

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas asociadas a hemocultivos y cultivo de secreciones respiratorias en pacientes COVID-19 positivo en la Unidad de Cuidados Intensivos

Coinfections and bacterial superinfections associated with blood cultures and respiratory secretion cultures in COVID-19 positive patients in the Intensive Care Unit

Steven Patricio Vargas L.

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

²Facultad de Ciencias Naturales y Exactas.

³Carrera de Microbiología

RESUMEN.

En 2019, un evento desencadenó las alertas epidemiológicas de los sistemas de salud globales debido a la aparición de un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2. Por su alto nivel de infectividad se propagó rápida y eficazmente por todo el mundo, dejando innumerables víctimas mortales. Si bien este virus presentó una alta tasa de mortalidad, es importante señalar que existió un factor trascendental que incrementó gravemente esta tasa. Esto se debió a la aparición de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Esta revisión tiene como objetivo recapitular el conocimiento sobre la presencia de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas en pacientes que estuvieron en UCI, cuyo compromiso fue a nivel respiratorio o que evolucionaron a un caso grave de sepsis. Así como la descripción de los principales agentes causales de estas coinfecciones y sobreinfecciones.

Palabras clave: Coinfección; sobreinfección; SARS-CoV-2; unidad de cuidados intensivos; agente causal.

ABSTRACT.

En 2019, an event triggered epidemiological alerts from global health systems due to the emergence of a new coronavirus called SARS-CoV-2. Due to its high level of infectivity, it spread rapidly and effectively worldwide, leaving countless fatalities. While this virus presented a high mortality rate, it is important to note that there was a significant factor that greatly increased this rate. This was due to the appearance of bacterial coinfections and superinfections in patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU). This review aims to summarize the knowledge about the presence of bacterial coinfections and superinfections in patients who were in the ICU, whose involvement was at the respiratory level or who evolved to a severe case of sepsis. As well as the description of the main causal agents of these coinfections and superinfections.

Keywords: Coinfection; superinfection; SARS-CoV-2; intensive care unit; causal agent.

1. INTRODUCCIÓN.

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 presentó un gran desafío para el personal médico debido a las elevadas tasas de mortalidad, las cuales se vieron afectadas por la aparición de infecciones asociadas a varios agentes microbianos. Durante la infección producida por SARS-CoV-2, se describieron dos situaciones al momento de la aparición de otras infecciones en pacientes: la coinfección, que es la infección simultánea de un hospedero por uno o varios agentes patógenos en las primeras 48 horas de la infección, es decir, el hospedero ingresa ya con el cuadro clínico producido por estos agentes (Nori et al., 2020), y las sobreinfecciones que aparecen en los pacientes después de las primeras 48 horas de estancia en el hospital y que se asocian a la atención hospitalaria. Estas se denominan Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) (Cusumano et al., 2020). Existen tres factores que se relacionan con la aparición de estas sobreinfecciones: factores ambientales, factores del hospedero y los factores de virulencia del agente causal. La transmisión se ve relacionada por el contacto del personal de salud con los pacientes y con la contaminación del área en donde se encuentran internados dichos pacientes (Aucancela, y Rivas, 2023).

Debido a la enfermedad por coronavirus (COVID-19), los pacientes suelen presentar cuadros respiratorios que van desde el resfriado común hasta la neumonía, shock séptico

y fallo multiorgánico los cuales son motivos para transportar a los pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Según Gonzales y colaboradores (2020), el 26% de los pacientes hospitalizados con enfermedad por SARS-CoV-2 requirieron atención en UCI.

Hasta la aparición de esta variante, ya existía información sobre 6 tipos de Coronavirus que causan infecciones en humanos, 2 de los cuales fueron responsables de brotes pandémicos, el SARS CoV en 2002 y el MERS-CoV en 2012 (Rodríguez et al., 2020).

El virus SARS-CoV-2, causante de la pandemia en 2020, pertenece taxonómicamente a la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus, que se agrupa en el linaje B y que posee al menos 200 secuencias virales conocidas (Belmar, 2022). Es un virus envuelto de morfología circular con un diámetro variable entre 60-140 nm. Sus proteínas tienen forma de pico que se asemejan a una corona (Murray et al., 2021). (Figura 1)

Figura 1 tamaño en nm del virus del Sars-CoV-2

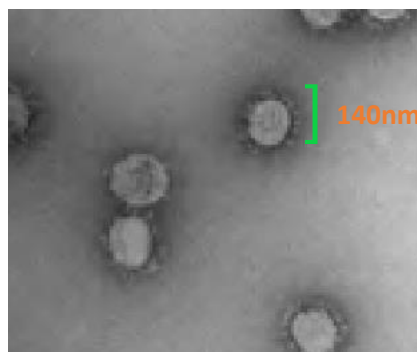


Imagen tomada de libro Molecular Biology of the SARS-Coronavirus (Lal 2010).

Su genoma está comprendido por una cadena de ARN monocatenario positivo sencillo de 26-32 kilobases de tamaño, lo que lo convierte en uno de los genomas más grandes conocidos para un virus de ARN (Pichardo y Riley, 2022). Estructuralmente, está envuelto por una bicapa lipídica que se deriva de la membrana de la célula hospedadora. Esta a su vez está conformada por cuatro proteínas estructurales: proteína S o espiga, M o de membrana, E de envoltura y N de nucleocápside, además de una hemaglutinina-esterasa HE (Díaz y Toro, 2020). Cuando este virus ingresa al organismo inicia con la replicación viral primaria en la mucosa epitelial del tracto respiratorio superior, en ese momento puede iniciar su invasión a las células epiteliales de los bronquios y alveolos, además de algunos macrófagos pulmonares, el endotelio vascular y varios órganos por

medio de la proteína S. Con esto a partir del día 8 de la infección empieza la aparición de los síntomas asociados al síndrome respiratorio producido por este virus (Torres et al., 2021).

Los estudios realizados sobre la evolución de la enfermedad han mostrado la aparición de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas asociadas con la neumonía causada por SARS-CoV-2, lo que resultó en eventos no deseados en los pacientes y que causó alerta en el personal de salud (Ferrando et al., 2020). Por esta razón, la identificación y el tratamiento temprano de estas infecciones, sus agentes etiológicos y el nivel de susceptibilidad a los fármacos son indispensables para evitar la propagación de estas infecciones a órganos y tejidos, lo que puede llevar a una bacteriemia y desencadenar un cuadro grave de sepsis (Mayoral et al., 2020).

Los sistemas de salud internacionales informaron un rango de referencia para las coinfecciones asociadas con esta infección durante esta pandemia, entre el 10 y el 12% de los pacientes hospitalizados presentaron síntomas de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas. Las más comunes fueron aquellas que se enfocan en el sistema respiratorio inferior (Soto et al., 2020). En España, se reportó como agentes causales de coinfecciones y sobreinfecciones a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* (Mayoral et al., 2020). Mientras que, en México, se pudieron identificar a *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (Rodríguez et al., 2022). Por otro lado, en Colombia se pudieron aislar *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter cloacae* (Algarín et al., 2022).

