



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA
CAMPUS TIJUANA
FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA**

Programa de Maestría en Ciencias

**“INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON COVID-19 EN
TIJUANA, MÉXICO: TENDENCIAS DE CO-INFECCIÓN, ESPECIES
FRECUENTES Y ANÁLISIS DE RESISTENCIA A FÁRMACOS
ANTIBIÓTICOS”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
PRESENTA

QFB CRISTIAN ADRIAN DAVALOS VALDEZ

Directora de Tesis:

Dra. Eva Viviana Sarmiento Gutiérrez

Co-Directora de Tesis:

Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala

Tijuana, Baja California a abril 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Folio No.361
Tijuana, B.C., a 17 de mayo, 2024

C. CRISTIAN ADRIÁN DÁVALOS VALDEZ
Pasante de: Maestría en Ciencias
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por las C. Dra. Eva Viviana Sarmiento Gutiérrez y
Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala

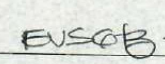
Quienes serán los responsables de la calidad del trabajo que usted presente, referido
al tema "INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON COVID-19 EN TIJUANA, MÉXICO:
TENDENCIAS DE CO-INFECCIÓN, ESPECIES FRECUENTES Y ANÁLISIS DE RESISTENCIA A
FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS"

El cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I. RESUMEN
- II. INTRODUCCIÓN
- III. JUSTIFICACIÓN
- IV. HIPÓTESIS
- V. OBJETIVOS
- VI. MATERIALES Y MÉTODOS
- VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. BIBLIOGRAFÍA
- X. ANEXOS


M.C. Roberto Alejandro Reyes Martínez
Director


Dra. Ana Alejandra Ramírez Rodríguez
Subdirectora


Dra. Eva Viviana Sarmiento Gutiérrez
Directora De Tesis


Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala
Co-Directora De Tesis



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A quienes me dieron su apoyo, amor y paciencia durante este proceso de crecimiento. A quienes me enseñaron a superarme durante esta travesía profesional. Para quienes tuvieron que tolerar mi ausencia y siguieron dándome aliento aun sacrificando sus propias necesidades.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	6
ABREVIATURAS	7
I. RESUMEN	8
ABSTRACT	9
II. INTRODUCCIÓN	10
II.1 SARS-CoV-2	11
II.2 COVID-19	12
II.3 Infecciones bacterianas	14
II.3.1 Microbiota típica y patógena	14
II.3.1.1 Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) en Vías Respiratorias	16
II.3.1.2 Infecciones respiratorias comunitarias	17
II.3.2 Resistencia antimicrobiana	20
II.3.3 Mecanismos de resistencia	22
II.3.4 Transferencia Horizontal de Genes	24
II.4 Coinfecciones	26
II.4.1 Nivel internacional	29
II.4.2 Nivel nacional y local	32
II.5 Métodos de identificación	34
II.5.1 RT-PCR para SARS-CoV-2	34
II.5.2 Inmunocromatografía antígeno-anticuerpo	34
II.5.3 Cultivos y pruebas bioquímicas para identificación bacteriana	35
II.5.4 MALDI-TOF MS: Espectrometría de Masas por tiempo de vuelo, ionización y desorción laser asistida por matriz.	35
II.5.5 Concentración mínima inhibitoria	36
III. JUSTIFICACIÓN	36
IV. HIPÓTESIS	38
IV.1 Hipótesis	38
IV.2 Hipótesis alternativa	38
IV.3 Hipótesis nula	38
V. OBJETIVOS	39
V.1 Objetivo general	39

V.2 Objetivos específicos.....	39
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	39
VI.1 Reactivos.....	39
VI.2 Medios de Cultivo.....	40
VI.3 Materiales y consumibles	40
VI.4 Equipo.....	40
VI.5 Muestreo de pacientes	40
VI.6 Obtención de muestras	41
VI.7 Siembra de muestras	42
VI.8 Identificación de las especies aisladas.....	43
VI.9 Análisis de la sensibilidad a antimicrobianos	47
VI.10 Análisis de los datos obtenidos	47
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
II.1 Resultados.....	48
VI.2 Discusión.....	66
VIII. CONCLUSIONES	69
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	71
X. ANEXOS.....	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de mecanismos de resistencia a antibióticos.....	24
Figura 2. Esquema de transferencia horizontal de genes en bacterias.....	26
Figura 3. Mecanismos de co-infección.....	29
Figura 4. Flujo de proceso de muestras.....	42
Figura 5. Flujo de proceso de identificación de cepas.....	43
Figura 6. Flujo de trabajo de MALDI Biotyper.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales mecanismos de co-infección en neumonías asociadas a virus y bacterias.....	27
Tabla 2. Tasas de co-infección en pacientes con COVID-19 y bacterias.....	31
Tabla 3. Prevalencia de co-infección bacteriana en pacientes con COVID-19.....	46
Tabla 4. Pacientes administrados con tratamientos profilácticos con antibióticos.....	47
Tabla 5. Comorbilidades de Grupo A portador de co-infección.....	47
Tabla 6. Frecuencia de aislamientos de microorganismos bacterianos en muestras respiratorias de pacientes de COVID-19.....	49
Tabla 7. Informe de sensibilidad a antibióticos de <i>Klebsiella aerogenes</i>	51
Tabla 8. Informe de sensibilidad a antibióticos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
Tabla 9. Informe de sensibilidad a antibióticos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	53
Tabla 10. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	54
Tabla 11. Informes positivos a carbapenemasas tipo KPC en aislamientos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	55
Tabla 12. Informe de sensibilidad a antibióticos de <i>Enterobacter cloacae</i>	56
Tabla 13. Informe de sensibilidad a antibióticos de <i>Escherichia coli</i>	57
Tabla 14. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de <i>Escherichia coli</i>	58
Tabla 15. Informes positivos a carbapenemasas tipo KPC en aislamientos de <i>Escherichia coli</i>	59
Tabla 16. Sensibilidad a antibióticos de <i>Staphylococcus aureus</i>	60
Tabla 17. Informes positivos a detección de cefoxitina en aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i>	61
Tabla 18. Informes positivos a resistencia inducible a clindamicina en aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i>	62

ABREVIATURAS

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave (por sus siglas en inglés)

MERS: Síndrome respiratorio de oriente medio (por sus siglas en inglés)

RNA: Ácido Ribonucleico (por sus siglas en inglés)

HARTI: infecciones de las vías respiratorias asociadas a la atención médica (por sus siglas en inglés)

VAP: Neumonía asociada al ventilador (por sus siglas en inglés)

HAP: Neumonía adquirida en el hospital (por sus siglas en inglés)

HCAP: Neumonía asociada a la atención médica (por sus siglas en inglés)

CARI: Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (por sus siglas en inglés)

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (También llamado SARM)

ESBL: Betalactamasas de espectro extendido (También llamadas BLEE)

IAAS: Infecciones asociadas a la atención sanitaria.

MDR: Multi-drogoresistencia

DDD/100 OB: Dosis diaria definida sobre 100 estancias en cama de hospital (por sus siglas en inglés)

I. RESUMEN

Debido a la pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV -2 el mundo se paralizó económicamente y la sociedad se vio en la necesidad del confinamiento preventivo por salud. Aun con el conocimiento sobre la infectología y las medidas de prevención tomadas por los sistemas de salud, los gobiernos y la sociedad en general, muchas son las complicaciones que pueden presentarse mientras se cursa con la enfermedad. Una complicación importante son las co-infecciones en vías respiratorias por dicho virus en conjunto con bacterias, por lo que al comunicado de la OMS de investigar sobre microorganismos multirresistentes se le suma la expresa necesidad de investigar las repercusiones de este fenómeno en conjunto. Por lo que es imperativo conocer la epidemiología de nuestra entidad, para comprender, mediante el método científico las implicaciones alrededor de este tema.

Materiales y métodos: Se llevo a cabo un estudio de cohorte donde participaron 245 pacientes, de los cuales 188 eran cursantes de COVID-19 y 57 no. De los cursantes con el virus, se obtuvieron muestras de vías respiratorias y se analizaron por equipos automatizados de pruebas bioquímicas miniaturizadas y espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación, y turbidimetría en caldo para determinar CMI en el ensayo de susceptibilidad a antibióticos además de la detección de algunos mecanismos de resistencia.

Resultados: Se comparó a dos grupos uno con 188 pacientes de COVID-19 de los cuales 87 desarrollaron infección bacteriana, (prevalencia de 46%) y un segundo grupo de 57 pacientes sin neumonía, de los cuales 2 desarrollaron infección en vías respiratorias por etiología bacteriana. Se obtiene un $RR=13.22$ y $RA\%=60.5\%$. La mayoría de los aislamientos desarrollaron bacterias Gram-negativas.

Conclusiones: Se determina que existe una relación estrecha entre la COVID-19 y las complicaciones que presente una co-infección bacteriana. La microbiota encontrada en este estudio sugiere la necesidad de reforzar los protocolos de sanitización de áreas de hospital, buenas prácticas de higiene y uso racional de antibióticos.

ABSTRACT

Due to the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, the world experienced economic paralysis, and society found itself in the necessity of preventive health confinement. Despite the knowledge in infectology and the preventive measures taken by healthcare systems, governments, and society in general, numerous complications can arise during the course of the disease. A significant complication is co-infection in the respiratory tract by the virus in conjunction with bacteria. Therefore, the WHO's statement on investigating multi-resistant microorganisms is complemented by the express need to research the implications of this phenomenon as a whole. It is imperative to understand the epidemiology of our entity to analyze, through the scientific method, the implications surrounding this issue.

Materials and methods: A cohort study was conducted on 245 patients, of which 188 had COVID-19 and 57 did not. From those with the virus, respiratory samples were taken and analyzed using automated equipment for miniaturized biochemical tests and MALDI-TOF mass spectrometry for identification, as well as broth turbidimetry to determine Minimum Inhibitory Concentration (MIC) in antibiotic susceptibility testing, in addition to the detection of some resistance mechanisms

Results: Two groups were compared, one with 188 COVID-19 patients, of which 87 developed bacterial infection (prevalence of 46%), and a second group of 57 patients without pneumonia, of which 2 developed bacterial respiratory tract infection. An $RR=13.22$ and $RA\%=60.5\%$ were obtained. Most isolates developed Gram-negative bacteria.

Conclusions: It is determined that there is a close relationship between COVID-19 and the complications arising from bacterial co-infection. The microbiota found in this study suggests the need to reinforce sanitation protocols in hospital areas, promote good hygiene practices, and encourage the rational use of antibiotics.

II. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la lucha contra los microorganismos multirresistentes a antibióticos ha tomado un protagonismo notorio en materia de salud. Tal es el caso de las bacterias que han desarrollado inmunidad a la mayoría de los fármacos antimicrobianos o antibióticos. El desarrollo de mecanismos de resistencia poco usuales en microorganismos a los que no se les suele asociar deja la alarmante necesidad de controlar los brotes de nuevas cepas de importancia clínica, así como plantear protocolos de prevención, contención y tratamiento de infecciones. Ya que mientras más pasa el tiempo, menos son las alternativas con las que se cuentan para tratar una infección bacteriana. Por ello es necesario considerar las condiciones actuales en un panorama amplio de las situaciones que pueden agravar la situación mundial.¹

Recientemente el brote de nuevas enfermedades como la COVID-19 han integrado al contexto salubre, nuevas condiciones para considerar las repercusiones del fenómeno en el estado de salud de la población y la epidemiología de cada entidad y localidad.² A raíz de estos problemas, el uso de los antibióticos ha aumentado en los últimos años desde 2019, ya sea por profilaxis en la prevención o farmacoterapia en la co-infección, los microorganismos son expuestos a antibióticos frecuentemente, lo que en muchos casos puede aumentar la capacidad de estos a resistir las propiedades bactericidas del medicamento.³

Por otro lado, en el país suelen existir descuidos en los protocolos de atención a los pacientes que redundan en puntos críticos de contaminación que puede afectar directamente a los pacientes al encontrarse en un entorno cercano. Lo que culmina en un foco de infecciones intrahospitalarias. Por tales razones un monitoreo constante de la situación actual ante la resistencia a antibióticos puede ser un referente de nuevas medidas a tomar ante este evento mundial de multirresistencia. Empezando desde el aislamiento, serotipificación e identificación de los patrones de sensibilidad y resistencia de las especies patógenas aisladas en vías respiratorias, hasta la identificación de los mismos agentes patógenos en aire ambiente, superficies, utensilios y equipos que son utilizados en la atención sanitaria.⁴

Con todo lo anterior puesto de manifiesto, se da la urgencia por conocer más sobre cómo prevenir, controlar, mitigar y resolver el alza de cantidad de infecciones, y tratar eficientemente las que ya están afectando a millones de vidas alrededor del mundo.⁵

Es por tal situación, respondiendo a las necesidades de la localidad, que se ha desarrollado este proyecto. No solo por lo apasionante que puede resultar la epidemiología local, si no por observar los beneficios en la salud pública, el hecho de difundir el conocimiento de la microbiota típica de la región, el uso racional de antibióticos y el tratamiento oportuno de las infecciones.

II.1 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que causa la enfermedad respiratoria COVID-19. El virus se identificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, y desde entonces se ha propagado hasta convertirse en una pandemia mundial, causando enfermedades y muertes generalizadas.⁶

SARS-CoV-2 es un miembro de la familia de virus conocidos como coronavirus. Estos virus reciben su nombre por su apariencia distintiva de "corona" cuando se observan bajo un microscopio. Otros coronavirus bien conocidos incluyen los virus que causan el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS).

El virus SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario con un genoma de aproximadamente 30.000 nucleótidos. El virus tiene una forma esférica con un diámetro de aproximadamente 120 nanómetros y está cubierto de proteínas de punta que le dan su apariencia distintiva. El virus utiliza las proteínas de punta para ingresar a las células humanas al unirse a un receptor conocido como ACE2, que se encuentra en la superficie de muchas células humanas.

Una vez dentro de las células humanas, el virus comienza a replicarse, utilizando la maquinaria de la célula hospedera para producir nuevas copias del virus. El virus se

dirige principalmente al sistema respiratorio, siendo los pulmones el órgano más comúnmente afectado. El virus puede causar una variedad de síntomas, desde una enfermedad respiratoria leve hasta dificultad respiratoria grave, neumonía y muerte.⁷

La transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente a través de secreciones respiratorias cuando una persona infectada habla, tose o estornuda. El virus también se puede propagar a través del contacto con superficies contaminadas con el virus, aunque se cree que esto es menos común que la transmisión respiratoria.⁸

Para evitar la propagación del SARS-CoV-2, se han implementado medidas de salud pública en todo el mundo, como el distanciamiento social, el uso de máscaras y la higiene de manos. También se han desarrollado y autorizado vacunas contra la COVID-19 para uso de emergencia en muchos países, con múltiples vacunas que han demostrado altos niveles de eficacia en ensayos clínicos.⁹

II.2 COVID-19

COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2. Se identificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y desde entonces se ha propagado rápidamente hasta convertirse en una pandemia global que afecta a millones de personas en todo el mundo.¹⁰

Los síntomas de COVID-19 pueden variar ampliamente de una persona a otra, y van desde una enfermedad leve a una enfermedad grave. Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos, fatiga, dolores musculares y dificultad para respirar. Algunas personas también informan pérdida del olfato o del gusto, dolor de cabeza, dolor de garganta y congestión o secreción nasal. En casos graves, la COVID-19 puede provocar neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia orgánica múltiple y la muerte.¹¹

COVID-19 se propaga a través de secreciones respiratorias cuando una persona infectada habla, tose o estornuda. También se puede propagar al tocar superficies

contaminadas con el virus y luego tocarse el rostro. El virus puede ser transmitido por personas que no muestran ningún síntoma, lo que ha dificultado el control de la propagación de la enfermedad.¹²

Los funcionarios de salud han recomendado medidas preventivas como lavarse las manos con frecuencia, usar mascarillas, distanciarse socialmente y evitar grandes reuniones para reducir el riesgo de infección. También se han desarrollado y autorizado vacunas para uso de emergencia en muchos países, y múltiples vacunas han demostrado altos niveles de eficacia en ensayos clínicos.¹³

COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la salud pública. Según la OMS, para mayo de 2023 la pandemia acumuló un total de 767 millones de contagios confirmados y 7 millones de defunciones a nivel global; y a nivel federal se alcanzaron 7.61 millones de contagios confirmados y 334 107 defunciones¹⁴. A nivel estatal, el CONAHCYT reportó que Baja California acumuló 179 677 contagios confirmados y 12 536 defunciones, teniendo la ciudad de Tijuana 74 331 casos positivos y 8 070 decesos¹⁵. La pandemia también ha tenido un gran impacto en la economía global, con cierres comerciales generalizados, pérdida de empleos y trastornos económicos.¹⁶

El desarrollo de tratamientos efectivos para COVID-19 ha sido un foco importante de investigadores y profesionales médicos. Varios medicamentos antivirales han sido autorizados para uso de emergencia en algunos países, mientras que otros aún se encuentran en ensayos clínicos. También se ha demostrado que el uso de corticosteroides y otros fármacos antiinflamatorios es eficaz para reducir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad en algunos pacientes.¹⁷

Además de su impacto en la salud humana, la COVID-19 también ha puesto de relieve la necesidad de estrategias de preparación y respuesta para hacer frente a las pandemias y otras amenazas mundiales para la salud. La pandemia ha subrayado la importancia de invertir en infraestructura de salud pública, preparación para

emergencias y el desarrollo de nuevas herramientas y tecnologías para prevenir, detectar y tratar enfermedades infecciosas.¹⁸

II.3 Infecciones bacterianas

II.3.1 Microbiota típica y patógena

El tracto respiratorio es un sistema complejo responsable de llevar oxígeno al cuerpo y eliminar el dióxido de carbono. Se compone de varias estructuras, que incluyen la nariz, la garganta, los bronquios y los pulmones. Si bien el tracto respiratorio generalmente está habitado por una variedad de bacterias habitualmente no patógenas, también puede albergar bacterias patógenas que pueden causar infecciones respiratorias.¹⁹

Bacterias típicas en el tracto respiratorio:

El tracto respiratorio alberga un gran número de bacterias no patógenas, que forman parte del microbioma humano. Sin embargo, al relocalizarse en otros tejidos o al alojarse en un paciente inmunocomprometido pudieran causar infecciones. Estas bacterias son generalmente inofensivas e incluso beneficiosas, ya que ayudan a mantener un sistema inmunológico saludable y protegen contra patógenos dañinos. Las bacterias típicas en el tracto respiratorio incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, entre otras.

