



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD
“LUIS FELIPE MONCADA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN MICROBIOLOGÍA**

Tema: *El diagnóstico microbiológico en la infección por SARS-CoV-2.*

Sub Tema:

Comportamiento de las coinfecciones intrahospitalarias asociadas a la infección por SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial, en el periodo de enero 2020-septiembre 2021.

Autores:

Br. Junoha Martínez Oporta

Br. Pamela Yancini Fajardo Aguirre

Tutora: MSc. Kenia Lizeth García Rosales

Enero. Managua, Nicaragua.

Dedicatoria

Dedicamos este logro a nuestros padres y hermana que, durante el trayecto de nuestras vidas han velado por nuestra educación y bienestar, por su apoyo incondicional en cada momento depositando su entera confianza en el transcurso de nuestras vidas y no dudar ni un instante de nuestras capacidades y aptitudes, siendo para nosotras las personas más importantes de nuestras vidas, que con mucho esfuerzo, amor y dedicación han aportado a la formación tanto personal como profesional.

Agradecimientos

Primeramente, a nuestros padres y hermana, por habernos apoyado en cada momento, por su confianza, amor y comprensión, por creer en nosotras siempre y no dudar de nuestras capacidades, sin ellos no sería posible realizar este sueño.

A nuestras amigas, por haber compartido momentos difíciles y felices, por ser un apoyo emocional. A nuestra tutora, Msc. Kenia García Rosales, quién nos ayudó y orientó para poder realizar este trabajo, compartiéndonos sus valiosos conocimientos.

A nuestros docentes durante la carrera, quienes nos enseñaron y motivaron para ser un buen profesional y al Instituto Politécnico de la Salud POLISAL/UNAN-MANAGUA, por permitirnos estudiar y culminar nuestra carrera.

Resumen

Las coinfecciones intrahospitalarias ya sea de origen bacteriano y/o fúngico son un factor de riesgo importante para los resultados adversos del COVID-19, pueden ocasionar infecciones graves y a menudo mortales que suponen una especial amenaza para las personas con sistemas inmunes débiles.

Se realizó un estudio descriptivo, con el objetivo principal de indagar sobre el comportamiento de las coinfecciones intrahospitalarias asociadas a SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial en el período de enero 2020- septiembre-2021, conocer los microorganismos que están ocasionando estas coinfecciones, así como investigar sobre el diagnóstico microbiológico para su correcta identificación y también los factores de riesgo que predisponen a los pacientes infectados. Se presenta información actualizada, la información fue recolectada de artículos de revistas científicas y páginas web sobre la temática en estudio, se analizaron en total 21 artículos.

El mayor número de casos de estas coinfecciones se presentaron en el continente europeo, reportando casos en 12 países, seguido de América y Asia, en ambos continentes se reportó estudios de coinfecciones en 4 países, y en Oceanía, encontrando un estudio en el país de Australia, en donde los principales agentes causantes fueron los bacilos gram negativos, y hongos del género *Aspergillus sp.*, *Mucor sp.* y *Candida sp.*

El diagnóstico microbiológico para las detecciones de estos agentes se basó en métodos convencionales, utilizando agares como el Agar MacConkey, Agar sangre, Agar chocolate, Agar Sabourad, Agar glucosado de miel, tinción con azul de lactofenol, tinción de gram, tinción con hematoxilina, tinción de ácido periódico-Schiff, metanamina-plata de Grocott-Gomori y también el uso de métodos automatizado y especializados ya detallados en el documento. También se reflejan los factores de riesgo que más se presentaron en los pacientes coinfectados según los estudios en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Managua, 12 de enero del 2021

Valoración del tutor

El presente seminario de graduación con el subtema “*Comportamiento de las coinfecciones intrahospitalarias asociadas a la infección por SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial, en el periodo de enero 2020-septiembre 2021*”, contiene información científica actualizada, siendo un valioso aporte bibliográfico sobre esta temática de gran importancia para la salud pública.

Por lo antes expuesto, a través de la presente y en calidad de tutora, hago constar que el documento presentado por Br. **Junoha Martínez Oporta** y Br. **Pamela Yancini Fajardo Aguirre**, reúne los requerimientos establecidos para ser presentado ante el comité de evaluación del Departamento de Bioanálisis Clínico del Instituto Politécnico de la Salud, POLISAL, UNAN-Managua.

MSc. Kenia Lizeth García Rosales
Departamento de Bioanálisis Clínico
Tutora

Índice

1. Introducción.....	1
2. Justificación	2
3. Objetivos	3
4. Desarrollo del subtema	4
4.1. Generalidades del SARS-CoV-2	4
4.1.1. Estructura viral.....	4
4.1.2. Ciclo de replicación	5
4.1.3. Fisiopatogenia	6
4.1.4. Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).....	7
4.2. Infecciones secundarias.....	9
4.3. Coinfecciones intrahospitalarias	9
4.4. Bacilos gramnegativos.....	9
4.4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
4.4.5. <i>Acinetobacter baumannii</i>	11
4.4.9. <i>Escherichia coli</i>	13
4.5.5. <i>Mucor sp.</i>	16
4.5.8. <i>Aspergillus sp.</i>	17
4.5.1. <i>Cándida sp.</i>	17
5. Mecanismos de la interacción virus-bacteria.....	18
6. Coinfecciones asociadas a SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial.....	21
7. Principales agentes bacterianos y fúngicos asociados a coinfecciones intrahospitalarias en pacientes con SARS-CoV-2.....	23
8. Diagnóstico microbiológico de las coinfecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la infección de SARS-CoV-2.....	26
9. Factores de riesgo que presentaron los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2... 29	29
10. Diseño metodológico.....	32
11. Conclusiones	34
12. Bibliografía	36
13. Anexos.	42

1. Introducción

A partir del 2019, se han publicado artículos que hacen referencia a micosis oportunistas en pacientes críticos con COVID-19. Según algunos, parece haber una asociación entre estas dos patologías. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante el desarrollo de esta crisis sanitaria, se ha observado que el COVID-19 se ha asociado con una amplia gama de infecciones oportunistas, en donde se ha observado un aumento de informes sobre casos de mucormicosis asociada a COVID-19 principalmente en personas con enfermedades subyacentes. La tasa de letalidad se informa de un 40-80 %. (Zaror, et al, 2021)

Los pacientes inmunocomprometidos son susceptibles para contagiarse fácilmente de SARS-CoV-2, esta condición más la deficiente práctica de la higiene del personal de salud, abren paso a otros microorganismos que se encuentran diseminados con mayor frecuencia en las áreas de hospitalización, dándole un fácil acceso a las infecciones intrahospitalarias. Es por ello que es de suma importancia indagar el comportamiento de las coinfecciones intrahospitalarias asociadas a la infección por SARS-COV-2 debido a que estas pueden llevar a los pacientes a complicaciones más graves o incluso la muerte.

La infección grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 se debe en parte a infecciones secundarias, junto con la falta de inmunidad natural y la replicación viral en el tracto respiratorio inferior que conduce a una lesión pulmonar grave y al síndrome de dificultad respiratoria aguda. Se informa que las infecciones secundarias son comunes en pacientes hospitalizados con COVID-19 gravemente enfermos, abarcando entre el 10% y 30% de los casos con mucha mayor frecuencia en el entorno de la UCI. (Zaror, et al, 2021).

Comprender la proporción de pacientes con COVID-19 con coinfección bacteriana es crucial para tratarlos y ayudar a garantizar el uso responsable de antibióticos y así mismo minimizar las consecuencias negativas del uso excesivo de antimicrobianos, debido a que pueden desencadenar afectaciones a otros órganos y también conferirles resistencia a otros microorganismos.

Haciendo uso de datos recopilados de investigaciones y estudios realizados a nivel mundial, indagamos sobre el comportamiento de las coinfecciones de origen bacteriano y fúngico, asociadas a la infección de SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial en el período de enero 2020- septiembre 2021.

2. Justificación

La infección ocasionada por SARS-CoV-2 es un problema que ha llevado a crisis tanto sanitaria, acompañado de esto se presentan las coinfecciones intrahospitalarias de origen bacteriano y fúngico esto a la vez agravando el estado de los pacientes. Primero, debido a la acción del virus, segundo la desregulación del sistema inmune y tercero las características del paciente y sus comorbilidades.

Es de vital importancia conocer la frecuencia con la que se reportan estos microorganismos, factores de riesgos asociados, así como las estrategias empleadas en el diagnóstico. Los estudios microbiológicos que identifican la presencia de infecciones intrahospitalarias y patógenos desempeñan un papel fundamental en la respuesta, además debemos destacar que el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro, diseñados para combatir una amplia gama de bacterias pueden conllevar a una resistencia antimicrobiana a través del uso poco controlado que ha originado la pandemia.

Los métodos diagnósticos juegan un papel importante al momento de dar un resultado, es por esto que deben de ser rápidos, precisos, sencillos y con una alta especificidad y sensibilidad. El diagnóstico rápido de los microorganismos que causan las coinfecciones es relevante para identificar, aislar y tratar rápidamente a los pacientes infectados con SARS-CoV-2, ya que esto pone aún más en riesgo su vida. Aunque no son muchos los laboratorios que puedan contar con métodos automatizados recientes es importante tener conocimiento sobre la existencia de estas técnicas microbiológicas.

La presente investigación tendrá como beneficios ofrecer un panorama actualizado al lector; estudiantes o profesionales de la salud en cuanto a las problemáticas que se han venido desarrollando a partir de las coinfecciones por diversos agentes patógenos asociadas al SARS-CoV-2 y funcionar como base, guía o antecedentes a futuras investigaciones que contribuyan al manejo de este tipo de patologías.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Indagar sobre el comportamiento de las coinfecciones intrahospitalarias asociadas a la infección de SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial en el período de enero 2020-septiembre 2021.

3.2 Objetivos específicos

1. Indicar la frecuencia de coinfecciones asociadas a SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial
2. Presentar los principales agentes bacterianos y fúngicos asociados a coinfecciones hospitalarias en pacientes con SARS-CoV-2.
3. Describir el diagnóstico microbiológico de las coinfecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la infección de SARS-CoV-2.
4. Enumerar los factores de riesgo que presentaron los pacientes hospitalizados por la infección de SARS-CoV-2.

4. Desarrollo del subtema

4.1. Generalidades del SARS-CoV-2

4.1.1. Estructura viral

Los coronavirus tienen un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo de aproximadamente 30,000 nucleótidos. El genoma viral contiene una estructura *cap* en el extremo 5' y una cola poli-A en el extremo 3', por lo que funciona como ARN mensajero. Este ARN es traducido para generar proteínas no estructurales (nsp) que tienen funciones en la maduración y replicación de las proteínas. No obstante, el ARN genómico da origen a otros ARN mensajeros, denominados subgenómicos, que generarán otras proteínas virales.