Para finalizar, en Ecuador en 2019, Ochoa y sus colegas, como parte del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), presentaron datos sobre el Hospital Homero Castanier Crespo ubicado en la ciudad de Cuenca. Por otro lado, El Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) en su boletín epidemiológico del 2023 proporcionó información sobre este tipo de infecciones asociadas. Además, en el 2023, Llangarí en el Oriente y Olmedo en el Hospital de la Policía Nacional de Quito, publicaron datos sobre infecciones asociadas a la ventilación mecánica y catéteres en vía periférica y central, relacionadas con la infección principal causada por el SARS-CoV-2. En estas casas de salud los géneros bacterianos que predominaron como causantes de este

tipo de infección fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter cloacae*.

Desde el punto de vista microbiológico, la identificación correcta del agente causal de diferentes infecciones es importante, ya que se puede correlacionar con la clínica existente en pacientes afectados por esta enfermedad. Además, la respuesta de estos agentes a los fármacos es de gran ayuda para la evolución de la recuperación del paciente, evitando así la aparición de mecanismos de resistencia y las complicaciones que conllevan el tratamiento inadecuado o empírico con antibióticos, además de altos costos hospitalarios y la permanencia de pacientes en áreas críticas (Hughes et al., 2020).

Actualmente, la mortalidad producida por SARS-CoV-2 ha disminuido drásticamente gracias al sistema de vacunación mundial. Y por ello, las coinfecciones causantes de neumonía bacteriana también han disminuido (Luzuriaga et al., 2021).

2. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Las unidades de cuidados intensivos (UCI) son servicios altamente especializados y equipados con todo lo necesario para atender a pacientes que se encuentran gravemente enfermos o requieren un seguimiento y tratamiento constante. La unidad de cuidados intensivos brinda diversos tipos de atención y tratamiento, así como observación de pacientes hospitalizados (Milagros et al., 2020).

Bioseguridad.

Los protocolos de bioseguridad en UCI son procedimientos que los trabajadores de la salud deben seguir al manipular sangre, secreciones, fluidos y otros materiales biológicos. Estos incluyen el uso de equipos de protección personal, la limpieza y desinfección de materiales reutilizables, el manejo adecuado de materiales potencialmente peligrosos y la implementación de normas de bioseguridad a nivel institucional (Domingo y Mayo, 2021).

Infecciones asociadas a pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos.

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) son frecuentes en las unidades de cuidados intensivos y pueden ser ocasionadas por diversos factores, como la exposición a microorganismos patógenos, la falta del cumplimiento de normas de bioseguridad y el uso inadecuado de equipos médicos. Estas infecciones pueden provocar

un aumento en la duración de la estancia en la UCI, así como en la morbilidad, la mortalidad y los costos del tratamiento (Cavalcanti et al., 2023).

Infecciones asociadas a Pacientes COVID-19 positivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Las infecciones asociadas al SARS-CoV-2 en pacientes en unidades de cuidados intensivos son un problema importante y pueden ser causadas por los factores ya mencionados. Algunas de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes críticos admitidos en UCI, incluyen: neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario asociada a catéter, bacteriemia asociada a catéter venoso central e infecciones causadas por otros grupos microbianos, como por ejemplo *Candida* spp (Estella et al., 2021).

Frente a la aparición de coinfecciones y sobreinfecciones, es necesario identificar a los agentes causales para iniciar el tratamiento adecuado. Durante este procedimiento, el área de microbiología es vital debido a la importancia de los protocolos que ahí se realizan. Al ser un área muy específica y sensible, el personal debe estar correctamente capacitado para llevar a cabo este proceso.

3. IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE VIRAL.

Toma de muestra: Para el estudio de portación de SARS-CoV-2, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que la mejor muestra es el hisopado nasofaríngeo. El proceso de toma de muestra es vital, pues una buena muestra permitirá que se pueda amplificar el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y por ende llegar a una correcta identificación del virus. Por ello, es importante definir que una adecuada toma de muestra se la realiza introduciendo el hisopo de fibra de nilón aterciopelado, en la fosa nasal, se desliza el mismo por la mucosa del piso de la fosa nasal hasta topar la parte posterior de la faringe, se frota el hisopo con esa mucosa, girándolo y luego retirándolo. Hay que asegurarse que la muestra no presente contaminantes como mucosidades o sangre. Los hisopados nasofaríngeos deben mantenerse en el mismo tubo con medio de transporte específico, asegurando así la conservación del virus en la muestra (OMS, 2020). El medio de conservación y transporte viral puede ser el medio UTM (Medio de Transporte Universal) que posee solución salina para la conservación del agente, además proteínas y azúcares más un indicador de pH y antibióticos y antimicóticos para evitar la contaminación de la muestra (Copan, 2022). Estos son estables a temperatura ambiente y

no intervienen en la recuperación del ADN o ARN viral (Sociedad Chilena de Medicina Intensiva, 2022).

Procesamiento de la muestra: El ARN viral fue detectado mediante técnicas de Biología Molecular. Durante la pandemia, la técnica molecular denominada PCR (reacción en cadena de la polimerasa) fue la de elección debido a que favoreció de manera rápida y efectiva la detección del SARS-CoV-2 (Antonia et al., 2022).

Específicamente la PCR en tiempo real (RT-PCR) fue el método utilizado para detectar la presencia del ARN del SARS-CoV-2 en muestras biológicas como hisopado nasofaríngeo, secreción traqueal, muestras de lavado broncoalveolar y sangre. Este método permitió la detección cualitativa del ARN viral del SARS-CoV-2 al amplificar una pequeña cantidad de ADN complementario que se pudo observar mediante fluorescencia proveniente de una sonda (Revollo y Llibre 2021). La RT-PCR en tiempo real se considera el estándar de oro para diagnosticar la COVID-19 porque es muy específica y sensible (Serrano et al., 2021). Hay que señalar que esta técnica posee alta sensibilidad (85 y 90%) y especificidad (99.5%) (Pomeda y McGill, 2023).

4. COINFECCIÓN Y SOBREENFECCIÓN:

La coinfección bacteriana es una infección adquirida en la comunidad que se diagnostica dentro de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, mientras que la sobreinfección es aquella que se adquiere después de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario (Montoya, 2023). Para diagnosticar una coinfección o sobreinfección bacteriana en pacientes hospitalizados, que presentan problemas respiratorios o alteraciones clínicas, es necesario tener en cuenta algunos criterios específicos:

- **Criterios clínicos:** Estos se representan mediante varios signos y síntomas que son clave para definir una posible infección, como picos febriles persistentes, esputo purulento o sanguinolento e inestabilidad hemodinámica (presión arterial irregular) (Chaparro, 2022).
- **Criterios paraclínicos:** Estos criterios hacen referencia a la importancia de medir ciertos parámetros en exámenes de laboratorio para detectar indicios de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19. Se destaca la medición de neutrófilos, leucocitos, linfocitos, procalcitonina y niveles de lactato en sangre como indicadores relevantes (Rendon y Álvarez, 2022). Durante las sobreinfecciones, se observa un aumento en los neutrófilos y una

disminución en los linfocitos, lo que puede reflejar una posible infección bacteriana. Por otro lado, la procalcitonina es un biomarcador que se eleva rápidamente en infecciones bacterianas graves como neumonía, bacteriemias, meningitis y sepsis. (Lenard et al., 2023). Mientras que el lactato sanguíneo se utiliza como marcador de hiperperfusión tisular sistémica, lo que refleja disfunción celular en pacientes con sepsis y es útil en el diagnóstico y tratamiento de esta afectación secundaria a la COVID-19 (Matus et al., 2020). Estos indicadores son fundamentales para la detección temprana de complicaciones infecciosas en pacientes con COVID-19, lo que puede contribuir a un manejo clínico más efectivo (Terry y Cabrera, 2022)

- **Criterios radiológicos:** Estos se caracterizan por la observación de patrones anormales en el tórax mediante pruebas radiológicas, como derrames pleurales, inflamación nodular a nivel torácico y consolidación basal, que es la presencia de tejidos anormales endurecidos y que en la placa de Rayos X se observa como manchas blancas (Voiriot et al., 2022).