Moraxella catarrhalis es una bacteria habitual en el tracto respiratorio y se encuentra a menudo en las fosas nasales. Si bien a veces puede causar infecciones respiratorias, generalmente es inofensivo.²⁰

Bacterias patógenas en las vías respiratorias:

Mientras que las bacterias comunes en el tracto respiratorio suelen ser inofensivas, las bacterias patógenas pueden causar infecciones respiratorias

graves. Estas infecciones pueden variar de leves a graves y pueden incluir neumonía, bronquitis y tuberculosis, entre otras.

Una de las bacterias patógenas más comunes en el tracto respiratorio es *Streptococcus pneumoniae*. Si bien normalmente es un organismo comensal inofensivo, puede causar neumonía, sinusitis y meningitis.²¹ Otras bacterias patógenas en el tracto respiratorio incluyen *Staphylococcus aureus* ²², ²³*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ²⁴, *Chlamydia pneumoniae* ²⁵, *Legionella pneumophila* ²⁶, *Neisseria meningitidis* ²⁷, *Mycoplasma pneumoniae* ²⁸ y algunas bacterias Gram negativas que puede causar neumonía sea asociada o no a un proceso de ventilación mecánica. ²⁹

La tuberculosis es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* ³⁰, que también puede habitar en las vías respiratorias. Esta bacteria puede causar infecciones respiratorias graves y puede transmitirse por el aire cuando una persona infectada tose o estornuda. ^{31, 32}

Prevención y tratamiento:

La prevención de infecciones respiratorias causadas por bacterias patógenas implica una combinación de higiene personal, vacunación y evitar la exposición a personas infectadas. Lavarse las manos regularmente, cubrirse la boca al toser o estornudar y evitar el contacto cercano con personas enfermas son pasos importantes para prevenir la propagación de infecciones respiratorias.³³

El tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por bacterias patógenas suele incluir antibióticos. Dependiendo de la gravedad de la infección, puede ser necesaria la hospitalización. Es importante completar el ciclo completo de antibióticos recetados por un proveedor de atención médica, incluso si los síntomas mejoran antes de terminar el medicamento.³⁴

II.3.1.1 Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria (IAAS) en Vías Respiratorias

Las infecciones de las vías respiratorias asociadas a la atención médica (HARTI, por sus siglas en inglés) son infecciones respiratorias que ocurren como resultado de la atención médica o el tratamiento dentro de un centro de atención médica. Estas infecciones son causadas por varios patógenos, incluidas bacterias, virus y hongos, y pueden variar de leves a graves.

Las HARTI pueden ocurrir en pacientes que reciben atención médica en un hospital, centro de atención a largo plazo u otro entorno de atención médica. Los pacientes que son particularmente vulnerables a las HARTI incluyen aquellos inmunocomprometidos, ancianos o con condiciones de salud subyacentes.³⁵

Los tipos comunes de HARTI incluyen neumonía asociada al ventilador (VAP), neumonía asociada a la atención médica (HCAP) y neumonía adquirida en el hospital (HAP). VAP es un tipo de neumonía que se desarrolla en pacientes que están en un ventilador, mientras que HCAP y HAP ocurren en pacientes que reciben atención médica dentro de un centro de atención médica. Otros tipos de HARTI incluyen bronquitis, traqueítis y sinusitis.³⁶

Los factores de riesgo de las HARTI incluyen la hospitalización prolongada, la exposición a otros pacientes con infecciones respiratorias, los procedimientos invasivos, como la intubación o la traqueotomía, y el uso de ciertos dispositivos médicos, como los ventiladores.³⁷

La prevención de las HARTI es importante para reducir la propagación de infecciones dentro de los centros de atención médica y para proteger a los pacientes vulnerables. Las medidas preventivas incluyen la higiene de las manos, las precauciones de aislamiento y el uso de equipos de protección personal (EPP) por parte de los trabajadores de la salud.³⁸ Otras medidas

preventivas incluyen el retiro temprano de dispositivos médicos como catéteres urinarios y ventiladores cuando ya no sean necesarios.³⁹

El tratamiento de las HARTI generalmente implica el uso de antibióticos o medicamentos antivirales, según la causa subyacente de la infección. En casos severos, puede ser necesaria la hospitalización y los pacientes pueden requerir cuidados intensivos.⁴⁰

En resumen, las HARTI son infecciones respiratorias que ocurren como resultado de la atención o tratamiento médico dentro de un centro de salud. Estas infecciones pueden variar de leves a graves y pueden afectar a pacientes vulnerables que están inmunocomprometidos o tienen problemas de salud subyacentes. Las medidas preventivas, como la higiene de manos, las precauciones de aislamiento y el uso de EPP, son importantes para reducir la propagación de infecciones dentro de los centros de atención médica. El tratamiento de las HARTI suele incluir antibióticos o medicamentos antivirales dependiendo de la etiología del caso y, en casos graves, puede ser necesaria la hospitalización. Dependiendo del microorganismo colonizante, la infección pudiera priorizarse sobre otros casos.

II.3.1.2 Infecciones respiratorias comunitarias

Las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (CARI, por sus siglas en inglés) son infecciones respiratorias que ocurren fuera de un centro de atención médica, como en la comunidad, el lugar de trabajo o la escuela. Estas infecciones son causadas por varios patógenos, incluidas bacterias, virus y hongos, y pueden variar de leves a graves.

Las CARI son una causa común de enfermedad y pueden afectar a personas de todas las edades. Los tipos comunes de CARI incluyen influenza, resfriado común, bronquitis y neumonía. Estas infecciones generalmente se transmiten a

través de secreciones respiratorias, que se producen cuando una persona infectada tose o estornuda.

Los síntomas de CARI varían según el tipo de infección, pero pueden incluir tos, estornudos, dolor de garganta, fiebre, dolor de cabeza y dolores corporales. En algunos casos, las CARI pueden provocar complicaciones como neumonía, bronquiolitis o exacerbación de afecciones crónicas subyacentes.⁴¹

La prevención de las CARI es importante para reducir la propagación de la infección dentro de la comunidad. Las medidas preventivas incluyen practicar una buena higiene de manos, cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, evitar el contacto cercano con personas enfermas y quedarse en casa cuando se está enfermo. La vacunación también es una medida preventiva importante, especialmente para la gripe y las infecciones neumocócicas.

El tratamiento de las CARI depende de la causa subyacente de la infección. Las infecciones bacterianas pueden requerir antibióticos, mientras que las infecciones virales pueden tratarse con atención de apoyo, como descanso, líquidos y medicamentos de venta libre para aliviar los síntomas.⁴²

Es notorio que las CARI son infecciones respiratorias que ocurren fuera de un centro de atención médica y pueden variar de leves a graves. Estas infecciones son una causa común de enfermedad y pueden propagarse a través de secreciones respiratorias. Las medidas preventivas, como una buena higiene de las manos, cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, evitar el contacto cercano con personas enfermas y la vacunación, son importantes para reducir la propagación de la infección dentro de la comunidad. El tratamiento de las CARI depende de la causa subyacente de la infección y puede incluir antibióticos o atención de apoyo.⁴³

Las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (CARI) pueden ser causadas por una variedad de microorganismos, incluidas bacterias, virus y hongos. Algunos de los patógenos bacterianos más comunes que causan CARI incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*.^{44, 45}

Streptococcus pneumoniae es una bacteria Gram-positiva que comúnmente causa neumonía, sinusitis y otitis media. Se transmite a través de secreciones respiratorias y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.⁴⁶

Haemophilus influenzae es una bacteria Gram-negativa que puede causar una variedad de infecciones, como neumonía, bronquitis y meningitis. Se propaga a través de secreciones respiratorias y es una causa común de infecciones en los niños.⁴⁷

Mycoplasma pneumoniae es un tipo de bacteria atípica que puede causar neumonía, bronquitis y traqueítis. Se propaga a través de secreciones respiratorias y es una causa común de neumonía adquirida en la comunidad en adultos jóvenes.⁴⁸

Aunque muchos autores concuerdan en que los anteriores suelen ser los agentes etiológicos más comunes de infecciones en vías respiratorias, se debe destacar que en nuestro país debemos considerar también las bacterias gramnegativas multirresistentes como enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y en menor medida *Stenotrophomonas maltophilia* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.⁴⁹

Además de las bacterias, los virus también son una causa común de CARI. El ejemplo más reciente y destacado de una infección respiratoria viral adquirida en la comunidad es la COVID-19. La COVID-19 es causado por el virus SARS-CoV-

2 y puede causar una variedad de síntomas, de leves a graves. El virus se propaga principalmente a través de secreciones respiratorias y también se puede propagar al tocar una superficie contaminada con el virus y luego tocarse la boca, la nariz o los ojos.⁵⁰

Otros patógenos virales comunes que causan CARI incluyen rinovirus, virus de influenza y virus sincitial respiratorio (RSV). Los rinovirus son una causa común del resfriado común, mientras que los virus de la influenza pueden causar una variedad de enfermedades respiratorias, de leves a graves. RSV es una causa común de infecciones del tracto respiratorio inferior en niños pequeños y adultos mayores.⁵¹

II.3.2 Resistencia antimicrobiana

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los antibióticos es una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo en la actualidad. La OMS estima que para 2050, la resistencia a los antibióticos podría causar 10 millones de muertes por año, superando el número de muertes causadas por cáncer.⁵²

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos estiman que al menos 2,8 millones de personas se infectan con bacterias resistentes a los antibióticos cada año, y más de 35 000 personas mueren como resultado.⁵³

El informe más reciente del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) sobre la resistencia a los antimicrobianos encontró que la resistencia a los antibióticos sigue siendo una amenaza importante para la salud pública en Europa. El informe indicó que la proporción de bacterias resistentes a los antibióticos está aumentando en todas las especies bacterianas y tipos de infecciones.⁵⁴

Un estudio reciente publicado en The Lancet Infectious Diseases encontró que la prevalencia de la bacteria *Escherichia coli* resistente a los antibióticos en el intestino de personas sanas en China se ha duplicado desde 2010. El estudio destaca la necesidad de una mayor vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la comunidad.⁵⁵

En 2019, la Organización Mundial de la Salud publicó una lista de patógenos prioritarios para los que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos. La lista incluye bacterias que son resistentes a múltiples antibióticos y representan una amenaza importante para la salud pública, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* (incluidas *Klebsiella spp* y *E. coli*).⁵⁶

En Latinoamérica, no es la excepción, un artículo publicado en Annals of Microbiology and Antimicrobials, exponía un estudio en el que se recolectaron cepas de 2004 a 2015 y que resultaban mayormente resistentes a lo largo del tiempo. En él se informa que América Latina tiene altas tasas de MRSA, MDR, *A. baumannii* y enterobacterias productoras de BLEE que requieren un seguimiento continuo.⁵⁷

A nivel nacional, México muestra en un artículo de 2020 un alto nivel de resistencia a los antimicrobianos en bacilos gramnegativos y detalla el consumo de antibióticos en un hospital en el que en un periodo menor a dos años en 4 382 aislados de hemocultivo, *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron los más frecuentemente reportados, con resistencia a los antimicrobianos >30 % para la mayoría de los fármacos analizados, solo para los carbapenémicos y la resistencia a la amikacina fue <20 %. *A. baumannii* tenía resistencia a los antimicrobianos probados en una proporción >20%. La resistencia a la oxacilina en *S. aureus* fue del 20%.

De 12 151 aislados de urocultivo, el 90% correspondió a *E. coli*; la resistencia a ciprofloxacino, cefalosporinas y trimetoprim/sulfametoxazol fue en proporción a >50%, con buena susceptibilidad a nitrofurantoína, amikacina y carbapenémicos. El consumo medio global de antimicrobianos fue de 57,2 DDD/100 OB.⁵⁸

II.3.3 Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema continuo y en aumento. Que se vuelve un asunto aún más crítico cuando un microorganismo presenta más de un mecanismo de resistencia o tiene la capacidad de transmitir esos mecanismos a otras especies con las que se comparte hábitat.⁵⁹

Los mecanismos de resistencia son diversos, dentro de los cuales podemos encontrar:

1) Enzimas hidrolíticas

Las enzimas presentes en algunas bacterias son capaces de hidrolizar al agente antimicrobiano, mermando o disminuyendo su capacidad terapéutica.

- **Beta-lactamasas:**

Hidrolizan el anillo beta-lactámico presente en la mayoría de los antibióticos derivados de la penicilina.⁶⁰

Suele ser uno de los mecanismos de resistencia más comunes de encontrar en los microorganismos. También existen muchas variaciones del mismo mecanismo de resistencia que producen las BLEE o Beta-lactamasas de espectro extendido que son capaces de hidrolizar hasta la tercera generación de cefalosporinas. En la farmacología actual suelen utilizarse inhibidores enzimáticos para limitar la actividad de las BLEE y favorecer el efecto terapéutico de los antibióticos betalactámicos. Por ejemplo, la sinergia al administrar ácido clavulánico con sulbactam. Estos mismos mecanismos de resistencia suele ser asociado a un fenómeno de resistencia a cotrimoxazol y aminoglucósidos. Ya que los genes que codifican para

generar estas enzimas suelen estar en el mismo plásmido. A esta asociación se le llama co-resistencia.

2) Modificación del sitio activo

Para generar un efecto antimicrobiano, algunos fármacos necesitan acoplarse a un target u objetivo proteico específico, el intercambio o modificación de un aminoácido disminuye la afinidad de recepción de la molécula en la estructura proteica. Por tal la unión entre fármaco y receptor disminuye o es inhibida totalmente. Los sitios de modificación más estudiados son:

- Modificación de PBP:

En la pared celular de las bacterias encontramos un componente llamado péptido glicano, el cual es más abundante en las Gram positivas y menos abundante, pero aún presente en las Gram negativas. Al producir una mutación en el complejo enzimático en donde se da lugar a la generación del peptidoglucano, los betalactámicos no pueden actuar y se produce una resistencia a ellos. El complejo es denominado como PBP que significa penicilin-binding-protein.

- Modificación ribosomal: Los genes *erm A* y *erm B* producen una metilación en el sitio activo del ribosoma, esta modificación impide el acoplamiento fármaco – sitio activo. Este mecanismo es importante en la resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.⁶¹

3) Disminución de la permeabilidad de la pared celular al ingreso del antimicrobiano

- Down-regulation: Modificaciones en la cantidad de porinas y/o el diámetro de estas puede bloquear el ingreso de antibióticos al citoplasma bacteriano. Este mecanismo es utilizado por las *Pseudomonas spp* para disminuir la susceptibilidad a betalactámicos y fluoroquinolonas.⁶²

4) Bombas de eflujo

- Existen canales transmembranales llamadas bombas de eflujo, en las que la bacteria puede transportar al antibiótico al exterior antes de sufrir modificaciones a su metabolismo y/o estructura. Estas bombas son útiles para diversos agentes antimicrobianos y los genes involucrados en su expresión varía dependiendo la especie. Por ejemplo: MefA para *Streptococcus pneumoniae*, NorA para *Staphylococcus aureus* y Mex para *Pseudomonas aeruginosa*.

Los principales antibióticos que son inhibidos por este medio son los macrólidos y las fluoroquinolonas. Al igual que en el caso de las beta-lactamasas, existen inhibidores para disminuir la acción de las bombas de eflujo.^{63 64}

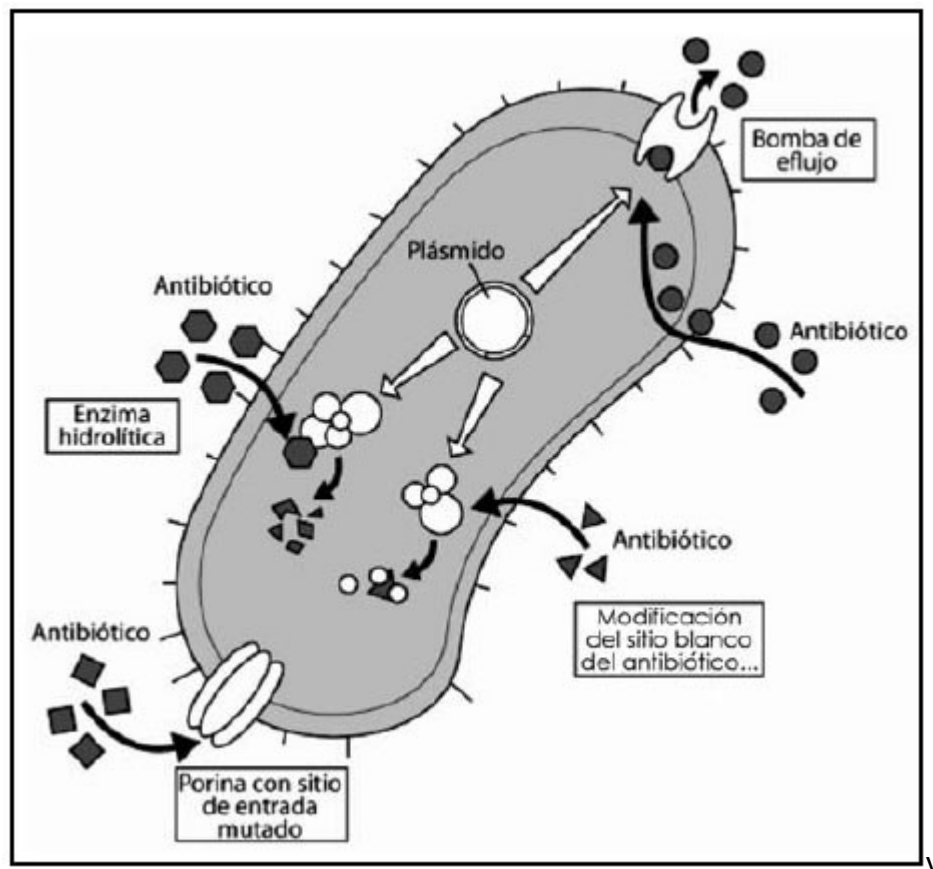


Figura 1. Esquema de mecanismos de resistencia a antibióticos ⁶⁵

II.3.4 Transferencia Horizontal de Genes

Al intercambio de información genética entre bacterias genotípicamente diferentes se le conoce como transferencia horizontal de genes. Proceso que hace posible la

variabilidad genética, evolución bacteriana, adaptación al entorno y por lo tanto compartir mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, Las formas de transferencia horizontal de genes se clasifican en conjugación, transducción y transformación. Gracias a ello, microorganismos considerados inocuos en algún momento de la historia, pueden desarrollar factores de virulencia y otorgar propiedades patogénicas e infecciosas.⁶⁶

