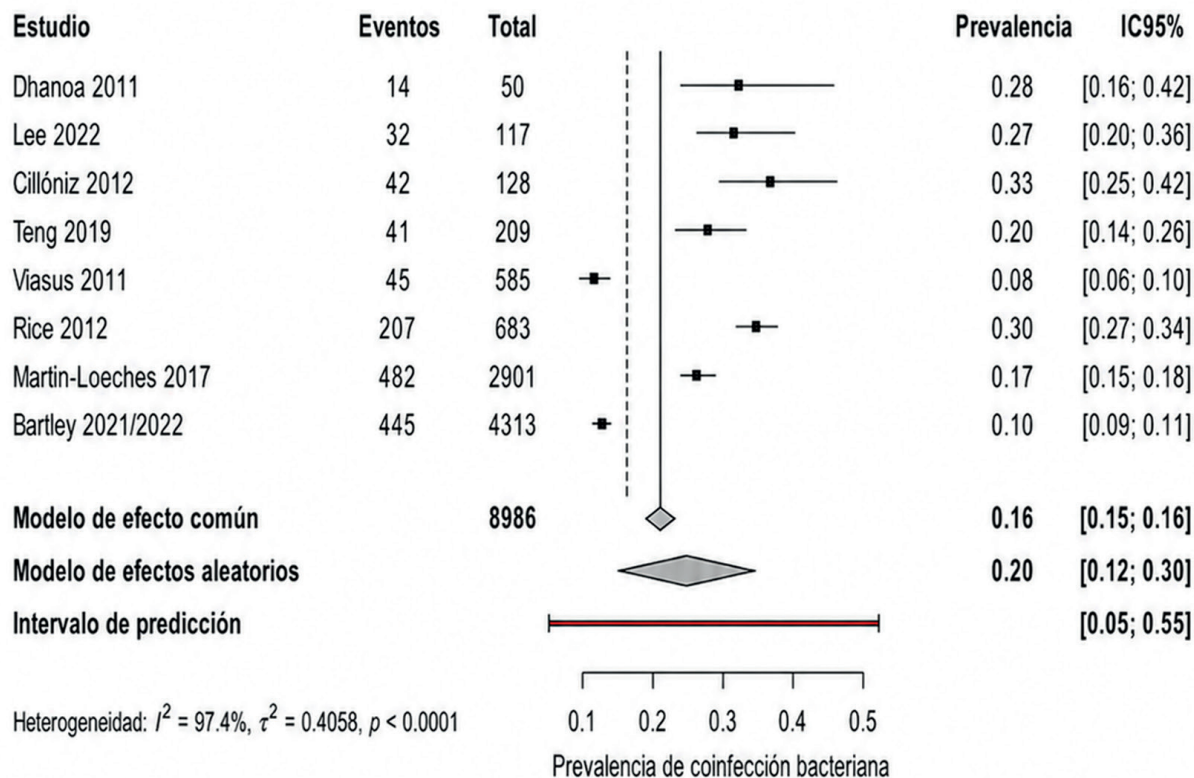
La evaluación del riesgo de sesgo mediante la escala Newcastle-Ottawa mostró predominio de estudios de alta calidad metodológica. Siete de los ocho estudios incluidos en el metaanálisis principal obtuvieron entre 8 y 9 puntos, lo que indica bajo riesgo de sesgo global y adecuada comparabilidad. Dhanoa 2011 fue clasificado como de calidad media, con 6 puntos, principalmente por limitaciones en la selección y evaluación del desenlace. En conjunto, estos hallazgos respaldan una base metodológica mayormente sólida para la síntesis principal (Tabla 5).

Tabla 4. Análisis de sensibilidad *leave-one-out* del metaanálisis de prevalencia

Estudio excluido	Prevalencia combinada	IC95%	I ²
Martin-Loeches 2017 ⁹	20,2%	11,6–32,6	97,7%
Cillóniz 2012 ¹⁰	18,1%	10,9–28,6	97,5%
Lee 2022 ¹¹	18,7%	10,9–30,2	97,7%
Teng 2019 ¹²	19,7%	11,3–32,0	97,8%
Bartley 2021/2022 ¹³	21,5%	13,3–32,8	95,5%
Rice 2012 ¹⁴	18,3%	10,8–29,2	95,9%
Viasus 2011 ¹⁵	22,1%	14,8–31,6	97,5%
Dhanoa 2011 ¹⁶	18,8%	11,0–30,2	97,7%

Nota: el análisis se realizó con transformación *logit*, efectos aleatorios, estimación REML de τ^2 y ajuste de Hartung-Knapp. La persistencia de I² > 95% indica que ningún estudio individual explica la heterogeneidad extrema.