Si se cumplen estos tres criterios, es necesario tomar muestras tanto de sangre como de secreciones respiratorias, para iniciar el análisis microbiológico de los diferentes agentes bacterianos que podrían estar causando estas coinfecciones y sobre infecciones (Molina et al., 2022).

5. IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE BACTERIANO:

En el laboratorio de Microbiología se realiza el diagnóstico de enfermedades infecciosas, por medio de aislamiento, identificación y reporte de susceptibilidades a los antimicrobianos, ya sea de forma fenotípica o automatizada. Es importante recalcar la necesidad de una correcta fase preanalítica, específicamente al momento de la toma la muestra (Cercenado y Cantón, 2020)

Toma de muestra:

En caso de las muestras del tracto respiratorio existen varios procedimientos para la obtención de las mismas, como se detalla a continuación:

- **Exudado faríngeo:** Para tomar este tipo de muestras, se deprime la lengua del paciente con un baja lenguas. Luego, con un hisopo estéril y seco se procede a frotar la parte posterior de la faringe y las amígdalas. El hisopo con la muestra

debe colocado en un medio de transporte (puede ser Stuart o un tubo con solución salina estéril). Cada tubo debe ser etiquetado correctamente con los datos del paciente y la fecha de recolección de la muestra (Fleury, 2019).

- Lavado broncoalveolar: Este procedimiento debe realizarse de manera adecuada por el médico especialista, ya que es un procedimiento invasivo en donde se instala un broncofibroscopio junto con solución fisiológica estéril, que se ubicará en cualquiera de los segmentos pulmonares, para luego ser extraída por aspiración, absorbiendo así la mayor cantidad de muestra posible durante 3 aspiraciones. El transporte de esta muestra es en un tubo de plástico o vidrio estéril, sin ningún medio extra de conservación (Alzate et al., 2021).
- Aspirado traqueal: la realización de este procedimiento necesita de un especialista médico debido a la introducción de una sonda de aspiración endotraqueal, aspirando la muestra hasta un recolector de vidrio o plástico estéril (Sociedad Chilena de Medicina Interna, 2022).

Al hablar de la obtención de muestras sanguíneas hay que tomar en cuenta los siguientes parámetros:

- Obtención sanguínea: Se realiza mediante el procedimiento de venopunción, es decir muestra tomada desde la vena. Este procedimiento es muy delicado debido a la facilidad de contaminaciones cruzadas, sobre todo con microbiota normal de la piel. Para evitar esto, es necesario realizar la correcta asepsia de la zona que será intervenida. Se debe limpiar la zona con alcohol al 70% y esperar 30 segundos hasta que se encuentre seco, para luego aplicar una solución de yodo entre el 1 a 2%, cubriendo un área entre 2 a 4 cm de diámetro. Luego se procede a limpiar los tapones de las botellas de hemocultivo con alcohol al 70%. Se inserta la aguja en la vena que se eligió, y se extrae el volumen necesario bajo las especificaciones del fabricante de las botellas (entre 5 a 20 mL por botella). Se ha demostrado que la significancia de esta prueba depende del número de muestras que se extraigan. Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC), se deben tomar 4 botellas de hemocultivo, 2 para cultivos aerobios y 2 para anaerobios, tomadas de zonas diferentes en un intervalo de tiempo determinado (Guembe et al., 2018).

Transporte de muestra:

Una vez tomadas las muestras, deben ser trasladadas lo más rápido posible al área de Microbiología. Es importante señalar que la conservación de las muestras respiratorias, es a través de un medio de transporte Stuart, que es sólido, preserva la muestra y con ello los agentes presentes en la misma, ya que el glicerofosfato de sodio que posee, actúa manteniendo el equilibrio osmótico, mientras que el tioglicolato evita cambios a nivel metabólico y provee una atmósfera de anaerobiosis (Sánchez et al, 2019).

En caso de las muestras obtenidas por lavado broncoalveolar y aspirado traqueal, no es necesario de un medio de transporte o de conservación adicional, debido a que la solución salina es suficiente para mantener la muestra intacta, así como la viabilidad de los agentes presentes que van a ser estudiados. (Alzate et al., 2021).

En el caso de muestras sanguíneas para hemocultivos, es importante señalar que una vez tomada la muestra debe ser trasladada de forma inmediata al laboratorio de Microbiología para introducirla en la incubadora de forma urgente. Esto se debe a que las botellas de hemocultivo contienen un medio de enriquecimiento preparado a partir de medio de infusión de cerebro, corazón, extracto de levadura, cistina y un conjunto de vitaminas y minerales que permiten el desarrollo bacteriano. Hay que tener en cuenta que a pesar de que el medio sea de enriquecimiento, no posee el ambiente necesario para el crecimiento bacteriano, es decir las condiciones óptimas de incubación como temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y agitación constante simulando al cuerpo humano (Britania, 2022). En caso de que el paciente ya se encuentre recibiendo terapia antibiótica, las botellas de hemocultivo poseen perlas poliméricas adsorbentes que captan el antibiótico de la sangre, permitiendo así el correcto desarrollo de los microorganismos (Suárez, 2022).

Procesamiento de muestra:

En el caso de las muestras respiratorias bajas es necesario ver la calidad de éstas. Para ello se realiza la coloración Gram, debido a que con esta tinción no solamente se puede observar bacterias y diferenciarlas morfológicamente, sino también permite identificar algunas células de origen epitelial. Mediante el conteo celular es posible definir como muestra contaminada a una muestra que contiene un número elevado de células epiteliales, y lo más probable es que exista la presencia de microbiota de la vía respiratoria alta (Fierro, 2023). Una vez que se ha determinado que la muestra es microbiológicamente buena, se realiza la siembra en medios de cultivo selectivos y de enriquecimiento, como

son agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey, lo que permite la identificación de las colonias características de los agentes patógenos (Sánchez et al, 2023).

