

Coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19: una revisión narrativa de literatura

Bacterial coinfections in hospitalized patients diagnosed with COVID-19: a narrative literature review

Nadia Catalina Alfonso Vargas¹

Resumen

Introducción. En diciembre de 2019, surgió un brote de neumonía causado por el SARS-CoV-2, desencadenando una crisis de salud global. **Objetivo.** Analizar la evidencia de literatura disponible sobre las coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19, identificando los patógenos bacterianos más frecuentes y los perfiles de resistencia observados. **Metodología.** Se realizó una revisión narrativa de literatura en bases de datos electrónicas entre los años 2021 y 2023. Fueron seleccionados 22 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión. **Resultados.** Las principales comorbilidades en pacientes con COVID-19 incluyen enfermedades hematológicas, hipertensión, enfermedades respiratorias y cáncer. Respecto a las coinfecciones bacterianas, se encontró que los microorganismos más prevalentes fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp y *Acinetobacter baumannii* entre los Gram negativos, y *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp. y *Streptococcus pneumoniae* entre los Gram positivos. **Conclusiones.** La respuesta inmune alterada en estos pacientes aumenta la susceptibilidad a infecciones secundarias, mientras que el uso excesivo de antimicrobianos eleva el riesgo de infecciones multirresistentes y peores resultados clínicos. Por tanto, se destaca la necesidad de estrategias efectivas de tratamiento y control de infecciones, así como una estricta regulación y vigilancia de los antimicrobianos.

Palabras clave: COVID-19, infección por coronavirus, insuficiencia respiratoria, resistencia a antimicrobianos, coinfección.

1. Grupo de Investigación del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico – GRIBAC, Universidad de Boyacá, Tunja, Boyacá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6388-5796>

Autor de correspondencia: Nadia Catalina Alfonso - ncalfonso@uniboyaca.edu.co

► <https://doi.org/10.22490/24629448.8557>

Recibido: 19/05/2024
Aceptado: 07/07/2024

Abstract

Introduction. In December 2019, an outbreak of pneumonia caused by SARS-CoV-2 emerged, triggering a global health crisis. **Objective.** To analyze the available literature evidence on bacterial coinfections in hospitalized patients with COVID-19, identifying the most frequent bacterial pathogens and the observed resistance profiles. **Methodology.** A narrative literature review was conducted in electronic databases between the years 2021 and 2023. Twenty-two studies that met the inclusion criteria were selected. **Results.** The main comorbidities in patients with COVID-19 include hematological diseases, hypertension, respiratory diseases, and cancer. Regarding bacterial coinfections, the most prevalent microorganisms were found to be *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, and *Acinetobacter baumannii* among Gram-negative bacteria, and *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., and *Streptococcus pneumoniae* among Gram-positive bacteria. **Conclusions.** The altered immune response in these patients increases susceptibility to secondary infections, while the excessive use of antimicrobials raises the risk of multidrug-resistant infections and worse clinical outcomes. Therefore, the need for effective treatment and infection control strategies is emphasized, as well as strict regulation and surveillance of antimicrobials.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, respiratory insufficiency, antimicrobial resistance, coinfection.

Introducción

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en China, se presentó un brote de neumonía atípica en un grupo de 27 trabajadores de un mercado local (1). El agente causal de la enfermedad fue analizado y posteriormente categorizado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como Síndrome Respiratorio Severo SARS-CoV-2, generando una emergencia de salud pública a nivel mundial (2,3). El SARS-CoV-2 es altamente patógeno, de

origen zoonótico y se transmite durante el contacto estrecho a través de fómites, aerosoles y gotas de saliva, causando enfermedad respiratoria aguda, la cual afecta las células epiteliales ciliadas y a los neumocitos tipo II (3-8). Posteriormente, en marzo de 2020 el brote fue caracterizado oficialmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia (9), reportando 676.609.955 casos de COVID-19 y un total de 6.881.955 fallecidos (10).

Este virus es miembro del orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, está constituido por cuatro géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (10). Se caracteriza por ser un virus envuelto, poseer un genoma de ARN de cadena simple, sentido positivo y un diámetro aproximado de 125 nm (11). Dentro del género *Betacoronavirus* se incluyen los virus SARS-CoV-1, MERS-CoV, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, los cuales pueden afectar al ser humano (12). Del mismo modo, infecciones por SARS-CoV-2 han sido reportadas en varias especies animales, entre ellos el visón (13), varias especies de felinos (14,15) y en hurones (16,17), generando afecciones respiratorias, pérdida de apetito y en algunos casos los animales fueron asintomáticos (18).

Posteriormente, la secuenciación del genoma permitió identificar varias características del virus SARS-CoV-2, entre ellas que sufre un alto grado de mutación genómica en el proceso de adaptación al huésped, influyendo en la facilidad de propagación y en la gravedad de la enfermedad (19-22). Asimismo, que comparte el 79% de identidad en la secuencia genómica con SARS-CoV-1 y MERS-CoV, adicionalmente comparte más del 90% de identidad aminoacídica con SARS-CoV-1 (23, 24). Sin embargo, es divergente únicamente en el gen S, cuyo tamaño es mayor, aproximadamente 1,273 aminoácidos y el porcentaje de similitud que comparte con otros miembros de la fa-

milia se encuentra entre 76,7 - 77% (24). Variantes genéticas del virus han emergido y propagado por todo el mundo, algunas de las cuales se han convertido en cepas epidémicas rápidamente (25).

Por lo que la OMS a finales de 2020, consideró que el surgimiento de estas variantes suponía un mayor riesgo de salud pública y definió varios criterios para clasificarlas, basado en una evaluación comparativa que asocia a una o más mutaciones, caracterizándolas en variantes de preocupación (VOC), variantes de interés (VOI) y variantes bajo monitoreo (VBM) en función de sus características, que pueden ser la mejora en la infectividad y capacidad de propagación rápida (25,26). A mayo de 2023, entre las VOI categorizadas se encuentran XBB 1.5 y XBB 1.16; entre las VBM están BA.2.75, CH. 1.1, XBB.1.9.1 y XBB.2.3. Las principales diferencias entre las variantes son el tipo de linaje del cual descienden, las recombinantes que presentan, las mutaciones de aminoácidos en la proteína S y en las proteínas accesorias (ORF) (27).

Es por esto, que para prevenir la propagación de la pandemia y reducir su impacto devastador, se realizaron esfuerzos entre entidades gubernamentales, científicas y farmacéuticas para desarrollar una vacuna que mitigara este flagelo (28,29). Producto de investigaciones realizadas previamente a virus tales como SARS-CoV-1 y MERS, fue posible el desarrollo de diversas

vacunas eficaces y seguras en la estrategia antiviral, empleando tecnologías como ADN, ARN, el uso de subunidades de proteínas recombinantes con novedosos coadyuvantes, vectores virales y virus latentes o inactivos, reportándose 13'338,833.198 dosis de vacuna administradas a nivel mundial (10, 30-33). Sin embargo, fue necesario también enfocarse en el desarrollo de fármacos candidatos para el tratamiento. Por tal motivo, durante el periodo de pandemia, la Food and Drug Administration (FDA), emitió la autorización de uso de emergencia de varios medicamentos como alternativas de tratamiento para el COVID-19 (34).

Los tratamientos farmacológicos para esta infección viral, se han enfocado particularmente a evitar las complicaciones graves por la enfermedad (35). Algunos mecanismos de los principales agentes antivirales empleados frente a COVID-19 son los inhibidores de polimerasa, inhibidores de proteasa e inhibidores de nucleósidos (36-38). Dentro de los agentes antivirales empleados se encuentran Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir y Tocilizumab que inhiben la progresión clínica y las complicaciones del COVID-19 (39-42). También, se ha empleado la colchicina, la cual reduce la producción de citoquinas e inhibe la degranulación de los mastocitos (43,44). Asimismo, otras estrategias terapéuticas se han enfocado en establecer el balance del sistema renina angiotensina, en particular de la cascada

ACE/ACE-2, cuya alteración puede ocasionar elevada inflamación, vasoconstricción y actividad profibrotica en pacientes con SARS-CoV-2 (45,46).

Por otra parte, entre el 5% y el 15% de pacientes con COVID-19 presentan síntomas moderados o graves, requiriendo hospitalización, y algunos han precisado de seguimiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (47). Por lo que factores de riesgo en pacientes con COVID-19, son considerados las estadías prolongadas en la UCI, el régimen de tratamiento con inmunosupresores, como esteroides y las comorbilidades (48,49). Algunas de las principales comorbilidades, que empeoran el pronóstico de COVID-19, incluso con desenlace fatal son diabetes mellitus (50), hipertensión arterial (51), obesidad (52), tabaquismo (53), neoplasias (54) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (55-59), enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, VIH/SIDA, trastornos neurológicos crónicos y consumo de tabaco fumado (60-62).

Este tipo de factores, así como las infecciones virales respiratorias, predisponen a los pacientes a aumentar la frecuencia de infecciones secundarias, también denominadas coinfecciones, lo que incrementa la gravedad y mortalidad de la enfermedad (63-65). Las coinfecciones relacionadas a la COVID-19, involucran diversos tipos de patógenos como los virus, hongos y

bacterias (66, 67). Estos microorganismos se encuentran presentes en el medioambiente, en el ambiente domiciliario y en el comunitario, además, son vehiculados por medio de objetos, superficies y se asocian a los procesos asistenciales, así como a las condiciones de inmunosupresión del paciente, particularmente ocasionados por la infección del SARS-CoV-2 (68-70). Los cuales, pueden generar choque séptico ocasionado por microorganismos, entre los que se encuentran los multirresistentes, dificultando el tratamiento de infecciones asociadas (48, 70-72).