Conjugación

El proceso se lleva a cabo a través de plásmidos, que son elementos conjugables con la capacidad de transferirse de una célula a otra mediante un contacto cercano facilitado por un poro de conjugación o pili sexual. Estos plásmidos son elementos genéticos móviles con forma circular y capacidad de replicación independiente de la duplicación bacteriana. Contienen cassettes génicos que codifican para la resistencia bacteriana.⁶⁷

Transducción

Consiste en la transferencia de información genética de una bacteria a otra a través de un virus especializado en infectar bacterias, conocido como bacteriófago. Este virus puede incorporarse al genoma de la bacteria huésped y, al moverse a otra célula, transporta consigo parte del material genético de esa bacteria, incluyendo genes como los de resistencia antimicrobiana.⁶⁸

Transformación

Es la integración de ADN extracelular libre en el medio, que se incorpora al genoma de la especie y se expresa para formar nuevas estructuras o modificar las ya existentes.⁵⁶

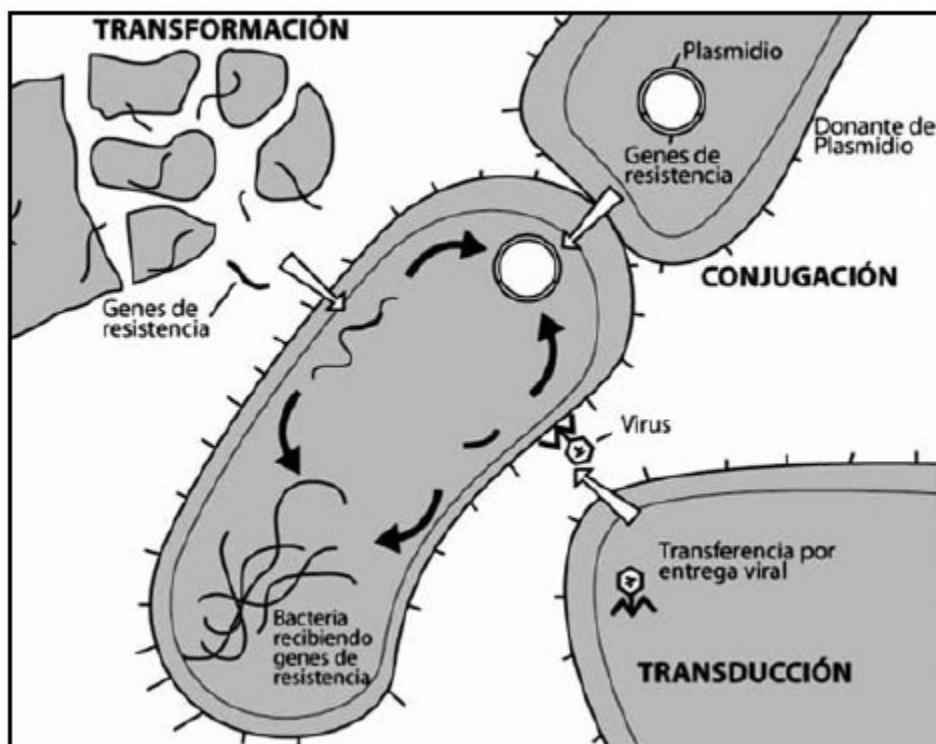


Figura 2. Esquema de transferencia horizontal de genes en bacterias ⁵³

II.4 Coinfecciones

Las infecciones bacterianas son comunes en casos de infecciones virales del tracto respiratorio, como la influenza, y representan una causa considerable de morbilidad y mortalidad. Esto subraya la importancia de un diagnóstico oportuno y tratamiento antibacteriano. ^{69, 70, 71} Aunque la prevalencia de co-infecciones bacterianas en pacientes con influenza grave puede variar, se ha informado que puede alcanzar hasta el 20-30% ⁷². Este fenómeno se vincula con una mayor gravedad de la enfermedad, un aumento en la utilización de recursos médicos y un riesgo elevado de mortalidad ⁷³. En el caso de la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), aún no se comprenden completamente la prevalencia, incidencia y características de las infecciones bacterianas, lo que se reconoce como una brecha de conocimiento significativa ^{74, 75}

Se ha documentado que existe una predisposición viral a la co-infección bacteriana en el tracto respiratorio⁷⁶. Evento que se ve favorecido por el daño histológico del tracto

respiratorio, la alteración de la secreción mucosa, muerte celular, hiperplasia, disminución en el recambio de la mucosa y alteraciones en el intercambio de oxígeno.

77

En la siguiente tabla, de autoría propia, se resumen algunos de los principales mecanismos responsables de la co-infección entre bacterias e infecciones virales en el tracto respiratorio.⁷⁴

Mecanismo	Descripción	Referencias
Regulación del proceso apoptótico e inflamatorio	La autofagia y la apoptosis facilitan la neumonía bacteriana secundaria consecuente de una infección viral.	78
Alteración de la inmunidad antimicrobiana por daño en el epitelio respiratorio	El daño en el tejido compromete la función de barrera epitelial, lo que provoca una susceptibilidad a patógenos.	79, 80, 81, 82, 83, 84
Desbalance o deficiencias nutricionales	Algunos virus subvierten el equilibrio nutricional del hospedero lo compromete su respuesta inmune	85, 86, 87
Sinergismo durante las co-infecciones virales y bacterianas	Alteraciones en mucosas, aumento de proteasas, incremento de los factores de virulencia	88, 89, 90
Liberación de bacterias planctónicas de biopelículas	La interacción viral con factores como las quimiocinas y agentes oxidantes provoca desprendimiento de las biopelículas	91, 92
Aumento de la adherencia bacteriana a las células	Muchos virus pueden modular la expresión de receptores de membrana superficiales, mejorando la adhesión de las bacterias	93, 94, 95, 96
Destrucción celular por enzimas virales	Las enzimas virales destruyen las glicoproteínas de la mucosa	92
Disminución del recambio mucociliar	El aclaramiento es un mecanismo para expulsar patógenos y partículas, una vez disminuido el aclaramiento, la función se ve comprometida	97
Reducción de la quimiotaxis	La disminución de la quimiotaxis reduce u obstaculizan la respuesta celular de los	98

	leucocitos	
Inducción de fagocitos inmaduros	El virus puede alterar la maduración de macrófagos liberándolos en una etapa inmadura y reemplazando los maduros. Teniendo disminuidas sus propiedades inmunes.	92, 99, 100
Desregulación de las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmune	El virus disminuye la cantidad de macrófagos alveolares mediante la inducción de apoptosis	101, 102, 103, 104
Disminución de los niveles de tensioactivos	El virus altera la función del neumocito alveolar tipo 2 (barrera hemato-alveolar). Disminución de efecto surfactante	92, 105, 106
Inducción de la disbiosis en el microbioma de las vías respiratorias bajas	Afección del sistema inmune contra el potencial patógeno por la inhibición de la competencia	107

Tabla 1. Principales mecanismos de co-infección en neumonías asociadas a virus y bacterias.

A pesar de que los antibióticos no son efectivos para tratar la COVID-19, se prescriben a pacientes con sospecha o confirmación de la enfermedad por diversas razones. Esto se debe a la dificultad para descartar la co-infección bacteriana inicial y a la posibilidad de una infección bacteriana secundaria durante la evolución de la enfermedad. Diversas directrices sugieren el uso de antibióticos empíricos en pacientes con COVID-19 grave, extrapolando preocupaciones sobre la mortalidad aumentada en casos de súper infección bacteriana durante pandemias de influenza.¹⁰⁸ Sin embargo, esta estrategia plantea inquietudes sobre el uso excesivo de antibióticos y los consecuentes riesgos asociados con la resistencia bacteriana.

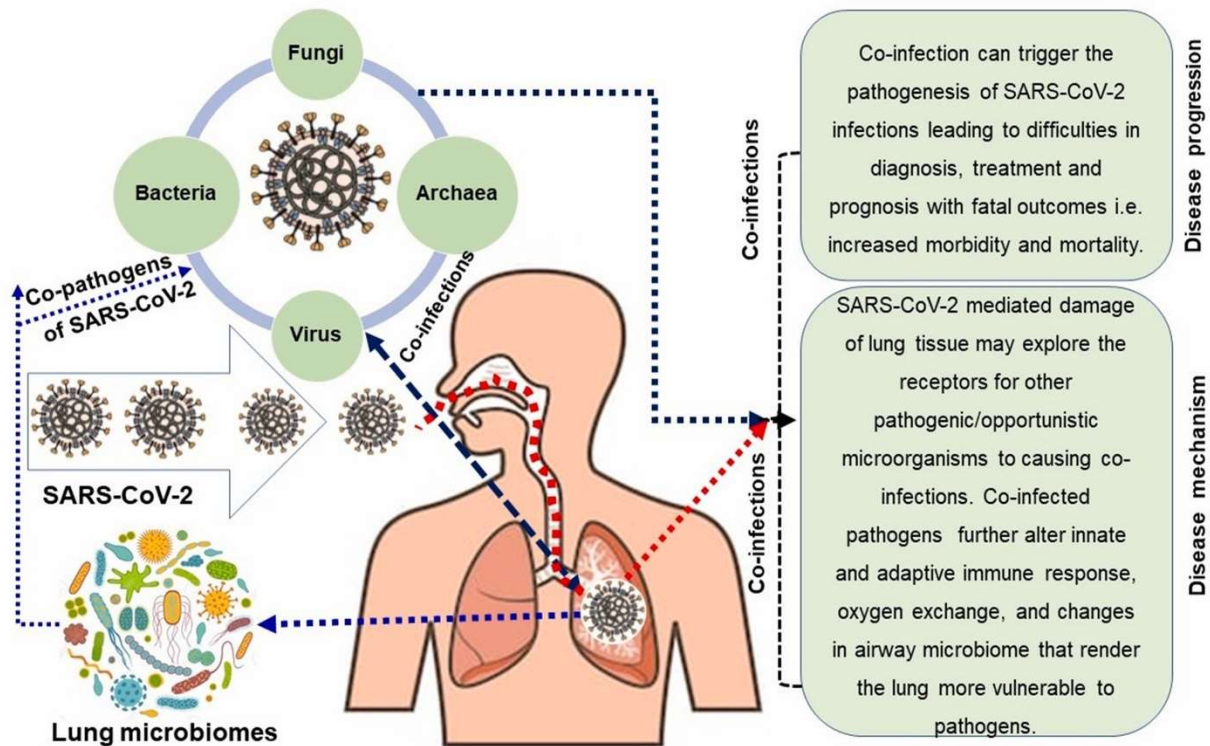


Figura 3. Mecanismos de co-infección ¹⁰⁹

Es esencial comprender la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan co-infecciones bacterianas respiratorias agudas y conocer los patógenos responsables. Este conocimiento es crucial para el tratamiento efectivo de los pacientes con COVID-19 y para asegurar un uso responsable de antibióticos, minimizando así las posibles consecuencias negativas del uso excesivo⁶². Además, esta comprensión puede tener un impacto significativo en la mejora de las pautas para el manejo de antibióticos empíricos en pacientes con COVID-19.

II.4.1 Nivel internacional

Son diversos los artículos que en los últimos años han explorado la información disponible respecto a los niveles de contagio de infecciones bacterianas en pacientes con neumonía atípica atribuida a la pandemia mundial, en la siguiente tabla podemos observar un registro de una serie de artículos consultados en materia del tema de co-infección. Las publicaciones fueron

seleccionadas en base que fueran escritos originales y no revisiones bibliográficas.

Tabla 2. Tasas de co-infección en pacientes con COVID-19 y bacterias.

Ref.	Autor y año	País	Tamaño de muestra	Edad $\bar{X}$	Pacientes con co-infección (n)	Prevalencia (%)
110	Arentz M, 2020	EUA	21	70	1	4.8
111	Barrasa H, 2020	España	48	63	6	12.5
112	Bhatraju P, 2020	Estados Unidos	15	64	0	0
113	Cai Q, 2020	China	298	48	30	10.1
114	Chen N, 2020	China	99	56	1	1
115	Chen T, 2020	China	203	54	2	1
116	Feng Y, 2020	China	410	53	35	8.5
117	Lian J, 2020	China	788	46	0	0
118	Ling L, 2020	China	8	64.5	2	25
119	Liu W, 2020	China	78	38	0	0
120	Liu Y, 2020	China	12	54	2	16.7
121	Mo P, 2020	China	155	54	2	1.3
122	Pongpirul W, 2020	Tailandia	11	56	5	45.4
123	Tan Y, 2020	China	10	7	0	0
124	Wang L, 2020	China	339	71	143	42.2

125	Wang Z, 2020	China	29	42	3	10.3
126	Wu C, 2020	China	148	51	0	0
127	Wu J, 2020	China	280	43	6	2.1
128	Wu J, 2020	China	80	46	0	0
129	Xia W, 2020	China	20	2	4	20
130	Yang X, 2020	China	52	60	7	13.5
131	Young B, 2020	Singapur	18	47	0	0
132	Zheng F, 2020	China	25	3	4	16
133	Zhou F, 2020	China	191	56	28	14.7
134	Russell C. 2021	Reino Unido	48902	74	8646	17.7
135	Karaba S. 2020	Estados Unidos	1556	62	47	3
136	Vaughn V., 2021	Estados Unidos	1705	64	59	3.5
137	Nebreda T. 2022	España	712	73	113	16
138	Polly M. 2022	Brasil	2641	59	1257	14.1
139	Molina F. 2022	Colombia	110	58	18	17
140	Caccarelli M. 2022	Italia	589	59	84	14.3
141	Jeong S. 2022	Corea del sur	436	48	229	52.6
142	Said K. 2022	Canadá	301	≥50	108	36

De los datos presentados se determina una media en la prevalencia de co-infección de COVID-19 y bacterias causantes de neumonía en un 12%, con una desviación estándar de 14.01. Cabe destacar que, en el epicentro de la pandemia, China, las tasas de prevalencia son significativamente menores en comparación a otros países teniendo como ejemplos a Canadá con 36% y Corea del Sur con 52.6%, siendo este último el país más afectado de las publicaciones analizadas.

Entre los microorganismos de más frecuente aislamiento encontramos a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y dependiendo la zona geográfica algunos casos de *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*.

II.4.2 Nivel nacional y local

Las infecciones del tracto respiratorio son una causa común de enfermedad en México, y las infecciones bacterianas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae* se encuentran entre las causas más comunes de neumonía adquirida en la comunidad.

Con respecto al COVID-19, México se ha visto fuertemente afectado por la pandemia, con más de 3 millones de casos confirmados y más de 238,000 muertes a mayo de 2022. La mayor cantidad de casos se ha reportado en el estado de la Ciudad de México, seguido de los estados de Nuevo León, Jalisco y Guanajuato.

El gobierno mexicano ha implementado varias medidas para controlar la propagación de COVID-19, incluido el distanciamiento social, mandatos de máscara y campañas de vacunación. A mayo de 2022, se habían administrado más de 55 millones de dosis de vacunas en México, con aproximadamente el 30 % de la población completamente vacunada.

Cabe señalar que la situación con respecto a las infecciones de las vías respiratorias y la COVID-19 en México puede cambiar rápidamente, y es importante confiar en fuentes oficiales e información actualizada para obtener las últimas estadísticas y recomendaciones.

Recientemente un artículo publicado por la María Celaya y sus colaboradores por parte de la Universidad Autónoma de Baja California difundió datos obtenidos del hospital general de Mexicali, en el cual de 1 063 pacientes confirmados con neumonía atípica por COVID-19, 172 presentaron una co-infección bacteriana, es decir 10.34% de los pacientes. Los microorganismos de mayor frecuencia de aislamiento fue *Acinetobacter baumannii*, presente en 64 pacientes (37.2%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* con 29 pacientes (16.8%), *Klebsiella pneumoniae* con 24 pacientes (13.9%) y *Stenotrophomonas maltophilia* con 24 casos (13.9%).¹⁴³

Otro caso es el registrado en un estudio realizado en la Ciudad de México en donde se describe que el 92% de una muestra de 794 pacientes ingresados por COVID-19 fueron medicados por decisión empírica con antibióticos de los cuales al 46.6% se le administró amoxicilina-clavulanato y al 29.1% ceftriaxona. Después, una vez descartada o confirmada la infección bacteriana se incluían otros antibióticos a la terapia farmacológica. Sólo se confirmó infección bacteriana respiratoria en 69 pacientes (69/794, 8.7%)

De los agentes etiológicos más comunes fueron las *enterobacterias* en 48/69 (69,6%), seguidas de los bacilos gramnegativos no fermentadores en 18/69 (26,1%). Se encontraron 35 infecciones más en cultivos de sangre. La conclusión del estudio fue que no se estaban utilizando los antibióticos de forma racional¹⁴⁴

Lamentablemente en el país no se ha publicado más información específica en el tema, por lo que buscando cubrir esa necesidad se presenta esta investigación.