En el caso de los cultivos de sangre, si son positivos, de la misma forma que los cultivos respiratorios es necesario comprobar que no sea contaminación. Esto se determina mediante la cantidad de botellas que se encuentran positivas. Como ya se indicó es necesario que se tomen 4 botellas de hemocultivo. En caso de ser positiva una sola botella con cocos Gram positivos se considera como contaminación, ya que pueden ser cocos del microbiota de la piel. Al ser positivos 2 o más botellas con cocos Gram positivos se considera como infección (Aray y García, 2023). En el caso de bacilos Gram negativos, se considera como infección, incluso si solamente se encuentra una botella positiva. Esto es posible gracias a la tinción Gram, que es el método más rápido para observar la presencia o ausencia de bacterias en una muestra analizada (Caceda, 2022). Para procesar estos cultivos positivos se procede a inocular el contenido de las botellas en medios selectivos como por ejemplo MacConkey y Manitol salado, y en el medio de enriquecimiento sangre de cordero (Torres et al., 2022).

Identificación bacteriana.

- **Métodos fenotípicos:** son utilizados para la identificación bacteriana mediante métodos convencionales, los cuales se basan en las características fenotípicas observables, tales como la morfología, el desarrollo y la evaluación de procesos bioquímicos y metabólicos. Podemos afirmar que el cultivo es el estándar de oro, ya que es posible identificar características macroscópicas y microscópicas de las colonias aisladas. Basados en estas características, se pueden realizar pruebas bioquímicas de forma tradicional o automatizada hasta lograr identificar el género y la especie correctamente. El cultivo adecuado permite la identificación e investigación del nivel de susceptibilidad a los antibióticos (Navarro et al., 2022).
- **Métodos moleculares:** Este tipo de técnicas sirven para analizar ácidos nucleicos de diferentes microorganismos. Mediante la genotipificación se podrá diferenciar a los géneros y especies bacterianas, así como los diferentes mecanismos de resistencia antimicrobiana presentes en estos. Para realizarlos es necesaria la extracción del material genético que será purificado, evitando la presencia de inhibidores o contaminantes que eviten el desarrollo de la técnica. A pesar de la precisión (especificidad 98% y sensibilidad 99.5%) de estas técnicas, hay que

señalar que el paso más crucial se encuentra en la extracción del material genético, ya que es necesario una correcta lisis de la célula, además de la inactivación de diferentes enzimas nucleasas y la separación de los ácidos nucleicos de los restos celulares (Diz, 2020).

6. AGENTES BACTERIANOS MÁS COMUNES:

En diferentes investigaciones se han publicado datos sobre los microorganismos presentes en las coinfecciones y sobreinfecciones, en relación con la infección inicial causada por el SARS-CoV-2. En este documento, se incluirán únicamente bacterias que se encuentren de manera constante, en un porcentaje elevado, utilizando como referencia España, México, Colombia y Ecuador. Esto se debe a que en estos países se han encontrado publicaciones relevantes con referencia a coinfecciones y sobreinfecciones asociadas a la infección primaria producida por el SARS-CoV-2.

Los tipos de infecciones más comunes son las neumonías que se asocian directamente con la ventilación mecánica, mientras que la infección que se encuentra afectando al torrente sanguíneo se asocia con el uso de catéteres centrales y venosos, durante la estancia de los pacientes en el área de cuidados intensivos (Espinosa, 2022).

Mayoral y colaboradores en el 2020 indican que, mediante la identificación fenotípica en el hospital de Castilla y León en España, en el periodo comprendido entre el 8 de marzo y el 31 de mayo de 2020, en donde el número de pacientes estudiados que generaron infecciones secundarias asociadas a la infección primaria por SARS-CoV-2 fueron 113, con una edad que bordeaba los 73 años. Los agentes causales en el periodo de marzo a mayo del 2020 fueron:

Tabla 1. Coinfecciones y sobreinfecciones asociadas a la Covid-19 en el hospital Castilla de León en el periodo de marzo a mayo del 2020

| Agentes | Porcentaje de aislamiento |
|--------------------------------|---------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 31.66% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 21.66% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 18.33% |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 13.33% |
| <i>Escherichia coli</i> | 6.66% |

Como se puede observar en la Tabla 1, el agente bacteriano que predomina en esta investigación es *Acinetobacter baumannii*, que es un cocobacilo Gram negativo estrictamente aerobio, no fermentador, que no forma esporas ni posee movimiento. Perteneciente a la familia Moraxellaceae que posee variados sistemas de multirresistencias, de tipo enzimático y no enzimático, además de ser un patógeno oportunista y que puede encontrarse en la mucosa bucal de muchas personas sanas (Murray et al., 2021). Es muy común causando infecciones asociadas a la atención en salud, esto debido a sus mecanismos de patogenicidad como la formación de biopelículas en los sistemas de humidificación de los respiradores. También la fosfolipasa C, la acinetobactina y la hemoxigenasa (Chalacan, 2021) que se encuentran relacionada con la alta tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados por su alta capacidad hemolítica (Reina et al., 2022).

Al mencionar este tipo de infecciones en México, Rodríguez y colaboradores en el 2022, presentan los siguientes datos generales reportados en el Hospital Hermanos Ameijeiras:

Tabla 2. Coinfecciones y Sobreinfecciones en el estado Hospital Hermanos Ameijeiras en 2021

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|--------------------------------|---------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 15.2% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 13.9% |
| <i>Escherichia coli</i> | 12.7% |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 12.7% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 11.4% |

En este caso al igual que en España el agente bacteriano más común fue *Acinetobacter baumannii* que durante la pandemia tubo una presencia activa en el apareamiento de IAAS (Reina et al., 2022).

En Barranquilla - Colombia, Algarín y colaboradores en 2022 publicaron información sobre coinfecciones respiratorias causadas por los siguientes agentes:

Tabla 3. Agentes aislados en muestras respiratorias en la unidad de cuidados intensivos en un hospital en Barranquilla

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|-------------------------------------|---------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 48.1% |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 14.8% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 11.1% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7.4% |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3.7% |

En el caso de la información obtenida en Colombia se puede observar la presencia mayoritaria de un microorganismo de morfología bacilar Gram negativo encapsulado, que no posee movimiento y es anaerobio facultativo, muchas de las veces forma parte del microbiota normal de la mucosa bucal, de la piel e intestinos, que pertenece a los Enterobacteriales, esta descripción hace referencia al género *Klebsiella pneumoniae*, un agente de importancia clínica, debido a que causa infecciones intrahospitalarias que son de difícil tratamiento por la presencia de varios mecanismos de resistencia a antimicrobianos. Un patógeno que pueden afectar el tracto urogenital, los órganos intraabdominales y producir bacteriemias que puede desencadenar en sepsis (Parrales et al., 2022).

En Ecuador, Ochoa y colaboradores presentan datos obtenidos en el Hospital Homero Castanier Crespo entre mayo del 2020 y abril del 2021 reportados por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, informando que los agentes causales de coinfecciones fueron:

Tabla 4 Agentes aislados en muestras respiratorias en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital Homero Castanier Crespo

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|-------------------------------|---------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 45% |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1% |
| <i>Providencia spp.</i> | 1% |
| <i>Escherichia coli</i> | 1% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1% |

En este estudio se observó que la categoría de edad en donde se vieron afectados más los pacientes por este tipo de infecciones asociadas, fueron aquellas que se encontraban bajo los 60 años. De igual forma, *Klebsiella pneumoniae* fue el agente causal más frecuente de coinfecciones.

