

***Coinfección bacteriana y micótica en individuos con covid - 19***

***Bacterial and fungal co-infection in individuals with covid - 19***

Yaumara Aguilera Calzadilla<sup>1</sup>, Yayquier Díaz Morales<sup>1</sup>, Elvys Pérez Bada<sup>1</sup>, Jorge Manuel Pérez Milián<sup>1</sup>, Berhlys Morales Rodríguez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Cmdt. Manuel Fajardo Rivero. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

**RESUMEN**

**Introducción.** La probabilidad de que los pacientes con COVID - 19 grave puedan infectarse posteriormente o de forma coincidente por bacterias u hongos es una realidad.

**Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo en el período comprendido de enero a marzo del año 2021, en del hospital Manuel Fajardo, Provincia Villa Clara, Cuba. La población de estudio estuvo constituida por los 815 pacientes que permanecieron ingresados en ese hospital con diagnóstico confirmado para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el SARS-CoV-2. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, meses del año, infección asociada, estado al egreso, microorganismos aislados y susceptibilidad antimicrobiana.

**Resultados:** El 2,7 % de los pacientes presentaron una infección asociada. El 1,9 % falleció y la mayoría de las defunciones ocurrieron en los meses de marzo y abril. Entre los fallecidos el 68,8 % de ellos presentaron una infección asociada. El Complejo *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus fue el microorganismo más aislado. **Conclusiones.** los datos clínicos sobre las

infecciones bacterianas o fúngicas son inestimables para orientar el tratamiento basado en la evidencia de la COVID-19. Por lo tanto, se requiere de un protocolo de diagnóstico para determinar la infección bacteriana o fúngica asociadas al virus SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** coronavirus; COVID-19; infección; bacteria; hongo; muerte; resistencia antimicrobiana; SARS-CoV-2

## **ABSTRACT**

**Introduction.** The probability coexists that patients with severe COVID-19 may subsequently or coincidentally become infected by bacteria or fungi.

**Methods-**A descriptive study was carried out in the period from January to March 2021, at the Manuel Fajardo hospital, Villa Clara Province, Cuba. The study population consisted of 815 patients who remained admitted to that hospital with a confirmed diagnosis for the real-time polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2. The study variables were: age, sex, months of the year, coinfection, state at discharge, isolated microorganisms and antimicrobial susceptibility. **Results:** 2, 7 % of the patients had an associated infection. 1, 9 % died and the majority of deaths occurred in the months of March and April. Among the deceased, 68, 8 % had an associated infection. *Complot Acinetobacter baumannii calcoaceticus* was the most isolated microorganism. **Conclusions.** Clinical data on bacterial and fungal infections are invaluable to guide evidence-based treatment of COVID-19. Therefore, a diagnostic protocol is required to determine bacterial and fungal associated infection in SARS-CoV-2. **Key words:** coronavirus; COVID-19; infection; bacterium; fungus; death; antimicrobial resistance; SARS-CoV-2

## **INTRODUCCIÓN**

Las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias son un factor de riesgo importante para los resultados adversos de la COVID-19. Un estudio retrospectivo de China encontró que el 96 % de los pacientes con infecciones bacterianas secundarias murieron. Varios estudios han encontrado que un número significativo de pacientes hospitalizados con COVID-19

desarrollan infecciones bacterianas secundarias peligrosas, como neumonía bacteriana y sepsis. Las pruebas de diagnóstico microbiológico identifican la presencia de infecciones bacterianas y/o fúngicas además la resistencia a los medicamentos lo que desempeña un papel fundamental en la respuesta de salud pública en curso a la COVID-19.<sup>1,2</sup>

Las coinfecciones bacterianas en las neumonías representan una seria amenaza para los pacientes con la COVID-19 de alto riesgo, y otros factores como las comorbilidades y la edad se unen para crear complicaciones graves, potencialmente mortales, elementos estos que han indicado a la comunidad médica, pautas importantes para direccionar la terapéutica en estos pacientes.<sup>3, 4</sup>

Por tanto, se requiere un diagnóstico precoz de infección secundaria, preferiblemente utilizando métodos capaces de detectar una amplia gama de posibles patógenos y resistencias a los antimicrobianos, con el seguimiento posterior del desarrollo de la infección. Aunque puede ser difícil distinguir una infección bacteriana o micótica y una neumonía viral existente basándose en el aspecto clínico y radiológico, el examen microbiológico puede agregar un gran valor a los diagnósticos, especialmente al cultivo de esputo.<sup>4,5</sup>