El virus tiene cuatro proteínas estructurales: la espícula (S, *spike*), la de envoltura (E), la de membrana (M) y la nucleoproteína (N), mientras que las proteínas no estructurales son al menos 16 y son conocidas como nsp1 a nsp16. En el caso de SARS-CoV-2, es la proteína que reconoce la proteína celular ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como receptor para fijarse a la célula hospedera. La proteína N proporciona protección al genoma e interviene en la síntesis del ARN viral, mientras que la M da estructura y estabilidad al virión; la E es un canal iónico con funciones durante el ensamble y la salida de los viriones de la célula hospedera. Entre las regiones codificantes de las proteínas estructurales se encuentran otros marcos de lectura (ORF, *open reading frame*) que codifican una serie de proteínas denominadas accesorias y que se nombran como ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b y posiblemente una más denominada ORF14. Estas proteínas se consideran no indispensables para el ciclo replicativo de los coronavirus, sin embargo, tienen diferentes funciones al interactuar con proteínas del hospedero en diferentes vías de señalización relacionadas con la respuesta antiviral. (Santo, 2021)

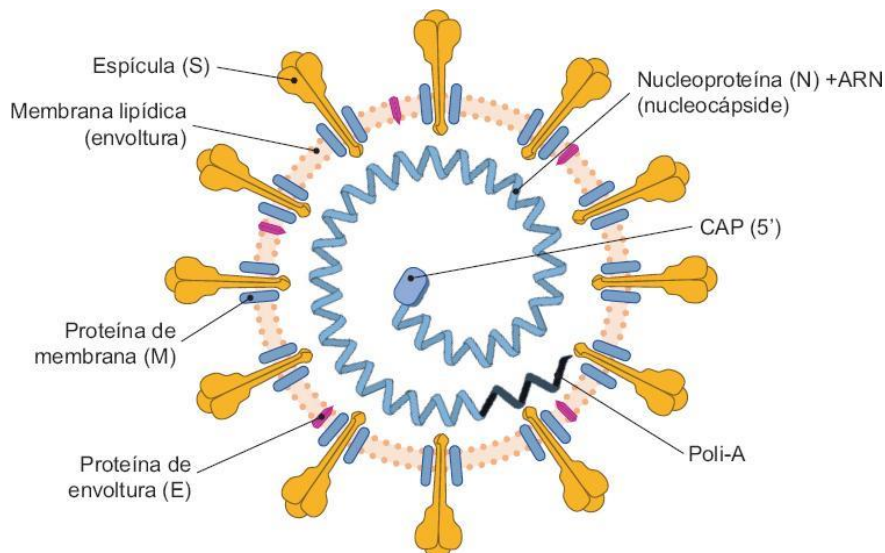


Fig.1 Diagrama esquemático del virión de SARS-CoV. Fuente: SciELO 2021

4.1.2 Ciclo de replicación

El virión de SARS-CoV-2 se une a la célula hospedera mediante la interacción de la proteína S con su receptor, la proteína ECA2, la cual es abundante en el tejido respiratorio. Se ha definido que una proteína del hospedero, la serina proteasa transmembranal 2 (TMPRSS2), también tiene un papel en la entrada del virus a las células, ya que activa la proteína S. El virus ingresa a la célula mediante endocitosis. Después de la interacción con el receptor, hay un cambio conformacional en la proteína S, que promueve la fusión de las membranas viral y endosómica en un proceso que requiere acidez del medio. Posterior a la liberación de la nucleocápside en el citoplasma, el ARN genómico viral se traduce directamente en el ribosoma y se produce la poliproteína pp1a. Estas poliproteínas son digeridas por las proteasas virales PLpro y 3CLpro para generar 16 proteínas no estructurales con distintas funciones enzimáticas y que intervienen en la síntesis del ARN viral y en el procesamiento proteolítico, entre otras actividades. Algunas de estas proteínas forman un complejo que se encarga de la síntesis del genoma viral y de los segmentos de ARN subgenómico que darán origen a las proteínas estructurales que son sintetizadas en ribosomas asociados con el retículo endoplásmico. Posteriormente, los productos virales se ensamblan en el compartimiento intermediario del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde los genomas interaccionan con la nucleoproteína para formar la nucleocápside y con los otros componentes estructurales. Finalmente, la partícula viral se forma como una vesícula en la membrana plasmática, después de lo cual los nuevos viriones salen de la célula por exocitosis. Los principales pasos de este proceso se observan en la figura 2.

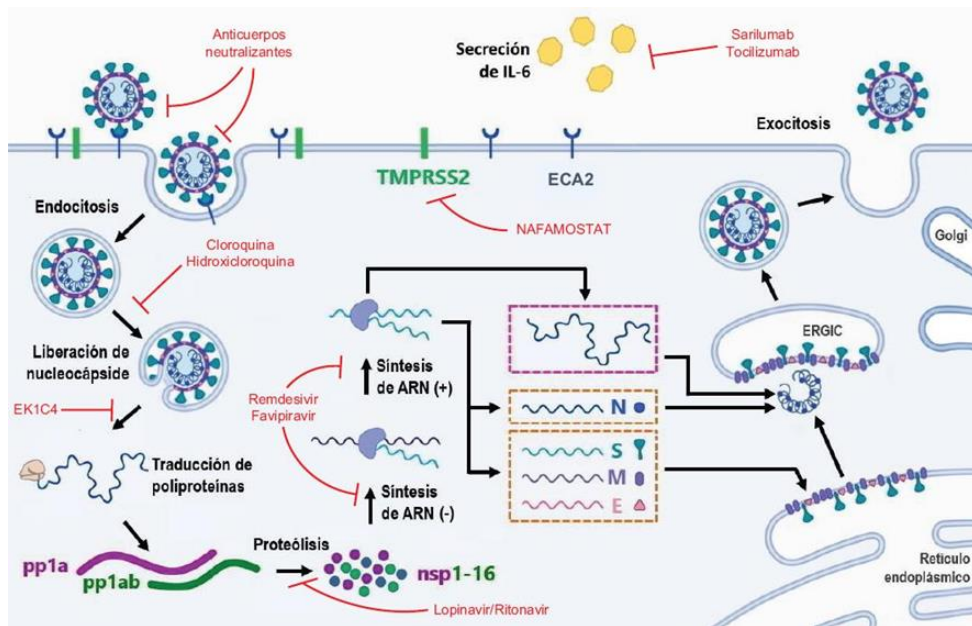


Fig.2 Representación del ciclo replicativo de los coronavirus. Con letras rojas se señalan los puntos donde actúan los probables fármacos para inhibir o disminuir la infección por SARS-CoV-2. Fuente de ScieELO, 2020.

4.1.3 Fisiopatogenia

La replicación activa y la liberación del virus en las células pulmonares provocan síntomas inespecíficos como fiebre, mialgia, dolor de cabeza y síntomas respiratorios, causa daños transitorios en las células del epitelio olfatorio, que conduce a una disfunción olfativa, que puede explicar la pérdida temporal del gusto y el olfato que se observa. El receptor ACE 2 se encuentra en el epitelio de otros órganos como el intestino y las células endoteliales en el riñón y los vasos sanguíneos, lo que puede explicar los síntomas gastrointestinales y las complicaciones cardiovasculares. Se ha observado endoteliitis linfocítica en el examen patológico post mortem de la pulmón, corazón, riñón e hígado, así como necrosis de células hepáticas e infarto de miocardio en pacientes que murieron por COVID-19. (Malik,2020)

4.1.4. Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, que puede causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus. La severidad de la enfermedad depende de múltiples factores que pueden estar influenciada por coinfecciones o permitir la instauración de infecciones secundarias. OMS, 2019.

4.1.5. Respuesta inmunitaria

La COVID-19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable; sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral. Una pregunta no resuelta es por qué algunos desarrollan enfermedad grave y otros no. Los aspectos basados en la respuesta inmune no son suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno.

Los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y las asesinas naturales (NK) tienen un papel importante en mantener el sistema inmune. En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia. En la sangre de un paciente se encontró una linfopenia de LT CD4+ y CD8+; sin embargo, ambas poblaciones presentaban un estatus hiperactivado con altas proporciones de CD4+HLA-DR+ (3,5%) y CD8+CD38+ (39,4%). Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune. En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad.

Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4+ y CD8+), que estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4+ de pacientes graves. Estos resultados coinciden con los de Wang et al. en cerca del 30% de pacientes con enfermedad grave¹⁵. Por otro lado, los LT CD4+CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+CD28+ junto con una disminución de LT CD4+ reguladores vírgenes (CD45RA+CD127Low+) e inducidos (CD45RA+CD127Low+). Estos datos también sugieren que el sistema inmune está

desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares; sin embargo, son necesarios más estudios con mayor cantidad de pacientes para evitar sesgos. Wang et al. (Lozada,2020)

4.1.6. Tormenta de citocinas

Un incremento exacerbado de citocinas ante la presencia de virus que atacan el sistema respiratorio se define como tormenta citocinas. Varios estudios han demostrado que elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias en el suero se asocian a la inflamación y al extenso daño pulmonar provocado por el SARS-CoV, MERS-CoV y recientemente, en SARS-CoV-2 se están encontrando más evidencias.

Contrariamente, existen bajos niveles de interferones tipo I, que normalmente forman parte de la respuesta inmune innata. Esto trae como consecuencia la supresión de respuestas cooperadoras Th1, lo que favorece la tipo Th2. El incremento de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19 ha sido demostrado no solo a nivel transcripcional, sino también a nivel proteico en muestras de 452 pacientes donde se encontró un incremento en suero del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés), interleuquinas (IL)-2R, IL-6, IL-8 y IL-10 en pacientes con enfermedad grave comparados a los de curso no grave, lo que sugiere un posible rol en el desarrollo de la respuesta hiperinflamatoria de COVID-19

4.1.7. Síntomas

Los síntomas notificados por personas con COVID-19 varían desde aquellos que presentan síntomas leves hasta quienes se enferman gravemente. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus. La severidad de la enfermedad depende de múltiples factores que pueden estar influenciada por coinfecciones o permitir la instauración de infecciones secundarias.

Cualquiera puede tener síntomas de leves a graves. Las personas con estos síntomas podrían tener COVID-19: Fiebre o escalofríos, tos, dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares y corporales, dolor de cabeza, pérdida reciente del olfato o el gusto, dolor de garganta, congestión o moqueo, náuseas o vómitos, diarrea.

