

Medicent Electrón. 2021 abr.-jun.;25(2)

Comunicación

Infecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la COVID-19

Bacterial and fungal infections associated with COVID-19

Yaumara Aguilera Calzadilla^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3440-4954>

Yayquier Díaz Morales¹ <https://orcid.org/0000-0003-3913-3284>

Mayra Ramos Suzarte² <https://orcid.org/0000-0002-9058-3224>

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Cmdte. Manuel Fajardo Rivero. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: yaumaraac@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Cmdte. «Manuel Fajardo Rivero», Santa Clara, Villa Clara, marzo - julio de 2020, con el objetivo de describir las infecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la COVID-19. La población de estudio fue de 202 pacientes que permanecieron ingresados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, infección asociada, estado al egreso, microorganismos aislados y susceptibilidad antimicrobiana. El 7,9 % de los pacientes presentó una infección asociada; el 7,4 % falleció (la mayoría de las defunciones ocurrieron en los meses de marzo y abril, previo al establecimiento del protocolo definitivo de tratamiento de la COVID-19 en Cuba).

315

El 60 % de los fallecidos presentaron una infección asociada. *Escherichia coli* fue el microorganismo más aislado. Es necesario establecer un protocolo de diagnóstico terapéutico para determinar las infecciones bacterianas y fúngicas asociadas al coronavirus.

DeCS: infecciones por coronavirus; coinfección; infecciones bacterianas; micosis.

ABSTRACT

A descriptive study was carried out at “Cmdte. Manuel Fajardo Rivero” Clinical and Surgical University Hospital in Santa Clara, Villa Clara from March to July 2020, with the aim of describing bacterial and fungal infections associated with COVID-19. The study population consisted of 202 patients who remained hospitalized with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Age, gender, associated infection, discharge status, isolated microorganisms, and antimicrobial susceptibility were the variables studied. The 7.9% of the patients had an associated infection; 7.4% died (most deaths occurred in March and April, prior to the establishment of the definitive protocol for the treatment of COVID-19 in Cuba). The 60% of the deceased patients had an associated infection. *Escherichia coli* was the most isolated microorganism. A diagnostic and therapeutic protocol is necessary to determine the bacterial and fungal infections associated with the coronavirus.

MeSH: coronavirus infections; coinfection; bacterial infections; mycosis.

Recibido: 23/08/2020

Aprobado: 31/10/2020

Las infecciones secundarias bacterianas o fúngicas son un factor de riesgo importante en la evolución de la neumonía, con peor pronóstico en los pacientes infectados con el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Un estudio retrospectivo en China mostró que en el 96% de los pacientes con infecciones bacterianas secundarias con este virus, 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 o fúngicas, asociándose además la resistencia a los medicamentos, lo que desempeña un papel fundamental en la respuesta de la Salud Pública en curso a la COVID-19.^(1,2)

Las co-infecciones bacterianas o fúngicas en las neumonías representan una seria amenaza para todos los pacientes. Adicionalmente, en pacientes de alto riesgo con neumonía COVID-19, que presentan comorbilidades agravantes de esta enfermedad, las co-infecciones se unen para agravar su estado; esto indica pautas importantes que la comunidad médica debe adoptar para direccionar la terapéutica.^(3,4)

Un diagnóstico precoz de infección secundaria, mediante métodos capaces de detectar una amplia gama de posibles patógenos y resistencias a los antimicrobianos, con el seguimiento posterior del desarrollo de la infección, se convierte en una herramienta terapéutica. Aunque puede ser difícil distinguir una infección bacteriana o micótica de una neumonía viral existente, basándose en el aspecto clínico y radiológico, el examen microbiológico agrega un valor diagnóstico (se debe emplear el cultivo del esputo).^(4,5)