A pesar de la frecuente prescripción de antimicrobianos empíricos de amplio espectro en pacientes con infecciones respiratorias asociadas al coronavirus, hay una escasez de datos para respaldar la asociación con la infección asociada bacteriana / fúngica a la COVID-19.<sup>5,6</sup> Se requiere con urgencia la generación de evidencia prospectiva para apoyar el desarrollo de políticas antimicrobianas y las intervenciones de administración apropiadas específicas para la pandemia. El objetivo del presente artículo es describir las infecciones bacterianas y/o fúngicas asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo en el período comprendido de enero a marzo del año 2021, en el hospital Manuel Fajardo, provincia Villa Clara, Cuba. La población de estudio estuvo constituida por 815 pacientes con edades entre 6 meses hasta 101 años que permanecieron ingresados en ese hospital con diagnóstico confirmado para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el SARS-CoV-2.

Las variables de estudio fueron: edad, sexo, meses del año, infección asociada, estado al egreso, microorganismos aislados y susceptibilidad antimicrobiana.

Se diseñó un formulario de registro clínico para la recogida de datos, incluyendo datos demográficos (edad, sexo), el estado al egreso, vivo o fallecido y la infección asociada, que se definió como la identificación de otro agente infecciosos (bacterias u hongos); en el período del diagnóstico de COVID-19 ( $\pm 72$  h).

Una vez recibidas las muestras en el laboratorio, la identificación de los microorganismos se realizó de acuerdo con pruebas convencionales. Los microorganismos aislados fueron identificados como bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* (CABC), *Pseudomona aeruginosa* (PA), *Moraxella catharralis*) obtenidos a partir de crecimientos en los medios de cultivos de muestras procedentes de los pacientes y los hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.).

Se realizó antibiograma por difusión de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), también se siguieron estas recomendaciones para la interpretación de los resultados de susceptibilidad antimicrobiana, que establecen la resistencia o sensibilidad de los antimicrobianos probados frente a los microorganismos in vitro, según halos de inhibición del crecimiento de los mismos en el medio de cultivo Agar Mueller Hinton, se tomaron las cepas resistentes para identificar los niveles de resistencia antimicrobiana.

### **Análisis estadístico**

Los datos recogidos fueron procesados mediante el paquete SPSS v.15.0 y se utilizaron técnicas de análisis descriptivo: frecuencias absolutas y relativas.

### **Aspectos éticos**

Para el diseño y ejecución de este estudio se tuvo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se respetó el principio de confidencialidad al no develar la identidad de los pacientes, así como de la información recogida y se empleó esta solo para los fines científicos declarados. Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética del hospital Manuel Fajardo.

## RESULTADOS

Entre los principales resultados se resaltan que en el estudio prevaleció el sexo femenino y los pacientes mayores de 18 años, la edad media fue superior a los 42 años. En la figura 1 se observa que el 2,7 % de los pacientes con el virus SARS-CoV-2 desarrollaron otra infección asociada.