4.2. Infecciones secundarias

Son las infecciones que se presentan durante o después de un tratamiento por otras infecciones, puede ser causa por el primer tratamiento o por cambios en el sistema inmunitario. (Dockrell, et. Al, 2018)

En las infecciones fúngicas intrahospitalarias interactúa el hospedero susceptible, con sus factores de riesgo y los agentes, con sus reservorios y vías de transmisión. Entre las coinfecciones intrahospitalarias las levaduras causan la mayoría, y también los hongos filamentosos como *Aspergillus* y más en las unidades críticas. (Silva, 2018)

Las infecciones bacterianas, causadas por bacterias, son las más comunes, muchas de ellas liberan toxinas que pueden dañar tejidos y causarles procesos infecciosos a los pacientes, entre las más comunes tenemos a los bacilos gram negativos, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y el *Staphylococcus aureus*.

4.3. Coinfecciones intrahospitalarias

Son cualquiera de las infecciones adquiridas 48 horas después del ingreso hospitalario de un paciente y que no estaban presentes ni en periodo de incubación al ingreso. La evidencia inicial ha mostrado que las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias, son un factor de riesgo importante para los resultados adversos del COVID-19.

4.4. Bacilos gramnegativos

Los bacilos gram negativos fueron los que predominaron en las infecciones secundarias, estos bacilos tienen la capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos y pueden transmitir el material genético que les permite a otras bacterias hacerse farmacorresistentes, pueden ocasionar infecciones graves y a menudo mortales que suponen una especial amenaza para las personas con sistemas inmunes débiles o aún no plenamente desarrollados. (OMS, 2020)

4.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

4.4.2. *Morfología y taxonomía*

Tiene forma de bastón, mide de 0,5-1 um de diametro y 1,5 de largo, poseen un flagelo polar que le confiere motilidad necesaria, aerobia facultativa, no fermentador.

El inicio del término “*Pseudomonas*”, presumiblemente haciendo referencia etimológicamente a unas “falsas unidades o monadas”. El término “aeruginosa” surgió del investigador Schroeter en el año de 1872. El término hacía alusión a los colores que la bacteria mostraba en ciertas condiciones. Schroeter publicó que esto era debido a un pigmento soluble en agua, del cual posteriormente se hablaría como piocianina.

En 1973 se reporta la clasificación genotípica basada en la secuenciación de la subunidad 16S del ARNr, en la que se analizó y dividió al género *Pseudomonas* en cinco subgrupos. Actualmente, pertenece a la familia *Pseudomonadaceae*, en el orden *Pseudomonadales*, en clase Gammaproteobacteria, siendo del filo Proteobacteria y del dominio Bacteria. (Paz-Zarza,2019).

4.4.3. Mecanismos patogénicos

Dentro de los mecanismos patogénicos se encuentra el flagelo que confiere motilidad a la célula y el lipopolisacárido (LPS). El flagelo de *P. aeruginosa* contiene la proteína flagelar FliD, que le confiere a la bacteria la capacidad de adherirse en la mucosa de las vías respiratorias. También cuenta con la proteína flagelar FliC, principal factor que desencadena la secreción de péptidos antimicrobianos por el sistema inmune, liberación de trampas extracelulares mediadas por neutrófilos (NET's) y además, posee la capacidad de ser reconocida a través de los receptores tipo Toll (TLR) tipo 5 (TLR5) teniendo como consecuencia una expresión de IL-18 e IL-1B, lo que puede desencadenar a una muerte celular piroptótica mediante la vía de vía NFkB. Para evitar la inducción de la respuesta inflamatoria y la acción de NET's, *P. aeruginosa* suprime la regulación del gen que codifica para la flagelina cambiando su fenotipo a una cepa mucoide; para ello induce la producción del polisacárido alginato, el que se asocia a daño parenquimatoso. *Pseudomona aeruginosa* posee, además, un pili del tipo IV que le confiere la capacidad de adherirse y tener otro tipo de movilidad denominado “swarming”. El pili tipo IV contiene a las proteínas PilA, PilB, PilT y PilU. Las últimas dos funcionan como proteínas motoras, así como para la transducción de energía en química ATP en mecánica mediante la polimerización y despolimerización de PilA. Este pili IV en asociación con dos lectinas solubles, LecA y LecB presentes en la membrana exterior de la bacteria participan en la adhesión hacia las células del hospedero, induciendo daño y diseminación del patógeno, participando de su supervivencia y la formación de biopelícula. (Paz, et al, 2019).

4.4.4. Mecanismos de resistencia

Pseudomona aeruginosa posee muchos mecanismos de resistencia, incluyendo enzimas que modifican a los antimicrobianos como betalactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, la adquisición de plásmidos que codifican para genes de resistencia, permeabilidad limitada para los antimicrobianos y la posibilidad de generar una bomba dependiente de energía que expulsa al antimicrobiano fuera de la bacteria. 4 bombas activas pertenecientes a la resistencia a división por nodulación (RND) han sido descritas en las bacterias gramnegativas que participan activamente en la resistencia antimicrobiana, 8MexAB-OprM, MexXY/OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN). *Pseudomona aeruginosa* utiliza estas bombas para lograr la resistencia contra las diferentes familias de antibióticos. MexEF-OprN y MexCD-OprJ confiere resistencia contra las fluoroquinolonas, MexAB-OprM, MexEF-OprN y MexCD-OprJ están relacionados a la resistencia contra betalactámicos y finalmente, MexXY-OprM, confiere resistencia contra aminoglucósidos. También posee genes cromosomales que le confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos. La resistencia a los carbapenémicos se da por la impermeabilidad de la membrana externa gracias a una mutacion en la codificación del gen OprD que disminuye la expresión de la proteína en este sitio. (Paz, et.al 2018)

4.4.5. *Acinetobacter baumannii*

4.4.6. Morfología y taxonomía

Bacilos, aerobios estrictos, no fermentadores, no móviles, oxidasa negativos, no posee flagelos.

Si bien, el género *Acinetobacter* se encuentra ubicuo en la naturaleza, con estudios de hibridación ADN-ADN se han identificado al menos 23 especies diferentes (genómicas o “genoespecies”) y 11 todavía no poseen un nombre definido. Actualmente, el género *Acinetobacter* se ubica en la familia *Moraxellaceae*. Los grupos 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13, poseen características fenotípicas similares que los sistemas bioquímicos comerciales no fueron capaces de discriminar. Dentro de la especie *A. baumannii* se han definido, a su vez, 19 bio-tipos, siendo el 1, 2, 6 y 9 los más aislados en las muestras clínicas. (Rada, 2016).

4.4.7. Mecanismos patogénicos

Ha ocasionado infecciones secundarias en los pacientes hospitalizados por COVID-19, las infecciones pulmonares fueron el tipo principal, que está relacionado con la disminución de la función de defensas de las vías respiratorias causada por la infección por SARS-CoV-2, las operaciones invasivas como la intubación de la tráquea y la respiración asistida por ventilador durante la hospitalización también puede ser la causa de las coinfecciones en los pulmones, es posible que la migración de *Acinetobacter baumannii* de los pulmones provocara infecciones en el torrente sanguíneo en estos pacientes. (Li, 2020)

La patogenia de *A. baumannii* para provocar infecciones está relacionada con: a) su facultad de adherirse a superficies y células epiteliales humanas, utilizando sus fimbrias; b) sus cadenas de lipopolisacáridos, pese a no conocer el potencial endotóxico del lipopolisacárido de la pared bacteriana en humanos; c) la presencia de lípido A en la membrana celular externa; d) desarrollo de una biopelícula ("biofilm") sobre las superficies y células humanas; e) su capacidad para sobrevivir en medios con concentración limitada de zinc dentro del hospedero; f) su virtud de desarrollarse en un pH ácido ya bajas temperaturas que le permite incrementar su habilidad para invadir tejidos desvitalizados; f) su prolongada viabilidad bajo condiciones de sequedad; g) la producción de bacteriocina que incrementa su sobrevivencia; h) la presencia de un polisacárido capsular formado por L-ramnosa, D-glucosa, D-ácido glucurónico y D-manosa, que vuelve a la cepa más hidrofílica, *Acinetobacter* aisladas de catéteres o aparatos traqueales; i) su cápsula que inhibe los fagocitos; j) la producción de enzimas que pueden dañar tejidos lipídicos, como el butirato y caprilato esterasas, leucin aryl amidasa, gelatinasa y lipasa; k) la producción de sideróforos: l) la producción de aerobactinas y proteínas de la membrana externa dependientes de hierro, por algunas cepas de *A. baumannii* que permiten vivir en el cuerpo humano; m) su potencial para adquirir material genético de su entorno para incrementar su sobrevivencia y desarrollar un gran repertorio de mecanismos de resistencia antimicrobiana. (Rada, 2016).

4.4.8. Mecanismos de resistencias

El mecanismo de resistencia antimicrobiana más frecuente de *Acinetobacter* se lleva a cabo la producción de β -lactamasas. El grupo Ambler 1 β -lactamasas clase C no inducibles son codificadas cromosómicamente, como cefalosporinas que hidrolizan a las

penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. La segunda causa más importante de resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter* son las bombas de expulsión que confieren resistencia a antibióticos β -lactámicos, cloranfenicol, macrólidos, tetraciclinas, tigeciclina, aminoglucósidos y ciertos antisépticos. En las especies de *Acinetobacter*, la resistencia a aminoglucósidos está determinada por la presencia de enzimas (fosforilasas, acetilasas o adenilasas) que disminuyen la afinidad a estos antimicrobianos a la subunidad del ribosoma correspondiente. La resistencia a las polimixinas que incluyen a la colistina y polimixina B, se presenta por mutaciones genéticas que codifican a dos componentes del sistema regulador PmrA y PmrB y una reducción de lipopolisacáridos en la pared bacteriana de *Acinetobacter*.

Acinetobacter adquiere el fenotipo multidrogo-resistente (MDR), a través de elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones e integrones). La presencia de integrones clase I y II se asocia con resistencia múltiple a antibióticos. (Rada, 2016).

4.4.9. *Escherichia coli*

4.5.1. *Morfología y taxonomía*

Se caracteriza por ser bacilos gram negativos, no esporulantes, productora de indola partir del triptófano, fermentadora de glucosa y productora de gas. Pertenece a la familia Enterobacteriaceae. El análisis de 16rRNA muestra que pertenece a la subclase de proteobacterias γ , misma que se encuentra muy relacionada a las otras proteobacterias (α , β , δ) y a las cianobacterias. La subclase de proteobacterias g, incluye además a organismos patógenos de humanos, como son *Shigella*, *Samonella*, *Vibrio* y *Haemophilus*. (Souza, 2017).