Durante la pandemia, particularmente en sus inicios, se evidenció la prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19, particularmente en adultos con padecimientos de comorbilidades subyacentes, y presuntivamente sin evidencia concreta de alguna afección bacteriana asociada (73, 74). Generando riesgos adversos en estos pacientes, como la susceptibilidad a infecciones secundarias tanto bacterianas, como micóticas (47). Este tipo de coinfecciones son facilitadas por el daño a las células ciliares del paciente, lo que conlleva a un aclaramiento mucociliar alterado, así como al incremento de la adhesión de bacterias a las mucinas y finalmente a la colonización de las vías respiratorias (75). Motivo por el cual se han considerado las coinfecciones como uno de los factores predictores en el desenlace clínico en los pacientes con cua-

dos graves de COVID-19, por la sinergia letal de ambas infecciones (76).

La coinfección en pacientes con COVID-19 es aproximadamente del 7%, incrementándose en las áreas más críticas hasta un 14% (77), evidenciando una clara correlación entre la duración de la ventilación invasiva en los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos - UCI y la prevalencia de patógenos coinfectantes (78). Asimismo, se ha identificado la coinfección de SARS-CoV-2 con algún agente microbiano respiratorio (79, 80), así como la presentación simultánea de tres o más patógenos, denominadas superinfecciones, en donde se ha determinado la presencia de virus, bacterias y hongos en las muestras de pacientes con COVID-19 (81-83). Sin embargo, más allá de la patogénesis del SARS-CoV-2, y las coinfecciones ocasionadas, el rol en el diagnóstico, la presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad no es del todo claro. Por lo que, la dificultad de adjudicar en la presencia de una sobreinfección respiratoria, la relevancia clínica de los microorganismos identificados, y el tratamiento antimicrobiano sigue siendo un reto (84,85).

Adicional a esto, al inicio de la pandemia, las pautas existentes para pacientes con COVID-19 no incluían recomendaciones específicas para el uso de antibióticos o medidas de manejo para prevenir infecciones nosocomiales en estos pacientes (86).

Seguido del incremento de suministro de antibióticos de amplio espectro de forma empírica (87), lo que contribuyó a que en la era post-COVID, se incrementara la resistencia a los antibióticos, siendo un problema potencial de salud pública (88). Esto debido a que la coinfección con otros microorganismos potencialmente patógenos, afectan significativamente el diagnóstico, el pronóstico y los resultados del tratamiento (89). Asimismo, conocer la frecuencia y las tasas de resistencia de las infecciones secundarias en los pacientes COVID-19 positivos, es de gran importancia en términos de manejo del paciente, uso correcto de los recursos y prevención del desarrollo de resistencias (90, 91). Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la evidencia de literatura disponible sobre las coinfecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19, identificando los patógenos bacterianos más frecuentes y los perfiles de resistencia observados.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de literatura, ejecutando una búsqueda en las bases de datos electrónicas Pubmed, SciELO y Lilacs. En Pubmed se emplearon filtros de categoría como son consultas clínicas, COVID-19 y tratamiento. Como criterios de inclusión y elegibilidad se incluyeron artículos originales que evaluaron los agentes causales de coinfección, así como el perfil

de resistencia a los antibióticos, escritos en español, inglés y portugués, con una ventana de observación comprendida entre los años 2021 y 2023. Se excluyeron revisiones sistemáticas de la literatura, metaanálisis y aquellos con los que no se abordara la coinfección en pacientes con COVID-19.

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron descriptores y palabras claves validadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH) entre los que se establecieron bacterias gramnegativas, virus del SARS y resistencia a betalactámicos. Estos descriptores se integraron con operadores booleanos OR y AND para concretar la búsqueda (Tabla 1). La información seleccionada fue depurada teniendo en cuenta el título, seguido del resumen y finalmente el texto completo, donde fue posible excluir los duplicados y el material que no abordara la temática estipulada, de acuerdo con la Declaración PRISMA (Figura 1), aclarando que se respetaron los derechos de autor de los artículos incluidos en el estudio.

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos. Se incluyen las palabras clave, operadores booleanos y los filtros aplicados para refinar los resultados. Las ecuaciones están diseñadas para encontrar literatura relevante, asegurando una búsqueda exhaustiva y precisa en cada base de datos.

Bases de datos	Ecuaciones de Búsqueda
PubMed	Inglés: Gram-Negative Bacteria AND SARS Virus AND beta-Lactam Resistance. Gram-Negative Bacteria AND SARS Virus OR beta-Lactam Resistance.
SciELO	Español: Bacterias Gram negativas AND Virus SARS AND Resistencia a Betalactámicos. Bacterias Gram negativas AND Virus SARS OR Resistencia a Betalactámicos. Portugués: Bactérias Gram-Negativas AND Vírus da SARS AND Resistência beta-lactâmica. Bactérias Gram-Negativas AND Vírus da SARS OR Resistência beta-lactâmica. Inglés: Gram-Negative Bacteria AND SARS Virus AND beta-Lactam Resistance. Gram-Negative Bacteria AND SARS Virus OR beta-Lactam Resistance.
LILACS	Español: Bacterias Gram negativas AND Virus SARS AND Resistencia a Betalactámicos. Bacterias Gram negativas AND Virus SARS OR Resistencia a Betalactámicos. Portugués: Bactérias Gram-Negativas AND Vírus da SARS OR Resistência beta-lactâmica. Inglés: Gram-Negative Bacteria AND SARS Virus AND beta-Lactam Resistance.

A partir de la búsqueda realizada en las bases de datos y los operadores booleanos empleados, se encontraron y analizaron 283 artículos originales, de los cuales se seleccionaron 22, que cumplieran con los parámetros de inclusión. Se excluyeron 261, dado que eran investigaciones que trataban temas relacionados con el desarrollo de vacunas, inmunización, respues-

ta inmune, otras enfermedades respiratorias no asociadas a COVID, sustancias alternativas como el oxígeno para la desinfección de ambiente hospitalar de bacterias y COVID, tratamientos antivirales, eliminación y tratamiento de agua residual hospitalaria, revisiones sistemáticas y metaanálisis, cartas al editor, comentarios y artículos pre aprobados.

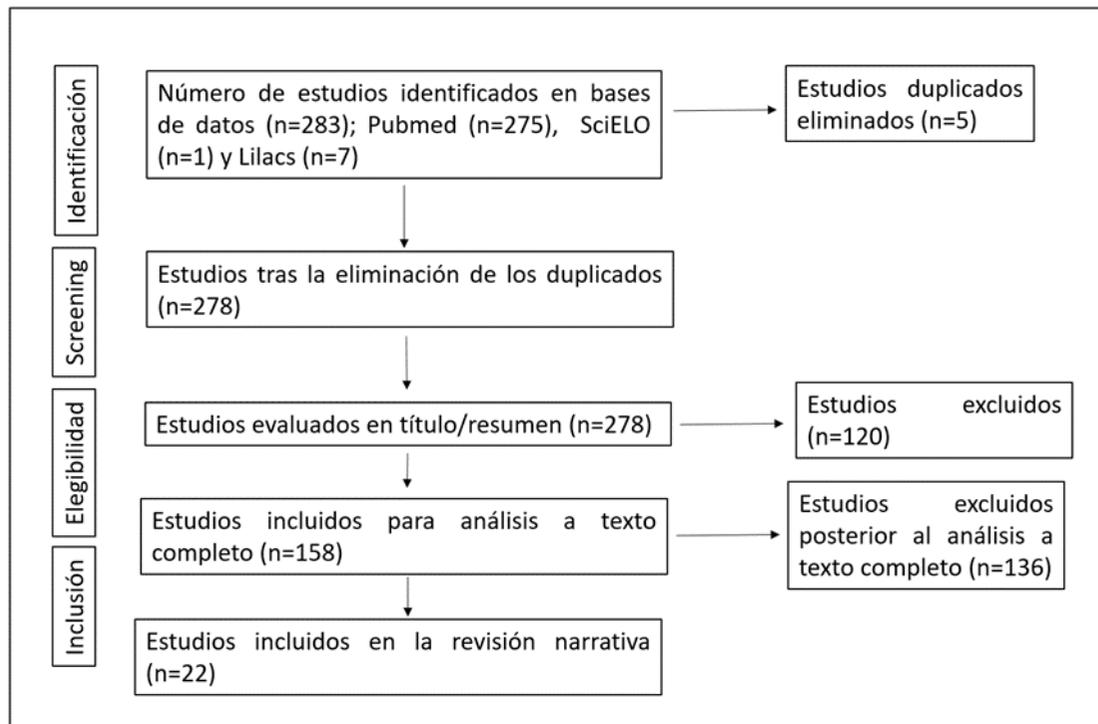


Figura 1. Diagrama de flujo declaración PRISMA para selección de artículos (92).

Desarrollo y discusión

Características metodológicas de los estudios

Los criterios de exclusión reportados y tenidos en cuenta en los estudios fueron principalmente los pacientes sin diagnóstico de SARS-CoV-2 o pacientes que presentaron resultados no concluyentes; así como pacientes positivos, pero no hospitalizados (105). Por otra parte, dentro de los criterios de inclusión se encuentran las infecciones desarrolladas en los períodos de hospitalización en UCI, exclusivamente las desa-

rolladas después de 48 horas de internación en esa unidad (93, 98, 105), presentar sintomatología, confirmación laboratorial de la enfermedad (97, 100, 101, 104, 109) y desarrollo de la enfermedad en períodos específicos incluidos dentro de la pandemia (94, 109, 112). Adicionalmente, varios tipos de diseño experimental fueron empleados, siendo los más frecuentes los estudios retrospectivos y experimentales (Tabla 2).