A



B

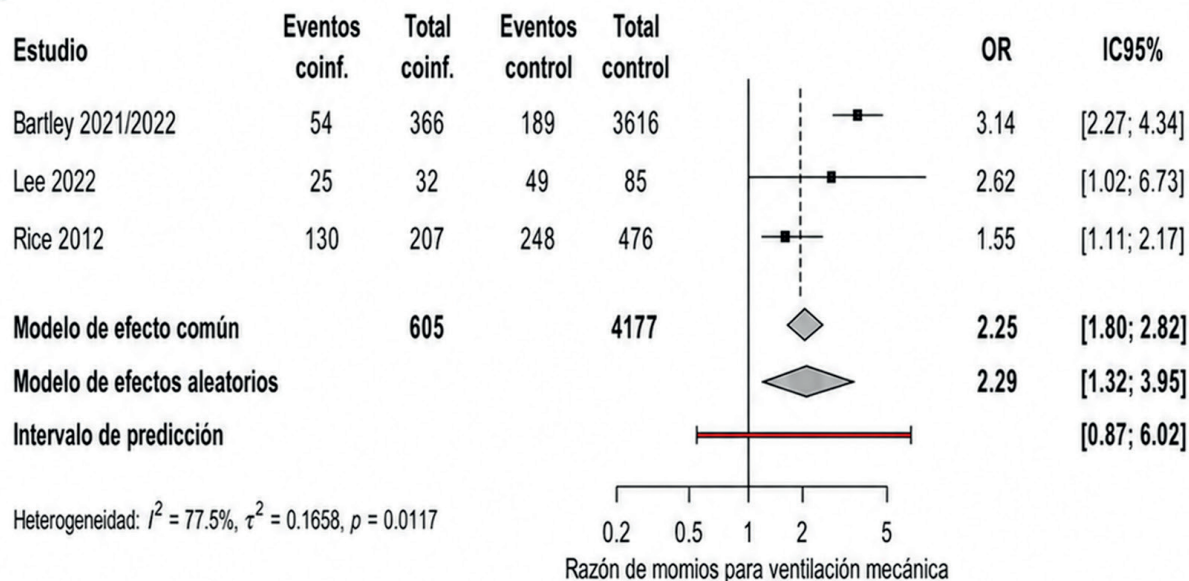


Figura 2. Forest plots del metaanálisis en adultos hospitalizados con influenza confirmada. Panel superior (A): prevalencia de coinfección bacteriana. Panel inferior (B): asociación con ventilación mecánica en el análisis amplio exploratorio.

Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis principal mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS)

Estudio	Selección (0-4)	Comparabilidad (0-2)	Resultado (0-3)	Puntaje total (0-9)	Calidad
Martin-Loeches 2017 ⁹	4	2	3	9	Alta
Cillóniz 2012 ¹⁰	4	1	3	8	Alta
Lee 2022 ¹¹	4	2	3	9	Alta
Teng 2019 ¹²	4	2	3	9	Alta
Bartley 2021/2022 ¹³	4	2	3	9	Alta
Rice 2012 ¹⁴	4	2	3	9	Alta
Viasus 2011 ¹⁵	4	2	3	9	Alta
Dhanoa 2011 ¹⁶	3	1	2	6	Media

Discusión

La presente revisión sistemática y metaanálisis encontró que la coinfección bacteriana temprana en adultos hospitalizados con influenza confirmada se presentó con una frecuencia clínicamente relevante, pero altamente variable. La estimación combinada fue 19,6%, con prevalencias individuales de 7,6 a 33,0% y un intervalo de predicción amplio, por lo que no debe interpretarse como una prevalencia fija aplicable a cualquier hospital o temporada. El aporte principal de esta síntesis es delimitar la población a adultos hospitalizados con influenza confirmada y diferenciar, cuando los datos lo permiten, la coinfección temprana de la infección bacteriana secundaria.