4.5.2 *Mecanismos de patogénicos*

La patogenicidad es función de algunos antígenos superficiales y de las toxinas que generan. Así, las fimbrias actúan aportando su capacidad de adherencia, los antígenos O y K presentan propiedades antifagocitarias e inhibidoras de las sustancias bactericidas del suero, y son responsables de la virulencia de las cepas invasivas, cuya síntesis está codificada por genes que se encuentran en plásmidos de elevado peso molecular. Presentan una endotoxina ligada al lipopolisacárido, en especial al lípido A, responsable de la acción pirógena y probablemente de las alteraciones vasculares que se producen en las infecciones generalizadas. Algunas cepas pueden producir exotoxinas responsables de la producción de diarreas, cuya síntesis está codificada por la presencia de plásmidos

(plásmidos Ent), que a su vez pueden contener genes asociados con la capacidad de adherencia y otras propiedades (producción de colicinas, hemolisinas y resistencias a los antibióticos). Se conoce la existencia de una enterotoxina termolábil (TL) y antigénica semejante a la enterotoxina de *Vibrio cholerae*, que actúa activando la adenilciclase, la cual a su vez transforma el ATP en AMP cíclico produciendo un aumento de la secreción de agua y electrolitos. Puede existir, además, una toxina termoestable (TS), de bajo peso molecular y no antigénica, que también produce acumulación de líquidos en el intestino por un mecanismo distinto y poco conocido, probablemente por la vía de la guanilciclase. Estas toxinas no producen alteraciones tóxicas ni anatómicas del enterocito, pero sí de tipo funcional (enterotoxinas citotónicas), siendo una característica de las *E. coli enterotoxigénicas*. Por otra parte, las cepas de *E. coli enteroinvasivas* están caracterizadas por su capacidad de penetrar e invadir las células del epitelio intestinal. Se considera que la capacidad de penetración es debida a la presencia de antígenos superficiales, en especial de proteínas de la membrana externa, cuya síntesis está codificada por plásmidos, (Betelgeux, 2016).

4.5.3. Mecanismos de resistencia

Tabla 1. Principales mecanismos de resistencia antibiótica estudios de *Escherichia coli*.

Familia de antibióticos	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia	Genes implicados
betalactámicos	Interfiere en las últimas fases de las síntesis del peptidoglicano, componente necesario en la formación de la pared bacteriana	Betalactamasas: enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico	Genes que codifican betalactamasas: <i>blaTEM</i> , <i>blaSHV</i> , <i>blaCARB</i> , <i>blaOXA</i> , <i>blaCTX-M</i> y <i>blaGES</i> .
Quinolonas	inhibe la acción de las topoisomerasas y de la ADN girasa bacteriana.	Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en el enzima blanco del antibiótico. Sistema de expulsión.	Mutaciones a nivel de <i>gyrA</i> (gen que codifica una subunidad de la ADN girasa) y <i>parC</i> (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV)

		Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica.	AcrAB-like(sistemas presente en diferente enterobacterias) Familia de genes qnr(A, B, C, D, S) que codifican proteínas Qnr que impiden estéricamente la unión del antibiótico al blanco. Gen que codifica la variante cr de la acetiltransferasa 6'(ACC (6'')-Ib-cr), capaz de acetilar fluoroquinolonas.
Tetraciclinas	Se unen al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de proteínas.	Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas	genes tetA y tetB que codifican sistemas de eflujo.
Cloranfenicol	Inhibidor de la biosíntesis de las proteínas, proviene la elongación de la cadena de péptidos al unirse al centro de la peptidiltransferasa del ribosoma 70S.	Inactivación enzimática por acetilación. Exportadores específicos de cloranfenicol.	Gen cat que codifica ala enzima cloranfenicol acetiltransferasa. Genes floR y cmIA
Trimetoprim - Sulfametoxazol	inhibe la síntesis de las enzimas dihidropteroato sintasa (sulfametoxazol) y de la enzima dihidrofolato reductasa (timetoprim), las cuales son enzimas necesarias en la ruta del ácido fólico.	Presencia de genes que codifican formas mutantes que el enzima blanco.	Genes sul1 y sul2 (sulfametoxazol) y genes dfr (trimetprim)

Fuente: SCIElo.2019

4.5.4. Hongos

4.5.5. *Mucor sp.*

4.5.6. *Características generales*

Tiene colonias de crecimiento rápido y se caracterizan por esporangióforos altos, simples y no ramificados que carecen de rizoides basales, esporangios no apofisados y paredes cigoesporangiales pigmentadas. Las paredes están cubiertas de gránulos y el ápice hinchado contiene esporas que son blancas o amarillas cuando están inmaduras, y al madurar aparecen de color gris pardusco o gris oscuro. Las colonias suelen tener un aspecto esponjoso con alturas de hasta varios centímetros, que se asemejan al algodón de azúcar, y las hifas no están septadas o están escasamente septadas.

La mucormicosis es una micosis oportunista y poco frecuente, producida por hongos *Zygomycetos* del orden *Mucorales*, ampliamente distribuida, poco frecuente y que ha venido en aumento en los últimos años debido al incremento de pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Estos hongos crecen rápidamente y liberan gran cantidad de esporas que se diseminan en el aire; normalmente, los humanos están expuestos a este tipo de hongos en las actividades de la vida diaria, sin embargo, no se genera enfermedad con un sistema inmunológico sano. (Cox,2015).

La mucormicosis es una infección de rápida progresión, asociada a elevada mortalidad con cifras que van desde el 40 % hasta el 70 %, dependiendo del sitio afectado, siendo mayor cuando el compromiso es centrofacial y los sobrevivientes tienen una morbilidad residual muy alta. (Quiroz,2017).

4.5.7. *Mecanismos patogénicos*

Este hongo saprófito ha ocasionado coinfecciones alarmantes en India, causando una mucormicosis rino-orbito-cerebral, esta infección la adquieren una vez que las esporas penetran la mucosa oral, nasal y conjuntival, por inhalación o por ingesta de alimentos contaminados, se desarrollan en tejidos profundos, invaden los vasos por medio de la adhesión a las proteínas de matriz subendotelial (laminina o colágeno IV), perforan las paredes y causan trombosis con necrosis consecutiva y, dada la afección vascular grave, es fácil la diseminación hematogena a otra ubicación. Las hifas son muy gruesas, lo que dificulta la fagocitosis, además de que las esporangiosporas son capaces de secretar proteasas y toxinas que lesionan las células endoteliales y, por último, secretan

metabolitos antifúngicos que disminuyen la reacción inmunitaria frente a ellos. (Joshi,2020)

4.5.8. *Aspergillus sp.*

4.5.9. *Características generales*

Es un hongo filamentoso, saprófito, se encuentra formado por hifas hialinas septadas y pueden tener reproducción sexual y asexual. (INSST, 2016)

Se conocen unas 900 especies de *Aspergillus*, que Rapper y Fennell clasifican en 18 grupos, de los que sólo 12 se relacionan con enfermedad humana: *Aspergillus fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus*. Esta clasificación se basa en las siguientes características morfológicas del hongo: tamaño y forma de las cabezas conidiales, morfología de los conidióforos, fiálides y métulas, y en la presencia de células de Hülle y de esclerocios. (Alcalá,2017).

4.5.10. *Mecanismos patogénicos*

Aspergillus es un ejemplo de lo que denominamos "patógeno oportunista", es decir, que suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa comprometidos. Entre los factores de patogenicidad de este hongo se encuentran: el pequeño tamaño de sus conidias que permite que sean aspiradas y que pueda causar infección en el pulmón y en los senos paranasales, su capacidad de crecer a 37°C, lo que le hace idóneo para afectar al humano, su capacidad de adherencia a superficies epiteliales y posiblemente endoteliales y su gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos y la producción de un gran número de productos extracelulares tóxicos para las células de los mamíferos (elastasa, restrictocina, fumigatoxina, etc.). (Alcalá,et al, 2017)

4.5.1. *Cándida sp.*

4.5.2. *Características generales*

Teniendo en cuenta la reproducción sexuada de las levaduras se las incluye en las subdivisiones Ascomycotina, Basidiomycotina y Deuteromycotina (cuando no se conoce la reproducción sexuada). Especies: *C. albicans*; *C. glabrata*; *C. krusei*; *C. Parapsilosis*; *C. tropicalis*, etc. (Biasoli, 2016)

4.5.3. Mecanismos patogénicos

Candida spp presenta diversos factores de virulencia que contribuyen a explicar sus mecanismos patógenos, tales como la formación de biopelículas, la expresión de adhesinas, la transición levaduras-hifas y la liberación de enzimas hidrolíticas. La adhesión a las superficies constituye un prerrequisito para la colonización del huésped y contribuye a la persistencia de los microorganismos en objetos inanimados tales como catéteres intravasculares, prótesis, válvulas cardíacas artificiales, etc. *Candida* es capaz de formar biopelículas sobre dichas superficies en un modo de crecimiento que conlleva ventajas ecológicas, como la protección y cooperación metabólica entre los microorganismos que la forman. Este complejo entramado se relaciona con más del 65% de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Entre las proteínas asociadas a la formación de biopelículas destacan diversas adhesinas de la familia ALS (Agglutinin-Like Sequence). Las adhesinas participan en interacciones con glicoproteínas específicas de superficies celulares, ayudando a la formación de biopelículas monomicrobianas o mixtas por coagregación de varias especies fúngicas o de *Candida* con bacterias. (Ortega,2015).

5. Mecanismos de la interacción virus-bacteria

Desde que un paciente se encuentra hospitalizado, es una oportunidad para darle entrada a los patógenos que se encuentran diseminados dentro de las salas de los hospitales, el sistema inmunitario de los pacientes infectados se encuentra bastante debilitado por el virus y el uso de inmunosupresores e inmunomoduladores que suministran para tratar de evitar la tormenta de citoquinas dejan aún más débil el sistema inmune, esto aumenta el riesgo de contraer infecciones, además que los microorganismos poseen muchos mecanismos patogénicos que ayudan a comprometer la vida de los pacientes.

En asociación con el SARS-CoV-2 varios investigadores han revisado recientemente los mecanismos propuestos por los que las infecciones virales, y en particular el SARS-Co-V-2, pueden predisponer a infecciones bacterianas concomitantes y posteriores infecciones bacterianas. En que el daño que los virus causan en el epitelio respiratorio, así como sus efectos en la inmunidad innata y adaptativa antagonizando las respuestas del IFN que aumentan la adherencia, la colonización, el crecimiento y la

invasión en lugares sanos del tracto respiratorio, son mecanismos importantes. (Huang, et.al, 2020)

Mirzaei y sus colegas ofrecen una valiosa información de las coinfecciones bacterianas con virus, en general, y del SARS-CoV-2, en particular, revisando en detalle posibles mecanismos putativos por los que el virus pueden predisponer a la coinfección bacteriana, pero también postulan los mecanismos por los que se produce la coinfección bacteriana con el SARS-CoV-2.