Tabla 2. Principales tipos de diseño experimental empleados en los estudios analizados. Donde se presentan los diseños más frecuentes utilizados, junto con la referencia bibliográfica de donde se extrajo la información.

Diseño experimental	Referencia
Retrospectivo	94, 100, 105, 107, 108, 109
Retrospectivo multicéntrico	97
Retrospectivo observacional	98,112
Descriptivo transversal	110
Reporte de caso	95, 99, 113, 114
Observacional prospectivo unicéntrico	101
Cohorte observacional monocéntrico	102
Experimental	93, 96, 103, 104, 106, 111

Datos demográficos de los estudios analizados

De los 22 estudios analizados que describieron coinfecciones en pacientes con COVID-19, se incluyeron investigaciones realizadas en diversos países. En el continente europeo, se llevaron a cabo estudios en el Reino Unido (93), Finlandia (94), Rumania (95), Italia (96-98), Serbia (99), Alemania (100), Suiza (101) y Francia (102); en el continente Asiático, en China (103,104), India (105), Japón (106), Indonesia (107) y Turquía (108, 109); en el continente Africano, en Kenia (110); y en el continente Americano, en México (111), Brasil (112), Estados Unidos (113) y Ecuador (114).

De los estudios incluidos, el 13,63% (n=3) fueron publicados en el año 2021, el 68,18% (n=15) se publicaron en el año 2022 y el 18,18% (n=4) de los artículos se publicaron hasta mayo de 2023. Un 59,01% (n=13) de los estudios tomaron las muestras en el primer semestre del año (93-96,101-113). Ade-

más, en cuanto al género, la participación masculina fue del 9,09% (n=2), la femenina del 13,6% (n=3), mixta en un 59,01% (n=13) y no se reportó en un 18,1% (n=4). Las edades de los pacientes oscilaron entre los 25 y los 89 años, sin embargo, en este análisis se incluyeron dos investigaciones en las que se estudiaron pacientes pediátricos. Por otra parte, se evidenció que el 65% (n=13) de las investigaciones no contó con financiación externa para su desarrollo, el 2,2% (n=6) recibió apoyo gubernamental, el 9,09% (n=2) recibió apoyo tanto gubernamental como de la academia y el 4,54% (n=1) no lo reportó.

Comorbilidades o Asociación con enfermedades concomitantes

Las comorbilidades más comunes en pacientes con COVID-19 abarcan enfermedades hematológicas (94, 96, 98, 99, 100, 101, 110, 112), hipertensión (94, 98, 101, 105, 110, 112, 113), enfermedades respiratorias (94, 96, 100, 106, 111, 113), cáncer (93, 98,

101, 105, 111), enfermedades neurológicas (94, 98, 101, 111, 112), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (94, 104, 105, 108, 113), diabetes (94, 100, 105, 110, 112), enfermedad crónica del corazón (94, 98, 101, 105, 112), obesidad (98, 100, 101, 112, 113),

enfermedades del riñón (94, 97, 98, 105, 111), trasplante de órganos (93, 112), demencia, trastorno bipolar (112, 113), VIH/SIDA (94, 111), artritis reumatoide (93), enfermedades del hígado (110) e insuficiencia de tiroides (94) (Figura 2).

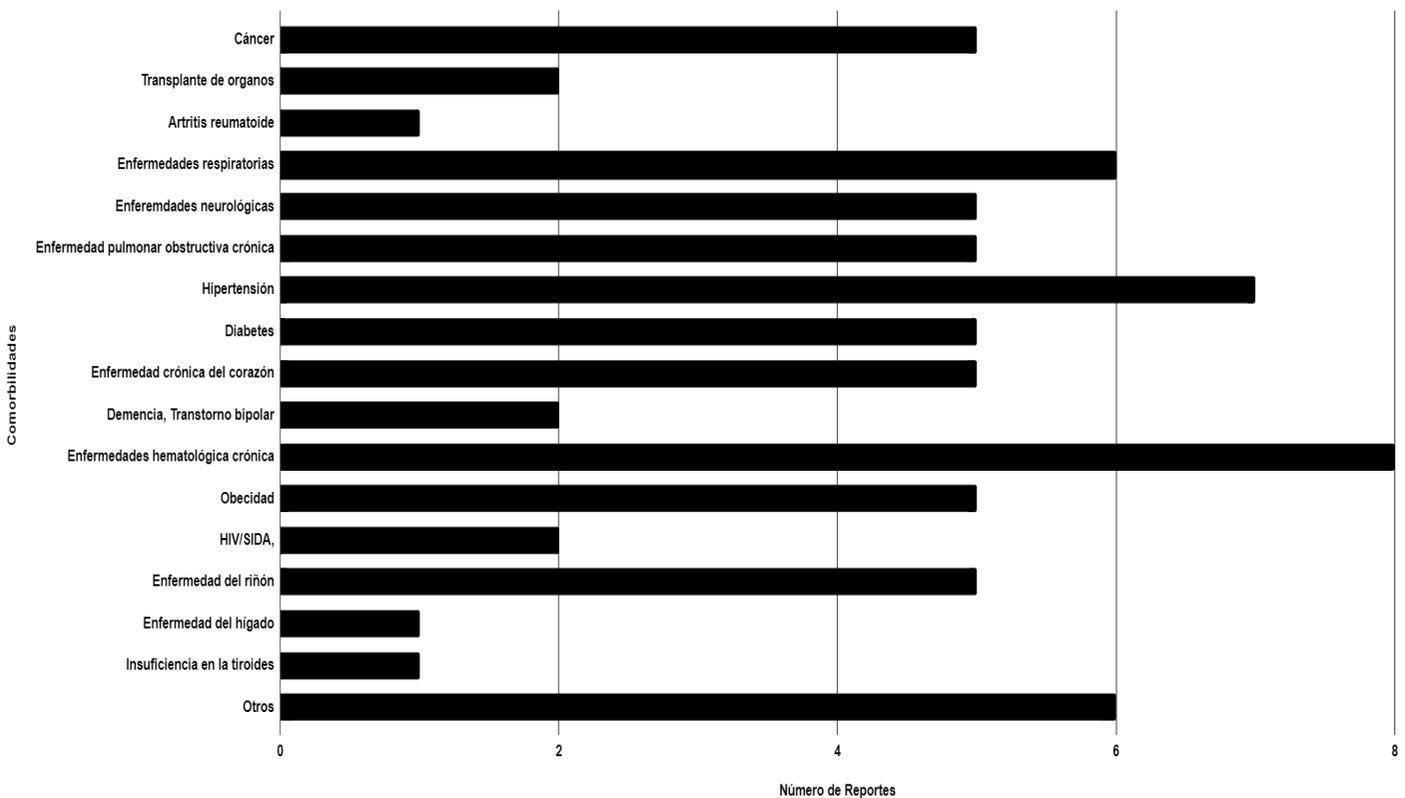


Figura 2. Principales comorbilidades presentes en pacientes con COVID-19.

En este tipo de pacientes, también se identificaron otros factores relacionados, como el uso de esteroides, ventilación mecánica y hospitalización prolongada en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (98, 101, 103, 105, 107, 109, 112), la edad avanzada, apnea del sueño, el uso de anti-

bióticos de amplio espectro, el uso de corticosteroides, la presencia de un catéter venoso central y cirugías mayores, como la abdominal (94, 99, 110). Estos factores influyeron en las tasas de mortalidad debido a la gravedad de la enfermedad, así como a intervenciones asociadas con

un desenlace fatal, como la ventilación mecánica, la terapia de reemplazo renal y el trasplante de riñón (112). Adicionalmente, a nivel de laboratorio, se evidenció que este tipo de pacientes presentaron valores elevados en la tasa de sedimentación eritrocitaria, la proteína C reactiva y el fibrinógeno (95).

Incidencia y etiología de las infecciones graves

Los principales tipos de muestras colectadas a pacientes con COVID-19 tanto para el diagnóstico, como para el aislamiento de agentes causales de coinfección se presentan a continuación (Tabla 3).

Tabla 3. Muestras colectadas a los pacientes para realizar análisis microbiológicos y moleculares. En este cuadro se presentan los tipos de muestras, las comorbilidades asociadas y las referencias bibliográficas de donde se extrajo la información.

Muestras	Comorbilidad	Referencia
Aspirados bronquiales y traqueales	Cáncer, trasplante de órganos	93, 97, 98, 99, 106, 108, 100, 111, 114
Hisopados orofaríngeos, esputos	Enfermedad pulmonar obstructiva	93, 98, 99, 104, 107, 113, 100, 101
Hemocultivos	Trasplante de órganos	95, 96, 99, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 114
Orina	Diabetes mellitus, tuberculosos	94, 97, 99, 105, 108
Sangre	Shock hipovolémico, fallo multiorgánico	101, 105, 111

En los estudios analizados se emplearon principalmente técnicas microbiológicas para el aislamiento de microorganismos y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, así como pruebas moleculares para la identificación de género y especie, confirmación de la positividad de SARS-CoV-2 y detección de genes de resistencia (93, 103, 111) (Tabla 4).