II.5 Métodos de identificación

II.5.1 RT-PCR para SARS-CoV-2

Desde 2020 el diagnóstico molecular de COVID-19, utilizando como muestra un exudado nasofaríngeo, ha sido el pionero en respuesta a la pandemia mundial. En especial la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) y su versión cuantitativa (qRT-PCR). Desde ese momento, estos métodos con aproximadamente un 95% de confianza,¹⁴⁵ y una capacidad para detectar ácidos nucleicos diana con una sensibilidad de hasta <100 copias/mL ¹⁴⁶, estos métodos se han sido el estándar de oro para el diagnóstico oportuno en la atención a la población afectada. ¹⁴⁷

II.5.2 Inmunocromatografía antígeno-anticuerpo

Posteriormente debido a los altos costos, la saturación de servicios de salud, los altos tiempos de proceso y la alta demanda de pruebas de RT-PCR para SARS-CoV-2, se introdujeron al mercado las pruebas de antígeno de SARS-CoV-2. Las cuales, utilizan un método inmunocromatográfico para acoplar un sustrato definido del virus a los anticuerpos monoclonales adicionados a la prueba. Con una sensibilidad de entre 71 y 88%, estas pruebas auxiliaron en gran medida a las decisiones clínicas, ya que con sólo 10 a 15 minutos se puede contar con un resultado; utilizando aproximadamente un 25% del presupuesto económico de una prueba de RT-PCR. ¹⁴⁸

Tomando en cuenta la diferencia entre las sensibilidades del método, es más probable obtener resultados falsos negativos en una prueba inmunocromatográfica de antígenos que una RT-PCR, por lo que, en algunos casos de afecciones respiratorias graves, es común realizar una prueba molecular a pesar de que la muestra presente un resultado negativo. Por otro lado, la posibilidad de obtener un resultado falso positivo con estas pruebas, suele ser escasa. ¹⁴⁹

II.5.3 Cultivos y pruebas bioquímicas para identificación bacteriana

En los laboratorios de microbiología, la identificación de microorganismos se basa en las características fenotípicas observables en la morfología de las unidades formadoras de colonias en medios de cultivo de diferentes procedencias y propósitos, su diferenciación por tinción de Gram y las pruebas bioquímicas en agar o caldo.¹⁵⁰

Eventualmente después de la década de 1970, estos mismos métodos fueron automatizándose para la comodidad del usuario y más que nada, para la certeza en la identificación.¹⁵¹ Partiendo de kits listos para ejecutar múltiples pruebas bioquímicas en simultáneo hasta llegar en la actualidad a sistemas complejos que, mediante un detector, interpretan mediante colorimetría redox los paneles de identificación que contienen una serie de pruebas bioquímicas miniaturizadas que se cultivan y producen resultados en menos de 14 horas. Esto permite ahorrar tiempo y mejorar la gestión de datos, resultados, la repetibilidad y la reproducibilidad.¹⁵²

II.5.4 MALDI-TOF MS: Espectrometría de Masas por tiempo de vuelo, ionización y desorción laser asistida por matriz.

Recientemente se ha incorporado la técnica MALDI-TOF MS a los laboratorios de microbiología para la identificación de microorganismos la cual permite identificar rápidamente especies aisladas a bajos costos.

La técnica consiste en incidir recoger a partir de un primo-cultivo, una pequeña porción de una unidad formadora de colonias, la cual es depositada en el pocillo de una placa de acero y es adicionada con ácido fórmico para desnaturalizar algunos de los componentes membranales del microorganismos y dejar expuestos la mayor cantidad de proteínas intra-membranales, posteriormente se adiciona una matriz líquida a base solventes y se incide un láser que ioniza o desorciona las proteínas encontradas en la muestra. En tiempo real, se compara el espectro de las proteínas de la muestra con una base de datos de espectros de referencia mediante el uso de varios algoritmos. De esta manera se logra abundar en elementos para realizar una identificación confiable incluso entre subespecies.^{153, 154}

Aunque la aplicación principal de MALDI-TOF MS ha sido la identificación de microorganismos debido a su vasta base de datos de proteínas de más de 2263 especies de bacterias, hongos y levaduras. Sin embargo, recientemente se han adicionado otras aplicaciones como detección de enzimas carbapenemasas (capaces de hidrolizar betalactamasas), por lo que se espera que pronto ofrezca alternativas completas en detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos ¹⁵⁵

II.5.5 Concentración mínima inhibitoria

La técnica de CMI o concentración mínima inhibitoria es un método de los más utilizados para realizar un análisis fenotípico de la sensibilidad de una especie a agentes antimicrobianos. Partiendo de realizar diluciones de diferentes concentraciones de un agente antimicrobiano en un medio de cultivo en caldo o agar, se logra interpretar cual de los fármacos evaluados presenta una actividad antimicrobiana elevada a bajas concentraciones. La elección de fármacos a evaluar puede y debe estar dirigida por una guía o estándar que normalice la metodología.¹⁵⁶ Los organismos más reconocidos a nivel mundial es el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), quienes delimitan mediante la bibliografía y la investigación científica los puntos de corte en los que se interpreta el desarrollo de un microorganismo como sensible, intermedio o resistente a los antibióticos probados. ^{157,158}

III. JUSTIFICACIÓN

La medición de indicadores epidemiológicos cuando se estudian enfermedades en una población son importantes debido a que derivan en conclusiones que inclinan a la toma de decisiones en la atención y prevención médica de los pacientes o de una población. Hasta el momento de este estudio, en la ciudad de Tijuana, Baja California no existe antecedente o investigación científica que aborde sobre las tendencias de coinfección de etiología de la COVID-19 y especies bacterianas lo cual supone una carencia importante de conocimiento e información relevante ya que comprender la prevalencia de infecciones bacterianas asociadas a pacientes con COVID-19, los principales agentes etiológicos y las características de sensibilidad a los

antimicrobianos, son los primeros pasos para evitar las negativas repercusiones sociales, científicas y económicas de la prescripción empírica antimicrobianos a pacientes que no lo requieren. Estos pacientes regularmente están en condiciones de salud en las que comprometer su microbiota típica puede exacerbar sus afecciones respiratorias.

Un estudio mexicano realizado en un hospital privado de la Ciudad de México registró que durante el ingreso de 794 pacientes con COVID-19, a 731 se le administraron antibióticos por prescripción empírica. Es decir, al 92% de los ingresos de neumonía viral.¹⁴⁴ Esto no es un fenómeno aislado, ya que aunque la investigación mexicana es escasa al respecto, otros autores en el mundo han observado el mismo comportamiento a mayor o menor medida.^{159, 160, 161}

En junio de 2023, 5 editoriales de divulgación científica, Applied Microbiology, COVID, International Journal of Molecular Sciences, Microbiology Research y Microorganisms. Publicaron un comunicado llamado “Antimicrobial Resistance in the Time of COVID-19” (Resistencia a los antimicrobianos en tiempos de COVID-19). En el que manifiestan que las RAM (resistencia a los antimicrobianos) afectarán 10 millones de vidas al año para el 2050. Problema que se ve agravado con el COVID-19 la cual es una enfermedad que interactúa muy de cerca con las RAM debido a la prescripción indiscriminada. Por eso, en el comunicado se insta a investigar y publicar nueva información sobre la evolución simultánea de las dos epidemias mundiales.¹⁶²

Por tal, es necesario que esta y otras investigaciones que aborden estos temas son necesarias para tomar decisiones basadas en la evidencia científica y velar por la salud de la sociedad, su economía y la de las futuras generaciones. Ya que el uso de antibióticos de nueva generación impacta directamente en la economía del paciente y en su salud.¹⁶³

Por otro lado, identificar los principales microorganismos de aislamiento clínico en la entidad ayuda a desarrollar protocolos más efectivos de atención. Es entendible que en una situación crítica la prescripción basada en el empirismo parece ser la única alternativa viable, pero conocer las bacterias típicas asociadas a la co-infección en pacientes con COVID-19 es urgente, ya que estos conocimientos pueden promover

una mejor prescripción basada en evidencia previa y el cuadro clínico del paciente.¹⁶⁴ Sin mencionar el impacto en la vigilancia epidemiológica a Baja California ya que al poner de relieve la necesidad de capacitación y adaptabilidad en protocolos de desinfección y contención de brotes epidemiológicos, de los cuales en la entidad sólo existe un estudio relativo al tema desarrollado en la ciudad de Mexicali¹⁴³, pero no se cuenta con ninguna información al respecto en los otros 5 municipios del estado, siendo éste el primero en desarrollarse en la ciudad de Tijuana, por lo que sentar bases como un primer estudio permitirá conocer la urgencia de desarrollar estrategias de investigación relativas a la epidemiología del fenómeno de coinfección en base a este investigación preliminar.

IV. HIPÓTESIS

IV.1 Hipótesis

La tasa de infecciones respiratorias por etiología bacteriana en pacientes internados en un hospital privado de la ciudad de Tijuana, Baja California en el periodo comprendido entre junio diciembre de 2021 por COVID-19 (grupo A) es mayor del 12% en comparación a la incidencia de los pacientes que no padecen neumonía (grupo B).

IV.2 Hipótesis alternativa

La tasa de infecciones respiratorias por etiología bacteriana en pacientes internados en un hospital privado de la ciudad de Tijuana, Baja California en el periodo comprendido entre junio y diciembre de 2021 no presenta diferencias entre el grupo A de pacientes infectados por COVID-19 y el grupo B de no infectados.

IV.3 Hipótesis nula

La tasa de infecciones atribuida a etiología bacteriana presentada por pacientes del grupo B para no infectados de COVID-19 es mayor que la del grupo A para pacientes que padecen neumonía atípica por COVID-19.

V. OBJETIVOS

V.1 Objetivo general

Realizar un estudio epidemiológico para la determinación de la incidencia de las co-infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 identificando la etiología de tales infecciones, así como su frecuencia de aislamiento y de sensibilidad a los fármacos antimicrobianos analizados de una población de pacientes internados en un hospital del sector privado en la ciudad de Tijuana, Baja California durante junio a diciembre de 2021.

V.2 Objetivos específicos

Objetivo específico 1: Seleccionar una cohorte de pacientes internados por infecciones en vías respiratorias y clasificarlos en un grupo A para pacientes con una prueba positiva a SARS-Cov-2 y un grupo B para pacientes con pruebas negativas al mismo virus para determinar la incidencia de co-infección de un hospital privado de Tijuana, Baja California

Objetivo específico 2: Aislar e identificar mediante espectrometría de masas MALDI-TOF las cepas bacterianas causantes de infecciones respiratorias asociadas a la atención de la salud en vías respiratorias y analizar la frecuencia de los aislamientos.

Objetivo específico 3: Determinar y analizar la frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana de las especies encontradas contra las familias de antibióticos recomendadas por las guías de CLSI y EUCAST.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1 Reactivos

Los reactivos utilizados en el ejercicio de identificación fueron: Ácido α -ciano-4-hidroxicinámico (HCCA) y Bacterial Test Standard (BTS) de *Bruker Daltonics*®, acetonitrilo 99,9% y Agua ultrapura HPLC de J.T. *Baker*®, etanol absoluto y ácido fórmico 70% de *Fluka Analytical*® y ácido trifluoracético absoluto de *Sigma Lab*®.

VI.2 Medios de Cultivo

Para la siembra de muestras y el aislamiento de los microorganismos se utilizaron Agar MacConkey, agar sangre, agar chocolate, agar cetrimida, agar sal y manitol de *BD*® y agar cromogénico para candida de *Chromagar*®.

VI.3 Materiales y consumibles

Para la identificación y ensayo de susceptibilidad mediante el equipo Vitek 2 compact se usaron tarjetas VITEK GN, GP, AST-N y AST-P de *Biomerieux*®, placa de acero inoxidable de 96 pocillos para IVD *Bruker Daltonik IVD MALDI Biotyper*®, micropipetas de volumen variable de 1-10 µl, 50-100 µl y 100-1000 µl de *Posseidon*®, puntillas para micropipetas de 1-10 µl, 50-100 µl, 100-1000 µl de ThermoFisher® y frascos estériles para contener las muestras.

VI.4 Equipo

Los equipos utilizados para el análisis de las muestras fueron MALDI Biotyper de Bruker® y BD®, Vitek 2 Compact de *Biomerieux*® y un gabinete de bioseguridad Tipo 2 de *Labconco*®.

VI.5 Muestreo de pacientes

Se calculó la *n* muestral para la cohorte de 2450 pacientes, 188 pacientes para el grupo A de infectados por COVID-19 y un grupo B de 57 pacientes no infectados haciendo uso de EPIDAT con un nivel de confianza de 95.0% y una potencia del 80.0%. Sin corrección por continuidad (Yates).

La selección de pacientes se realizó por muestreo aleatorio simple en una población internada en un hospital del sector privado ubicado en la ciudad de Tijuana, Baja California, México. Con una temporalidad junio a diciembre de 2021 donde según datos de la Secretaría de Salud, corresponde al periodo de la tercera ola de COVID-19, con un pico máximo de 504 158 casos activos en el país.*¹⁶⁵. Los criterios de inclusión para el grupo A fueron los siguientes: Pacientes ingresados al hospital con una prueba inmunocromatográfica positiva de antígenos y/o prueba de RT-PCR positiva para de SARS-Cov-2. Para los pacientes con co-infección, muestras de vías respiratorias con

* Según Centers for disease control and prevention (CDC), esta tercera ola de COVID-19 corresponde a la variante Delta. Obtenido el 01 de diciembre de 2023 de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>

presencia de bacterias de interés clínico. Las muestras pueden ser expectoraciones, líquido de aspirado bronquial, líquido de lavado bronquial y cualquier muestra no faríngea derivada de la secreción de las vías respiratorias. Los criterios de exclusión para el grupo A fueron: Pacientes sin pruebas de laboratorio de COVID-19, pacientes con infecciones bacterias no localizadas en vías respiratorias, muestras manejadas fuera de las especificaciones de la práctica clínica, pacientes inmunosuprimidos como portadores de VIH o sometidos a quimioterapia y pacientes ambulatorios

Los criterios de inclusión para el grupo B fueron: Pacientes ingresados al hospital con una prueba diagnóstica para COVID-19 negativa y pacientes con diagnóstico al ingreso diferente a neumonía o enfermedades respiratorias

Los criterios de exclusión para el grupo B fueron: Pacientes con síntomas de neumonía atípica previa al ingreso hospitalario, pacientes contagiados de COVID-19 durante la estadía en el hospital, muestras manejadas fuera de las especificaciones de la práctica clínica, pacientes inmunosuprimidos como portadores de VIH o sometidos a quimioterapia y pacientes ambulatorios.

Se identificaron como variables independientes que los pacientes hospitalizados contaran con prueba de COVID-19 y que los pacientes cursen con infecciones bacterianas en vías respiratorias. Y de las variables dependientes edad del paciente, sexo del paciente, nacionalidad, lugar de residencia, comorbilidades

VI.6 Obtención de muestras

Una vez que se seleccionó a los participantes de la cohorte se procedió con la toma de secreciones respiratorias para su análisis microbiológico. La recolección de la muestra siguió las recomendaciones de los estándares ISO/TS 20658 Laboratorios médicos: “Requisitos para la recolección, transporte y manejo de muestras”¹⁶⁶, y los lineamientos de la Sociedad Americana de Microbiología, el Cumitech 7B para infecciones en vías respiratoria bajas¹⁶⁷, aunque también se consultaron bibliografías adicionales^{168, 169}. Después de una integración minuciosa de los estándares, se establecieron los siguientes criterios aceptación de muestras: No haber ingerido alimentos 2 horas antes

de la obtención de la muestra, enjuagar la boca previamente con solución salina o agua antes de la obtención de la muestra, preferentemente una muestra matinal, recolección en un recipiente estéril. Al mismo tiempo se establecieron los criterios de exclusión los cuales consistieron en las siguientes características: muestras con volúmenes menores a 2mL se procesaban exclusivamente si las muestras eran purulentas (en caso contrario no se procesaron), muestras que excedían las dos horas posteriores a su obtención y muestras que no fueron conservadas a la temperaturas adecuadas (no refrigeradas).

VI.7 Siembra de muestras

Posterior a la obtención de las muestras y si estas cumplían los criterios de aceptación, se inocularon en medios de cultivos sólidos. En primera instancia se utilizó Agar Columbia adicionado con sangre de carnero desfibrinada estéril en un 5% v/v, Agar gelosa sangre, agar MacConkey y agar cromogénico para *Candida* y hongos. Inmediatamente después se incubaron por 24 ± 2 horas a 35 ± 2 °C en ambiente aeróbico. Transcurrido el tiempo de incubación, se realizó una inspección visual para corroborar el desarrollo de microorganismos. Si el desarrollo de unidades formadoras de colonias (UFC) fue suficiente para realizar pruebas complementarias las muestras continuaron el proceso para identificación y ensayo de susceptibilidad a antimicrobianos. De lo contrario, se ingresan de nuevo a la incubadora y se incubaron por 24 ± 2 horas adicionales a 35 ± 2 °C en ambiente aeróbico para hacer una segunda revisión del desarrollo de microorganismos. En caso de que a las 48 horas no presentar desarrollo o que este sea escaso, se repitió el paso anterior en las mismas condiciones de tiempo e incubación.

En caso de no haber unidades formadoras de colonias aisladas se resembró por estría cruzada el microorganismo en una nueva placa de medios de cultivo.

En caso de no haber desarrollo a las 72 horas de incubación el resultado se emitió como “Sin desarrollo de microorganismos después de 72 horas de incubación”.

En situaciones especiales se utilizaron otros medios para hacer aislamientos. Por ejemplo: Agar sal y manitol, agar entérico Hektoen y agar ceftrimida.^{133, 135}

VI.8 Identificación de las especies aisladas

Al detectar desarrollo de microorganismos y contar con unidades formadoras de colonias aisladas fue necesario identificar las especies encontradas por las metodologías de espectrometría de masas de desorción/ionización de tiempo de vuelo asistida por matriz/laser comercializado por (Bruker y BD) y el equipo de identificación semiautomatizada por pruebas bioquímicas colorimétricas, además de realizar el ensayo de pruebas de susceptibilidad a antibióticos por el método de concentración mínima inhibitoria, en dilución en caldo y evaluado de forma automática por turbidimetría en el equipo VITEK 2 Compact, de la casa comercial Biomerieux.

Para evaluar el desempeño de los equipos previo a su uso y apegar el proceso a las recomendaciones vigentes se utilizaron las directrices de las guías del CLSI M58 Methods for the identification of cultured Microorganisms using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry¹⁷⁰ y M52 Verification of commercial microbial identification and antimicrobial susceptibility testing systems¹⁷¹, además de otras guías aplicables¹⁷² y manuales del fabricante^{173, 174} y de laboratorio¹⁷⁵.