Manna y sus colegas indican además que el SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV, del que se ha informado previamente que regula la expresión de genes relacionados con la función inmunitaria en los monocitos humanos. La expresión génica relacionada con la inmunidad sugirió que el SARS-CoV-2 regula a la baja inducible por IFN- α/β y los genes de la catepsina/proteasoma, mientras que genes regulados diferencialmente incluyen la señalización TLR/TLR relacionados con los receptores de citoquinas, quimioquinas/receptores del lisosoma, con el MHC/chaperón y con la fibrosis.

En un estudio separado, se informó que el SARS-CoV también suprime la producción de IFN de tipo 1, una actividad que compromete la macroestructura alveolar. Actividad que compromete el reclutamiento de macrófagos alveolares y su función. La regulación negativa y diferencial de los genes inmunitarios son mecanismos que pueden crear un entorno positivo para el establecimiento de infecciones bacterianas secundarias, favoreciendo la adhesión bacteriana a las células estructurales del huésped y un entorno proinflamatorio que conduzca a de las defensas antibacterianas del huésped. (Manna, et. Al, 2020)

Además, Bogeoecha y Bamford también se preguntan si el SARS-CoV-2 puede perturbar la homeostasis intestinal. Dado que la importancia del eje intestino-pulmón en el control de la neumonía bacteriana está bien establecida, la alteración del microbiota intestinal puede ser un mecanismo que puede afectar potencialmente a los resultados de la enfermedad en pacientes con infección grave por COVID-19, incluyendo la predisposición a infecciones pulmonares secundarias.

Por último, Golda y sus colegas documentaron que el coronavirus humano NL63 aumentaba la adherencia de los microorganismos a las líneas celulares infectadas por el virus, y en cultivos primarios de células epiteliales de las vías respiratorias diferenciadas. Curiosamente, esta mayor adhesión se correlaciona con un aumento de la expresión del

receptor del factor de activación de las plaquetas, pero, al igual Diavotopoulos et al., una evaluación detallada de la interacción bacteria-PAF-R sugirió una importancia limitada de este mecanismo.

El panorama clínico anterior ha puesto de manifiesto la complejidad de distinguir entre la coinfección y la superinfección, tras el ingreso hospitalario de pacientes con infección grave por COVID-19. Dadas las identidades de varios de los patógenos causantes comunes, junto con la escasa respuesta a la quimioterapia antimicrobiana y los resultados clínicos desfavorables, parece prominente la coinfección secundaria a la inmunosupresión grave asociada al SARS-CoV-2, exacerbada en muchos casos por la inmunosenescencia.

Esta afirmación está respaldada por los riesgos adicionales que supone la contribución del uso inadecuado de antibióticos administrados a pacientes con una enfermedad menos grave a la aparición de patógenos microbianos multirresistentes en el entorno hospitalario, junto con el hecho de que las personas con COVID-19 grave e inmunosupresión asociada deben soportar estancias hospitalarias prolongadas, que a menudo requieren ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que supone un riesgo potencial de infección nosocomial. Además, la intensa inmunosupresión asociada de la infección por el SARS-CoV-2 también puede desencadenar la activación de patógenos quiescentes de las vías respiratorias. (Jeannet, et.al, 2020)

La directriz de los Países Bajos recomendaba que se hicieran los máximos esfuerzos en todos los casos de COVID-19 para obtener esputo y sangre para cultivos bacterianos y también para hacer pruebas de antígenos en la orina. Dada la frecuencia de la aparición de coinfecciones y superinfecciones descritas en la presente revisión, este parece ser el enfoque más lógico para este problema. (Sieswerda,et.al,2020)

6. Coinfecciones asociadas a SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos de revistas científicas de estudios sobre coinfecciones en pacientes con SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial en el periodo de enero 2020 – septiembre 2021. Encontrando 20 estudios publicados en diferentes países de Europa, España, Italia, Francia, Reino Unido, Alemania, Rusia, Bélgica, Austria, Países Bajos, Irlanda, países de Asia; China, Pakistán, India, Emiratos Árabes, en América, EE.UU, Brasil y Argentina, y también en el continente de Oceanía, Australia. Se recopilaron datos de los casos de las coinfecciones reportadas y se encontró que la mayoría de estas fueron de origen bacteriano por bacilos gram negativos y fúngico, en la figura 1 se muestran los países que han reportado esos casos, es importante resaltar que en Centroamérica y África no se encontró información disponible en la web.

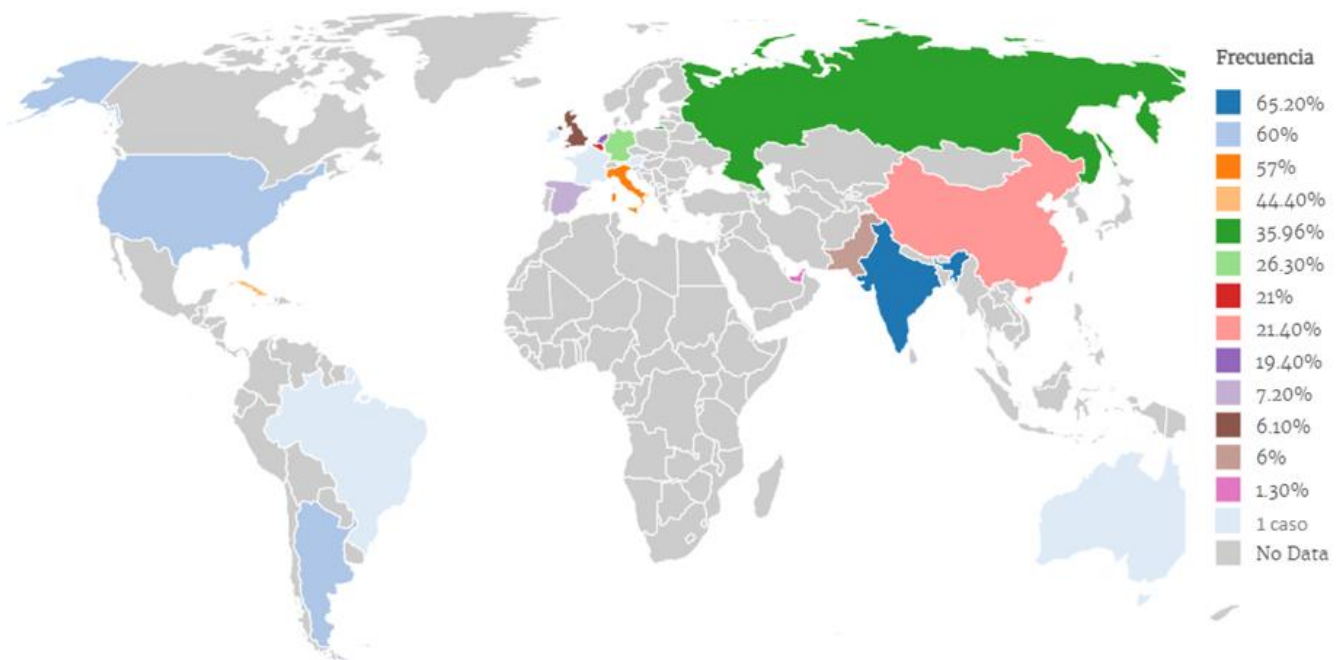


Fig.4 Mapa que representa la frecuencia de casos por países. Fuente: datos tomados de todos los artículos documentados. Figura realizada por las autoras en MapinSeconds.

A continuación, se describe por país la frecuencia reportada de coinfecciones en pacientes con COVID-19. En India se ha observado una alta frecuencia de 65,2% de coinfección de origen fúngico, misma que ha puesto en alerta a las autoridades sanitarias

debido a los casos tanto en pacientes con COVID-19 como los pacientes ya recuperados del virus, reportándose entre el febrero 2020 y julio 2021 más de 10,000 casos de coinfección por “hongo negro” y cerca de 4.332 muertes causada por esta patología. (Joshi, 2021)

En China se realizó un estudio que incluyó a 354 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en el hospital Renmin de la universidad de Wuhan, de los cuales el 21,4% estaban coinfectados con microorganismos secundarios. (Zhihua, 2020)

Pakistán, se identificaron un total de 147 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados desde marzo hasta abril de 2020, en el hospital de la universidad Aga Khan de ellos el 6% resultó positivo para una coinfección de origen fúngica. (Nasir, 2020)

Según Senok, en 2021 Emiratos Árabes Unidos, de 29,802 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2, 392 (1,3%) tenían coinfecciones confirmadas por los laboratorios

Estados Unidos, se incluyeron 152 pacientes para detectar una coinfección, entre 1ro de marzo y abril de 2020, de los cuales el 60% (91 pacientes) resultaron positivos. (Nori, 2020)

En Brasil, 2 pacientes que presentaban complicaciones se les realizó estudios y los 2 resultaron con una coinfección de origen fúngica. (de Almeida, 2021)

Cuba, en un estudio realizado entre marzo-mayo 2020, se tomó muestra a 13 pacientes con COVID-19 a los cuales se les tomó muestra, (secreción respiratoria) el 20% dieron como positivos para una coinfección de origen bacteriano. (Aguilera,2020)

En Argentina, se realizó un estudio con 5 pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos (UCI), infectados con Sars-Cov-2, de los cuales, 3 dieron positivos para una coinfección micótica, correspondiendo al 60% del total de las muestras. (Benedetti, 2021)

Según Nebreda-Mayoral, 2021, en España, se reportó un estudio de 712 pacientes, en el que resultó el 5% (39 de ellos) con una coinfección bacteriana.

También en Barcelona, en el hospital Clinic, Barcelona, entre febrero a abril de 2020, se estudiaron 989 pacientes con SARS-CoV-2 de los cuales, 72 resultaron positivos para coinfecciones, significando así un 7,2% de frecuencia. (García-Vidal, 2020)

Koehler, et. Al 2020, en Alemania, realizó un estudio con 5 pacientes de los cuales, el 20% dio positivo para coinfección de origen fúngico.