Las técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico proporcionan resultados de forma rápida y oportuna, lo que puede mejorar la toma de decisiones médicas y reducir el uso de tratamientos empíricos en pacientes con coinfección por COVID-19, con-

tribuyendo así a disminuir la aparición de resistencia a los antimicrobianos (93,103). Además, estas técnicas permiten evaluar la estructura, abundancia, diversidad y función del microbioma tanto en pacientes sanos como en aquellos con infección activa por SARS-CoV-2 (104). Por otro lado, la secuenciación masiva facilita la identificación de la población microbiana en un ambiente o nicho específico, así como su estudio en el contexto de las comunidades. Esto brinda una visión más completa y amplia de la comunidad microbiana en un período de tiempo más corto, permitiendo incluso la identificación de especies difíciles de cultivar o viables no cultivables (103).

En cuanto a las técnicas microbiológicas, el tiempo promedio para identificar y diagnosticar el agente causal de la infección es de 48 horas. Por otro lado, las técnicas moleculares proporcionan un diagnóstico

aproximadamente 8 horas después del inicio del proceso, incluyendo la predicción de resistencia antimicrobiana y de las rutas metabólicas (93, 103).

Tabla 4. Técnicas empleadas para la identificación de microorganismos. En este cuadro se incluyen los métodos tradicionales y rutinarios en el laboratorio clínico, así como las técnicas moleculares. También se proporcionan las fuentes bibliográficas de donde se tomó la información.

Técnicas para la identificación de microorganismos	Referencia
Metagenómica clínica (CMg)	93
Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) empleando los equipos Vitek 2 y MALDI-TOFF	94-102,105-114
Secuenciamiento del gen 16S rRNA y de la región ITS del gen	103
Análisis por metatranscriptómica	104
Técnicas serológicas y moleculares	113
Broncoscopia de fibra óptica con aspiración, laparotomía	99

En relación a los agentes etiológicos, se ha reportado que las infecciones en pacientes con COVID-19 han sido de origen bacteriano, viral y fúngico (93, 100, 104).

Bacterias

La mayor prevalencia de microorganismos causantes de coinfección bacteriana incluye, entre los Gram negativos, *Klebsiella pneumoniae* (93-97, 100, 103, 105, 107-112, 114), *Pseudomonas aeruginosa* (94, 97, 98, 100-103, 107-112), *Enterobacter* spp (93, 99, 109) y *Acinetobacter baumannii* (93, 103, 107-112); entre los Gram positivos, *Staphylococcus aureus* (93-95, 103, 110, 112), *Enterococcus* sp. (95, 97,

105, 110, 112), *Streptococcus pneumoniae* (112); y entre los hongos, *Candida* spp. (99, 103, 107-109, 112), *Aspergillus* spp. (94, 100, 104, 105) y *Mucor* spp (103, 111). Otros microorganismos identificados con menor frecuencia fueron *Burkholderia* spp. (93, 101), *Prevotella bivia* (104, 106) y *Haemophilus influenzae* (98). La identificación de estos microorganismos se realizó mediante técnicas de aislamiento microbiológico (93-101, 105-114) y secuenciación de última generación, las cuales presentaron resultados comparables en relación con los principales géneros de microorganismos identificados en los diferentes tipos de muestras (103, 104).

En las muestras respiratorias de pacientes con COVID-19, las bacterias muestran una mayor asociación con la coinfección en comparación con los hongos, siendo las bacterias Gram negativas las más identificadas en los estudios analizados (93). Actualmente, se ha designado a un grupo de microorganismos como ESKAPE, los cuales son responsables de infecciones intrahospitalarias y son resistentes a los antibióticos, incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas (111). *K. pneumoniae*,

Enterobacter spp, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* representan una amenaza en los hospitales debido a su multirresistencia. Esto se ha corroborado en los estudios analizados, donde estos cuatro tipos de microorganismos fueron identificados como los principales agentes causales de coinfección (93-98, 100-112) (Tabla 5).

A continuación, son mencionados los resultados por país de los principales microorganismos aislados:

Tabla 5. Principales microorganismos aislados. Se incluye información detallada sobre el país en donde se llevó a cabo el estudio, así como las características y contexto, y se proporcionan las fuentes bibliográficas de dónde se extrajo la información.

País	Característica	Microorganismo	Referencia
Filipinas	Coinfección bacteriana grave a nivel hospitalario en pacientes con neumonía	<i>B. cereus</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. coli</i>	94
Rumania	Pacientes con diagnóstico de COVID-19	<i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasas (KPC) <i>E. coli</i>	95
Italia	Muestras provenientes de infecciones del tracto urinario en población pediátrica	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> y <i>E. coli</i>	97, 98
Alemania	Desarrollo de una o más coinfecciones respiratorias, asociados al tiempo de duración de la ventilación mecánica invasiva.	<i>K. aerogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	100
Suiza	Microorganismos aislados de pacientes con COVID-19	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cenocepacia</i> , <i>A. bereziniae</i> , <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i> , <i>Citrobacter</i> spp. <i>E. coli</i>	101
Francia	Infecciones polimicrobianas	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxidans</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenem (CRAB) <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	102
India	Aislamientos obtenidos a partir de muestras respiratorias, sangre y orina	<i>K. pneumoniae</i>	105
Indonesia	Pacientes con COVID-19 que presentaron coinfección por Bacterias	<i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	107

País	Característica	Microorganismo	Referencia
Turquía	Coinfecciones secundarias a infecciones del tracto respiratorio y sanguíneo	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	108, 109
Kenia	Coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i> <i>S. marcescens</i>	110
México	Pacientes adultos y pediátricos	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> y <i>Enterobacter</i> spp	111
Brasil	Coinfección bacteriana en pacientes en UCI	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	112

Hongos

En Italia, se obtuvieron aislamientos de *Aspergillus* spp. en el 10,9% de 194 pacientes con COVID-19, y de *Candida* spp. en el 13,4% (98). En Alemania, se observó una alta incidencia de coinfección con *Aspergillus fumigatus* en el 15,6% de los pacientes, así como la concurrencia de coinfecciones entre *A. fumigatus* y el Virus del Herpes Simplex (100). Diferentes linajes de una misma cepa pueden coexistir dentro de un hospital, lo que puede dar lugar a diversos brotes respiratorios. Por lo tanto, las medidas de control de enfermedades infecciosas son fundamentales para evitar la propagación en las diferentes áreas hospitalarias (111).

En el estudio de Dai et al., 2023, los hongos potencialmente patógenos que fueron

identificados por técnicas de biología molecular fueron *Trichoderma* sp., *Stachybotrys* sp., *Mucor* sp., *Arthrinium* sp., *Candida albicans*, *Alternaria* sp., *Penicillium citrinum* y *Trichophyton rubrum* (103). Por otra parte, estudios han reportado que el COVID-19 afecta el microbioma de los pacientes, particularmente el del tracto gastrointestinal y el del tracto respiratorio, influenciando la severidad de la COVID-19 (103). La estructura de la población microbiana y el grado de resistencia a antimicrobianos es un asunto que debe conocerse, para poder controlar las enfermedades respiratorias agudas (103, 104, 105).

Uso de antibióticos y Perfil de resistencia antimicrobiana

La expresión de varios genes de resistencia, incluidos los de multiresistencia,

glicopéptidos y tetraciclinas, fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 que en individuos sanos. Además, la expresión de estos genes también varió entre los pacientes dos meses después de recuperarse de la infección, en comparación con los pacientes con infecciones activas e individuos sanos (104). Por lo tanto, existe un alto potencial de desarrollo de infecciones por microorganismos del tracto orofaríngeo en estos pacientes, lo que no puede ser ignorado. Es crucial evitar el uso empírico de antibióticos y seleccionarlos adecuadamente para las infecciones secundarias, con el fin de no aumentar los niveles de resistencia, ya que estos pacientes suelen recibir antimicrobianos de amplio espectro (94, 104).

En un hospital de India, se identificó que el 33,4% de los aislamientos de *K. pneumoniae* eran resistentes a cefuroxima, el 25% a fluoroquinolonas y aminoglucósidos, y el 16,6% a carbapenémicos. Además, se detectó que dos aislamientos del complejo *A. baumannii*, obtenidos de muestras respiratorias y sanguíneas, mostraron resistencia a todos los antibióticos. También se observó que tres pacientes (10,7%) presentaron más de una infección secundaria causada por *E. coli*, el complejo *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *A. fumigatus*, *Mucor* spp. y *Rhizopus* spp., relacionadas con el uso de ventiladores mecánicos en pacientes con neumonía y tratamiento con esteroides. La tasa de mortalidad global en este informe fue del 20% en pacientes

con COVID-19, mientras que en aquellos con infecciones secundarias fue del 42,8%, siendo los hombres los más afectados (105).

A. baumannii mostró resistencia del 100% a los antibióticos, con un 85% de resistencia a gentamicina y ciprofloxacina (111). Además, presentó una resistencia del 84% a betalactámicos, así como a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (110, 111). Por otro lado, *Enterobacter* spp mostró un 56% de resistencia a betalactámicos, meropenem y ertapenem. Estos niveles de resistencia eran esperados, ya que los aislamientos provenían de pacientes con COVID-19 positivo que habían sido sometidos a procedimientos invasivos y tenían estadías prolongadas en la unidad de cuidados intensivos (111). Los genes de resistencia detectados en estas cepas coinciden con la resistencia fenotípica a los antibióticos recomendados para los principales patógenos respiratorios, especialmente las enterobacterias (93). Estos hallazgos representan un problema significativo, ya que los microorganismos identificados muestran multirresistencias, lo que puede complicar el tratamiento de las infecciones y poner en peligro la vida de los pacientes.