A pesar de la frecuente prescripción de antimicrobianos empíricos de amplio espectro en pacientes con infecciones respiratorias asociadas al coronavirus SARS-CoV-2, hay una escasez de datos para respaldar la coexistencia con una infección asociada, bacteriana o fúngica, a la COVID-19.^(5,6) Se requiere, con urgencia, la generación de evidencia prospectiva para apoyar el desarrollo de políticas antimicrobianas e intervenciones de administración apropiadas y específicas para la pandemia. El objetivo del presente artículo fue describir las infecciones bacterianas o fúngicas asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Se realizó un estudio descriptivo en el período comprendido de marzo a julio de 2020, en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Cmdte. «Manuel Fajardo Rivero», Santa Clara, Villa Clara, Cuba. La población de estudio estuvo constituida por 202 pacientes con edades entre 5 meses hasta 100 años, los cuales permanecieron ingresados en ese hospital con diagnóstico confirmado de presencia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT PCR).



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

Se diseñó un formulario de registro clínico para la recogida de datos, que incluyó datos demográficos (edad, sexo), el estado al egreso: vivo o fallecido, y la infección asociada, que se definió como la identificación de otro agente infeccioso (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) y *Moraxella catharralis*, los cuales fueron obtenidos a partir de crecimientos en los medios de cultivos de muestras procedentes de los pacientes y hongos: *Cándida spp.* y *Aspergillus spp.*

Se realizó antibiograma por difusión de acuerdo con las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), al igual que 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 estos en el medio de cultivo Agar Mueller Hinton. Se tomaron las cepas resistentes para identificar los niveles de resistencia antimicrobiana.

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

Para el diseño y realización 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 ni la información recogida; se empleó dicha información solo para los fines científicos declarados. Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Cmdte. «Manuel Fajardo Rivero» de Villa Clara.

Entre los resultados encontrados se pueden mencionar los siguientes: en el estudio prevaleció el sexo femenino y los pacientes mayores de 18 años, la edad media fue superior a los 40 años. Las infecciones asociadas a la COVID-19 fueron encontradas en



el 7,9 % de los pacientes evaluados, mayores de 53 años en todos los casos; el 62,5 % era del sexo femenino.

De los 202 pacientes estudiados, fallecieron 15 (7,4 %). El 86,7 % de las defunciones ocurrieron entre los meses de marzo y abril, período en el cual se preparaban las condiciones óptimas de tratamiento contra la COVID 19 en Cuba. Entre los fallecidos, el 60 % de ellos presentaron una infección asociada.

Las infecciones bacterianas estuvieron presentes en el 62,9% de los pacientes; *Escherichia coli* predominó como el microorganismo más aislado. En cuanto a las infecciones fúngicas, el 37,1 % correspondió a la *Cándida spp.*

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 este estudio se identificaron tres cepas multidrog resistente (MDR), *Escherichia coli* y un Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus*; estos fueron obtenidos a partir de tres pacientes, de los cuales, dos fallecieron y uno egresó vivo. Los niveles de resistencia que mostraron las cepas probadas a los antimicrobianos fueron altos.

Sin dudas, las infecciones secundarias representan un factor de mal pronóstico en la COVID-19. En esta serie de pacientes predominó el sexo femenino, contrario a otros informes similares en los que han hallado que la neumonía COVID-19 tiene más probabilidades de infectar a los hombres adultos, ancianos, con comorbilidades crónicas.^(6,7)

Los resultados aquí expuestos coinciden con otros estudios publicados hasta la fecha, en los cuales, un 8 % del total de los pacientes ingresados por infección con SARS-Cov-2 han sufrido una infección asociada, ya sea fúngica o bacteriana, y aseveran que la presentación más habitual de estas infecciones es la bacteriemia; los microorganismos encontrados fueron bacterias gram positivas y gram negativas.⁽⁸⁾

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 a la COVID-19. Estos resultados sugieren que las pruebas de rutina para otros patógenos respiratorios, durante la pandemia de la

COVID-19, brindan beneficios clínicos para el tratamiento de la enfermedad.⁽⁹⁾ Se asume entonces que para diagnosticar y estudiar con precisión las infecciones bacterianas o fúngicas asociadas a esta neumonía, se puede desarrollar un protocolo de diagnóstico que debe comenzar con la toma de muestras del paciente que llega a la unidad de cuidados intensivos. Se debe continuar con los estudios microbiológicos a lo largo del curso de la enfermedad, y utilizar técnicas independientes de cultivo capaces de identificar infecciones mixtas complejas.