Por otro lado, el IESS en su boletín epidemiológico del 2022, hace públicos datos sobre incidencia de IAAS, en pacientes hospitalizados por la infección primaria por SARS-Cov-2 entre los años 2020 y 2021. En este caso se observa como *Klebsiella pneumoniae* sigue ocupando el primer puesto como patógeno involucrado en este tipo de infecciones respiratorias.

Tabla 5 Agentes aislados en muestras respiratorias en la unidad de cuidados intensivos en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|---------------------------------|---------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 42.5% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 10.5% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 7.9% |
| <i>Clostridioides difficile</i> | 7.9% |
| <i>Escherichia coli</i> | 2.6% |

En la Amazonía Ecuatoriana, Llangarí y sus colaboradores en el 2021 publicaron datos muy interesantes con referencia a coinfecciones en pacientes infectados con SARS-CoV-2. En este estudio los microorganismos con mayor prevalencia fueron:

Tabla 6. Coinfecciones asociadas a la infección primaria por Sars-CoV-2 en la Amazonía ecuatoriana.

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|-------------------------------|---------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 45% |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1% |
| <i>Providencia spp.</i> | 1% |
| <i>Escherichia coli</i> | 1% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1% |

En esta investigación participaron 53 pacientes con PCR positivo para SARS-CoV-2. Siendo las más afectadas aquellas personas que superaron los 60 años y de género masculino además que se encontraban en la ruralidad, asentados en la parroquia de Misahualli. Esto se dio por la falta de la identificación temprana de los agentes bacterianos y a la precariedad en la que se encuentran algunos centros de atención en las áreas rurales. También influyó la larga distancia entre los centros primarios de atención y los hospitales generales (Llangarí et al., 2023).

Olmedo en 2023 realiza una investigación, en donde se analizaron 156 pacientes de 188 que generaron una infección asociada a la infección inicial producida por el SARS-CoV-2 en el hospital de la Policía Nacional en la ciudad de Quito. Los resultados se evidencian en la Tabla 7.

Tabla 7. Agentes que generaron infecciones asociadas en el hospital de la Policía Nacional en la ciudad de Quito.

| Agente | Porcentaje de aislamiento |
|-----------------------------------|---------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 41.1% |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 14.0% |
| <i>Escherichia coli</i> | 7.0% |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 5.4% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3.9% |

De manera similar a las otras investigaciones, en Ecuador se puede notar que *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo predominante en este tipo de infecciones asociadas durante el periodo de marzo a octubre del 2020. El grupo de edad más afectado fue aquel que se encontraba \geq a 60 años (Olmedo, 2023).

Como se observa en las tablas 4, 5, 6 y 7 con referencia a Ecuador, existe una similitud con Colombia como se evidencia en la Tabla 3, con referencia al agente causal más común, *Klebsiella pneumoniae*. Esto puede ser a causa de su alto nivel de adaptabilidad, ya que puede vivir durante mucho tiempo en las manos y piel del personal de salud, gracias a la presencia de su cápsula hidrofóbica que lo protege de la desecación. Otro factor de virulencia de este microorganismo es la presencia de adhesinas y fimbrias que le permite adherirse a la superficie de las células del hospedero (Parrales et al., 2022).

Además, posee lipopolisacáridos que permiten la activación de los macrófagos, los sideróforos que captan hierro de la hemoglobina y las proteínas de membranas externa (De la Cruz et al., 2020).

Hay que tener cuidado al momento de relacionar la cercanía entre Colombia y Ecuador y el agente causal de este tipo de infecciones, ya que como lo indica la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada país tiene su epidemiología. No se puede asegurar que las cepas sean las mismas si no hay una investigación científica indicando que estas sean similares (OPS, 2019).

En Ecuador existen publicaciones con referencia al surgimiento de IAAS, pero solo indican de manera general el porcentaje de pacientes que se vieron afectados por este tipo de infecciones. Por ejemplo en el Hospital Vozandes, en la ciudad de Quito, en el periodo establecido de enero hasta agosto del 2020, la prevalencia de IAAS asociadas con pacientes afectados por SARS-CoV-2 y que desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica, fue considerablemente superior a otro tipo de infecciones que surgieron, como por ejemplo las que afectaron el tracto urogenital y las infecciones asociadas a enfermedades de transmisión sexual (Llumiyinga, 2019).

Durante la búsqueda de información para realizar esta investigación, se encontró varias publicaciones sobre algunos hospitales del Ecuador que reportan datos de importancia, que, a pesar de no tener distinción del tipo de infección, el porcentaje de aislamiento del agente y el tipo de muestra que se utilizó, presentan agentes microbianos causantes de coinfecciones. Como es el caso de Fierro (2023), que hace referencia de manera general que el número de pacientes que generaron infecciones bacterianas asociadas a la infección primaria por SARS-Cov-2, fueron 807 que correspondieron a infecciones secundarias respiratorias, de los cuales 592 fueron hombres. Mientras que los agentes bacterianos más comunes fueron, *Pseudomonas aeruginosa* con mayor presencia, seguido de *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii* y *Proteus mirabilis*. El rango de edad en donde existe mayor presencia de agentes bacterianos asociados a infecciones respiratorias fue de 50 a 64 años, esta investigación se realizó en el Hospital General IESS Quito Sur. Como se observa el patógeno principal fue *Pseudomonas aeruginosa*, que es un bacilo Gram negativo perteneciente a la familia Pseudomonaceae, es motil gracias a presencia un flagelo polar, es de metabolismo aerobio, pero es muy bueno desarrollándose en ambientes anaerobios, bioquímicamente es catalasa y oxidasa positiva (Kumar et al., 2023). Esto se puede relacionar a sus factores de virulencia, como son la estructura

bacteriana (Flagelo, Pili tipo IV, y proteína de membrana) y los factores de patogenicidad secretados (Factores asociados a la formación de biopelículas, a pigmentos y efectores de *quorum sensing*) (Gómez, 2020).

De la misma forma, Maldonado y colaboradores en el 2021 exponen un caso de un paciente masculino de 39 años con antecedente de trasplante renal, que desarrolló una sobreinfección luego de ser diagnosticado de COVID-19. Los agentes aislados de muestras de sus hemocultivos fueron *Candida albicans* y *Stenotrophomonas maltophilia*. En el urocultivo se identificó a *Staphylococcus sciuri*. Consideraron que en esta sobreinfección fue determinante el tratamiento inmunosupresor farmacológico que recibió el paciente. Este reporte fue realizado en un hospital en el cantón Riobamba (Maldonado et al., 2022).

Para finalizar, Espino y Leyva en el 2022 muestran una revisión sistemática de todas aquellas investigaciones que fueron observacionales, que reportaron prevalencias de coinfecciones en pacientes con COVID-19 confirmados mediante PCR. En donde se observan los siguientes agentes bacterianos: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. La información obtenida fue de datos publicados en Nueva York, Barcelona, y China, en donde se observó que el principal agente causal de las coinfecciones de tipo hospitalario fue *Staphylococcus aureus*, Además, existen datos sobre la prevalencia de coinfecciones de tipo viral y micótico. Se observó que los principales agentes virales fueron: *Influenza A*, *Rhinovirus C*, *Influenza B*, *Adenovirus*, *Virus sincitial respiratorio* y *Herpes simple*. Mientras que los principales agentes fúngicos fueron: *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.