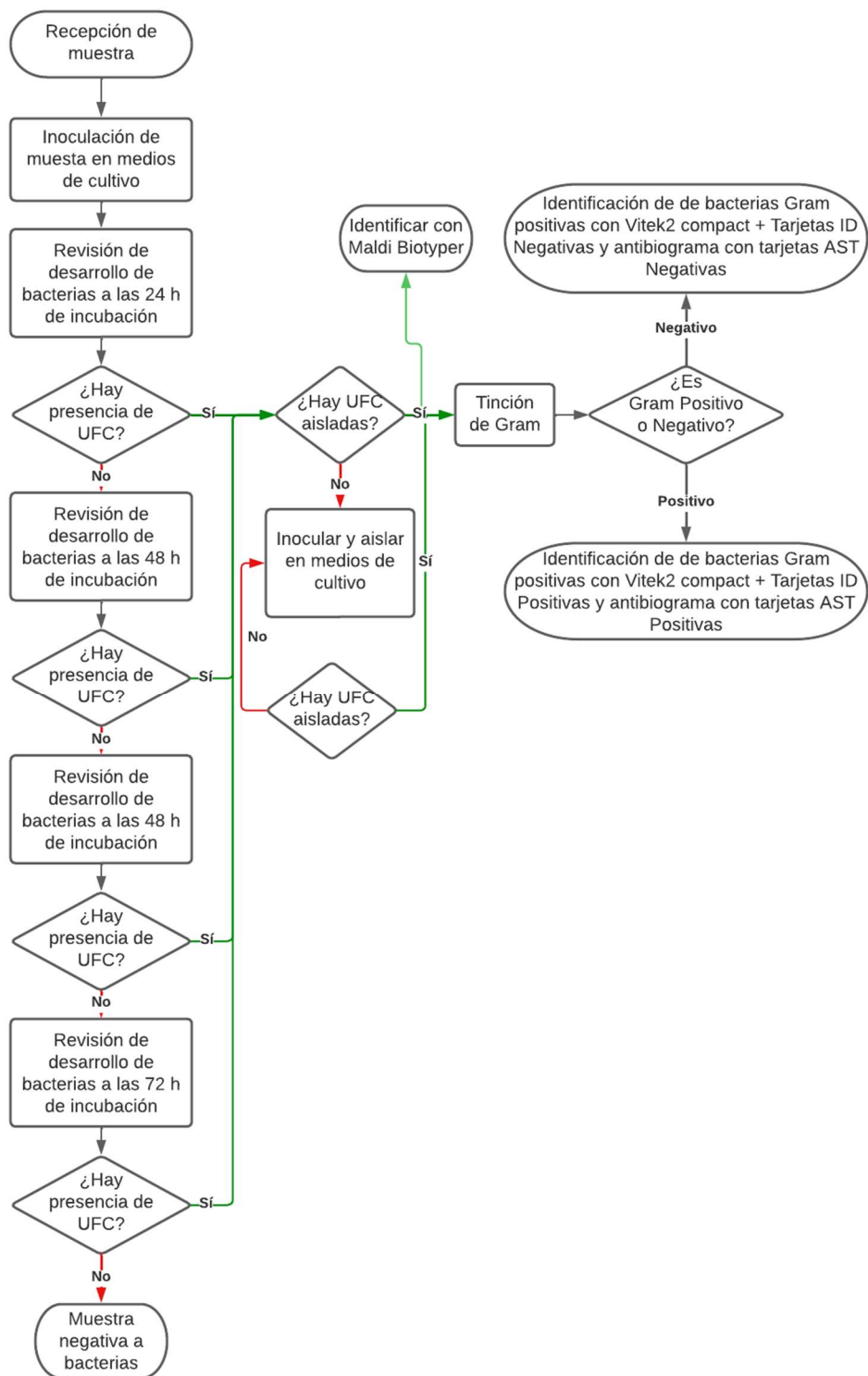


Figura 4. Flujo de proceso de muestras.

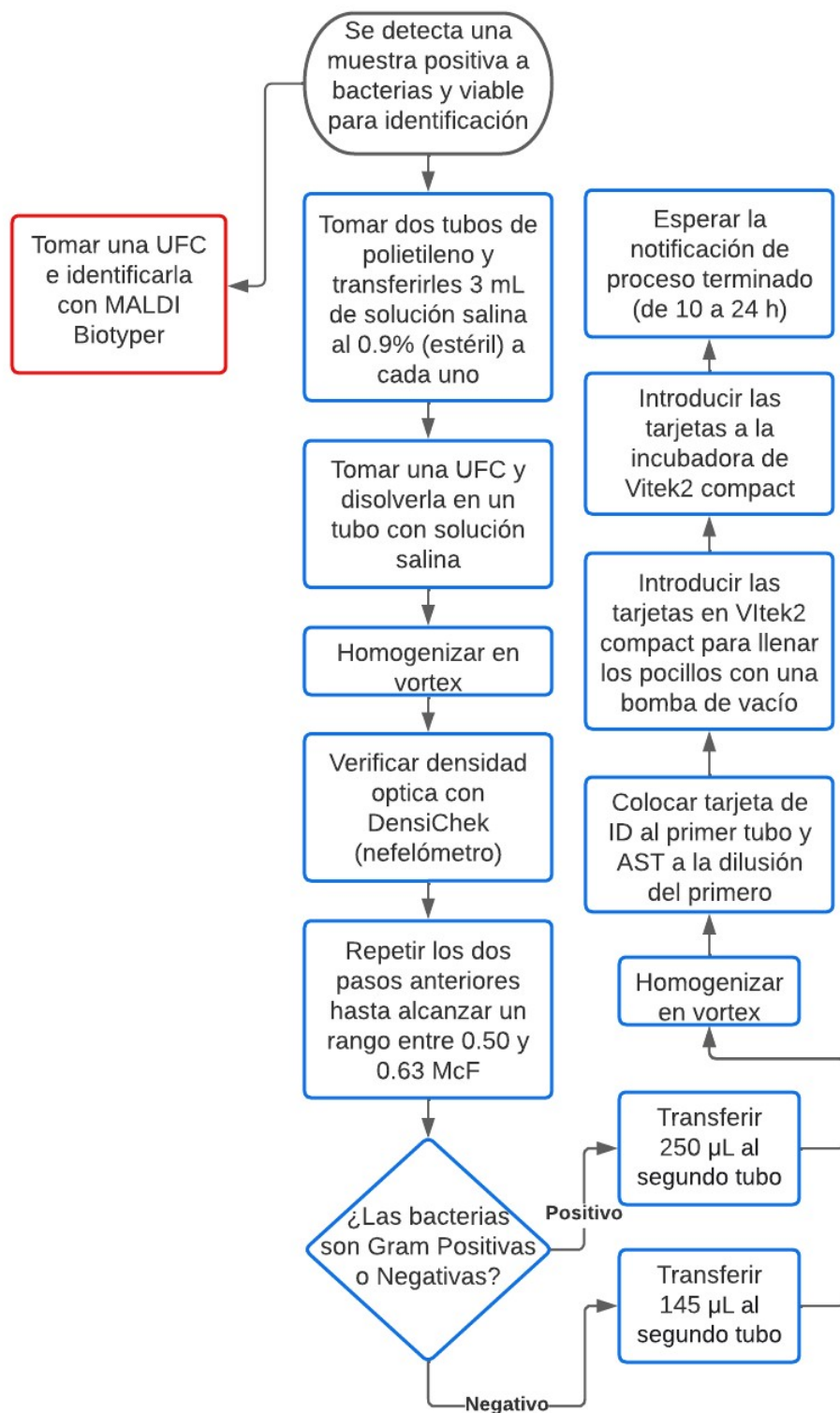


Figura 5. Flujo de proceso de identificación de cepas

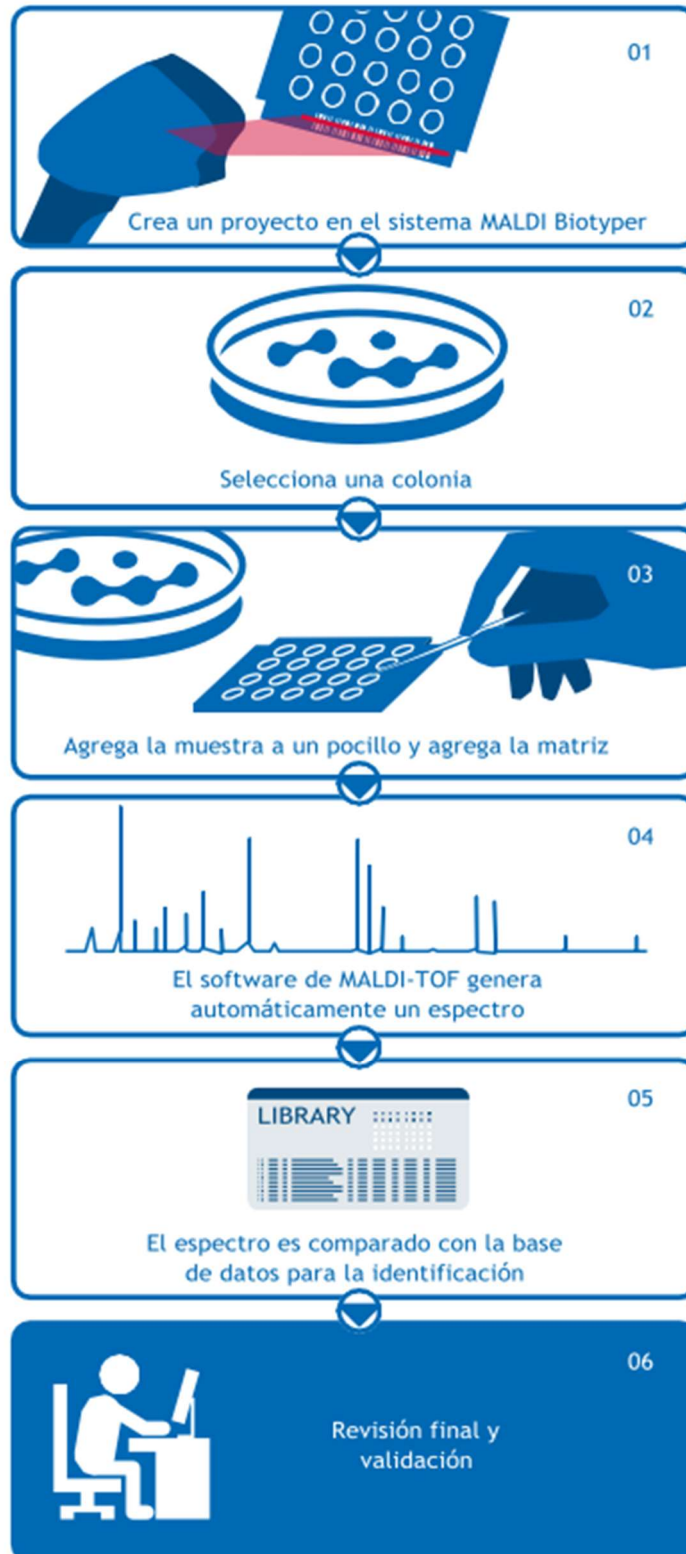


Figura 6. Flujo de trabajo de MALDI Biotyper ¹⁷⁴

VI.9 Análisis de la sensibilidad a antimicrobianos

Posterior a los procedimientos descritos anteriormente, la información obtenida del ensayo de susceptibilidad a los antimicrobianos en el equipo Biomerieux Vitek 2 Compact fueron comparados con la guía de CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing¹⁷⁶ y otras guías vigentes^{177, 178} y se fue renovando a través del tiempo conforme a las actualizaciones de dichos documentos. Lo anterior con fin de evitar falsas interpretaciones de informes de resistencia a algún antibiótico en especies en las que su inmunidad es intrínseca de la especie. También aseguró que el ensayo sea probado en los antibióticos adecuados para cada una de las especies identificadas. Los marcadores de resistencia betalactamasas de espectro extendido (BLEE), resistencia inducible a clindamicina y detección de cefoxitina se analizaron mediante el equipo Vitek 2 compact de Biomerieux y el marcador carbapenemasa tipo KPC fue analizado mediante espectrometría de masas con el equipo Bruker MALDI Biotyper.

VI.10 Análisis de los datos obtenidos

Para el análisis de los datos obtenidos de los informes de resultados se utilizaron tablas y gráficas, realizados mediante métodos estadísticos por los softwares Microsoft Office Excel y Minitab V.21.3. Los cálculos realizados se efectuaron mediante los softwares Epidat V. 3.1 y SPSS V. 28.0.

Se determinó la frecuencia relativa para la co-infección del virus SARS-CoV-2 y al menos un agente infeccioso bacteriano y se realizó la prueba exacta de Fisher para evaluar la relación entre ambos agentes etiológicos. Para evaluar los datos obtenidos, se calcularon incidencia acumulada, prevalencia, riesgo relativo, riesgo atribuible y nivel de significancia con la prueba exacta de Fisher; manteniendo los intervalos de confianza al 95% (0.02-0.12). Obteniendo un valor de $p < 0.05$ el estudio es considerado estadísticamente significativos.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II.1 Resultados

En el estudio realizado durante junio a diciembre de 2021 en un hospital privado de la ciudad de Tijuana, Baja California, participaron con un total de 245 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos: grupo A y grupo B. El grupo A ($n=188$) en donde se agruparon los pacientes cursantes de neumonía atípica por COVID-19 (tabla 3 y figura 7), la edad media fue de 51 años, teniendo el menor 28 años y el mayor 73 años; del 100% de ese grupo el 36% fueron mujeres y el 64% hombres. De esta población co-infectada se determinó que las comorbilidades presentes fueron: Hipertensión con 15 pacientes (17.2%), diabetes con 27 paciente (31.0%), obesidad con 23 pacientes (26.4%), tabaquismo con 3 pacientes (3.4) y tuberculosis con 2 pacientes (2.3%) (tabla 5 y figura 9). En este mismo grupo (grupo A), el 64% fue tratado con antibióticos como tratamientos profilácticos (tabla 4 y figura 8), el 87 presentaron co-infección en vías respiratorias por los agentes bacterianos citados (véase tabla 6), por lo que la incidencia acumulada de pacientes co-infectados fue de 46% (mismo valor para prevalencia). Por lo anterior, el Riesgo Relativo fue de 13.22 ($RR=13.22$), el Riesgo Atribuible fue de 60.5% ($RA\%=60.5\%$) y el nivel de significancia utilizando la prueba exacta de Fisher es de $p<0.00001$. Del grupo B conformado por un total de 57 pacientes no infectados por COVID-19, de los cuales solo 2 presentaron una infección bacteriana en vías respiratorias (3.5%), las edades de los pacientes fueron de 58 y 82 años, y en las comorbilidades se registró 1 paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y 1 paciente con diabetes mellitus tipo 2.

La frecuencia de aislamiento de las especies de bacterias identificadas en las infecciones en vías respiratorias en el grupo A fueron *Klebsiella aerogenes* 17 veces, *Pseudomonas aeruginosa* 16 veces, *Klebsiella pneumoniae* 12 veces, *Enterobacter cloacae* 10 veces, *Escherichia coli* 8 Veces, *Serratia marcescens* 4 veces,

Staphylococcus aureus 3 veces, *Proteus mirabilis* 3 veces, *Acinetobacter baumannii* 2 veces, *Burkholderia gladioli* 2 veces, *Pseudomonas putida* 2 veces, *Sphingomonas paucimobilis* 2 veces, *Citrobacter freundii* 1 vez, *Citrobacter koseri* 1 vez, *Burkholderia cepacia* 1 vez, *Morganella morganii* 1 vez, *Salmonella entérica* 1 vez y *Stenotrophomonas maltophilia* 1 vez (Tabla 6 y Figura 10).

De los microorganismos encontrados en el grupo A como parte de la co-infección, se graficaron las frecuencias de los datos obtenidos de los ensayos de sensibilidad a antimicrobianos para las especies de las que se encontraron con al menos una frecuencia de 3 aislamientos para realizar un comparativo entre los hallazgos de susceptibilidad. En las siguientes tablas y gráficos se expresan los datos de resistencia y sensibilidad de las especies: *Klebsiella aerógenes* en la Tabla 7 y Figura 11), *Pseudomonas aeruginosa* en la Tabla 8 y Figura 12, *Klebsiella pneumoniae* en las Tablas 9, 10 y 11 y Figuras 13, 14 y 15, de los cuales se determinó que el 66.66% expresaban betalactamasas de espectro extendido y 42% carbapenemasas tipo KPC, *Enterobacter cloacae* en la Tabla 12 y Figura 16, *Escherichia coli* en las Tablas 13, 14 y 15 y Figuras 17, 18 y 19 en donde se observa que el 87.5% de las cepas presentan betalactamasas de espectro extendido y 25% presentan carbapenemasas tipo KPC, y *Staphylococcus aureus* en las Tablas 16, 17 y 18 y figuras 20 y 21, en donde se observa que el 60% de estas cepas dan positivo a la prueba de resistencia a gentamicina y eritromicina de alto nivel y ninguna presentó resistencia inducible a clindamicina.

Tabla 3. Prevalencia de co-infección bacteriana en pacientes con COVID-19 (Grupo A)

Clasificación	Pacientes	Porcentaje %
Con co-infección	87	46
Sin co-infección	101	54
Total	188	100

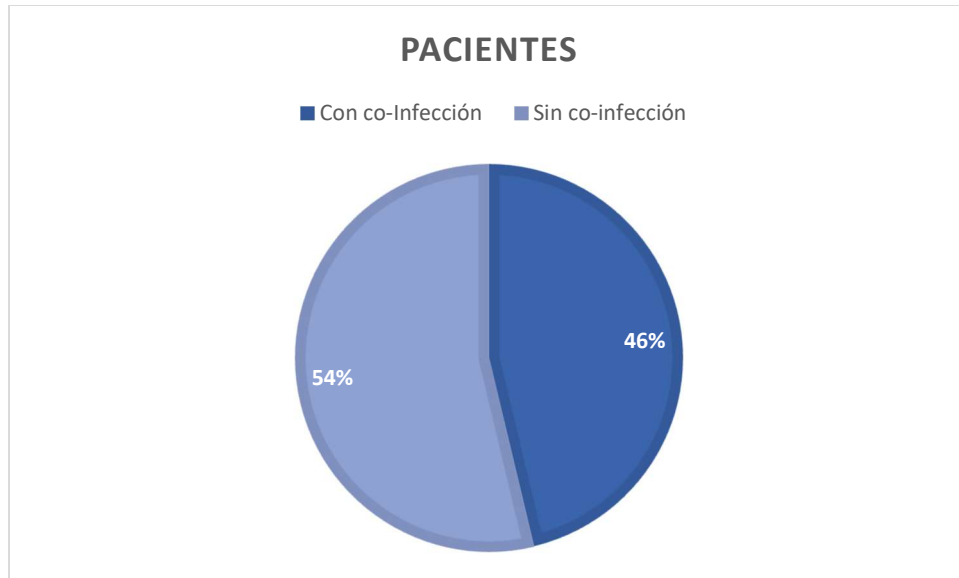


Figura 7. Prevalencia de co-infección bacteriana en pacientes con COVID-19 (Grupo A)

Tabla 4. Pacientes administrados con tratamientos profilácticos con antibióticos.