Estos hallazgos son parcialmente concordantes con los de Qiao y cols., quienes reportaron una prevalencia combinada cercana a 20% y asociaciones con indicadores de gravedad⁷. Sin embargo, esta síntesis se restringió a adultos hospitalizados con influenza confirmada y diferenció temporalmente la coinfección temprana de la infección secundaria. La comparación detallada del alcance de las revisiones se presenta como material contextual en la Tabla suplementaria S1. Estas diferencias de elegibilidad y definición deben considerarse al comparar estimaciones entre revisiones.

La heterogeneidad muy alta del análisis principal limita la validez de interpretar la cifra agrupada como una única prevalencia poblacional. El análisis por ámbito mostró una estimación mayor en UCI (24,0%) que en hospitalización general (17,3%), pero el I^2 permaneció por encima de 95% en ambos estratos. Además, el análisis *leave-one-out* produjo estimaciones agrupadas entre 18,1% y 22,1% sin una reducción sustancial de la heterogeneidad. Por tanto, ni el ámbito asistencial ni un estudio individual explican por sí solos la dispersión. Es probable que también contribuyan la mezcla de influenza pandémica y estacional, la gravedad basal, la indicación y frecuencia del muestreo microbiológico, las ventanas temporales y las definiciones de caso. En consecuencia, el promedio agrupado debe utilizarse como referencia descriptiva de estudios heterogéneos y no como una probabilidad individual o una cifra transferible sin contexto.

La infección bacteriana secundaria mostró una prevalencia combinada de 15,3%, pero la estimación se basó en solo dos estudios y presentó extrema imprecisión. La separación temporal sigue siendo clínicamente pertinente porque la coinfección temprana puede modificar la presentación inicial, mientras que la infección secundaria ocurre durante la evolución intrahospitalaria y se relaciona con exposición a procedimientos invasivos. La Tabla 2 muestra que los estudios utilizaron estrategias microbiológicas heterogéneas y que los agentes también variaron entre escenarios: *S. pneumoniae* y *S. aureus* fueron frecuentes en varias cohortes, mientras que en UCI e infección secundaria se observaron también bacilos gramnegativos como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Esta diversidad diagnóstica y microbiológica es una fuente adicional de heterogeneidad.

Para ventilación mecánica, el análisis amplio exploratorio mostró una asociación (OR = 2,29; IC95%: 1,32-3,95), pero el análisis estricto fue impreciso y no alcanzó significación estadística (OR = 2,28; IC95%: 0,85-6,13). Por ello, este resultado debe interpretarse como una señal clínica y no como evidencia confirmatoria. Dos de los tres estudios incluidos procedieron de UCI y el tercero evaluó pacientes hospitalizados con neumonía, lo que limita la generalización a pacientes menos graves. La plausibilidad clínica de mayor compromiso respiratorio en coinfección no elimina la posibilidad de confusión por una gravedad basal²¹.

En cambio, la asociación entre coinfección bacteriana y mortalidad no alcanzó significación estadística en el análisis estricto ni en el amplio, y el *pooling* de efectos ajustados tampoco fue concluyente. Esto no excluye un posible efecto real, sino que probablemente refleja el bajo número de estudios, la combinación de desenlaces de mortalidad no completamente equivalentes y la influencia de otros determinantes pronósticos, como edad, comorbilidades, gravedad basal, tratamiento antiviral y soporte intensivo. En este contexto, los resultados deben interpretarse como no concluyentes más que como ausencia de asociación.

Un patrón similar se observó para el ingreso o traslado a UCI y para el soporte hemodinámico. En ambos desenlaces, las estimaciones fueron inestables y con intervalos de confianza muy amplios,

probablemente por el bajo número de estudios y la heterogeneidad en sus definiciones. Por ello, estos resultados deben interpretarse como exploratorios y más útiles para señalar vacíos de evidencia que para establecer conclusiones firmes sobre el impacto clínico de la coinfección bacteriana.

Las implicancias clínicas deben enmarcarse en principios de diagnóstico dirigido y uso prudente de antimicrobianos. La prevalencia combinada no implica que todos los pacientes hospitalizados con influenza requieran antimicrobianos, y la mayoría de los participantes no presentó coinfección bacteriana temprana. Por tanto, la influenza confirmada o la prevalencia agrupada estimada en este metaanálisis no deben considerarse, por sí solas, una indicación de antibioticoterapia. Los hallazgos apoyan mantener una mayor sospecha y realizar evaluación microbiológica oportuna, especialmente ante enfermedad grave, deterioro respiratorio, ingreso a UCI o datos clínicos compatibles con infección bacteriana. La decisión de iniciar, continuar o suspender antimicrobianos debe apoyarse en la evaluación clínica y microbiológica individual, evitando extrapolar la estimación agrupada a una indicación terapéutica universal. Desde la investigación, son necesarios estudios prospectivos con ventanas temporales, protocolos de muestreo y criterios microbiológicos uniformes.