La mayoría de los fallecimientos ocurrieron entre los meses de marzo y abril, y entre los factores que más incidieron en la mortalidad en estos pacientes con COVID-19 se encuentran: la edad avanzada, las comorbilidades, y la baja respuesta a la terapia con los antimicrobianos prescritos debido a la resistencia antidrogas; otro factor pudo estar relacionado con el deterioro del sistema inmunológico del paciente cuando contrajo las infecciones secundarias concomitantes con el SARS-CoV-2.

Después del mes de mayo, se estableció como terapia para los pacientes que ingresaban en el hospital en estado moderado, grave o crítico, el uso del AcM humanizado anti CD6 Itolizumab, el cual forma parte del protocolo de tratamiento de la COVID 19 en Cuba. Este protocolo, perfeccionado dos meses después de iniciada la pandemia en Cuba, influyó en la disminución de la mortalidad en los últimos meses en el hospital estudiado; el empleo oportuno del Itolizumab, en combinación con otras terapias antivirales y anticoagulantes, disminuyó las cifras de mortalidad y la estadía hospitalaria.⁽¹⁰⁾

Este anticuerpo monoclonal es capaz de disminuir las altas concentraciones iniciales de IL-6, e impide que estas concentraciones suban en los pacientes que ya presentaban niveles patológicos; esto sugiere su potencialidad para controlar el síndrome de liberación de citocinas que ocurre en esta enfermedad, ya que mejora los parámetros ventilatorios en pacientes graves y críticos con COVID-19 y evita el empeoramiento de los clasificados como moderados.⁽¹⁰⁾ No se informó ningún paciente tratado con el Itolizumab que se contagiara con alguna infección oportunista después de iniciado el tratamiento.

Los datos clínicos sobre las infecciones bacterianas y fúngicas coexistentes son inestimables para orientar el tratamiento basado en la evidencia en la COVID-19. Por lo tanto, emerge la necesidad de incorporar un protocolo de diagnóstico microbiológico, para

determinar estas infecciones en pacientes con la enfermedad. Así mismo, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes que desarrollan infecciones bacterianas o fúngicas que coexisten con el virus SARS-CoV-2, deben ser la guía para estudios futuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [internet]. 2020 Feb. [citado 14 ago. 2020];395(10223):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362030211>

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* [internet]. 2020 [citado 10 ago. 2020];579:[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<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* [internet]. 2020 May 26 [citado 20 ago. 2020];323(20):[aprox. 2 p.]. 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=AAGBfm2hiKsZ6FMpE4himcrxSVDe56yXmA&nossl=1

4. González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Med Intensiva* [internet]. ago.-sep. 2020 [citado 22 ago. 2020];44(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569120300899>



5. Bengoechea JA, Bamford CGG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO Mol Med* [internet]. 2020 [citado 23 ago. 2020];12:[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://www.embopress.org/doi/pdf/10.15252/emmm.202012560>

6. Rawson TM, P. Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* [internet]. 2020 May 2 [citado 26 jul. 2020];71(9):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://academic.oup.com/cid/article/71/9/2459/5828058>

7. Kirchhelle C, Roberts A, Singer AC. Antibiotic Resistance Could Lead to More COVID-19 Deaths. *Sci Am* [internet]. 2020 Apr. [citado 23 ago. 2020];2(2):[aprox. 5 p.]. 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 XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2020 Sep. [citado 5 oct. 2020];41(9):[aprox. 2 p.]. 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. Aguilera Calzadilla Y, Díaz Morales Y, Ortiz Díaz LA, González Martínez OL, Lovelle Enríquez OA, Sánchez Álvarez ML. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Med Mil* [internet]. ago. 2020 [citado 26 jul. 2020];49(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>

10. Díaz Y, Ramos-Suzarte M, 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. *Gerontology* [internet]. 2020 Dec. [citado 23 dic. 2020];66(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<https://www.karger.com/Article/FullText/512210>



Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