Clasificación	Pacientes	Porcentaje %
Tratamiento previo con antimicrobianos	120	64
Sin tratamiento previo con antimicrobianos	68	36
Total	188	100

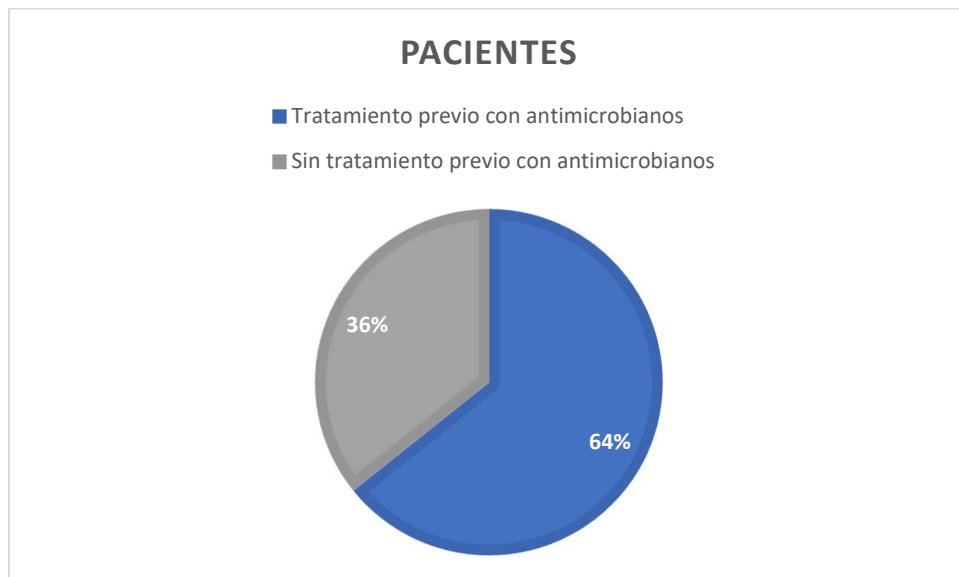


Figura 8. Pacientes administrados con tratamientos profilácticos con antibióticos

Tabla 5. Comorbilidades de Grupo A portador de co-infección.

Comorbilidad	Pacientes	Porcentaje %
Hipertensión	15	17.2
Diabetes	27	31
Obesidad	23	26.4
Tabaquismo	3	2.3
Tuberculosis	2	3.4
Ninguna	17	19.5

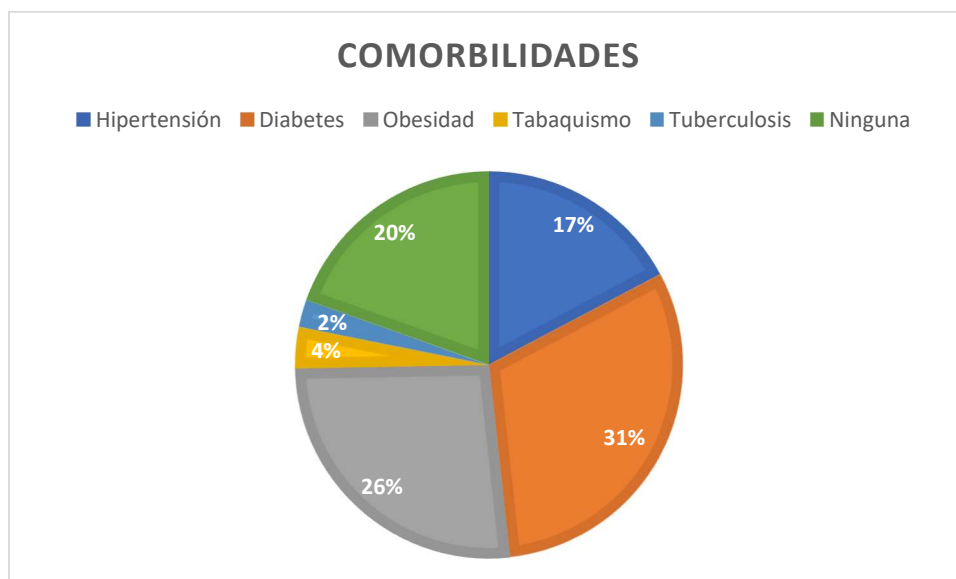
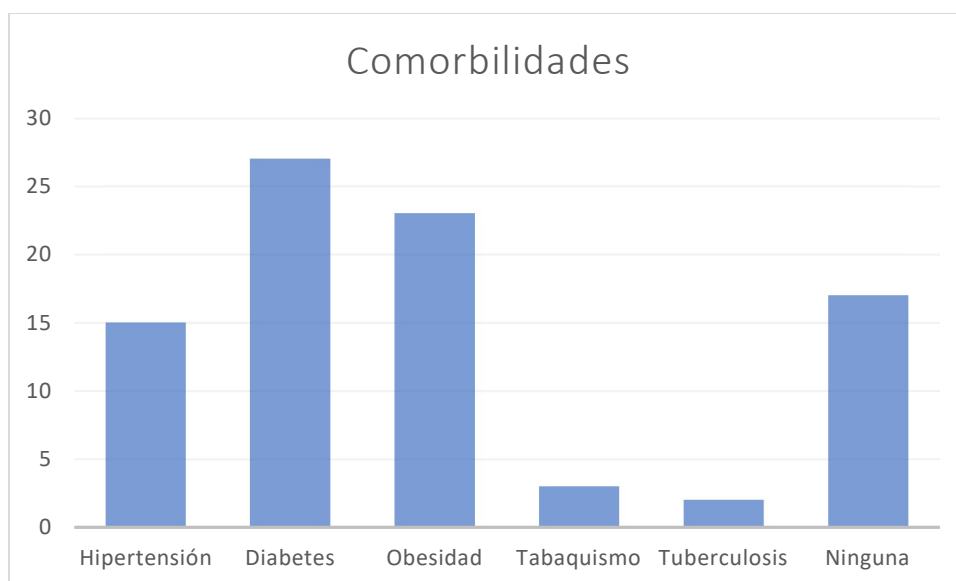


Figura 9. Comorbilidades de Grupo A portador de co-infección.

Tabla 6. Frecuencia de aislamientos de microorganismos bacterianos en muestras respiratorias de pacientes de COVID-19

Especies	Frecuencia	Porcentaje	CONFIANZA EN ID	
			VITEK 2	MALDI-TOF
<i>Klebsiella aerogenes</i>	17	19.54%	90 - 95%	2.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	18.39%	91 - 97%	2.21
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	13.79%	93 - 95%	2.98
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	11.49%	93 - 95%	2.88
<i>Escherichia coli</i>	8	9.20%	96 - 99%	2.07
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2.30%	92 - 98%	2.99
<i>Proteus mirabilis</i>	2	5.75%	91 - 93%	2.15
<i>Serratia marcescens</i>	2	2.30%	90 - 94%	2.19
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2.30%	91 - 93%	2.37
<i>Burkholderia gladioli</i>	2	2.30%	93 - 95%	2.81
<i>Pseudomonas putida</i>	2	2.30%	91 - 97%	2.19
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	2.30%	90 - 91%	2.15
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1.15%	92%	2.18
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1.15%	93%	2.2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1.15%	95%	2.5
<i>Morganella morganii</i>	1	1.15%	91%	2.55
<i>Salmonella spp</i>	1	1.15%	91%	2.32
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2.30%	90%	2.12
Total de aislamientos	87			

Nota: El equipo de identificación automatizada VITEK 2 Compact de Biomerieux clasifica una identificación confiable cuando su porcentaje de confianza supera el 85%, por otro lado, el sistema Bruker Maldi Biotyper de BD clasifica un resultado con un índice entre 2.00 y 3.00 como alta confianza en la identificación, un rango de 1.70 y 1.99 como baja confianza en la identificación y 0.00 y 1.69 como “no es posible identificar el microorganismo”.

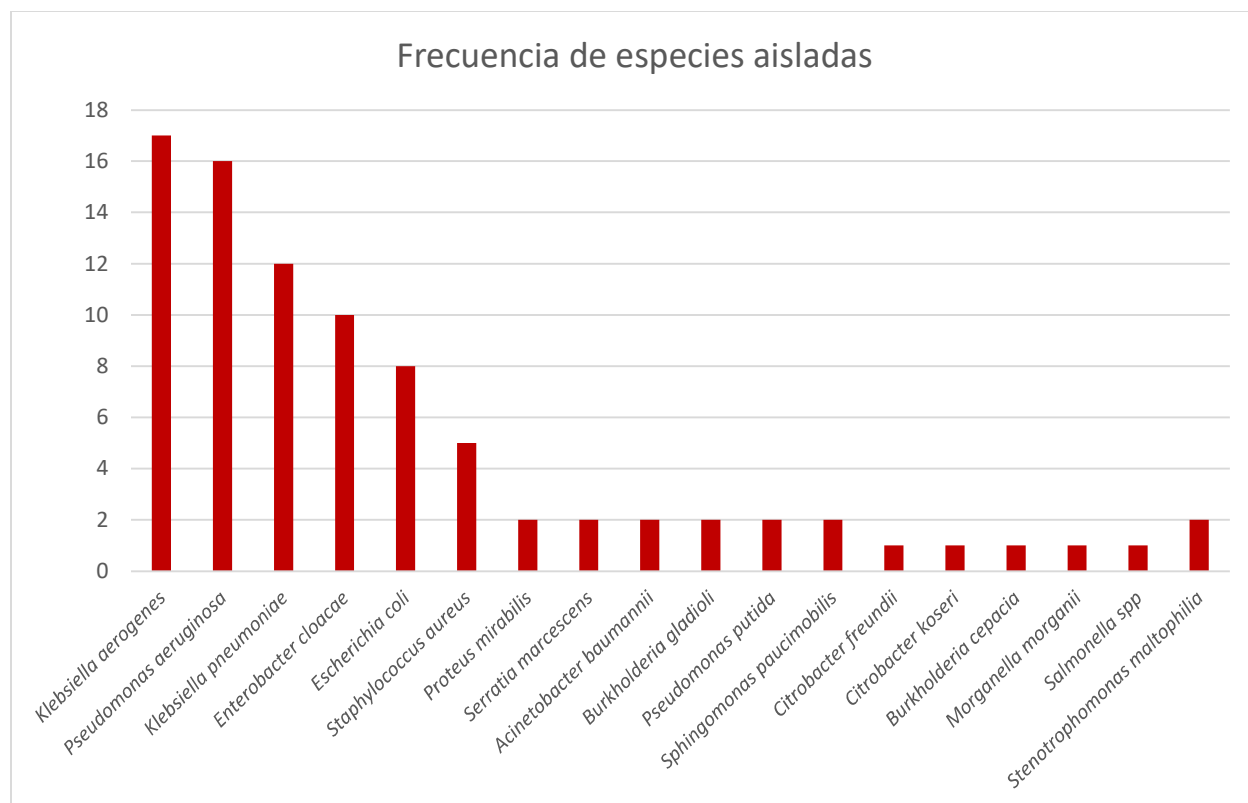


Figura 10. Frecuencia de microorganismos identificados mediante espectrometría de masas MALDI-TOF aislados a partir de muestras respiratorias de pacientes de COVID-19

Tabla 7. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Klebsiella aerogenes*

		<i>Klebsiella aerogenes</i> (n=17)							
FAMILIA Y GENERACIÓN	ANTIBIÓTICO	SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES		f	%
		f	%	f	%	f	%		
CEFALOSPORINAS	2DA CEFUROXIMA	4	23.5%	0	0.0%	13	76.5%		
	2DA CEFUROXIMA AXETIL	4	23.5%	0	0.0%	13	76.5%		
	3RA CEFOTAXIMA	7	41.2%	0	0.0%	10	58.8%		
	3RA CEFTAZIDIMA	7	41.2%	0	0.0%	10	58.8%		
	3RA CEFTRIAXONA	8	47.1%	1	5.9%	8	47.1%		
	4TA CEFEPIMA	12	70.6%	1	5.9%	4	23.5%		
CARBAPENÉMICOS	ERTAPENEM	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	MEROPENEM	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
AMINOGLUCÓSIDOS	AMICACINA	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	GENTAMICINA	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
QUINOLONAS	2DA CIPROFLOXACINO	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	2DA NORFLOXACINO	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
FOSFONATOS	FOSFOMICINA	12	70.6%	0	0.0%	5	29.4%		
NITROFURANOS	NITROFURANTOÍNA	5	29.4%	4	23.5%	8	47.1%		
OTROS	TRIMETOPRIMA/	17	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	SULFAMETOXAZOL								

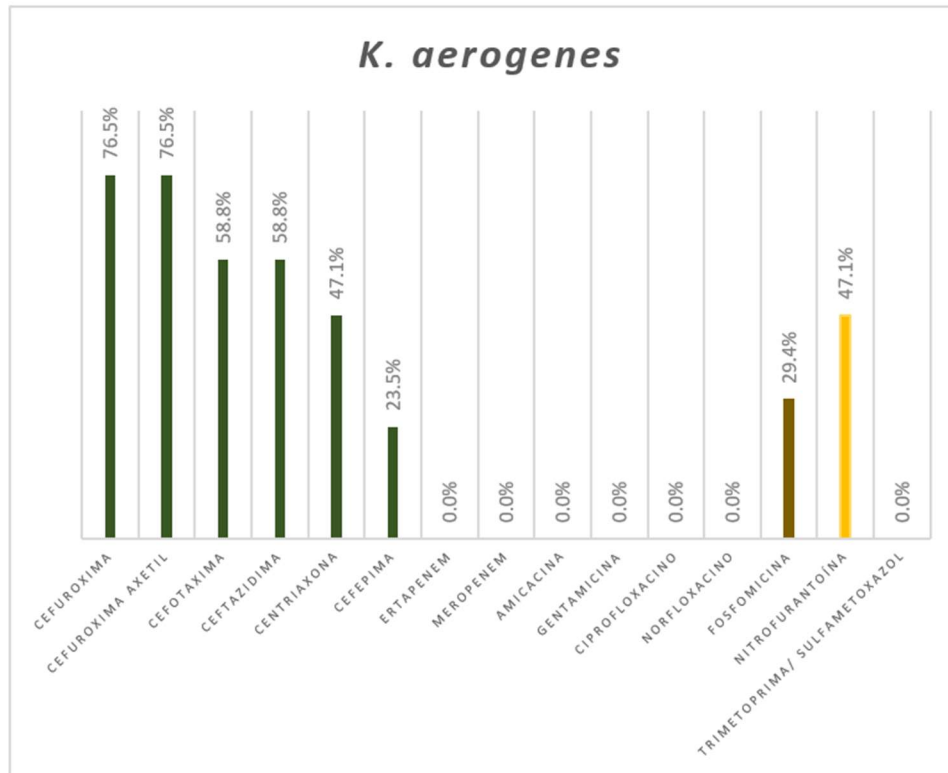


Figura 11. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Klebsiella aerogenes*

Tabla 8. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa*.

		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=16)							
FAMILIA Y GENERACIÓN	ANTIBIÓTICO	SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES		f	%
		f	%	f	%	f	%		
CEFALOSPORINAS	1RA	CEFALOTINA	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	
	2DA	CEFUROXIMA	0	0.0%	3	18.8%	13	81.3%	
	2DA	CEFUROXIMA AXETIL	3	18.8%	0	0.0%	13	81.3%	
	3RA	CEFTAZIDIMA	12	75.0%	4	25.0%	0	0.0%	
	3RA	CEFTRIAXONA	12	75.0%	4	25.0%	0	0.0%	
	4TA	CEFEPIMA	12	75.0%	3	18.8%	1	6.3%	
CARBAPENÉMICOS		ERTAPENEM	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
		MEROPENEM	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
AMINOGLUCÓSIDOS		AMICACINA	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
		GENTAMICINA	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
QUINOLONAS	2DA	CIPROFLOXACINO	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	2DA	NORFLOXACINO	16	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
FOSFONATOS		FOSFOMICINA	0	0.0%	1	6.3%	15	93.8%	

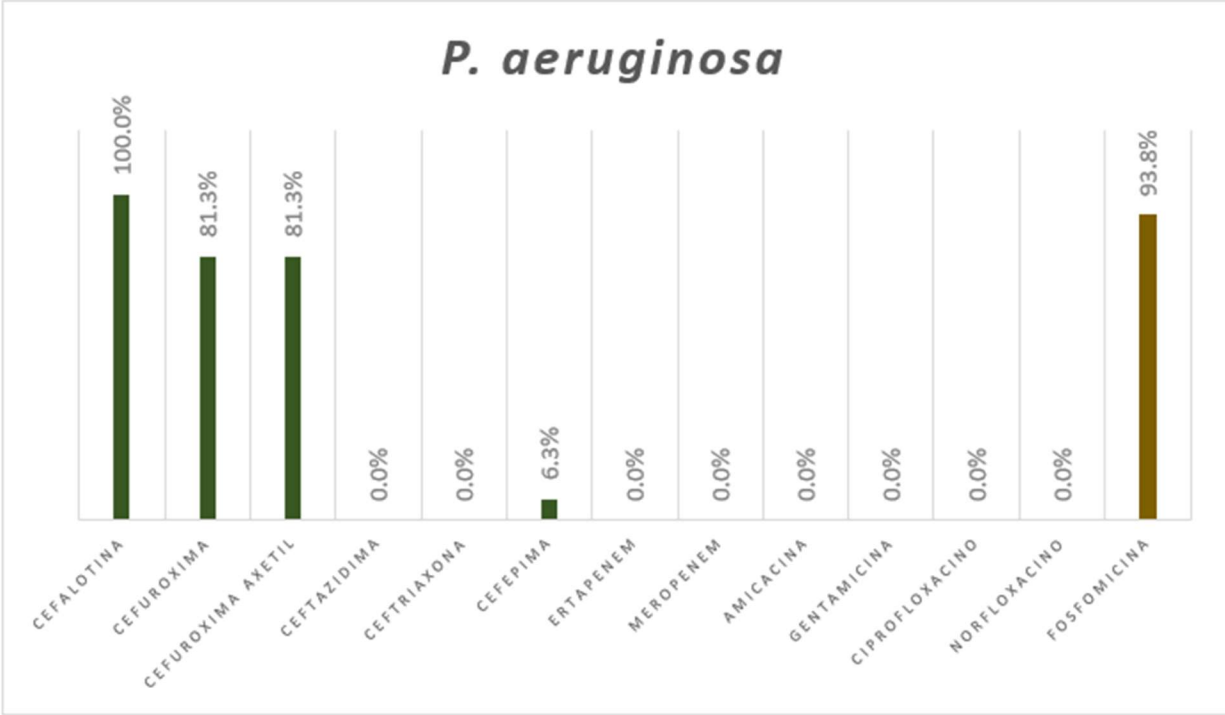


Figura 12. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Pseudomona aeruginosa*