En Francia, la mitad de los pacientes fueron tratados con una combinación terapéutica (n=18; 60%). Además, en este estudio se observó que los pacientes con neumonía asociada a *P. aeruginosa* resistente a cefalosporinas y *Achromobacter xylosoxidans*

también presentaban resistencia a Cefiderocol. Finalmente, dos pacientes presentaron una polinfección causada por *E. cloacae* productora de AmpC Betalactamasa de espectro extendido y *K. pneumoniae* betalactamasa de amplio espectro, con una tasa de supervivencia del 33% (102).

El estudio de Alcántar-Curiel et al. 2023 reveló que los aislamientos de *K. pneumoniae* (62,5%) y *Enterobacter* spp. (44,4%) presentaron resistencia a colistina, lo que indica que este medicamento no es una opción viable para el tratamiento de pacientes con bacteriemia causada por estos agentes. Por otro lado, los aislamientos de *A. baumannii* mostraron resistencia a todas las familias de antibióticos, incluidos los carbapenémicos, pero mantuvieron buenos niveles de susceptibilidad a colistina, lo que sugiere que podría ser una alternativa de tratamiento para las infecciones del torrente sanguíneo (111). Además, el estudio de Da Silva en 2022, identificó que los cultivos positivos más comunes presentaron resistencia a carbapenémicos en un 90% para *K. pneumoniae* y en un 50% para *P. aeruginosa* (112).

En México las cepas de *K. pneumoniae* fueron productoras de CTX-M-15, TEM-1 y NDM-1, resultados comparables con los reportados en Alemania (100), Servia (99), Suiza (101), Turquía (109), Italia (96), Brasil (112) y Ecuador (114); lo que demuestra la diseminación de estas enzimas entre los aislamientos resistentes a betalactámicos

(BLEES), los cuales causan bacteriemia, e indican la prevalencia y comportamiento endémico en diferentes regiones del mundo (111). Por otra parte, la identificación de la enzima OXA-398 en aislamientos de *A. baumannii* sugieren una reciente adquisición en aislamientos de tipo clínico en México. Asimismo, los clones circulantes evidenciaron una rápida dispersión por diferentes centros asistenciales, así como la coexistencia de diversos linajes dentro de un mismo hospital (111). Asimismo, en Brasil, India y Turquía se ha identificado presuntamente la presencia de esta enzima en aislamientos asociados a coinfección de tipo intrahospitalario (105,108,112).

Los pacientes con COVID-19 internados en la UCI mostraron porcentajes de resistencia a la amicacina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* de 63,8%, 44,4% y 50,0%, respectivamente. La resistencia a meropenem fue del 100%, 71,4% y 50,0% para las mismas bacterias, mientras que la resistencia a colistina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fue de 0%, 42,9% y 16,7%, respectivamente. Estos datos indican un aumento en la resistencia antimicrobiana en comparación con las cepas aisladas antes de la pandemia, especialmente en *A. baumannii* con respecto a tobramicina y tigeciclina. En el caso de *K. pneumoniae*, se observó un aumento en la resistencia a varios antibióticos, incluidos gentamicina, colistina, meropenem, eropenem, amoxicilina-ácido clavulánico,

piperacilina-tazobactam, ciprofloxacina, doxiciclina y cefepime. Por último, *P. aeruginosa* mostró un aumento en la resistencia a ceftazidima y levofloxacina (109).

Los aislamientos Gram Positivos de *S. aureus* presentaron un 100% de resistencia a Eritromicina y susceptibilidad a los glicopéptidos evaluados, como Vancomicina y Teicoplanina. Por su parte, los aislamientos de *E. faecalis* fueron 100% resistente a Eritromicina, Levofloxacina y Tetraciclina (110). La multirresistencia bacteriana a los antimicrobianos se define como la resistencia a tres o más clases de antibióticos; por lo que el fenotipo de multirresistencia presentado entre los aislamientos anteriormente mencionados fue de un 64,3% (46/67) (110).

En Rumania, los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que requirieron una estadía prolongada en la UCI, presentaron un mayor riesgo de coinfecciones, principalmente por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Además del tratamiento con carbapenémicos, se utilizaron quinolonas, linezolida y corticosteroides en estos pacientes (95). Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) representan una grave amenaza para la salud humana, ya que suelen ser resistentes a la mayoría de las clases de antibióticos disponibles (96).

Por otra parte, los varones fueron los más afectados en la mayoría de los estudios no-

tificados (105), una explicación probable es que los niveles de interferón de tipo 1 (IFN) el cual es una potente citoquina antiviral están más elevados en mujeres, que en los hombres evaluados, lo que puede explicar la distribución por sexos de los casos de COVID-19 (105).

En Italia, en un hospital pediátrico en el año 2020, el uso de antibióticos intravenosos fue mayor que en los dos años anteriores, caracterizándose por un tratamiento empírico (97). Asimismo, se observó un incremento significativo de resistencia de *Pseudomonas* spp a carbapenems y piperacilina/tazobactam y *Enterobacteriales* spp para piperacilina/tazobactam en pacientes positivos para COVID-19, la cual se pudo ver favorecido por la presión antibiótica a la que estuvieron sometidas estas cepas (98).

Por otra parte, en Ecuador un paciente con COVID-19 que no presentaba ninguna comorbilidad, por sintomatología se le inició tratamiento con vancomicina y posteriormente con meropenem, sin embargo, se aislaron a partir de secreción traqueal cepas de *K. pneumoniae* con producción de carbapenemasas (KPC), Betalactamasas de espectro extendido (BLES) y metalobetalactamasas New Delhi. La multirresistencia presentada en estas cepas probablemente se produjo por el requerimiento de ventilación mecánica asistida, uso de corticosteroides y manejo de antibióticos de amplio espectro

como piperacilina-Tazobactam de forma empírica (114).

La bacteremia presentada en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Indonesia fue causada por los microorganismos que presentaron los siguientes perfiles de resistencia: *K. pneumoniae* 83,9% y 36,2%

carbapenemasa resistente (CRKP) y resistente a cefalosporinas de tercera generación (3GCREC), respectivamente; *E. coli* 76,1% y 13,6% carbapenemasa resistente (CREC) y resistente a cefalosporinas de tercera generación (3GCREC); *E. faecium* vancomicina resistente (20%, *S. aureus* meticilina resistente) (107) (Tabla 6).

Tabla 6. Perfiles de resistencia de los microorganismos analizados. Se detallan los patrones de resistencia de bacterias Gram positivas y Gram negativas, destacando las cepas multirresistentes. También se incluyen las fuentes bibliográficas de donde se extrajo la información.

Perfil Gram Negativas	Perfil Gram Positivas	Referencias
blaTEM, blaSHV, blaCTX-M, blaCTX, blaOXA, dfrA, blaCKO	mecA, erm, dfrG	93
blaOXA-24, OXA24	mecA	94
KPC, KPC3, OXA-48, MBL, KPC/OXA-48, KPC/MBL	VanRG, cfr.	95
Perfil 1: aac(6)-Ib4, aadA1, aphA15, blaVIM-1, qnrS1, catB2, sul1, dfrA14. Perfil2: aac(6)-Ib', aac(6)-Ib-cr, aadA, aph(3)-VI, armA, blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaOXA-9, blaTEM-1D, dfrA5, sul1, sul2, arr-3, catB3, mph(A), mph€, qnrS1. Perfil3: armA, blaKPC-31.	/	96
blaKPC, NDM, blaIMP, TEM-1, TEM-2, SHV-1, AmpC	/	98
blaCTX-M-15	/	99
blaOXA-398, NDM, blaTEM, blaSH	mecA	100
blaOXA-50, PDC-91	/	101
PDC-3, PDC-176, PDC-191, PDC-192, PDC-272, PDC-392, PDC-394	/	102
Resistencia a los B-lactámicos y a la polimixina	/	103
arlR, CpxR, gyrB, smeR, smeABC, PhoP	erm, VanRG	104
blaTEM-1, blaOXA-398, blaOXA-24	qnr	105
NDM, blaOXA, blaVIM, blaIMP, blaKPC	mecA	107
blaOXA-398, NDM, blaTEM, blaSH	mecA	108
mcr-1, KPC, OXA-48	mecA	109
aac, aph	VanRG, optrA, cfr.	110

Perfil Gram Negativas	Perfil Gram Positivas	Referencias
blaCTX-M-15, blaTEM-1, blaOXA-398, blaOXA-24, blaVIM-2, blaNDM, CTX-M-15	/	111
blaTEM-1, blaOXA-398, blaOXA-24	qnr,aac(6)-lb-cr, gyrA,parC, qepA, VanRG, cfr.	112
OXA-48, KPC, NDM	VanRG	114

*Los manuscritos 97, 106 y 113 no reportaron esta información.

Conclusiones

La respuesta inmunitaria alterada en pacientes con COVID-19 los hace más propensos a contraer infecciones secundarias, lo que añade una capa adicional de complejidad al tratamiento de esta enfermedad. Asimismo, el uso excesivo de antimicrobianos, aunque a menudo necesario en entornos hospitalarios, también aumenta el riesgo de adquirir infecciones secundarias multirresistentes, lo que puede llevar a resultados clínicos adversos y complicaciones adicionales para los pacientes.

Por otro lado, la implementación de técnicas moleculares en la rutina de trabajo de la sección de microbiología de los laboratorios de diagnóstico ha revolucionado la forma en que se identifican y diagnostican los agentes infecciosos. Estas técnicas permiten una identificación más rápida y precisa de los patógenos, lo que facilita un tratamiento más específico y oportuno. Sin embargo, en la era post-COVID, el aumento global de resistencia a los antimicrobianos representa un desafío signifi-

cativo para la salud pública, ya que puede limitar las opciones de tratamiento disponibles y aumentar la morbimortalidad asociada a las infecciones.