En Italia se realizó un estudio retrospectivo en 61 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital Desio, Lombardia, Italia, entre febrero a abril de 2020 para evaluar la colonización pulmonar bacteriana y fúngica, de los cuales 35 pacientes resultaron positivos para una coinfección, dando como resultado una frecuencia del 57%. (Intra, 2020)

Según Hughes, 2020, en Reino Unido, se analizó un total de 836 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 del 20 de febrero al 20 de abril del 2020, en donde el 6,1% presentaron una coinfección. En el mismo Reino Unido se encontró un estudio recopilatorio de 48,902 pacientes de diferentes hospitales de varios países de Europa, presentándose un resultado del 2,2% de positividad de coinfecciones de origen bacteriano.

En Países Bajos se realizó un estudio con 135 pacientes infectados con covid-19 confirmados por laboratorio fueron ingresados en el Hospital Amphia, Breda de los cuales el 19,4 % desarrollaron una coinfección de origen fúngica. (LE van Arkel, 2020)

Según Rutsaert 2020, En Bélgica, entre el 12 de marzo y el 25 de abril del 2020 ingresaron 34 pacientes infectados con SARS-CoV-2, y de ellos el 21% dio positivo para una coinfección fúngica.

En Rusia un estudio de 1,204 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 fueron analizado en el periodo de marzo a mayo de 2020, obteniendo un 35,96% de positividad para agentes etiológicos de origen bacteriano. (Sharov,2020)

Cabe mencionar que en los países Francia, Irlanda, Austria y Australia, solo se encontraron estudios donde solo se reportó un caso de coinfecciones.

7. Principales agentes bacterianos y fúngicos asociados a coinfecciones intrahospitalarias en pacientes con SARS-CoV-2.

En la siguiente tabla se presentan los microorganismos más frecuentes encontrados en pacientes con una coinfección, siendo más frecuente el *Aspergillus spp*, seguido de *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*, de origen hospitalario.

Tabla 2. Principales agentes bacterianos y fúngicos encontrados en las coinfecciones.

País	Periodo del estudio	Microorganismo aislado	Muestra	Porcentaje de pacientes con coinfecciones
India	Septiembre-octubre 2020	<i>Mucor spp.</i>	287	65,2%
China	Febrero 2020	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i>	354	21.4%
Pakistán	Julio 2020	<i>Aspergillus sp</i>	147	6%
Emiratos Árabes	Febrero-julio 2020	<i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	29,802	1,3%
EE.UU	Marzo-abril	<i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	152	60 %
Cuba	Marzo-mayo	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	13	44,40%
Brasil	Diciembre 2020	<i>Candida auris</i>	2	----
Argentina	Marzo 2021	<i>Aspergillus fumigatus</i>	5	60%

España	Febrero-abril 2020	<i>Pseudomona aeruginosa Escherichia coli</i>	989	7,2 %
España	Marzo-mayo 2020	<i>Acinetobacter baumanii Aspergillus sp</i>	712	5%
Alemania	Marzo-abril 2020	<i>Aspergillus fumigatus</i>	19	26.3%
Italia	Febrero-abril 2020	<i>Cándida albicans Cándida glabrata Arpergillus fumigatus Pseudomona aurigonsa Escherichia coli</i>	61	57 %
Reino Unido	Febrero-junio 2020	<i>Escherichia coli Pseudomona aeruginosa</i>	48,902	2,2%
Reino Unido	Febrero-abril 2020	<i>Candida sp Pesudomona aeruginosa</i>	836	6,1%
Países bajos	Mayo 2020	<i>Aspergillus fumigatus</i>	135	19,4%
Rusia	Marzo-mayo 2020	<i>Escherichia coli</i>	1,204	35,96%
Bélgica	Marzo-abril 2020	<i>Aspergillus sp</i>	34	21%
Francia	Julio 2020	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	-----
Australia	Junio 2020	<i>Aspergillus sp</i>	1	-----
Irlanda	Junio 2020	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	-----

Austria	Mayo 2020	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	-----
---------	-----------	------------------------------	---	-------

Fuente: tabla realizada con datos tomados de todos los artículos documentados, realizada por las autoras en Microsoft Office Word.

8. Diagnóstico microbiológico de las coinfecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la infección de SARS-CoV-2.

El diagnóstico para detectar patógenos que causan coinfecciones es de suma importancia, realizar un correcto análisis de las muestras proveniente de pacientes es el objetivo de todos los analistas para dar un resultado certero y que ayude a la mejoría de los pacientes. En los estudios encontrados, se describieron diferentes métodos de detección de los microorganismos en varios países, desde métodos convencionales como cultivos, hasta el uso de metodologías especializadas como espectrometrías de masas. A continuación, se describen los métodos utilizados.

La OMS, preocupada por la mucormicosis en los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 que se están presentando en la India, recomienda los siguientes métodos de diagnóstico para la identificación de *Mucor sp.*

Examen microscópico: el examen microscópico es fundamental para realizar un diagnóstico precoz en caso de hongos. Se puede realizar en fresco o blanco de calcofluor (40x) y coloración Giemsa (100x) se observan hifas cenocíticas (no tabicadas), anchas (6-16 um), ramificadas (generalmente en ángulo de 90°). (India,Francia)

Diagnóstico por imágenes, resonancia magnética de los senos paranasales, con estudio de contraste cerebral, para mucormicosis rino-orbito-cerebral (ROCM); tomografía computarizada simple de tórax, para mucormicosis pulmonar. Dentro de los estudios realizados en India se incluye el diagnóstico por imágenes de forma complementaria para la detección de *Mucor sp.*

Diagnóstico histopatológico; la biopsia de los tejidos afectados es la forma más crítica para el diagnóstico. Para confirmar una infección debe observarse la invasión tisular de las hifas no tabicadas en secciones de tejido teñidas con hematoxilina-eosina (HE), tinción de ácido periódico-Schiff (PAS) o metamina-plata de Grocott-Gomori (GMS), o ambas. Dentro de los estudios encontrados el diagnostico histopatológico se realizó en India y Bélgica en donde había sospecha de coinfección de origen fúngica.

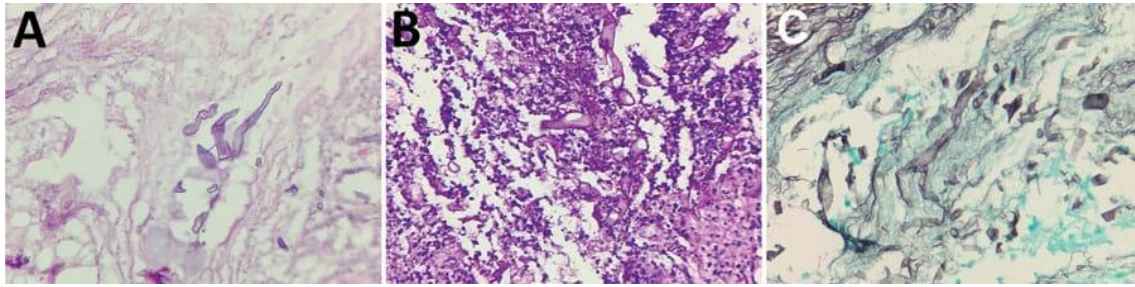


Fig. 2 Hallazgos histopatológicos de muestras de tejido necrótico de pacientes con *Mucor sp* en India. Fuente: Blaize,2020.

Identificación y pruebas de sensibilidad a los antifúngicos; Para ponerlo en práctica se recomienda la identificación a nivel de género y especie ya que la identificación a nivel de género y especie permite mejorar la comprensión epidemiológica de la mucormicosis. La identificación en algunos estudios se realizó por micro y macro morfología, MALDI-TOF (dependiendo de la base de datos utilizada) y técnicas de biología molecular (por ejemplo, PCR+ secuenciación). La orientación del tratamiento estuvo basada en el examen microscópico directo y el cultivo, independientemente de la identificación a nivel de género y especie.

Las pruebas de **sensibilidad a los antifúngicos** no se realizan de rutina y son clínicamente útiles solo en los casos donde se observe fracaso del tratamiento, aunque el fracaso terapéutico es multifactorial. La determinación de la CIM permite principalmente, establecer conocimientos epidemiológicos y se realizan normalmente en laboratorios nacionales de referencias (OMS,2021)

También se usaron **Cultivos fúngicos:** los hongos suelen crecer en los medios de cultivos comúnmente utilizados en micología, agar Sabouraud glucosado o de miel y agar infusión de cerebro corazón (BHI); incubación a 28°C y 35-37°C. Los hongos no tabicados son de rápido desarrollo (24-48h). Otros medios que pueden utilizarse para favorecer la fructificación son; agar papa glucosado y extracto de malta; particularmente agar Czapek. Entre los países que hicieron uso de este método diagnóstico se encuentra Brasil, India, Rusia, Reino Unido, Francia, Australia, Pakistán, Austria y Alemania

Detección de galactomanano y β -D Glucano en suero. Para la sospecha de infecciones fúngicas se hizo uso de estas técnicas diagnósticas en diferentes estudios encontrados empezando por Bélgica, Austria, Irlanda, Pakistán, Francia y Argentina y Alemania.

También se utilizó equipos especializados como el de **espectrometría de masas**, para identificación de microorganismos, **MALDI-TOF**. El estudio de sensibilidad antibiótica se realiza mediante el sistema Phoenix M50 y E-test (tiras de difusión en gradientes), el fungigrama de levaduras se realizó por micro dilución mediante Sensititre YO10. La sensibilidad antibiótica se interpretó según los criterios de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing v.10.0. (Mayoral,2021). Llevándose esto a cabo en España, Brasil, Reino Unido, Italia.

Para bacterias se cultivaron las muestras, en agares chocolates, Agar Sangre de Carnero, Agar MacConkey y pruebas bioquímicas, realizándose este tipo de diagnóstico en Brasil, Rusia, Pakistán, Reino Unido, Argentina, Cuba, Alemania, Francia, Australia, Brasil también utilizó Vitek 2 para la identificación de *Candida auris*.

Las **tinciones** que se mencionaron en los estudios documentados, fueron tinción de plata, azul de lactofenol y tinción de gram, estas fueron usadas en Francia, Brasil y en Rusia.



Fig 3. Imagen microscópica de aspirado traqueal teñido con plata de un paciente inmunocompetente, críticamente enfermo por coronavirus, Francia. Filamentos sugestivos de *Aspergillus sp.* Fuente: Blaize, 2020.