Las investigaciones citadas proporcionaron una visión detallada de la prevalencia, los agentes causales y el impacto de las coinfecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con COVID-19. Así mismo, indicaron que las coinfecciones respiratorias contribuyeron a la morbilidad y mortalidad asociadas con las infecciones virales producidas por el SARS-CoV-2. Identificaron agentes específicos y patrones de coinfección que pueden usarse para recomendar prevención y tratamiento. Por lo tanto, estos estudios han sido cruciales para mejorar nuestra comprensión de cómo se relacionaron el SARS-CoV-2 y las coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas, para mejorar la atención clínica de los pacientes con COVID-19.

7. CONCLUSIONES:

- La bibliografía consultada evidencia que durante la pandemia provocada por SARS-CoV-2 la prevalencia de coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas fue importante.
- Estas coinfecciones y sobreinfecciones están particularmente asociadas con la mortalidad, ya que los patógenos relacionados con las IAAS poseen más factores de virulencia, que afectan al hospedero y son más difíciles de controlar. Además de aumentar la gravedad de los síntomas clínicos en los pacientes que la padecen.
- En América Latina, se observó que *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* fueron los patógenos más comunes de coinfección y sobreinfecciones en pacientes que se encontraron en UCI, como consecuencia de la COVID-19.
- En Ecuador las publicaciones sobre coinfecciones y sobreinfecciones, asociadas a la infección primaria por SARS-CoV-2, son muy escasas. Es un campo poco explorado, pese a la necesidad de conocer sobre la prevalencia de este tipo de infecciones y sus agentes causales. Sin embargo, la información obtenida revela que *Klebsiella pneumoniae* fue el agente que se encontró en mayor porcentaje como causante de coinfecciones y sobreinfecciones.
- La información obtenida resalta la importancia de comprender y tratar adecuadamente las coinfecciones y sobreinfecciones en pacientes con enfermedades de origen viral, lo que conducirá a una mejor atención clínica y reducirá la morbilidad y mortalidad asociadas a este tipo de enfermedades.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- Antonia, C., Díaz, C., Víctor, L., Campos, A., Fabián, E., & Cifuentes, R. (2022). Udec.cl. Recuperado el 13 de diciembre de 2023, de <http://repositorio.udec.cl/bitstream/11594/9835/1/Seminario%20de%20Tesis%20Camila%20Chacana%202022.pdf>
- Algarín-Lara, H., Guevara-Romero, E., Osorio-Rodríguez, E., Patiño-Patiño, J., Flórez García, V., Tuesca, R. de, Aldana-Roa, M., Arciniegas-Vergel, Y. S., & Rodado-Villa, R. (2022). Factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de Barranquilla,

Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 22, 29–31.
<https://doi.org/10.1016/j.acci.2021.07.002>

- Alzate-Rincón, C. M., Loaiza-Díaz, N., & Aguilar, Y. (2021). Diagnóstico microbiológico en lavado broncoalveolar. Revisión de la literatura. *Medicina y Laboratorio*, 25(4), 675–693.
<https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/523>
- Aray, A., & García, J. (2023). Errores en los hemocultivos: causas y repercusiones para el paciente (Tesis). Recuperado de <https://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/4876>
- Aucancela, J., & Rivas, B. (2023). Prevención de las infecciones asociadas a la atención de salud (Tesis). Recuperado de <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/11260/1/Aucancela%20Ramos%2c%20J%20y%20Rivas%20Fiallos%2c%20B%282024%29%20Prevenci%3bn%20de%20las%20infecciones%20asociadas%20a%20la%20atenci%3bn%20de%20salud%28Tesis%20de%20Pregrado%29%20Universidad%20Nacional%20de%20Chimborazo%2c%20Riobamba%2c%20Ecuador.pdf>
- Belmar, C. (2022). Aspectos microbiológicos y clínicos del virus SARS-CoV-2 (Tesis de pregrado). Recuperado de <http://dspace.usalca.cl/handle/1950/13232>
- Britania. (2022). *Hemocultivos*. Caba; Los Patos.
- Caceda, L. (2022). Prevalencia de hemocultivos contaminados en pandemia por COVID-19 en el Hospital Vitarte, 2019-2021 (Tesis). Recuperado de <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5744>
- Cavalcanti, S., Moyano, L. M., & León-Jiménez, F. E. (2023). Características de las Infecciones asociadas a atenciones en la salud y uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos COVID- 19, del norte peruano: 2020-2021. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(4), 572–577. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.154.1786>
- Cercenado, E., & Cantón, R. (2020). Consideraciones clínicas. Procedimientos en Microbiología Clínica. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (2nd ed., Vol. 2, pp. 1–2). Ensayo.
- Chalacán, J. (2021). Factores de virulencia de *Acinetobacter baumannii*-complex presentes en infecciones en humanos (Tesis). Dspace.uce, Quito. Recuperado

octubre 22, 2023, de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/23987/1/UCE-FCQ-CHALACAN%20JEHAN.pdf>.

- Chaparro, S. (2022). Caracterización molecular y fenotípica de bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos por serin carbapenemasas tipo KPC en una institución de cuarto nivel de Bogotá, Colombia durante el periodo 2018 a 2021 (Tesis). Recuperado junio 12, 2023, de Recuperado junio 12, 2023, de <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/218d7152-2015-4f9c-9cc4-498a3d816b91/content>.
- Copan. (2022). UTM® - Hisopo de Laboratorio por Copan Italia: Medicaexpo. El marketplace B2B del equipamiento médico.
- Cusumano, A., Dupper, A., Malik, Y., Gaviolini, E., Banga, A., Berbel, A., ... & Altam, D. (2020). *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients infected with COVID-19: A case series. *Open Forum Infectious Diseases*.
- De la Cruz, M., Ares, M., & Mejia, J. (2020). Efecto de las proteínas nucleoides en la transcripción de factores de virulencia en *Klebsiella pneumoniae*. *Mensaje Bioquímico*, 44. Recuperado de <http://bq.facmed.unam.mx/tab/wp-content/uploads/2020/06/13-De-la-Cruz.pdf>
- Díaz-Castrillón, FJ y Toro-Montoya, AI (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24 (3), 183–205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- Diz, O. (2020). Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. *NPunto*, 3, 89–90. Recuperado de <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a919884e7Art5.pdf>
- Domingo, S., & Mayo, RD (2021). *Protocolo sobre cuidados de enfermería a pacientes con covid-19 en la unidad de cuidados intensivos (uci)*. Ejemplares. salud. Recuperado el 12 de diciembre de 2023, de <https://www.exemplars.health/-/media/files/egh/resources/ecr/dominican-republic/msp--protocolo-sobre-cuidados-de-enfermera-a-pacientes-con-covid19-en-la-unidad-de-cuidados-intensiv.pdf>
- Espino Solis, G. P., & Leyva Aizpuru, A. P. (2022). Co-infecciones presentes durante la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática. *Tecnociencia Chihuahua*, 16(2). <https://doi.org/10.54167/tch.v16i2.974>