Dada la importancia de la vigilancia epidemiológica de la resistencia a antimicrobianos a nivel mundial, es fundamental realizar un seguimiento de los microorganismos asociados a coinfección con COVID-19, especialmente aquellos con resistencia o multirresistencia a los antibióticos. Ciertas cepas y clones circulantes pueden propagarse rápidamente en diferentes áreas geográficas, lo que puede impactar negativamente en el tratamiento de pacientes críticos en los servicios de salud. Además, se deben implementar acciones de promoción y prevención para abordar el uso adecuado de los antimicrobianos.

Igualmente, el tratamiento de las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 se ve significativamente comprometido, especialmente en el caso de los betalactámicos. Se observa una alta resistencia en aislamientos de *K. pneumoniae* y

Enterobacter spp a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como resistencia generalizada de *A. baumannii* a todos los antibióticos de esta clase, incluidos los carbapenémicos. Estas resistencias representan un grave riesgo para la vida de los pacientes y destacan la necesidad de estrategias efectivas de tratamiento y control de infecciones en este grupo de pacientes. Los programas de control y vigilancia de las enfermedades infecciosas, así como de suministro y control de antimicrobianos debe ser fortalecido y regulado estrictamente tanto a nivel intrahospitalario, así como en farmacias, requiriendo de forma obligatoria la fórmula médica.

Las infecciones severas se asocian principalmente a los pacientes que presentan largas estadias de hospitalización y tratamientos prolongados en la UCI. Conocer los factores de riesgo y eliminarlos puede mejorar la prognosis de los pacientes con COVID-19 y además reduce el riesgo de muerte. Las coinfecciones bacterianas pueden contribuir significativamente con la morbilidad del paciente y si el paciente presenta inicialmente un síndrome de dificultad respiratoria aguda, eleva la tasa de mortalidad. Por lo tanto, realizar un diagnóstico e identificación de la etiología hace diferencia entre la vida y la muerte. Los casos reportados en este estudio, en su gran mayoría presentaban una alteración significativa de las comorbilidades de los pacientes a la hora de ser internados, posiblemente

por las normativas y restricciones a nivel global de salir de los hogares y por el temor de asistir a los hospitales y contagiarse de COVID-19. Además, estas condiciones subyacentes y la positividad en el diagnóstico de COVID-19, contribuyeron en la inmunosupresión de los pacientes, facilitando el curso de coinfecciones microbianas.

Limitaciones

Los estudios analizados se centraron en regiones específicas de los países investigados, en lugar de abarcar múltiples puntos de muestreo en todo el país. Además, no se profundizó en las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, como la duración de los tratamientos antimicrobianos y antifúngicos; así como no fue evaluado el impacto del tratamiento en el microbioma de los pacientes con COVID-19. Asimismo, el número de pacientes incluidos en algunos de los estudios fue bajo.

Por otra parte, la cantidad de aislamientos microbianos recopilados en los períodos de tiempo estudiados fue limitada. Además, en algunos de los estudios, no se llevó a cabo el aislamiento microbiológico de las muestras, tanto bacterianas como fúngicas, lo que impidió realizar pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos y antifúngicos. También, los análisis taxonómicos no lograron identificar las especies de manera específica.

Recomendaciones

Realizar estudios sobre la etiología y prevalencia de las coinfecciones bacterianas en pacientes con infecciones del tracto respiratorio, las cuales pueden contribuir en la orientación del tratamiento inicial antimicrobiano, lo cual mejoraría la prognosis del paciente.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos se ha observado en pacientes con COVID-19, posiblemente debido al uso inapropiado de tratamientos empíricos con antibióticos de amplio espectro. Por lo tanto, el uso prudente de antibióticos, basado en los resultados de las pruebas de sensibilidad, ayuda a reducir el desarrollo de resistencia en los microorganismos.

Financiación: Universidad de Boyacá.

Agradecimientos: Un especial agradecimiento a la Universidad de Boyacá por el apoyo en esta investigación.

Conflicto de Interés: No presentan ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *NEJM*. 2020;382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3): 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
3. Malhotra Y, Rossberg MC, Bajaj K, Shtern A, Moore RM. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vertical transmission in neonates born to mothers with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet Gynecol*. 2020;136(3): 632-633. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003926.
4. Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong S, Berne M, Somasundaran M, Sullivan J, Luzuriaga K, Greenough T, Choe H. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nat*. 2003;426(6965): 450-454. DOI: 10.1038/nature02145.
5. Qian Z, Travanty E, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, Ito Y, Holmes K, Mason R. Innate immune response of human alveolar type ii cells infected with severe acute respiratory syndrome–coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(6): 742-748. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0339OC.
6. Yang H, Zhang Y, Yang M, Huang X. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur J Respir Med*. 2020;56(3): 1-8. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.
7. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip C, Poon R, Tsoi H. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395(10223):514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
8. Kohanski M, Lo L, Waring M. Review of indoor aerosol generation, transport, and control in the context of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(10): 1173-1179. DOI:1173-1179. 10.1002/alr.22661.

9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report, 51. [Internet]. [Accesado en 2023 mayo 23]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
10. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Map [Internet]. [Accesado en 2023 mayo 23]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2023. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
11. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [Internet]. [Accesado 10 marzo de 2023] Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
12. Weiss S, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4): 635-664. DOI: 10.1128/mmr.69.4.635-664.2005.
13. Oude B, Sikkema S, Nieuwenhuijse F, Molenaar J, Munger E, Molenkamp R, Van der Spek A, Tolsma P, Rietveld A, Brouwer M, Bouwmeester-Vincken N. Jumping back and forth: anthroozoonotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. *BioRxiv.* 2020; 1-35. DOI: 10.1101/2020.09.01.277152.
14. McAloose D, Laverack M, Wang L, Killian L, Caserta C, Yuan F, Mitchell K, Queen K, Mauldin R, Cronk D, Bartlett L. From people to Panthera: Natural SARS-CoV-2 infection in tigers and lions at the Bronx Zoo. *MBio.* 2020;11(5):10-128. DOI: 10.1128/mBio.02220-20.
15. Ramanujam H, Palaniyandi K. COVID-19 in animals: A need for One Health approach. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40(4): 485-491. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2022.07.005.
16. Giner J, Villanueva-Saz S, Tobajas A, Pérez M, González A, Verde M, Yzuel A, García-García A, Taleb V, Lira-Navarrete E, Hurtado-Guerrero R. SARS-CoV-2 seroprevalence in household domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Anim.* 2021;11(3):667. DOI: 10.3390/ani11030667.
17. Klaus J, Meli L, Willi B, Nadeau S, Beisel C, Stadler T, ETH SARS-CoV-2 Sequencing Team, Egberink H, Zhao S, Lutz H, Riand B. Detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in a domestic cat with respiratory signs in Switzerland. *Viruses.* 2021;13(3):496. DOI: 10.3390/v13030496.
18. Hamer S, Pauvolid-Corrêa A, Zecca I, Davila E, Auckland L, Roundy C, Tang W, Torchetti M, Killian M, Jenkins-Moore M, Mozingo K. Natural SARS-CoV-2 infections, including virus isolation, among serially tested cats and dogs in households with confirmed human COVID-19 cases in Texas, USA. *BioRxiv.* 2020; 8:1-16. DOI: 10.1101/2020.12.08.416339.
19. Gorbalenya E, Baker C, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, Haagmans B, Lauber C, Leontovich A, Neuman B, Penzar D. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* 2020:1-15.
20. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nat.* 2020;586(7830):516-527. DOI: 10.1038/s41586-020-2798-3.
21. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W, Song Z, Hu Y, Tao Z, Tian J, Pei Y, Yuan M. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nat.* 2020;579(7798): 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
22. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 vaccines in SARS-CoV-2 variants. *Frontiers in Immunology.* 2022;579(7798): 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
23. Kissler S, Tedijanto C, Goldstein E, Grad Y, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Sci.* 2020;368(6493):860-868. DOI: 10.1126/science.abb5793.
24. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020;395(10224): 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
25. Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape. *J Med Virol.* 2022;94(3):847-857. DOI: 10.1002/jmv.27376
26. World Health Organization (WHO). (2021). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. [Internet]. [Accesado 10 marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