Entre las limitaciones, la principal fue la heterogeneidad extrema del metaanálisis de prevalencia, que persistió tras estratificar por ámbito asistencial y en el análisis *leave-one-out*. Los estudios difirieron en gravedad, tipo y periodo de influenza, intensidad del muestreo, métodos diagnósticos y definiciones temporales, por lo que la estimación agrupada tiene generalización limitada. La

identificación microbiológica no fue uniforme entre los estudios y las diferencias en los métodos diagnósticos y en la definición de coinfección pudieron contribuir a cierta variabilidad en la clasificación de los casos. Varios desenlaces secundarios se basaron en pocos estudios y presentaron intervalos de confianza amplios. La reclasificación de desenlaces en los análisis amplios fue exploratoria y puede reducir comparabilidad. La ausencia de registro prospectivo del protocolo incrementa el riesgo de decisiones analíticas *post hoc* y constituye una limitación de transparencia. Finalmente, la naturaleza observacional de los estudios impide inferir causalidad y deja posibilidad de confusión residual.

Conclusiones

En adultos hospitalizados con influenza confirmada, la prevalencia de coinfección bacteriana temprana fue muy variable entre estudios; por ello, la estimación agrupada de 19,6% debe interpretarse con cautela y no como una cifra universal. La evidencia sobre desenlaces clínicos fue limitada, con una señal exploratoria para ventilación mecánica concentrada en poblaciones graves. Estos resultados respaldan una evaluación microbiológica dirigida, especialmente en pacientes graves o en UCI, y no justifican el uso sistemático de antimicrobianos en todos los pacientes hospitalizados con influenza. La influenza confirmada, por sí sola, no constituye una indicación de antibioticoterapia; cualquier decisión antimicrobiana debe individualizarse según la sospecha clínica y la evidencia microbiológica disponible.

Tabla suplementaria S1. Comparación del alcance metodológico entre revisiones previas y el presente metaanálisis

Característica	Qiao et al., 2023	Arranz-Herrero et al., 2023	Presente estudio
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis
Tema principal	Prevalencia de coinfección bacteriana en influenza y su relación con gravedad clínica	Determinantes de mal desenlace clínico en pacientes con neumonía por influenza	Prevalencia de coinfección bacteriana y desenlaces clínicos en adultos hospitalizados con influenza confirmada
Población evaluada	Pacientes con influenza, con inclusión amplia de escenarios clínicos	Pacientes con neumonía por influenza	Adultos hospitalizados con influenza confirmada por laboratorio
Enfoque clínico	Coinfección bacteriana e indicadores de severidad	Factores asociados con peor evolución clínica	Coinfección bacteriana temprana, infección bacteriana secundaria y desenlaces hospitalarios
Diferenciación entre coinfección temprana e infección secundaria	No fue el eje central del análisis	No fue el eje central del análisis	Sí; se analizó por separado la coinfección bacteriana y la infección bacteriana secundaria cuando los datos estuvieron disponibles
Desenlaces evaluados	Mortalidad, ingreso a UCI, ventilación mecánica y otros indicadores de gravedad	Desenlaces clínicos adversos en neumonía por influenza	Mortalidad, ventilación mecánica, ingreso/traslado a UCI y soporte hemodinámico
Resultado principal relacionado con prevalencia	Prevalencia combinada cercana a 20%	No centrado principalmente en estimar prevalencia de coinfección bacteriana	Prevalencia combinada de coinfección bacteriana de 19,6%
Resultado principal relacionado con desenlaces	Asociación entre coinfección bacteriana y mayor gravedad clínica	Identificación de factores asociados con mal pronóstico	Asociación significativa con ventilación mecánica en el análisis amplio
Aporte metodológico principal	Síntesis amplia sobre coinfección bacteriana e influenza	Síntesis pronóstica en neumonía por influenza	Delimitación específica a adultos hospitalizados con influenza confirmada y separación entre coinfección bacteriana e infección secundaria