- Espinosa Perez, M., García Fenoll, R., Mormeneo Bayo, S., Martínez Álvarez, R. M., Frutos Millán, V., Villuendas Usón, M. C., ... Ramos Paesa, C. (2022). Impacto de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes con COVID-19. *Revista Española de Quimioterapia*, 35(5), 468-474. doi: 10.37201/req/022.2022
- Estella, Á., Vidal-Cortés, P., Rodríguez, A., Andaluz Ojeda, D., Martín-Loeches, I., Díaz, E., Suberviola, B., Gracia Arnillas, M. P., Catalán González, M., Álvarez-Lerma, F., Ramírez, P., Nuvials, X., Borges, M., & Zaragoza, R. (2021). Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI. *Medicina intensiva*, 45(8), 485–500. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.007>
- Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., Adalia, R., Zattera, L., Ramasco, F., Monedero, P., Maseda, E., Martínez, A., Tamayo, G., Mercadal, J., Muñoz, G., Jacas, A., Ángeles, G., Castro, P., Hernández-Tejero, M., ... Hernández-Sanz, M. L. (2020). Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 67(8), 425–437. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>
- Fierro, D. (2023). Caracterización epidemiológica y microbiológica de infecciones respiratorias bacterianas en pacientes COVID-19 en Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital General IESS Quito Sur en los meses de julio del 2020 a abril del 2021 (Tesis). Quito. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/29012>
- Fleury, M. (2019). *Manual de Toma de Muestras en Laboratorio Clínico. Rio De Janeiro; PNCQ*. Disponible en: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Manual-de-toma-2019-1.pdf>
- García, F., Melón, S., Navarro, D., Paño, J. R., & Galán, J. C. (2020, October). Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. Barcelona: SEIMC.
- Gómez, L. (2020). *Pseudomonas aeruginosa: factores de patogenicidad implicados en la infección de pacientes con fibrosis quística y EPOC. Tratamiento (Tesis de pregrado)*. Recuperado de

<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20GOMEZ%20LAZARO.pdf>

- González-Castro, A., Escudero-Acha, P., Peñasco, Y., Leizaola, O., Martínez de Pinillos Sánchez, V., & García de Lorenzo, A. (2020). Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Medicina intensiva*, 44 (6), 351–362. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.001>
- Guembe, M., Gracia, I., Aldea, C., & Martínez, J. (2018). Procedimientos microbiológicos (3rd ed., Vol. 15). *IRYCIS*. Recuperado de <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia15a.pdf>
- Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. S. P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26, 1395-1399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
- IESS. (2022). Boletín epidemiológico 2022 infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). Recuperado de septiembre 24, 2023.
- Kumar, N., Vasundhara, & Kumar Chavan, S. (2023). *Pseudomonas aeruginosa*: Un patógeno persistente y enfoques actuales de tratamiento microbiológico. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 3, 404. Recuperado de <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/404>
- Fleury, M. (2019). Manual de toma de muestras en laboratorio clínico. Rio De Janeiro: PNCQ. Disponible en: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Manual-de-toma-2019-1.pdf>
- Lal, S. (2010). Molecular biology of the SARS-coronavirus (Vol. 1). *Virology Group*, ICGEB. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470909/>
- Lenardt, M. H., Cechinel, C., Rodrigues, J. A. M., Binotto, M. A., Zanata, I. de L., Kraus, R., & Marques, D. M. da S. (2023). Procalcitonina como herramienta para el manejo de antimicrobianos en pacientes con COVID-19. *Cogitare Enfermagem*, 28. <https://doi.org/10.1590/ce.v28i0.89834>
- Luzuriaga, J. P., Marsico, F., Garcia, E., González, V., Kreplak, N., Pifano, M., & González, S. (2021). *Impacto de la aplicación de vacunas contra COVID-19 sobre la incidencia de nuevas infecciones por SARS-COV-2 en PS de la Provincia de Buenos Aires*. <https://doi.org/10.1590/scielopreprints.2068>

- Llangarí Cujilema, J. L., Velásquez Serra, G. C., & Llangari Tzaqui, L. A. (2023). Coinfecciones bacterianas asociadas a la COVID-19, en la Amazonía ecuatoriana. *Sinergia Académica*, 6(3), 89–107. <https://doi.org/10.51736/sa.v6i3.148>
- Llumiquinga, J. (2019). Prevalencia de infecciones asociadas a cuidados de salud y mortalidad de pacientes con COVID-19. *Revista Médica Vozandes*, 32(2). https://revistamedicavozandes.com/wp-content/uploads/2022/01/03_AO_01.pdf
- Maldonado, F. V., Polit, L. F. V., Narváez, D. F. O., & Galarza, C. K. G. (2022). *Stenotrophomona maltophilia* y *Staphylococcus sciuri* como agentes atípicos de sobreinfección bacteriana en paciente COVID-19 con antecedente de trasplante renal. *La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición*, 13(2), 6–12. <https://doi.org/10.47244/cssn.Vol13.Iss2.752>
- Matus-Ortega, G., Romero-Aguilar, L., Luqueño-Bocardo, O. I., Hernández-Morfín, K., Guerra-Sánchez, G., Matus-Ortega, M., Martínez-Montes, F., & Pardo-Vázquez, J. P. (2020). Las funciones metabólicas, endocrinas y reguladoras de la expresión genética del lactato. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México*, 63(5), 7–17. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.02>
- Mayoral, T., Gómez, M., Rosselló, G., Fuertes, L., Benito, E., García, A., & Domingo, A. (2020). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2333, 8. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003
- Milagros, CR, López-Hortelano, G., José, C., Ramos, T., Fernando, B., María, L., Carlos, R., Olaf, N., Fumadó, V., Ana Méndez, E., Teresa, DR, Cristina, E., Antonio Pérez, M., Esmeralda, N., Cinta, M., Luis, E., Talía, S., Laura, E., María, I., ... Otero, P. (2020). *Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos*. Gob.es. Recuperado el 12 de diciembre de 2023, de https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
- Molina, A., Muñoz, V., Olocco, C., Vacaflor, L., Peralta, N., & Gerván, N. (2022). Coinfección y sobreinfección bacteriana en pacientes con neumonía por COVID-19 en el Nuevo Hospital San Roque de Córdoba (2020). *Bioquímica y Patología*

Clínica, 86. Recuperado de <https://www.redalyc.org/journal/651/65172256005/html/>