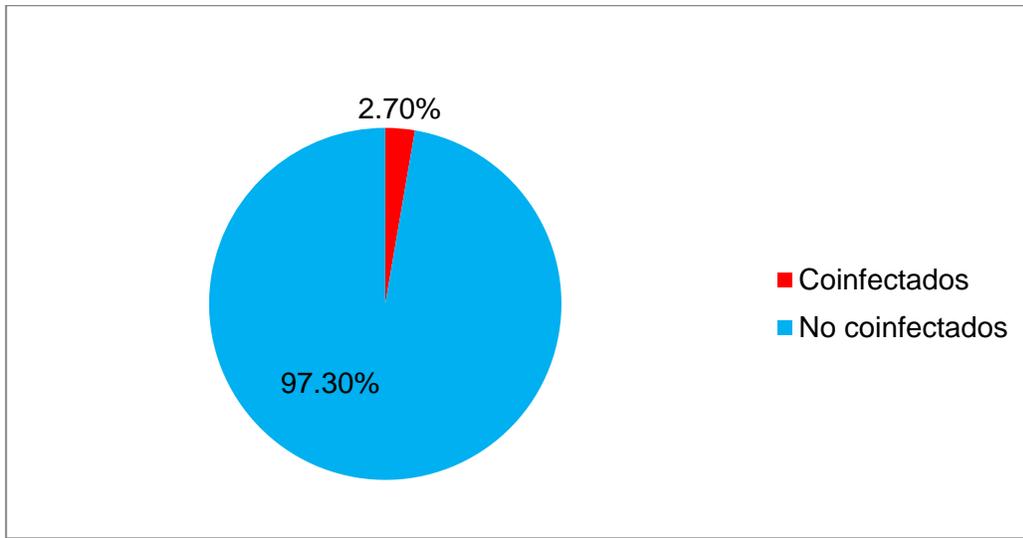


Figura 1. Distribución de los pacientes según coinfección

Las infecciones bacterianas estuvieron presentes en el 94,5 %, fue el Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* el microorganismo más aislado y entre las infecciones fúngicas el 5,5 % con predominio de la *Candida* spp. Entre los coinfectados todos fueron personas mayores de 53 años, con relación al sexo el 62,5 % fueron mujeres. Entre los fallecidos el 68,8 % de ellos presentaron una infección asociada. (Figura 2)

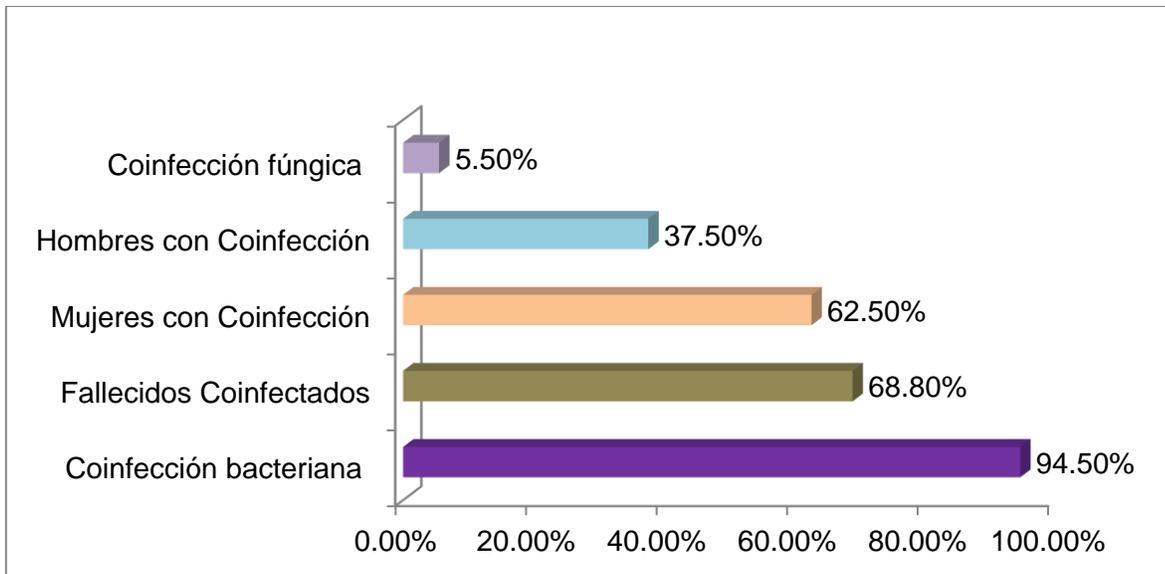


Figura 2. Características de la coinfección

Al analizar el estado al egreso, se encontró que el 1,9 % falleció y el 56,3 % de las defunciones ocurrieron en el mes de enero.

Para describir los niveles de resistencia se probaron 15 antimicrobianos en discos para antibiograma. De los antimicrobianos probados el 53,3 % tuvieron niveles de resistencia mayor o igual al 50 %, en el estudio se identificaron cepas multidroga resistente (MDR), de ellas fueron cinco *Escherichia coli* y ocho Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus*. Los niveles de resistencia que mostraron las cepas probadas a los antimicrobianos fueron altos.

## DISCUSIÓN

La evidencia muestra que las infecciones secundarias son un factor de riesgo importante para los resultados adversos en la COVID-19. Con relación al sexo en esta serie se encontró un predominio del sexo femenino entre los pacientes estudiados, contrario a la mayoría de las investigaciones que han hallado que la COVID-19 tiene más probabilidades de infectar a los hombres adultos mayores con comorbilidades crónicas como resultado de las funciones inmunes más débiles de estos pacientes.<sup>6,7</sup>