Se realizaron pruebas fenotípicas utilizando **una pantalla de resistencia a triazol** de 4 pocillos (VIP Check, MediaProducts BV, Países bajos) así como la determinación de la concentración mínima inhibitorias (MIC) utilizando tiras de gradientes (liofilchem, walthamMA EE.UU) sugirieron resistencia a los triazoles. La CIM para la anfotericina B fue de 0,124 mg/L (susceptible \square 1mg/L) la prueba genotípica utilizando un ensayo comercial (Aspergenius \square , pathonostics BV The Netherlands) (Mohamed, et, al,2020)

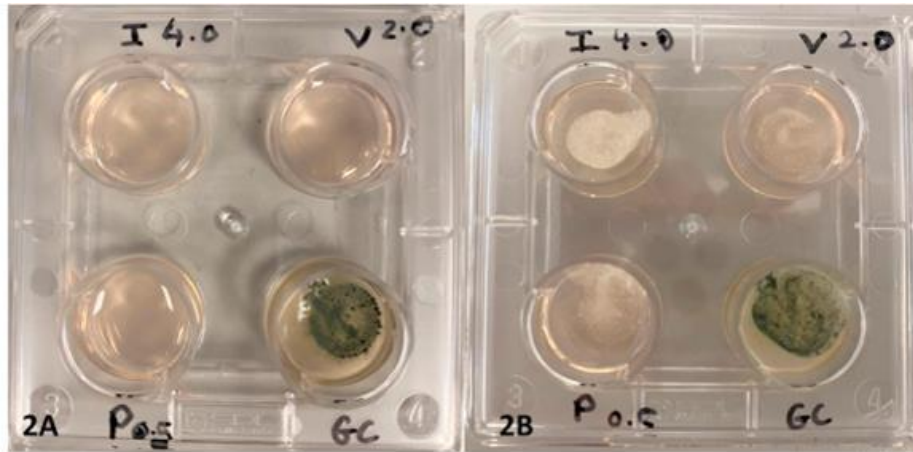


Fig 4. Placa A y B VIP Check, una placa de cribado de resistencia a triazoles de 4 pocillos que contiene 4 mg de itraconazol (I) por L, 2 mg de voriconazol (V) por L y posaconazol (P) 0,5 mg por L y control de crecimiento (GC). Fuente: Mohamed, 2020.

Esta es una prueba simple fenotípica que se usa para detectar la resistencia a los triazoles debido a las mutaciones comunes en el gen *cyp51A* de *Aspergillus fumigatus* de una fuente ambiental. La foto muestra una cepa de control susceptible AF293(2A) donde el crecimiento solo se ve en el pozo GC y el aislado del px (2B) con crecimiento en todos los pozos consistente con los hallazgos observados en *Aspergillus fumigatus* con la mutación *cyp51A* TR34/ L98H. Este método solo se realizó en Irlanda, por la ineficacia del tratamiento antifúngico. (Mohamed,2020)

9. Factores de riesgo que presentaron los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2

Las coinfecciones bacterianas y fúngicas representan una seria amenaza en los pacientes infectados con el SARS-Cov-2. Muchos factores se unen para crear complicaciones graves, potencialmente mortales, las cuales las comunidades de atención medica no pueden ignorar. Los investigadores han aseverado que corren más riesgo los adultos mayores y aquellos con afecciones preexistentes.

Cuando estas personas de alto riesgo, terminan en cuidados críticos es más probable que permanezcan ahí durante un periodo prolongado, lo cual aumenta el riesgo de exposición a infecciones secundarias. Según los estudios consultados se encontraron

varios factores de riesgos que comprometen la salud de los pacientes y su pronóstico (Aguilera, et al, 2020)

Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe que asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido, sus características se asocian a un cierto tipo de daño a la salud, son condiciones, conductas o situaciones que nos exponen a mayor riesgo de presentar una enfermedad o a complicar en este caso. (Senado, 2016)

Dentro de los factores de riesgo que presentan los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, primeramente sabemos que el sistema inmunitario se encuentra debilitado y causa tormentas de citoquinas, los tratamientos para evitar esto, o sea los inmunodepresores (corticosteroides) que tienen como efecto secundario disminuir aún más el sistema inmune, dejándolo aún más expuesto a adquirir infecciones, también el uso de ventiladores mecánicos, la intubación y también el ambiente del hospital que se encuentran microorganismos causantes de infecciones nosocomiales. Las enfermedades crónicas ocupan los primeros lugares, todo ello facilita y contribuye a la entrada de otro patógeno invasivo. (Samper, 2020).

Cabe señalar que a todo ello se le añade factores como la asepsia de las salas de los hospitales, la urgencia provocada por la pandemia, saturación de servicios médicos, falta de personal capacitado correctamente, estrés laboral y esto conlleva a que las medidas de control sanitario sean deficientes.

En los artículos encontrados, se menciona que las coinfecciones en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2 aumentan el riesgo de muerte hasta en un 80% en pacientes graves.

En la siguiente gráfica se reflejan los factores de riesgo que más se presentaron según los estudios en los pacientes hospitalizados por COVID-19 afectados con una infección secundaria, estos factores además de aumentar el riesgo de contraer SARS-CoV-2 también aumentan las probabilidades de infectarse durante su estadía en el hospital, la diabetes mellitus se observó en todos los casos reportados, seguido de la obesidad y la hipertensión.

Tabla 3. Factores de riesgos más frecuentes que presentaron los pacientes coinfectados.

País	DM	HTA	O	EPOC	T	TVP	IRC	DI	A	CI	HC	ECC	H	N
Brasil														
Argentina														
EE.UU														
Cuba														
España														
Francia														
Rusia														
Alemania														
Bélgica														
Reino Unido														
Irlanda														
Italia														
Austria														
Países Bajos														
China														
India														
Pakistán														
Emiratos Árabes Unidos														
Australia														

DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. O: obesidad. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. T: tabaquismo. IRC: insuficiencia renal crónica. DI: dispositivo invasivo. A: alcoholismo. CI: cardiopatía isquémica. HC: hipercolesterolemia. ECC: enfermedad cardiovascular crónica. H: hipotiroidismo. N: neoplasias.

10. Diseño metodológico

10.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo que se sustenta en la búsqueda de diversos documentos como fuentes de información los cuales permiten describir e indagar sobre el tema en estudio.

10.2. Área de estudio

Se realizó búsqueda de información a nivel mundial. Se encontraron estudios de EE. UU, Argentina, Brasil, Cuba, Italia, Francia, España, Reino Unido, Alemania, Rusia, Irlanda, Austria, Países Bajos, Bélgica, China, India, Emiratos Árabes Unidos, Australia y Pakistán.

10.3. Universo

El universo estuvo compuesto por 21 documentos que abordan la temática en el continente de América, Europa, Asia y Oceanía.

10.4. Muestra

La muestra estuvo conformada por 21 que corresponden a los 21 estudios, que fueron realizados en, EE, UU, Argentina, Brasil, Cuba, Italia, Francia, España, Reino Unido, Alemania, Rusia, Irlanda, Austria, Países Bajos, Bélgica, China, India, Emiratos Árabes Unidos, Australia y Pakistán.

10.5.Recolección de la información

La información fue recolectada a través de fuentes primarias y secundarias, obtenidas de artículos, revistas científicas, informes y publicaciones que abordan las coinfecciones asociadas a la infección por SARS-COV-2 en pacientes hospitalizados, la información obtenida fue organizada y analizada de forma que permitieran el cumplimiento de los objetivos planteados en la investigación.

10.6. Instrumento de recolección

Se hizo uso de bosquejos, fichas textuales y de paráfrasis con el fin de organizar las ideas principales. También se analizaron diversas fuentes que hicieron posible la recolección de la información.

10.7. Presentación de la información

La información fue procesada en el programa Microsoft office Word 2017, para la presentación del trabajo se utilizó el programa Microsoft Power Point 2016.

10.8. Ética y confiabilidad de datos

En la elaboración de esta investigación no se empleó ninguna técnica de recolección o intervención ni se realizaron modificaciones de la información recopilada que perjudique los principios éticos sujetos a la investigación.

10.9. Limitaciones del estudio

No se encontró estudios o investigaciones científico-técnicas debidamente fundamentadas de América Central y tampoco en Países del continente de África

11. Conclusiones

1. Las coinfecciones asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados se han presentado y reportado a nivel mundial, y esto a su vez aumenta hasta en un 80% las probabilidades de muerte, según la búsqueda exhaustiva que se realizó, encontramos estudios de casos publicados por varios países, en los que podemos observar que, el mayor número de estas coinfecciones se presentaron en el continente Europeo, reportando casos en 12 países, seguido de América y Asia, en ambos continentes se reportaron coinfecciones en 4 países y por último, en Oceanía, reportándose 1 caso en el país de Australia.
2. Los principales agentes causantes de las coinfecciones asociadas a SARS-CoV-2 fueron los bacilos gramnegativos; *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*, causando bacteriemias, infecciones en las vías del tracto urinario y las vías respiratorias, y también hongos oportunistas, *Candida sp*, *Aspergillus sp* y *Mucor sp*, causantes de coinfecciones en las vías respiratorias, vías urinarias y también afectando los tejidos en el área rino-orbita-cerebral.
3. El diagnóstico microbiológico para la identificación de estos agentes se basó en métodos convencionales como cultivos en agar Sabouraud glucosado o de miel, agar infusión cerebro corazón, agar papa glucosado y extracto de malta en este caso refiriéndose a infecciones causadas por microorganismos de origen fúngico. Para realizar el análisis bacteriano se utilizó agar sangre de carnero, agar MacConkey, agar chocolate. Mencionando también que se hizo uso de métodos automatizados que permiten identificar con precisión diversos tipos de microorganismos como es la espectrometría de masas MALDI-TOF, Phoenix M50 y Vitek 2. Las tinciones forman parte importante al inicio de un diagnóstico si se sospecha especialmente de un agente fúngico entre las enumeradas en los estudios se puede mencionar tinción con hematoxilina, tinción de ácido periódico-Schiff, metanamina-plata de Grocott-Gomori, tinción de plata, tinción con azul de lactofenol y tinción de gram. Los métodos para la detección de resistencia como el fungigrama de levaduras se realizó por micro dilución mediante Sensititre YO10. Los tipos de detección son galactomanano en suero y beta.D-Glucano, para detectar la resistencia a triazoles en

infecciones de origen fúngico y en el caso de la resistencia bacteriana no se detallan en los estudios el tipo de metodología utilizada.

4. En los estudios publicados, se informaron de factores de riesgo que poseían los pacientes hospitalizados, entre ellos los más comunes fueron las enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad e insuficiencia renal crónica.