Tabla 9. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Klebsiella pneumoniae*

		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=12)					
FAMILIA Y GENERACIÓN	ANTIBIÓTICO	SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES	
		f	%	f	%	f	%
BETALACTÁMICOS	AMPICILINA / SULBACTAM	4	33.3%	2	16.7%	6	50.0%
	1RA	4	33.3%	0	0.0%	8	66.7%
CEFALOSPORINAS	2DA	5	41.7%	0	0.0%	7	58.3%
	2DA	5	41.7%	0	0.0%	7	58.3%
	3RA	6	50.0%	0	0.0%	6	50.0%
	3RA	6	50.0%	0	0.0%	6	50.0%
	3RA	6	50.0%	0	0.0%	6	50.0%
	4TA	5	41.7%	0	0.0%	7	58.3%
CARBAPENÉMICOS	ERTAPENEM	11	91.7%	0	0.0%	1	8.3%
	MEROPENEM	11	91.7%	0	0.0%	1	8.3%
AMINOGLUCOSIDOS	AMICACINA	12	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
	GENTAMICINA	9	75.0%	0	0.0%	3	25.0%
QUINOLONAS	2DA	10	83.3%	0	0.0%	2	16.7%
	2DA	10	83.3%	0	0.0%	2	16.7%
FOSFONATOS	FOSFOMICINA	6	50.0%	0	0.0%	6	50.0%
NITROFURANOS	NITROFURANTOÍNA	5	41.7%	2	16.7%	5	41.7%
OTROS	TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	10	83.3%	0	0.0%	2	16.7%

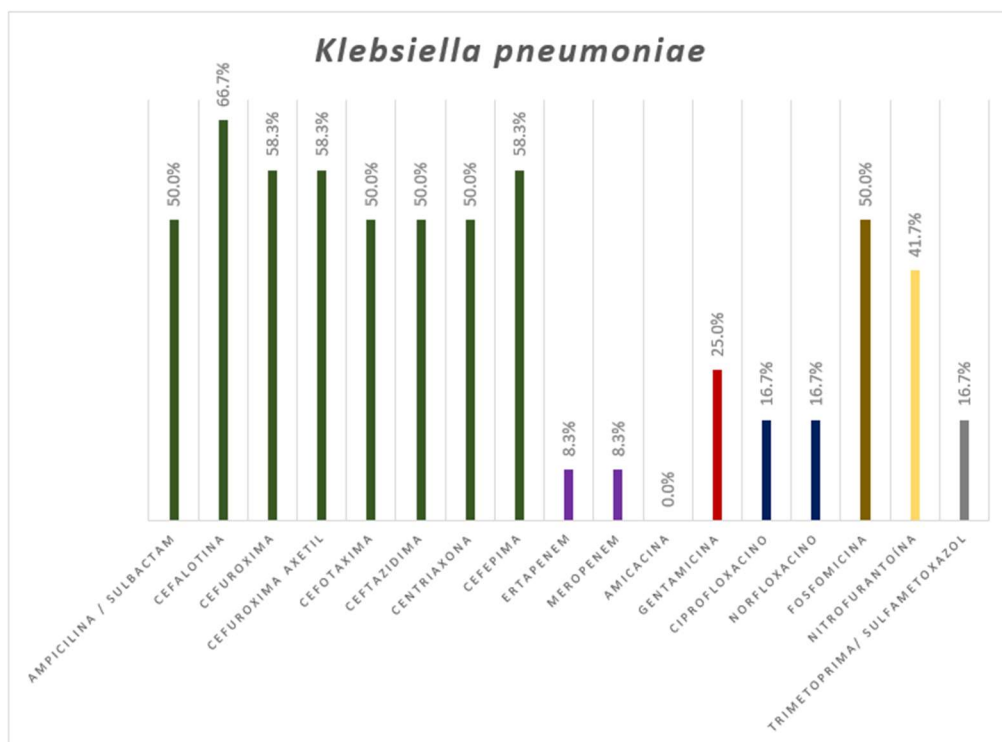


Figura 13. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 10. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*.

Detección de BLEE	Aislamientos	Porcentaje
Positivos	8	66.66%
Negativos	4	33.33%

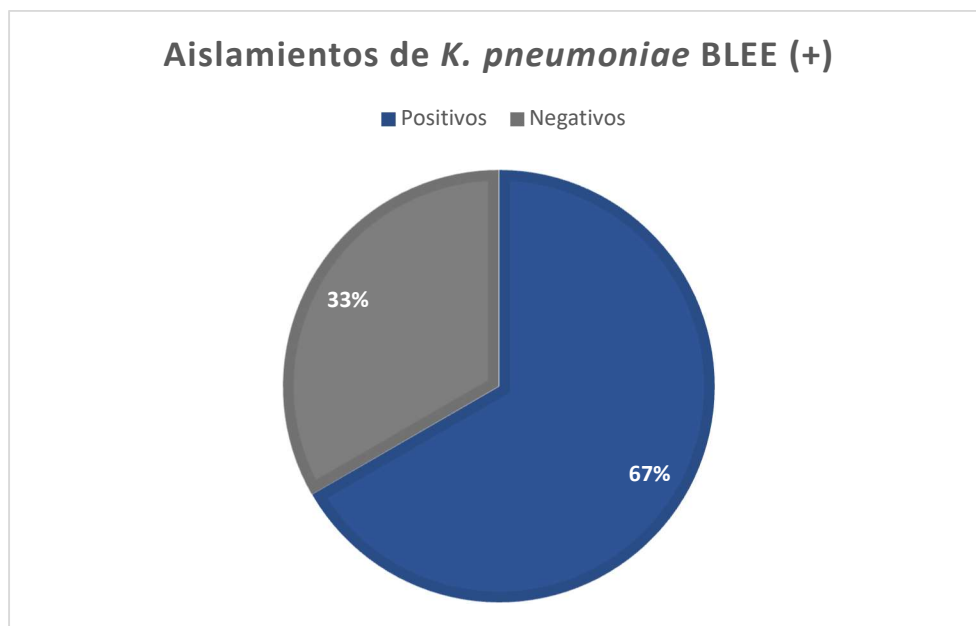


Figura 14. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 11. Informes positivos a carbapenemasas tipo KPC en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*.

Detección de KPC	Aislamientos	Porcentaje
Positivos	5	41.66%
Negativos	7	58.33%

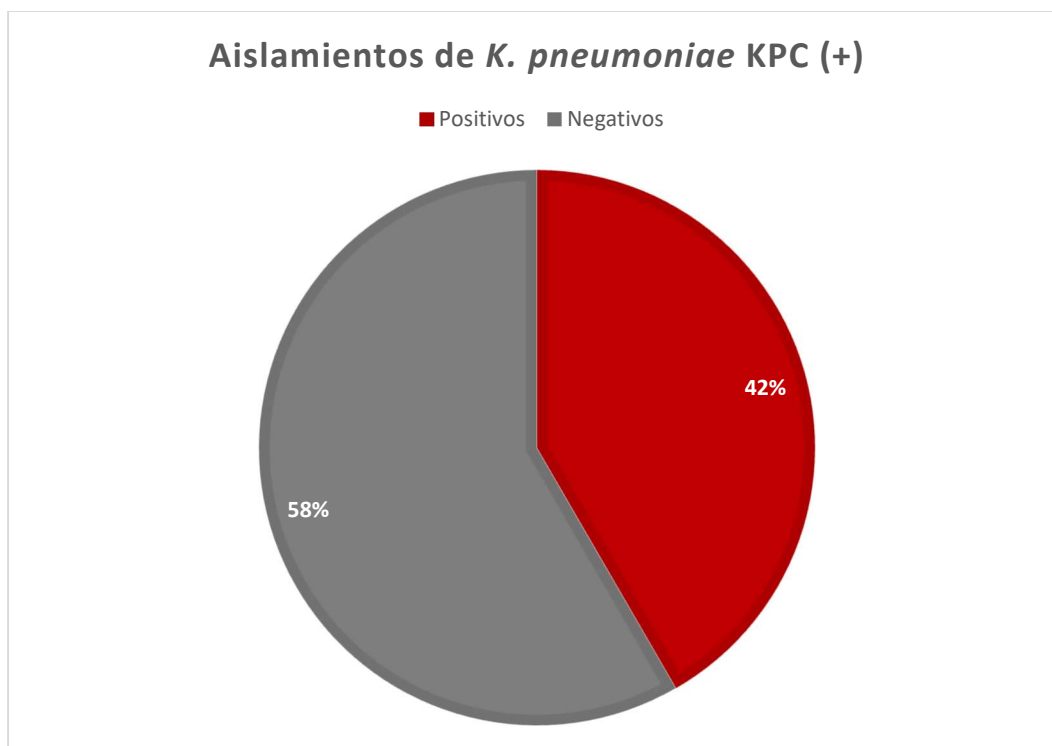


Figura 15. Informes positivos a carbapenemasas tipo KPC en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 12. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Enterobacter cloacae*.

		<i>Enterobacter cloacae</i> (n=10)							
FAMILIA Y GENERACIÓN	ANTIBIÓTICO	SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES		f	%
		f	%	f	%	f	%		
CEFALOSPORINAS	2DA	CEFUROXIMA	7	70.0%	0	0.0%	3	30.0%	
	2DA	CEFUROXIMA AXETIL	8	80.0%	0	0.0%	2	20.0%	
	3RA	CEFOTAXIMA	9	90.0%	0	0.0%	1	10.0%	
	3RA	CEFTAZIDIMA	9	90.0%	0	0.0%	1	10.0%	
	3RA	CENTRIAXONA	9	90.0%	0	0.0%	1	10.0%	
	4TA	CEFEPIMA	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
CARBAPENEMICOS		ERTAPENEM	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
		MEROPENEM	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
AMINOGLUCOSIDOS		AMICACINA	8	80.0%	0	0.0%	2	20.0%	
		GENTAMICINA	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
QUINOLONAS	2DA	CIPROFLOXACINO	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	2DA	NORFLOXACINO	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
FOSFONATOS		FOSFOMICINA	9	90.0%	0	0.0%	1	10.0%	
NITROFURANOS		NITROFURANTOÍNA	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	
OTROS		TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL	10	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	

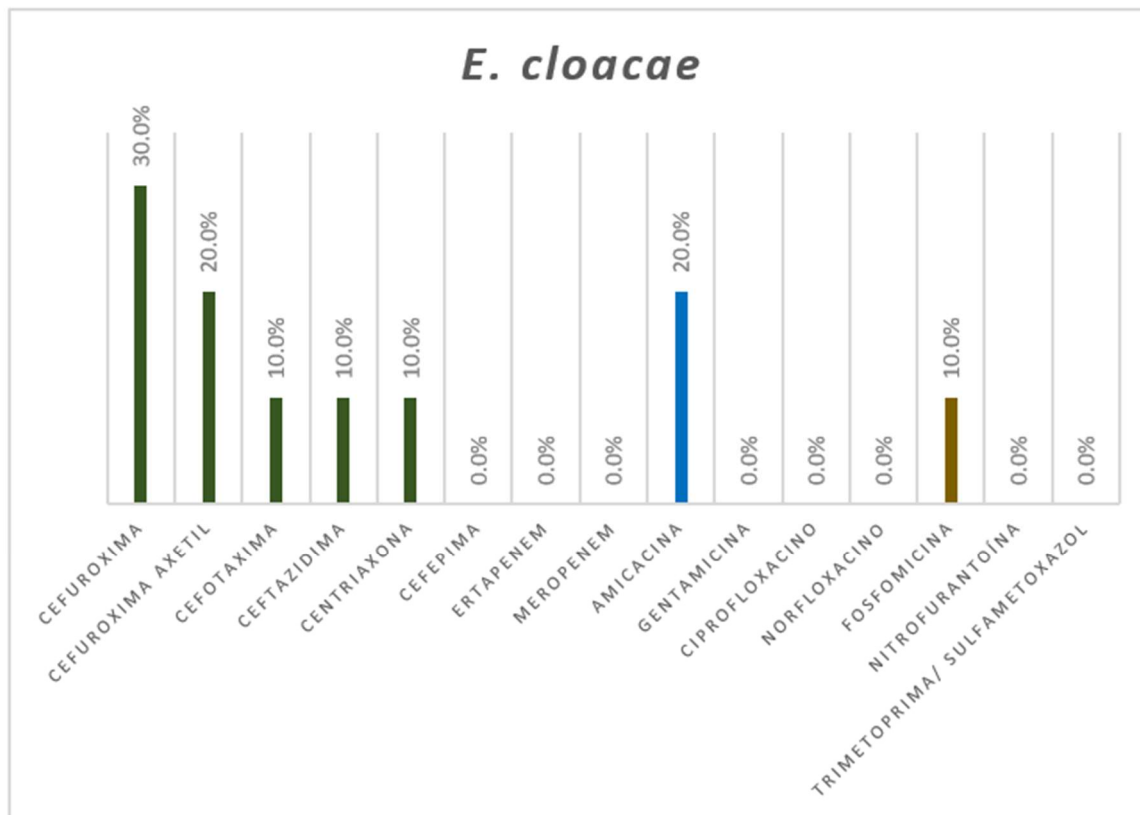


Figura 16. Sensibilidad a antibióticos de *Enterobacter cloacae*.

Tabla 13. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli*.

		<i>Escherichia coli</i> (n=8)		SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES	
FAMILIA Y GENERACIÓN		ANTIBIÓTICO		f	%	f	%	f	%
BETALACTÁMICOS		AMPICILINA		0	0.0%	0	0.0%	8	100.0%
		AMPICILINA / SULBACTAM		1	12.5%	0	0.0%	7	87.5%
		CEFALOTINA		1	12.5%	0	0.0%	7	87.5%
CEFALOSPORINAS	1RA	CEFUROXIMA		1	12.5%	1	12.5%	6	75.0%
	2DA	CEFUROXIMA AXETIL		1	12.5%	0	0.0%	7	87.5%
	3RA	CEFOTAXIMA		4	50.0%	0	0.0%	4	50.0%
	3RA	CEFTAZIDIMA		4	50.0%	0	0.0%	4	50.0%
	3RA	CENTRIAXONA		4	50.0%	0	0.0%	4	50.0%
	4TA	CEFEPIMA		4	50.0%	0	0.0%	4	50.0%
		ERTAPENEM		8	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
CARBAPENÉMICOS		MEROPENEM		7	87.5%	0	0.0%	1	12.5%
AMINOGLUCOSIDOS		AMICACINA		8	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
		GENTAMICINA		7	87.5%	0	0.0%	1	12.5%
QUINOLONAS	2DA	CIPROFLOXACINO		6	75.0%	0	0.0%	2	25.0%
	2DA	NORFLOXACINO		5	62.5%	0	0.0%	3	37.5%
FOSFONATOS		FOSFOMICINA		4	50.0%	0	0.0%	4	50.0%
NITROFURANOS		NITROFURANTOÍNA		3	37.5%	2	25.0%	3	37.5%
OTROS		TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL		7	87.5%	0	0.0%	1	12.5%

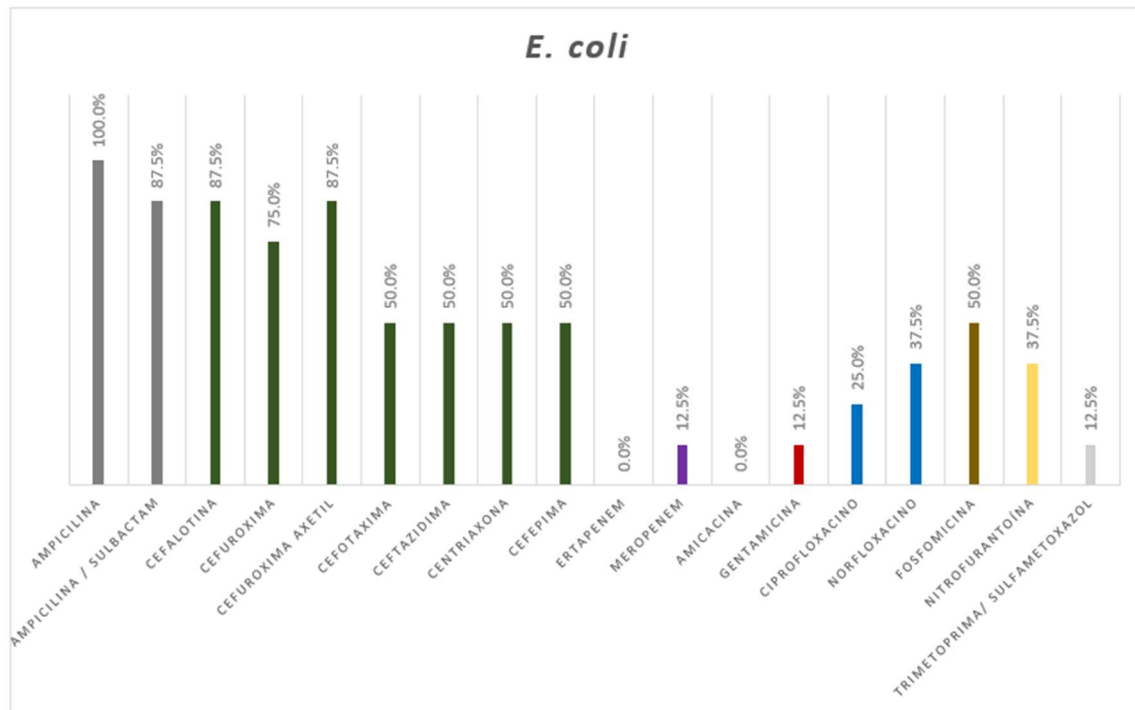


Figura 17. Informe de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli*.

Tabla 14. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Escherichia coli*.