Los resultados aquí expuestos coinciden con otros artículos los cuales indican baja prevalencia de infecciones asociadas fúngica o bacteriana y aseveran que la presentación más habitual de estas infecciones es la bacteriemia y, entre los microorganismos encontrados aparecen tanto bacterias grampositivas como gramnegativas.<sup>8</sup> Este análisis es en relación a la totalidad de los pacientes del hospital, cuando se analiza el comportamiento en los que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos la prevalencia alcanza cifras superiores al 50 % de los pacientes críticamente enfermos, según refieren los autores.<sup>4,9,10</sup>

Se considera que los estudios microbiológicos que identifican la presencia de infecciones bacterianas y patógenas resistentes a los medicamentos desempeñan un papel fundamental en la respuesta de los médicos en curso de la COVID-19. La bacteria más frecuentemente aislada en este estudio fue el complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus*, coincidiendo con los reportados por Cultrera y otros.<sup>11</sup>

En los últimos años esta bacteria se ha convertido en uno de los gérmenes de mayor relevancia clínica, lo cual lo convierte en un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes, especial connotación ha tenido el mismo en los pacientes que permanecen en cuidados intensivos por la COVID-19, ensombreciendo el pronóstico dado que los altos niveles de resistencia adquirida de esta bacteria, hacen que sea aún más reducido el número de antibióticos a comprobar durante la lectura interpretada del antibiograma.<sup>12</sup>

La mayoría de los fallecimientos ocurrieron en el mes de enero, entre los factores que más incidieron en la mortalidad en estos pacientes con COVID-19 fueron la edad avanzada, la poca respuesta a la terapia con los antimicrobianos debido a la resistencia antimicrobiana y otro factor pudo estar relacionado con el deterioro del sistema inmunológico del paciente cuando contrajo las infecciones secundarias, que la muerte fue inevitable.

Estos resultados sugieren que las pruebas de rutina para otros patógenos respiratorios durante la pandemia de la COVID-19 brindan beneficios clínicos para el manejo de la enfermedad.<sup>9,10</sup> Se asume entonces que para diagnosticar y estudiar con precisión las infecciones bacterianas o fúngicas asociadas a la COVID-19, se puede desarrollar un protocolo de diagnóstico que debe comenzar con la toma de muestra para cultivos del paciente que llega a la unidad de cuidados intensivos y continuar con los estudios

microbiológicos longitudinalmente a lo largo del curso de la enfermedad, utilizando técnicas independientes del cultivo capaces de identificar infecciones mixtas complejas.

Los autores consideran que entre los factores que influyeron en la disminución de la mortalidad en los últimos meses en el hospital estudiado, fue el uso oportuno del Itolizumab, en combinación con otras terapias antivirales y anticoagulantes. Este anticuerpo monoclonal es capaz de mejorar los parámetros ventilatorios en pacientes graves y críticos con COVID-19 y disminuir las altas concentraciones iniciales de IL-6, lo que sugiere su potencialidad para controlar el síndrome de liberación de citocinas que ocurre en esta enfermedad.<sup>13</sup> Además de controlar las infecciones oportunistas, estas últimas frecuentes en los pacientes adultos mayores hospitalizados con la COVID-19.

Los datos clínicos sobre las infecciones bacterianas y fúngicas son inestimables para orientar el tratamiento basado en la evidencia de la COVID-19. Por lo tanto, se requiere de un protocolo de diagnóstico para determinar estas infecciones en pacientes con la enfermedad. Asimismo, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes que desarrollan infecciones bacterianas o fúngicas asociadas al virus SARS-CoV-2 debe ser la guía para estudios futuros. Una mejor comprensión de las coinfecciones por COVID-19 es fundamental para la gestión, el tratamiento y la contención eficaces del paciente del SARS-CoV-2.

Desde la inteligencia artificial los autores del presente artículo han desarrollado un modelo específico, para la estratificación de riesgo en estos pacientes, diseñado para apoyar la toma de decisiones en el orden preventivo, diagnóstico y terapéutico, y que sirva de complemento al método clínico.<sup>14</sup> El modelo de inteligencia artificial, permitirá establecer un protocolo de diagnóstico terapéutico para determinar la infección bacteriana o fúngica asociadas al nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes LE, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresada en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2020, [acceso: 10/02/2021]; 79(8): 70–76. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X20304043>
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 [acceso: 10/08/2020]; 579(7798): 270–273. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>  
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
3. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 2020 [acceso: 20/08/2020]. [aprox. 10 pant.]. Disponible en: [http://scholar.google.com/scholar\\_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2764787/jama\\_kim\\_2020\\_id\\_200032.pdf&hl=es&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=Y9jCXqTAHPiLy9YP8KehmAo&scisig=AAGBfm2hiKsZ6FMpE4himc rxSVDe56yXmA&nossl=1](http://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2764787/jama_kim_2020_id_200032.pdf&hl=es&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=Y9jCXqTAHPiLy9YP8KehmAo&scisig=AAGBfm2hiKsZ6FMpE4himc rxSVDe56yXmA&nossl=1)
4. González Castro A, Escudero Acha P, Peñasco Y, Leizaola A, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Medicina Intensiva*. 2020. [acceso: 22/08/2020] .Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569120300899>
5. Bengoechea JA, Bamford C GG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19. *EMBO Mol Med*. [acceso: 23/05/2021] 12(7). [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.15252/emmm.202012560>

6. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 May 2 [acceso: 26/07/2020]; 0954162(478):1–4. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058>
7. Kirchhelle C, Roberts A, Singer AC. Antibiotic Resistance Could Lead to More COVID-19 Deaths. *Scientific American*. 2020 April [acceso: 23/08/2020],2(2). [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://blogs.scientificamerican.com/observations/antibiotic-resistance-could-lead-to-more-covid-19-deaths/>
8. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan X. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infection Control & Hospital Epidemiology*.2020 [acceso: 20/05/2021]: 1–2. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/bacterial-and-fungal-infections-in-covid19-patients-a-matter-of-concern/2835D28A101A8FFAA9A9F4FF8FC4469F/core-reader>
9. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*,2021 [acceso: 20/05/2021]; 40(4): 859-869. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-04063-8>
10. Aguilera Calzadilla Y, Díaz Morales Y, Ortiz Díaz LA, Gonzalez Martínez OL, Lovelle Enríquez OA, Sánchez Álvarez ML. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar* .2020[acceso: 26/03/2021] 49(3): e0200793. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>
11. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of

- Clinical Microbial Culture Findings. Int J Environ Res Public Health. 2021 [acceso: 26/03/2021] 18(8):4358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073702/>
12. Aguilera Calzadilla Y, Díaz Morales Y, Guerra Martínez M, Sánchez Álvarez ML, Martínez Frometa M. Aislamientos de *Acinetobacter* spp. en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Revista Cubana de Medicina Militar .2019[acceso: 26/03/2021]; 48(3): 505-518. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/335/358>
  13. Ramos Suzarte M, Díaz Y, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) in elderly patients with moderate COVID-19. medRxiv 2020.07.24.20153833[acceso: 26/03/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833>
  14. Bello R, García Lorenzo MM, Ramón-Hernández A, Bello-García B, Bello-García M, Caballero Y, Madera-Quintana J. et al. Una mirada a la inteligencia artificial frente a la COVID-19 en Cuba. Rev. Cub. Transf. Dig. 2020 [citado 2 de marzo de 2021];1(3):27-36. Disponible en: <https://rctd.uic.cu/rctd/article/view/92>

Yaumara Aguilera Calzadilla. Especialista de primer grado en MGI y en Microbiología, Profesor asistente. Hospital Cmdt. Manuel Fajardo Rivero. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

ORCID <a href="https://orcid.org/0000-0003-3440-4954">https://orcid.org/0000-0003-3440-4954</a>	correo: yaumaraac@infomed.sld.cu
ORCID <a href="https://orcid.org/0000-0003-3913-3284">https://orcid.org/0000-0003-3913-3284</a>	correo: yayquierdm@infomed.sld.cu
ORCID <a href="https://orcid.org/0000-0001-5681-3885">https://orcid.org/0000-0001-5681-3885</a>	correo: jorgempm@infomed.sld.cu
ORCID. <a href="https://orcid.org/0000-0001-6274-5030">https://orcid.org/0000-0001-6274-5030</a>	correo: perezbada74@gmail.com

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran la no presencia de conflictos de intereses en relación con la investigación presentada

**Contribuciones de autoría:**

**Conceptualización:** Yaumara Aguilera Calzadilla

Análisis formal: Yaumara Aguilera Calzadilla y Elvys Pérez Bada

**Metodología:** Elvys Pérez Bada y Yayquier Díaz Morales

**Visualización:** Yaumara Aguilera Calzadilla y Berhlys Morales Rodríguez

**Supervisión:** Yaumara Aguilera Calzadilla

**Redacción:** Yaumara Aguilera Calzadilla, Jorge Manuel Pérez Milián y Yayquier Díaz Morales