12. Bibliografía

1. Siddiqui, D (11 de mayo 2021) ¿Qué es el potencialmente mortal "hongo negro" hallado en pacientes con COVID-19 en India? (11 de mayo 2021). *Deutsche Welle*. <https://www.google.com/amp/s/amp.dw.com/es/qu%25C3%25A9-es-el-potencialmente-mortal-hongo-negro-hallado-en-pacientes-con-covid-19-en-india/a-57496548>
2. Ahmad, A. (20 de Julio 2021). India reporta hasta la fecha más de 4.332 muertes por hongo negro. *Agencia Anadolu*. <https://www.aa.com.tr/es/mundo/india-reporta-hasta-la-fecha-m%C3%A1s-de-4332-muertes-por-hongo-negro-/2310264#>
3. Ahmad, A. (02 de Junio 2021). Los factores que han llevado a que el 'hongo negro' cause estragos en India. *Agencia Anadolu*. <https://www.aa.com.tr/es/mundo/los-factores-que-han-llevado-a-que-el-hongo-negro-cause-estragos-en-india/2262121>
4. Alcalá L, Muñoz P, et al. *Aspergillus y aspergilosis*. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid 2017.
5. Almeida Jr., J., Francisco, E., Hagen, F., Brandao, I., Pereira, F., Presta Dias, P., de Miranda Costa, M., Souza Jordao, R., de Groot, T. and Colombo, A. (17 March 2021) Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit. *mdpi*. <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/3/220/htm>
6. Aranda, G. (09 de Junio 2021). El hongo negro amenaza a los pacientes de covid en la India. *La Vanguardia*. <https://www.lavanguardia.com/vida/junior-report/20210609/7514285/hongo-negro-amenaza-pacientes-covid-india.html>
7. Bartoletti, M., Pascale, R., Cricca, M., Rinaldi, M., Maccaro, A., & Bussini, L. et al. (2020). Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e3606-e3614. doi: 10.1093/cid/ciaa1065
8. Benedetti, M., Alava, K., Sagardia, J., Cadena, R., Laplume, D., & Capece, P. et al. (2021). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: Report of five cases from Argentina. *Medical Mycology Case Reports*, 31, 24-28. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.11.003
9. Blaize, M., Mayaux, J., Nabet, C., Lampros, A., Marcelin, A., & Thellier, M. et al. (2020). Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an

- Immunocompetent Patient. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1636-1637. doi: 10.3201/eid2607.201603
10. Calzadilla, Y., Morales, Y., Díaz, L., Martínez, O., Enríquez, O., & Álvarez, M. (2020). Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana De Medicina Militar*, 49(3), 0200793. Retrieved from <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>
 11. Canet, J. (19 de enero) Escherichia Coli: características, patogenicidad y prevención (I). (2016). <https://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>
 12. Fuentes, M. Lopez, M. Molinos, A. Espectrometría de masas MALDI-TOF en el diagnóstico microbiológico. (2021).(02 de Julio 2021) <https://www.revistasanitariadeinvestigacion.com/espectrometria-de-masas-maldi-tof-en-el-diagnostico-microbiologico/>
 13. Blaze, M, Mayaux, J, Nabet, C, Lampros, A,Marcelin, A, yThelleir, M. et al. Figure- Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient - Volume 26, Number 7—July 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. (2021). 6 January 2021, from <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-1603-f1>
 14. Joshi, S, Telang, R, Tambe,M., Havalदार, R., Sane, M., Y Shaikh, A. e al. Figure 4 - Outbreak of Mucormycosis in Coronavirus Disease Patients, Pune, India - Volume 28, Number 1—January 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. (2021). Retrieved 6 January 2021, from <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/1/21-1636-f4>
 15. Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., & Chumbita, M. et al. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology And Infection*, 27(1), 83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
 16. Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(10), 1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025

17. Intra, J., Sarto, C., Beck, E., Tiberti, N., Leoni, V., & Brambilla, P. (2020). Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected. *American Journal Of Infection Control*, 48(9), 1130-1131. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.185
18. Investigación sobre aspergilosis en pacientes con COVID. (29 de Abril 2021) <https://www.argentina.gob.ar/noticias/investigacion-sobre-aspergilosis-en-pacientes-con-covid>
19. Joshi, S., Telang, R., Tambe, M., Havaladar, R., Sane, M., & Shaikh, A. et al. (2021). Outbreak of Mucormycosis in Coronavirus Disease Patients, Pune, India. *Emerging Infectious Diseases*, 28(1), 1-8. doi: 10.3201/eid2801.211636
20. Koehler, P., Cornely, O., Böttiger, B., Dusse, F., Eichenauer, D., & Fuchs, F. et al. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 63(6), 528-534. doi: 10.1111/myc.13096
21. Li, J., Wang, J., Yang, Y., Cai, P., Cao, J., Cai, X., & Zhang, Y. (2020). Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1). doi: 10.1186/s13756-020-00819-1
22. Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes And Infection*, 22(4-5), 195-199. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.007
23. Zaror, L, Aravena, A., Valenzuela, A., Micosis en tiempos de COVID-19 - Revista RBAC. (29 de Abril 2021). <http://www.rbac.org.br/artigos/micosis-en-tiempos-de-covid-19/>
24. Mohamed, A., Hassan, T., Trzos-Grzybowska, M., Thomas, J., Quinn, A., & O'Sullivan, M. et al. (2021). Multi-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* and SARS-CoV-2 co-infection: A lethal combination. *Medical Mycology Case Reports*, 31, 11-14. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.06.005
25. Moubareck CA, Mouftah SF, Pal T, et al. Emergencia clonal de *Klebsiella pneumoniae* ST14 coproductora de carbapenemasas de tipo OXA-48 y NDM con alta tasa de resistencia a la colistina en Dubai, Emiratos Árabes Unidos. *Int J Antimicrob Agents* . 2018; 52 (1): 90–95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.003

26. Nasir, N., Farooqi, J., Mahmood, S., & Jabeen, K. (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*, 63(8), 766-770. doi: 10.1111/myc.13135
27. Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M., March-Rosselló, G., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., & Martínez-García, A. et al. (2020). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003
28. Nori, P., Cowman, K., Chen, V., Bartash, R., Szymczak, W., & Madaline, T. et al. (2020). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 42(1), 84-88. doi: 10.1017/ice.2020.368
29. Ortega, M. Estudio de la patogenicidad de *Candida* y de la actividad de los fármacos antifúngicos en un modelo animal en *Caenorhabditis elegans* 2015.
30. Paz V, Mangwani S, Martinez A, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (2): 180-189.
31. Por el COVID-19, aumentaron las infecciones intrahospitalarias. (07 de septiembre 2021). *Infobae*. <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2021/09/07/por-el-covid-19-aumentaron-las-infecciones-intrahospitalarias/>
32. Prattes, J., Valentin, T., Hoenigl, M., Talakic, E., Reisinger, A., & Eller, P. (2021). Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Medical Mycology Case Reports*, 31, 2-5. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.05.001
33. Quiñones-Laveriano, D., Soto, A., & Quilca-Barrera, L. (2021). Frequency Of Coinfection By Respiratory Pathogens And Its Impact On The Prognosis Of Patients With COVID-19. *Revista De La Facultad De Medicina Humana*, 21(3), 617-629. doi: 10.25176/rfmh.v21i3.3520
34. Quiroz, N; Villanueva JP; Lozano, EA. Mucormicosis. *Revista Asociación Colombia Dermatología*. 2017; 25: 4 (octubre - diciembre), 284-293.
35. Rada Cuentas, J. (2016). *Acinetobacter* un patógeno actual. *Revista De La Sociedad Boliviana De Pediatría*, 55(1), 29-48.

- http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752016000100006
36. Rawson, T., Moore, L., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., & Gilchrist, M. et al. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1093/cid/ciaa530
37. Runwal, P. (17 de mayo 2021). Un raro hongo negro infecta a muchos de los pacientes de COVID-19 de la India: ¿por qué?. *National Geographic*. <https://www.google.com/amp/s/www.nationalgeographic.es/ciencia/2021/05/raro-hongo-negro-mucormicosis-infecta-a-algunos-pacientes-de-covid-19-en-india/amp>
38. Rutsaert, L., Steinfort, N., Van Hunsel, T., Bomans, P., Naesens, R., & Mertes, H. et al. (2020). COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Annals Of Intensive Care*, 10(1). doi: 10.1186/s13613-020-00686-4
39. Samper, E. Las bacterias, 'personajes secundarios' que aprovechan la oportunidad para atacar en enfermos de COVID-19. (04 Mayo 2020). https://www.eldiario.es/sociedad/bacterias-aprovechan-oportunidad-atacar-covid-19_1_5956951.html
40. Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., & Al Suwaidi, H. et al. (2021). Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infection And Drug Resistance*, Volume 14, 2289-2296. doi: 10.2147/idr.s314029
41. Sharov KS (2020). Casos de neumonía relacionada con el SARS-CoV-2 en el cuadro de neumonía en Rusia en marzo-mayo de 2020: neumonía bacteriana secundaria y coinfecciones virales. *Revista de salud global* , 10 (2), 020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.-020504>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568231/#_ffn_sectitle
42. Suárez Trueba, B., Milián Samper, Y., Espinosa Rivera, F., Hart Casares, M., Llanes Rodríguez, N., & Martínez Batista, M. (2014). Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Revista Cubana De Medicina*, 53(1), 3-13. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100002

43. Van Arkel, A., Rijpstra, T., Belderbos, H., van Wijngaarden, P., Verweij, P., & Bentvelsen, R. (2020). COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 202(1), 132-135. doi: 10.1164/rccm.202004-1038le
44. White, S., Schmidt, R., Walker, B., & Hanson, K. (2020). (1→3)- β -D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2020(7). doi: 10.1002/14651858.cd009833.pub2
45. Zhu, X., Ge, Y., Wu, T., Zhao, K., Chen, Y., & Wu, B. et al. (2020). Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research*, 285, 198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005

13. Anexos.



Anexo 1. Esporangios de *Mucor* sp teñida con azul de lactofenol. Fuente: Bonifaz, 2012.

<https://www.google.com/amp/s/aatlasdemicologia.wordpress.com/2016/03/17/mucor-spp/amp/>



Anexo 2. *Aspergillus fumigatus* teñida con azul de lactofenol. Fuente: Tankeshwar, 2021. <https://microbeonline.com/aspergillus-fumigatus-characteristics-pathogenesis-diagnosis>



Anexo 3. Lesión rino-orbito-cerebral causada por el microorganismo *Mucor sp.*
Fuente: Siddiqui 2021.

<https://www.google.com/amp/s/amp.dw.com/es/qu%25C3%25A9-es-el-potencialmente-mortal-hongo-negro-hallado-en-pacientes-con-covid-19-en-india/a-57496548>



Anexo 4. Espectrometría de masas: descripción del proceso (MALDI-TOF).
Fuente: UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES, 2014.

<https://www.untumbes.edu.pe/blogs/index.php/unt-adquiere-moderno-equipo-maldi-toftof/>