27. World Health Organization (WHO). Currently circulating variants of interest (VOIs) as of 27 June 2023. [Internet]. [Accesado 10 marzo de 2023] Disponible en: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>; https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/05062023xbb.1.16.pdf?sfvrsn=f1845468_3; https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20230620xbb.1.5.pdf?sfvrsn=fff6f686_3
28. Kaila I, Mäkinen J. Desde hace nueve meses Finlandia tiene una vacuna anti Covid-19, pero apoyó a las grandes farmacéuticas. *Rev Econ Inst.* 2021;23(45):257-264. DOI: 10.18601/01245996.v23n45.12.
29. Petropoulou C, Matamoros F, Cruz EG, Doulos P, Tzanetatos D, Pérez M, Georgakopoulos V, Zafeiris K, Varela G, Mavrogiorgou S, Dimitracopoulou V. Luchas invisibles en tiempos de pandemia. Volumen I. Utopías, distopías, luchas sociales y culturales por la vida en tiempos de pandemia. Mytilene-Puebla: Grupo de Investigación “Ciudades Invisibles” Laboratorio de Geografía Urbana y Planeación Urbana, Departamento de Geografía, Universidad del Mar Egeo, Grecia, & Grupo de Investigación “Subjetividad y Teoría Crítica” Instituto de Ciencias Sociales y Humanidades “Alfonso Vélaz Pliego”, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Mexico. ISBN: 978-618-82533-4-6
30. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resistance Updates.* 2021;1(59):100794. DOI: 10.1016/j.drup.2021.100794.
31. Gebre M, Brito L, Tostanoski L, Edwards D, Carfi A, Barouch D. Novel approaches for vaccine development. *Cell.* 2021;184(6):1589-603. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.030.
32. Altmann D, Boyton R. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Sci.* 2022;375(6585):1127-1132.
33. Gebre M, Rauch S, Roth N, Gergen J, Yu J, Liu X, Cole A, Mueller S, Petsch B, Barouch D. mRNA vaccines induce rapid antibody responses in mice. *npj Vaccines.* 2022;7(1):88. DOI: 10.1038/s41541-022-00511-y.
34. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;26(14):1125246. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1125246.
35. Vitiello A, Ferrara F, Troiano V, La Porta R. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology.* 2021;29(5):1357-1360. DOI: 10.1007/s10787-021-00847-2.
36. Brown A, Won J, Graham R, Dinnon III K, Sims A, Feng J, Cihlar T, Denison M, Baric R, Sheahan T. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiv. Res.* 2019;1(169):104541.
37. Chang Y, Tung Y, Lee K, Chen T, Hsiao Y, Chang H, Hsieh T, Su C, Wang S, Yu J, Shih S. Potential therapeutic agents for COVID-19 based on the analysis of protease and RNA polymerase docking. 2020:1-11. DOI: 10.20944/preprints202002.0242.v2.
38. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents.* 2020;55(5):105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
39. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green L, Lescure X, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336.
40. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
41. Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, Imran M, Khan A. Potential specific therapies in COVID-19. *Ther Adv Respiratory Dis.* 2020;14:1-12. DOI: 10.1177/175346662092685.
42. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharm.* 2020;889(15):1-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
43. Benhamou OM, Geva S, Jacobs M, Drew J, Waldman M, Kalchiem-Dekel O. The use of colchicine in respiratory diseases. *Curr Respir Med Rev.* 2013;9(5):300-304. DOI: 10.2174/1573398X10666140526235154.
44. Vitiello A, Ferrara F. Colchicine and SARS-CoV-2: management of the hyperinflammatory state. *Resp Med.* 2021;178:106322. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106322.

45. Yamamoto S, Yancey P, Zuo Y, Ma L, Kaseda R, Fogo A, Ichikawa I, Linton M, Fazio S, Kon V. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):2856-2864. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237198.
46. Muñoz Loaiza JD, Infante HS, Pérez Mahecha BS, Herrera Cardona JE, Salamanca DR. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on COVID-19: A narrative review of the literature. *Revista Investig. Salud Univ. Boyacá.* 2020;7(2):80-99. DOI: 10.24267/23897325.473.
47. Silva D, Lima C, Magalhães V, Baltazar L, Peres N, Caligiorne R, Moura A, Fereguetti T, Martins J, Rabelo L, Abrahão J. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *J Hosp Infect.* 2021;113:145-154. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.04.001.
48. Bengoechea J, Bamford C. SARS-CoV-2, bacterial coinfections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):e12560. DOI: 10.15252/emmm.202012560.
49. Silva I, Guzmán M, Montes de Oca M, Bacci S, de Abreu F, Villarroel H, Stulin I, Blanco G, Sánchez L, Quevedo J, Arvelo M. C, Valera N, Papa I, Catari J. C, Lopez J. L, Moran B, Cárdenas C, Santucci S, Viloria J. L, García E, Gómez J, Martinelli A. Prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital privado de Caracas: Estudio retrospectivo. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet].* 2021;40(4):424-431. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55971452015>.
50. Elguera-Falcón F, Cumpa-Quiróz R. Mucormicosis en pacientes diabéticos post infección por COVID-19. *SPMI.* 2020;33(4):176-182. DOI: 10.36393/spmi.v33i4.568.
51. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez J, Leiva-Enríquez J. Relationship between COVID-19 and Hypertension. *Rev haban cienc méd.* 2020;19(2):1-11.
52. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Barranco M, Pérez P, Moleón J, Sánchez M. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Atenc prim.* 2020;52(7):496-500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>.
53. Garlisi-Torales Luciana Daniela, Gonzalez Juan Adrián, Herman-Kaspari Carmen Adriana, Aveiro-Róbaldo Telmo Raul, Valladares-Garrido Mario J.. Impacto de la virtualización de la educación médica en el rendimiento académico en 2020. *Rev Cub Med Mil [Internet].* 2022 [citado 2024 Mayo 19];51(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000200007&lng=es. Epub 01-Jun-2022.
54. Cortés J, Nocua-Báez L, Díaz-Brochero C, Cuervo Maldonado S. Respuesta inmunológica a la vacunación y riesgo de COVID-19 en adultos con neoplasias hematológicas. *Rev Chilena Infectol.* 2023;40(3):228-235. DOI: 10.4067/s0716-10182023000300228.
55. Bretagne S, Sitbon K, Botterel F, Dellièrre S, Letscher-Bru V, Chouaki T, Bellanger A, Bonnal C, Fekkar A, Persat F, Costa D. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, fungemia, and pneumocystosis in the intensive care unit: a retrospective multicenter observational cohort during the first French pandemic wave. *Microbiol spectrum.* 2021;9(2):e01138-21. DOI: 10.1128/Spectrum.01138-21.
56. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, Fernandez-Pittol M, Pitart C, Inciarte A, Bodro M, Morata L. Incidence of coinfections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *C Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
57. Kaal A, Snel L, Dane M, van Burgel N, Ottens T, Broekman W, El Bouazzaoui L, Kolfshoten N, Schippers E, Steyerberg E, Meziyerh S. Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *Emergency Medicine Journal.* 2021;38(9):685-691.
58. Lardaro T, Wang A, Bucca A, Croft A, Globber N, Holt D, Musey P, Peterson K, Trigonis R, Schaffer J, Hunter B. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. *Journal of Medical Virology.* 2021;93(5):2883-2889. DOI: 10.1002/jmv.26795.

59. León L, Calderón M, Gutiérrez A. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. *Rev cubana med* [Internet]. 2021 [citado 2024 Mayo 19]; 60(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000200004&lng=es. Epub 01-Jun-2021.
60. Plasencia-Urizarri M, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos L. Comorbidities and clinical severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 2024 Mayo 19]; 19(Suppl 1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es. Epub 10-Jun-2020.
61. Organización Panamericana de la Salud (OPS). COVID-19 y comorbilidades en las Américas: Herramienta práctica para estimar la población con mayor riesgo y riesgo alto de COVID-19 grave debido a afecciones de salud subyacentes en las Américas. 2021. p. 1- 3. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53253/OPSIMSPHECO-VID-19210003_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
62. Villafuerte K, Fienco C, Cevallos I, Castillo L. Covid-19 asociado a comorbilidad en adultos de Latinoamérica. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria Pentaciencias*. 2023;5(3):471-493. Disponible en: <http://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/565>
63. Monté Cerero L, Martínez Casanueva R. Microorganismos aislados en pacientes ingresados. Hospital” Salvador Allende”, La Habana. Febrero a junio de 2015. *Rev hab cienc méd*. 2017;16(4):552-563. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/artic le/view/1326/1883>
64. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O’Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e11. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
65. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, Cohen C, Fry AM. Decreased influenza activity during the covid-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Am J Transplant*. 2020;20(12):3681-3685. DOI: 10.1111/ajt.16381.
66. Vargas-Ponce KG, Salas-López JA, Llanos-Tejada FK, Morales-Avalos A. Coinfección de COVID-19 e influenza: Reporte de cinco casos en un hospital peruano. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(4):738-742. DOI: 10.25176/rfmh.v20i4.3158.
67. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, García-Hita M, Alastruey-Izquierdo A, Quindós G. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned?. *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(2):41-46. DOI: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
68. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koochpai A, Doosti Z, Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1-7. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z.
69. Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita*. 2020;56(3):359-364. DOI: 10.4415/ANN_20_03_14.
70. Andrade VM, Timoteo PAD. Epidemiological profile of fungal and bacterial co-infections in patients with COVID-19. *Rev. Contemp*. 2022;2(3):184-201. DOI: 10.56083/RCV2N3-009.
71. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H, Jeda A, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB life*. 2020;72(10):2097-111. DOI: 10.1002/iub.2356.
72. Vidal LS, Silva VH. Infecções de sítio cirúrgico relacionadas às cirurgias ortopédicas com inserção de implantes. [Tesis pregrado]. Goiás: Repositório Escola de Ciências Sociais e da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2020.
73. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Meije Y, Ortega L, Clemente M, Ardanuy C, Niubó J, Carratalà J. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: risk factors, clinical features, and outcomes. In *Open forum infectious diseases* 2020; (3).US: Oxford University Press. DOI: 10.1093/ofid/ofaa066.
74. Al-Hadidi S, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine H, Thani A, Eltai N. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(12):1705-1725. DOI: 10.1089/mdr.2020.06191705.