Referencias bibliográficas

- Maleki F, Welch V, Lopez SMC, Cane A, Langer J, Enstone A, et al. Understanding the global burden of influenza in adults aged 18-64 years: A systematic literature review from 2012 to 2022. *Adv Ther* [Internet]. 2023; 40(10): 4166-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02610-1>
- Langer J, Welch VL, Moran MM, Cane A, Lopez SMC, Srivastava A, et al. High clinical burden of influenza disease in adults aged ≥ 65 years: Can we do better? A systematic literature review. *Adv Ther* [Internet]. 2023; 40(4): 1601-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02432-1>
- Al-Dorzi HM, Alsafwani ZA, Alsalahi E, Aljulayfi AS, Alshaer R, Alanazi S, et al. Patients with influenza admitted to a tertiary-care hospital in Riyadh between 2018 and 2022: characteristics, outcomes and factors associated with ICU admission and mortality. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2024; 24(1): 464. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-024-03281-6>
- Carbonell R, Moreno G, Martín-Loeches I, Bodí M, Rodríguez A. The role of biomarkers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023; 12(1): 161. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12010161>
- Sumitomo T, Kawabata S. Respiratory tract barrier dysfunction in viral-bacterial co-infection cases. *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2024; 60: 44-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.12.006>
- Moon S, Han S, Jang I-H, Ryu J, Rha M-S, Cho H-J, et al. Airway epithelial CD47 plays a critical role in inducing influenza virus-mediated bacterial super-infection. *Nat Commun* [Internet]. 2024; 15(1): 3666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-47963-5>
- Qiao M, Moyes G, Zhu F, Li Y, Wang X. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2023; 13(04063): 04063. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.13.04063>
- Arranz-Herrero J, Presa J, Rius-Rocabert S, Utrero-Rico A, Arranz-Arija JA, Lalueza A, et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2023; 131: 173-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.003>
- Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent J-L, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017; 43(1): 48-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4578-y>
- Cillóniz C, Ewig S, Menéndez R, Ferrer M, Polverino E, Reyes S, et al. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2012; 65(3): 223-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.009>
- Lee W-C, Ho M-C, Leu S-W, Chang C-C, Lin C-K, Lin C-M, et al. The impacts of bacterial co-infections and secondary bacterial infections on patients with severe influenza pneumonitis admitted to the intensive care units. *J Crit Care* [Internet]. 2022; 72(154164): 154164. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154164>
- Teng F, Liu X, Guo S-B, Li Z, Ji W-Q, Zhang F, et al. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients. *J Infect Chemother* [Internet]. 2019; 25(2): 129-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2018.10.014>
- Bartley PS, Deshpande A, Yu P-C, Klompas M, Haessler SD, Imrey PB, et al. Bacterial coinfection in influenza pneumonia: Rates, pathogens, and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2022; 43(2): 212-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2021.96>
- Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* [Internet]. 2012; 40(5): 1487-98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>
- Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011; 17(5): 738-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03362.x>
- Dhanoa A, Fang NC, Hassan SS, Kaniappan P, Rajasekaram G. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 infections: the effects of bacterial coinfection. *Viol J* [Internet]. 2011; 8(1): 501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-501>
- Steger N, Isaksson E, Nordenskjöld AM, Athlin S. Factors associated with antibiotic initiation and bacterial coinfection in adults with confirmed influenza. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2026; 26(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-026-13166-0>
- Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review: A grand rounds review. *JAMA* [Internet]. 2013; 309(3): 275-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.194139>
- Yi G, de Kraker MEA, Buetti N, Zhong X, Li J, Yuan Z, et al. Risk factors for in-hospital mortality and secondary bacterial pneumonia among hospitalized adult patients with community-acquired influenza: a large retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2023; 12(1): 25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-023-01234-y>
- Jorda A, Gabler C, Blaschke A, Wölfl-Duchek M, Gelbenegger G, Nussbaumer-Pröll A, et al. Community-acquired and hospital-acquired bacterial co-infections in patients hospitalized with Covid-19 or influenza: a retrospective cohort study. *Infection* [Internet]. 2024; 52(1): 105-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-023-02063-2>
- Nin N, Soto L, Hurtado J, Lorente JA, Buroni M, Arancibia F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care* [Internet]. 2011; 26(2): 186-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.05.031>