- Montoya, S. (2023). Coinfecciones Bacterianas Asociadas A La Infección Por El Virus SARS-Cov-2 Y Su Efecto En La Resistencia Antimicrobiana (Tesis). Recuperado de <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/89675/stephanie%20montoya%20TFG%201807.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Murray, P. R., Tenover, M. C., & Tenover, K. S. (2021). *Microbiología médica* (9th ed.). Edra.
- Navarro, J., Rodríguez, J., & Pérez Zenni, J. (2022). Guía del Servicio de microbiología (8th ed.). *Godei Editorial*. Recuperado de <https://www.huvn.es/archivos/cms/microbiologia/archivos/publico/Gu%C3%ADa%20del%20Servicio%20de%20Microbiolog%C3%ADa%208%C2%AA%20edici%C3%B3n%202022.pdf>
- Nori, P., Cowman, K., Chen, V., Bartash, R., Szymczak, W., Madaline, T., Punjabi Katiyar, C., Jain, R., Aldrich, M., Weston, G., Gialanella, P., Corpuz, M., Gendlina, I., & Guo, Y. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 42(1), 84–88. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>
- Ochoa Yumbra, C., Ordóñez Ojeda, D., Alvarado Alvarado, M., & Ramírez coronel, A. (2022). Infección bacteriana asociada a ventilación mecánica en pacientes de UCI-covid-19 del hospital Homero Castanier Crespo. *Revista Ecuatoriana de Ciencia Tecnología e Innovación En Salud Pública*, 6, 1–7. <https://doi.org/10.31790/inspilip.v6i2.295>
- Olmedo, V. (2023). Infecciones bacterianas asociadas a pacientes Covid-19 de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Policía Nacional Quito N°1 durante el periodo marzo-octubre 2020 (Tesis). *dspace.uce*. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/29127/1/UCE-FCB-CB-OLMEDO%20VALERIA.pdf>
- OMS. (2020). Pruebas de Laboratorio Para El Nuevo Coronavirus de 2019 (2019-nCoV) En Casos Sospechosos de Infección En Humanos, 1, 1–3. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330861>

- OPS. (2019). Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022 (8th ed.). Washington, D.C.: OPS.
- Parrales Marcillo, A., Véliz Castro, T., Castro Jalca, A., & Merchán Villafuerte, K. (2022). Presencia de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) y Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados. Una actualización. *Enfermería Investiga*, 7(4), 59–67. <https://doi.org/10.31243/ei.uta.v7i4.1869.2022>
- Pérez, A., Rivero, H., Pereda, R., Breto, A., Piloto, M., & Oviedo, R. (2020). Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. *Revista Cubana De Medicina Intensiva Y Emergencias*, 19(2), 745.
- Pichardo, O., & Riley Moguel, A. E. (2022). Hallazgos imagenológicos de la relación COVID-19 y EVC: Serie de Casos. *eNeurobiología*, 13(31), 2–2. <https://doi.org/10.25009/eb.v13i31.2597>
- Pomedá, F., & McGill, A. (2022). La PCR y otras técnicas moleculares: más allá de la detección de coronavirus. *Revista de Divulgación Medioambiental*, 3, 1–2. https://www.researchgate.net/profile/Fernando-Gutierrez-3/publication/371172873_La_PCR_y_otras_tecnicas_moleculares_mas_alla_de_la_deteccion_de_coronavirus/links/647793a6d702370600c51605/La-PCR-y-otras-tecnicas-moleculares_mas_alla_de_la_deteccion_de_coronavirus.pdf
- Reina, R., León-Moya, C., & Garnacho-Montero, J. (2022). Tratamiento de Infecciones Graves por *Acinetobacter Baumannii*. *Medicina Intensiva*, 46(12), 700–710. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.08.003>
- Rendón, J., & Álvarez, Javier. (2022). Herramientas de predicción de infecciones bacterianas serias en lactantes febriles de 1 a 3 meses de edad: revisión sistemática y metanálisis (Tesis). Recuperado junio 16, 2023, de <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/29732>
- Revollo Barriga, B., & Llibre Codina, J. M. (2021). Test rápidos antigénicos o PCR en tiempo real para SARS-CoV-2, ¿qué test usar y por qué? *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 39(10), 531–532. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.001>

- Rodríguez, A., Casas, I., Culebras, E., Morilla, E., Cohen, M., & Alberola, J. (2020). COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Revista Española de Medicina Legal*, 46(3), 127-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.007>
- Rodríguez Venegas, E. de la C., Hernández González, A., Denis Piedra, D. A., Pérez Rodríguez, A., & Gali Navarro, Z. del C. (2022). Coinfecciones y sobreinfecciones en pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en terapia del Hospital Hermanos Ameijeiras. *Revista cubana de medicina tropical*, 74(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602022000300012&script=sci_arttext
- Sánchez, I., García, J., González, J., & Nieves, O. (2019). Recogida, Transporte Y Procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de microbiología. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(2), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.002>
- Sánchez, N., Myrup, E., Lassauniere, R., Vinslov, J., & Hviid, A. (2023). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and Postacute Risk of Non–Coronavirus Disease 2019 Infectious Disease Hospitalizations: A Nationwide Cohort Study of Danish Adults Aged ≥ 50 Years. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad531>
- Sante, L., Leucona, M., Aguirre, A., & Arias, A. (2019). Factores de riesgo en bacteriemias nosocomiales secundarias a ITU en un hospital terciario. *Revista Española De Quimioterapia*, 32(4), 311-316
- Serrano-Cumplido, A., Ruiz Garcia, A., Segura-Fragoso, A., Olmo-Quintana, V., Micó Pérez, R. M., Barquilla-García, A., & Morán-Bayón, A. (2021). Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19. *Semergen*, 47(5), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.05.003>
- Sociedad Chilena de Medicina Intensiva. (2022). Guía para la Toma de Muestras Respiratorias de Vía Aérea Alta y Baja, en Pacientes con Sospecha por Coronavirus (COVID-19) (1st ed., Vol. 1). Recuperado de https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/guia_toma_muestras_respiratorias_pacientes_con_sospecha_de_COVID_19.pdf
- Soto, A., Valdivia, A., López, J., De La Cruz, J., Sierra, E., & Quiñones, D. (2020). Coinfección por Patógenos Respiratorios Virales y Bacterianos Detectados por Métodos Moleculares en Pacientes Hospitalizados por COVID-19

y su Impacto en la Mortalidad y Desenlaces Desfavorables. *Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma e Instituto Nacional de Salud.*

- Suárez, B. (2022). Guía de Práctica Clínica Enfermera sobre Hemocultivos. *Guías de Práctica Clínica*, 3. Recuperado de <https://enotas.astursalud.es/-/gu%C3%ADa-de-pr%C3%A1ctica-cl%C3%ADnica-enfermera-sobre-hemocultivos>
- Terry, N., & Cabrera, C. (2022). Enfermedades Frecuentes Durante el Período Neonatal. Resultados del Hemograma, Frotis de Sangre Periférica, Conteo de Reticulocitos y Conteo de Plaquetas. *MediSur*, 20, 4–8. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v20n3/1727-897X-ms-20-03-541.pdf>
- Torres, E., Gracia, L., Torrens, E., & Villegas, R. (2022). Universidad de Córdoba (2nd ed., Vol. 2). Recuperado de <https://repositorio.unicordoba.edu.co/handle/ucordoba/5210>
- Torres, W., Morillo, V., Manzano, A., Suarez, M., Parra, H., Lamedada, V., Nava, M., Marco, L. D., Puchades, M., & Medina, O. (2021). Pathogenic Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection and Kidney Disease: A Clinical and Molecular Perspective. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 44(3), 445–456.
- Voiriot, G., Schlemmer, F., & Fartoukh, M. (2022). Sospecha de Infección Bronquial y Pulmonar Aguda en el Paciente Inmunocompetente (Exceptuando COVID-19). *EMC - Tratado de Medicina*, 26(4), 1-9