75. Morris D, Cleary D, Clarke S. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041.
76. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2020;75(10):1340-1349. DOI: 10.1111/anae.15201.
77. Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *MBio.* 2020;11(4):e01806-20. DOI: 10.1128/mbio.01806-20.
78. Paparoupa M, Schröder A, Braunsteiner J, Addo M, Lütgehetmann M, Roedl K, Kluge S, Ondruschka B, Wichmann D. The effects of SARS-CoV-2 virus type and of vaccination status on causes of death over the course of the COVID-19 pandemic. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(35-36):607-608. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0255.
79. Orozco-Hernández J, Montoya-Martínez J, Pacheco-Gallego M, Céspedes-Roncancio M, Porras-Hurtado G. Coinfección por SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus en una paciente adulta joven críticamente enferma en Colombia. *Biomedica.*2020;40:34-43. DOI: 10.7705/biomedica.5516. 8.
80. Galindo J, Lutz J, Izquierdo M, Parra K, Prieto L, Carrillo J. Characteristics and Clinical Course of Adult in-Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Bogotá, Colombia. DOI: 10.21203/rs.3.rs-144087/v2.
81. Sánchez-Duque J, Orozco-Hernández J, Marín-Medina D, Cvetkovic-Vega A, Aveiro-Róbaldo T, Mondragon-Cardona A, Failoc-Rojas V, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Henao-Martínez J, Arteaga-Livias K. Are we now observing an increasing number of coinfections between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens?. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(11):2398-2400. DOI: 10.1002/jmv.26089.
82. Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, Bodro M, Blasco M, Poch E, Soriano A, Piñeiro GJ. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet (London, England).* 2020;395(10236):e84. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7
83. Cataño-Correa J, Cardona-Arias J, Porras Mancilla J, García M. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PloS one.* 2021;16(7):e0254671. DOI: 10.1371/journal.pone.0254671.
84. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, Hu T, Li J, Zhou X, Ren B. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104:7777-7785. DOI: 10.1007/s00253-020-10814-6.
85. Langford B, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden D, Soucy J, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection.* 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
86. Shiralizadeh S, Keramat F, Hashemi SH, Majzoobi MM, Azimzadeh M, Alikhani MS, Karami P, Rahimi Z, Alikhani MY. Investigation of antimicrobial resistance patterns and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates among Coronavirus disease-19 patients. *BMC microbiol.* 2023;23(1):1-12. DOI: 10.1186/s12866-023-02825-w.
87. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, Bellani G, Biagioni E, Bonfanti P, Bottino N, Coloretti I. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
88. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Current opinion in critical care.* 2020;26(5):433-441. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000755.
89. Zuluaga-Arias H, Alkhakany M, Younus M, Sefiani H, Caro-Rojas A, Al-Zubiedi S, Albalawi W, Alshammari T. Impact of risk communication on patient's safety during the pandemic. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2023;14:1-11. DOI: 10.1177/20420986231159752.
90. 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.* 2020 Sep;41(9):1124-5. DOI: 10.1017/ice.2020.156
91. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty?. *Journal of Hospital Infection.* 2020;106(3):401-403. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.10.002.

92. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2022;46:e112. DOI: 10.26633/RPSP.2022.112.
93. Charalampous T, Alcolea-Medina A, Snell L, Williams T, Batra R, Alder C, Telatin A, Camporota L, Meadows C, Wyncoll D, Barrett N. Evaluating the potential for respiratory metagenomics to improve treatment of secondary infection and detection of nosocomial transmission on expanded COVID-19 intensive care units. *Genome Medicine*. 2021;13(1):1-16. DOI: 10.1186/s13073-021-00991-y.
94. Ahava MJ, Kortela E, Forsblom E, Pätäri-Sampo A, Friberg N, Meretoja A, Kivivuori SM, Lappalainen M, Kurkela S, Järvinen A, Jarva H. Low incidence of severe bacterial infections in hospitalised patients with COVID-19: A population-based registry study. *Infectious Diseases*. 2023 Feb 1;55(2):132-141. DOI: 0.1080/23744235.2022.2138963.
95. Vlad ND, Cernat RC, Carp S, Mitan R, Dumitru A, Nemet C, Voidăzan S, Rugină S, Dumitru IM. Predictors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in patients with COVID-19 in the ICU ward: a retrospective case-control study. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(10):1-14. DOI: 10.1177/03000605221129.
96. La Bella G, Lopizzo T, Lupo L, Angarano R, Curci A, Manti B, La Salandra G, Mosca A, De Nittis R, Arena F. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* isolates collected during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: A Southern Italy, multicenter, surveillance study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:236-238. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.09.013.
97. Cesca L, Conversano E, Vianello F, Martelli L, Gualeni C, Bassani F, Brugnara M, Rubin G, Parolin M, Anselmi M, Marchiori M. How Covid-19 changed the epidemiology of febrile urinary tract infections in children in the emergency department during the first outbreak. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):1-8. DOI: 10.1186/s12887-022-03516-7.
98. Zuglian G, Ripamonti D, Tebaldi A, Cuntrò M, Riva I, Farina C, Rizzi M. The changing pattern of bacterial and fungal respiratory isolates in patients with and without COVID-19 admitted to intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):1-5. DOI: 10.1186/s12879-022-07176-x.
99. Adzic-Vukicevic T, Velickovic J, Radovanovic-Spurnic A, Velickovic D, Milenkovic S, Petrovic F, Micic J, Dragutinovic N. Fatal invasive candidiasis in COVID-19 patient with severe bleeding and extensively drug-resistant *Klebsiella enterobacter*. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(06):1025-1029. DOI: 10.3855/jidc.16256.
100. Paparoupa M, Aldemyati R, Roggenkamp H, Berinson B, Nörz D, Olearo F, Kluge S, Roedl K, de Heer G, Wichmann D. The prevalence of early-and late-onset bacterial, viral, and fungal respiratory superinfections in invasively ventilated COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2022;94(5):1920-1925. DOI: 10.1002/jmv.27548.
101. Gysin M, Acevedo CT, Haldimann K, Bodendoerfer E, Imkamp F, Bulut K, Buehler PK, Brugger SD, Becker K, Hobbie SN. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):1-10. DOI: 10.1186/s12941-021-00468-1.
102. Larcher R, Laffont-Lozes P, Roger C, Doncesco R, Groul-Viaud C, Martin A, Loubet P, Lavigne JP, Pantel A, Sotto A. Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing Enterobacterales and other Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1048633. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1048633.
103. Dai R, Wu H, Liu G, Shen L, Geng Y, Zhang S, Zhou H, Jiang C, Gong J, Fan X, Ji C. Investigation of bacterial and fungal population structure on environmental surfaces of three medical institutions during the COVID-19 pandemic. *Front Microbiol*. 2023 9;14:1089474. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1089474.
104. Zhou Y, Lu S, Wei X, Hu Y, Li H, Wang J, Lin Y, Li M, Wang M, Ma J, Zhu Z. Metatranscriptomic Analysis Reveals Disordered Alterations in Oropharyngeal Microbiome during the Infection and Clearance Processes of SARS-CoV-2: A Warning for Secondary Infections. *Biomolecules*. 2022;13(1):6. DOI: 10.3390/biom13010006.
105. Bhat K A, Madi D, Bhat S, Mary T, Shenoy Mulki S, Kotian H. Profile of Secondary Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized COVID-19 Patients in a Tertiary Care Centre. *Infection and Drug Resistance*. 2022;1:5705-5714.

106. Yamagishi T, Arakawa N, Toyoguchi S, Mizuno K, Asami Y, Yamanaka Y, Yamamoto H, Tsuboi K. Peritonsillar abscess caused by *Prevotella bivia* during home quarantine for coronavirus disease 2019: Case report. *Medicine*. 2022;101(21):e29469. DOI: 10.1097/MD.00000000000029469.
107. Sinto R, Lie K, Setiati S, Suwanto S, Nelwan E, Djumaryo D. Blood culture utilization and epidemiology of antimicrobial-resistant bloodstream infections before and during the COVID-19 pandemic in the Indonesian national referral hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):1-12. DOI: 10.1186/s13756-022-01114-x.
108. Aydemir O, Aydemir Y, Şahin E, Şahin F, Koroglu M, Erdem A. Secondary bacterial infections in patients with coronavirus disease 2019-associated pneumonia. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(2):142-146. DOI: 10.1590/1806-9282.20210745.
109. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. *Microb Pathog*. 2022;164(1):105409. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105409.
110. Mutua JM, Njeru JM, Musyoki AM. Multidrug resistant bacterial infections in severely ill COVID-19 patients admitted in a national referral and teaching hospital, Kenya. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):1-12. DOI: 10.1186/s12879-022-07885-3.
111. Alcántar-Curiel MD, Huerta-Cedeño M, Jarillo-Quijada MD, Gayosso-Vázquez C, Fernández-Vázquez JL, Hernández-Medel ML, Zavala-Pineda M, Morales-Gil MÁ, Hernández-Guzmán VA, Bolaños-Hernández MI, Giono-Cerezo S. Gram-negative ESKAPE bacteria bloodstream infections in patients during the COVID-19 pandemic. *PeerJ*. 2023;11:e15007. DOI: DOI 10.7717/peerj.15007.
112. Ramos F, Atallah F, Souza M, Ferreira E, Machado F, Freitas F. Determinants of death in critically ill COVID-19 patients during the first wave of COVID-19: a multicenter study in Brazil. *J. bras. pneumol*. 2022;48(5). DOI: 10.36416/1806-3756/e20220083.
113. Crosby J, Semon S, Ganti S, Klauber-Choephel E, Abraham J. *Mycoplasma pneumoniae* COVID-19 Delta Variant Co-Infection Mimicking COVID-19 ARDS. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10:1-3. DOI: 10.1177/232470962211299.
114. Gómez B, Pazmiño J, Quinde G, Viejó J, Amaguaña M, Neira É, Rodríguez F, Montaña L, Pazmiño K. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a patient with SARS-Cov-2 pneumonia in an intensive care unit in Guayaquil, Ecuador: a case report. *Am J Case Rep*. 2022;23:e936498-1-e936498-7. DOI: 10.12659/AJCR.936498.

© 2024 – Nadia Catalina Alfonso Vargas.



Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor original y al propietario del copyright y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.