Detección de BLEE	Aislamientos	Porcentaje
Positivos	7	87.50%
Negativos	1	12.50%

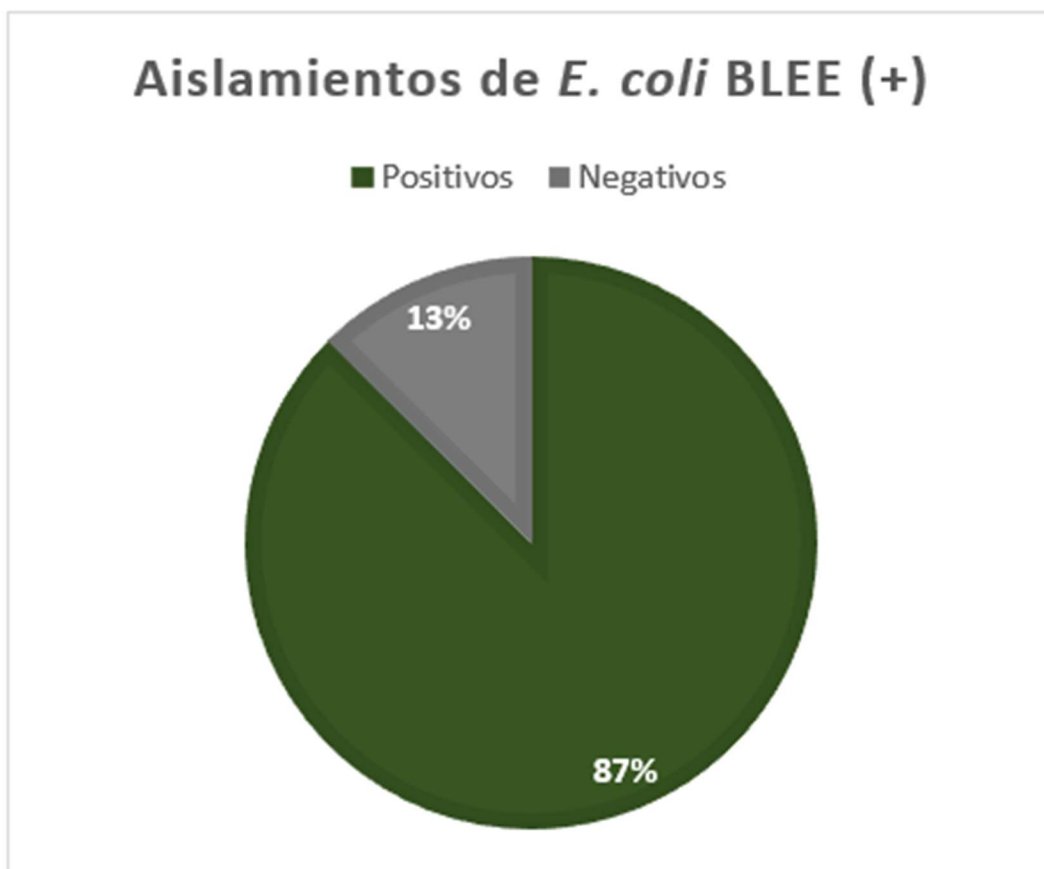


Figura 18. Informes positivos a Betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Escherichia coli*.

Tabla 15. Informes positivos a carbapenemasas tipo KPC en aislamientos de *Escherichia coli*.

Detección de KPC	Aislamientos	Porcentaje
Positivos	2	25.00%
Negativos	6	75.00%

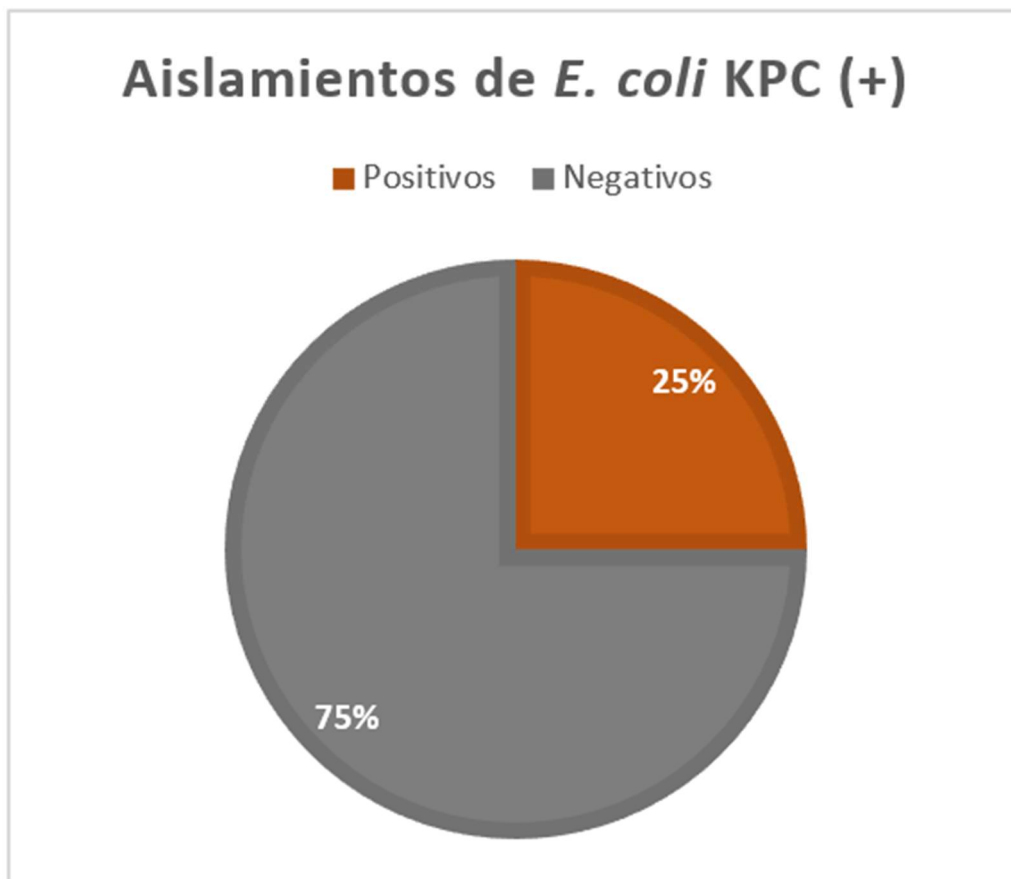


Figura 19. Informes positivos a carbapenemasas en aislamientos de *Escherichia coli*.

Tabla 16. Sensibilidad a antibióticos de *Staphylococcus aureus*.

		<i>Staphylococcus aureus</i> (n=5)					
FAMILIA Y GENERACIÓN	ANTIBIÓTICO	SENSIBLES		INTERMEDIOS		RESISTENTES	
		f	%	f	%	f	%
BETALACTÁMICOS	Ampicilina	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%
	Oxacilina	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%
AMINOGLUCÓSIDOS	Gentamicina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
QUINOLONAS	2DA Ciprofloxacino	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%
	3RA Levofloxacino	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%
	4TA Moxifloxacino	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%
MACRÓLIDOS	Eritromicina	1	20.0%	0	0.0%	4	80.0%
LINCOMICINA	Clindamicina	1	20.0%	0	0.0%	4	80.0%
OXAZOLIDINONA	Linezolid	4	80.0%	0	0.0%	1	20.0%
LIPOPÉPTIDOS	Daptomicina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
GLUCOPÉPTIDOS	Vancomicina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
TETRACICLINAS	Doxiciclina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Tetraciclina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
GLICILCICLINAS	Tigeciclina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
NITROFURANOS	Nitrofurantoina	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
RIFAMICINAS	Rifampicina	3	60.0%	0	0.0%	2	40.0%
OTRO	Trimetoprima / Sulfametoxazol	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%

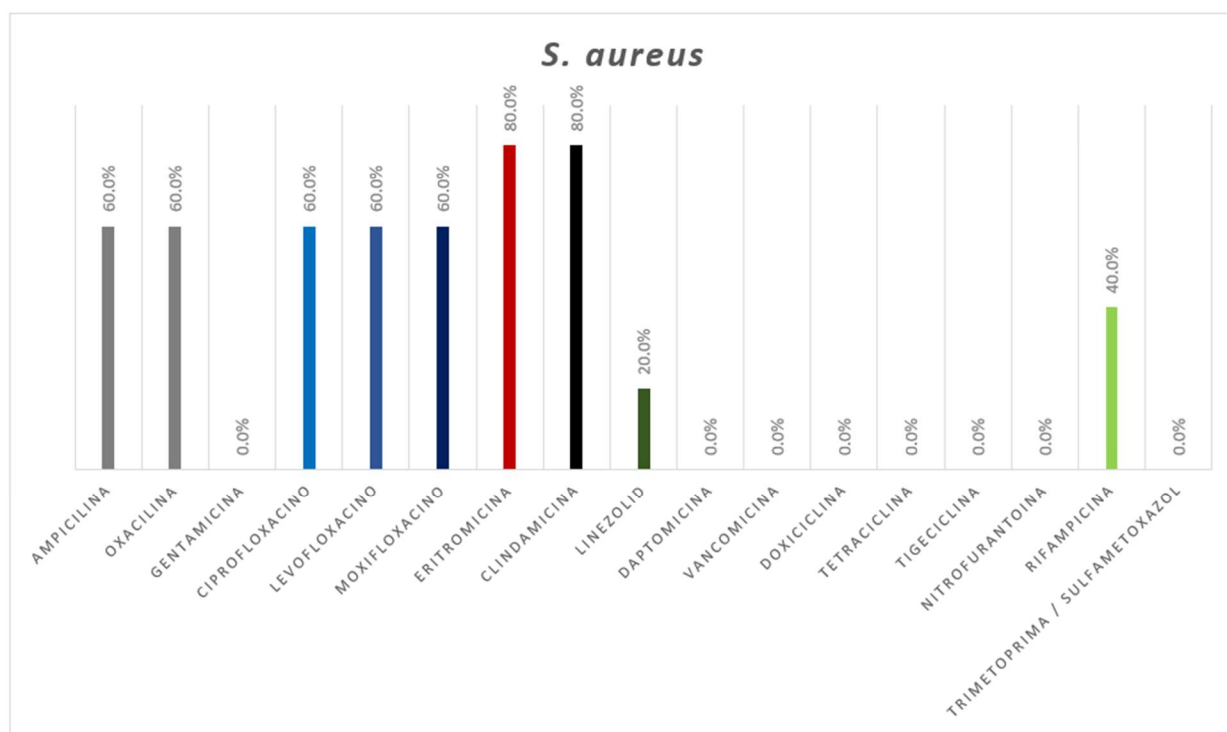


Figura 20. Sensibilidad a antibióticos de *Staphylococcus aureus*.

Tabla 17. Informes positivos a detección de cefoxitina en aislamientos de *Staphylococcus aureus*

Detección de cefoxitina	Aislamientos	Porcentaje	Observaciones
Positivos	3	60.00%	Resistentes a Gentamicina de alto nivel y Eritromicina de alto nivel (sinergias)
Negativos	2	40.00%	Sensibles a Gentamicina de alto nivel y Eritromicina de alto nivel (sinergias)

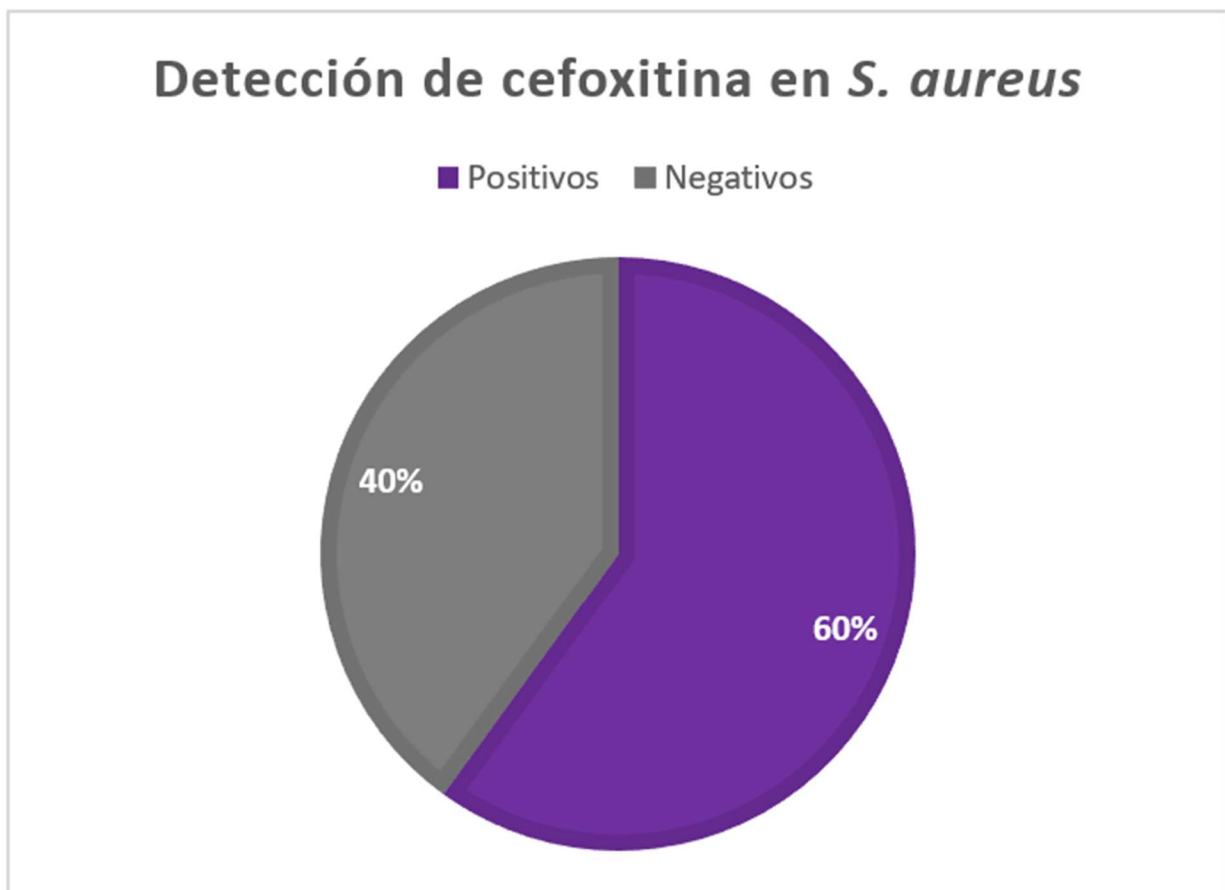


Figura 21. Informes positivos a detección de cefoxitina en aislamientos de *Staphylococcus aureus*

Tabla 18. Informes positivos a resistencia inducible a clindamicina en aislamientos de *Staphylococcus aureus*

Resistencia inducible a clindamicina	Aislamientos	Porcentaje
Positivos	0	0.00%
Negativos	5	100.00%

VI.2 Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo investigar la incidencia y el contexto epidemiológico de las coinfecciones bacterianas en vías respiratorias en una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital privado de Tijuana, B.C., en el periodo de junio a diciembre del 2021. En la literatura podemos encontrar diversos estudios alrededor del mundo que han documentado las tasas de co-infección en pacientes con COVID-19 y bacterias, arrojando valores que van desde el 0% hasta el 52.6% (véase tabla 2) constatando una gran variabilidad entre ellas. En esta investigación en la que participaron 245 pacientes, de los cuales 188 (Grupo A) eran cursantes de neumonía atípica por COVID-19 y 57 no infectados, las tasas calculadas arrojaron lo siguiente: del grupo A el 100% (188) de los pacientes el 46% (87) presentaron una coinfección bacteriana contra el 54% (101) que no presentó coinfección. Por otro lado del Grupo B conformado por pacientes que no cursaban con COVID-19, solo el 3.5% (2) presentaron una infección bacteriana en vías respiratorias. Si bien existe un grado de incertidumbre respecto al comportamiento que se podría esperar en la incidencia de las co-infecciones debido a que en la ciudad de Tijuana no hay investigaciones previas, las cuales deberían ser analizadas desde una perspectiva de búsqueda de causalidades en el aumento de la incidencia y prevalencia de bacterias que colonizan pacientes. Atendiendo esa falta de antecedentes y con la finalidad de establecer una noción sobre las incidencias en esta localidad, se realizó también una comparación de la tasa de co-infecciones obtenida en el presente trabajo respecto a estudios realizados en otras ciudades del mundo (citadas en la tabla 2) y pudimos observar que es mayor al promedio, incluso por encima de la tasa del grupo no infectado por COVID-19. Esto podría sugerir una relación estrecha entre padecer COVID-19 y desarrollar una infección en vías respiratorias durante la atención a la salud. La tendencia se puede atribuir a factores como supresión del sistema inmune, daño en los tejidos respiratorios y/o ventilación mecánica.

Es importante considerar que la población seleccionada son pacientes de edad adulta a tercera edad a los que cerca de la mitad se les administró antibióticos previos a un diagnóstico de infección bacteriana lo que pudiera minimizar la detección de un mayor

número de infecciones asociadas a la atención sanitaria pudieran generar una disbiosis que aumentan las probabilidades de desarrollar una colonización por cepas resistentes a los antibióticos administrados. Sin dejar de lado que en estos pacientes padecían comorbilidades derivadas del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión y diabetes) y pudieran representar un factor importante en el desarrollo de estas condiciones de salud.

Por otro lado, las especies aisladas y agentes causales de infección en vías respiratorias se encontraron a *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia gladioli*, *Pseudomonas putida*, *Sphingomonas paucimobilis* y otros seis microorganismos con un único aislamiento; observando una mayoría predominante en aislamientos de enterobacterias, otras bacterias de posible origen entérico y algunas cepas características en los brotes nosocomiales como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *P. putida* que son de atención especial para la salud, existe la probabilidad de que los protocolos de sanitización y saneamiento de superficies vivas e inertes dentro de los hospitales fueron factores relevantes que contribuyeron de manera significativa a la prevalencia de enfermedades asociadas a la atención de salud, por lo que se puede considerar un fenómeno que se debe estudiar más a fondo para evitar sesgos en la información por eventos como contaminación cruzada, brotes intrahospitalarios de infecciones causadas bacterias multirresistentes y el uso inadecuado de antibióticos.

Respecto al uso irracional de los antibióticos, se observó una constante práctica de prescripción con fines profilácticos motivada por el empirismo, lo cual ha mitigado en muy poca proporción las IAAS ya que la prevalencia obtenida en este estudio es de las más altas incluso comparándola con los países con mayores tasas de co-infección. Más aun tomando en cuenta que numerosos microorganismos de los aislados y analizados son resistentes a los betalactámicos y cefalosporinas.

En el caso de *K. aerogenes* se observó un porcentaje importante de aislamientos resistentes a las cefalosporinas de la segunda a la cuarta generación y sensibilidad al resto de los antibióticos probados por lo que sería conveniente investigar si esta

tendencia de resistencia a las cefalosporinas es un fenómeno generalizado a esa cepa o es producto de un brote de infecciones propio del centro de salud asociado al caso. Similar a ello, el análisis de susceptibilidad de *P. aeruginosa* presentó resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación y a los fosfonios, poniéndolo en contraste con el tercer aislamiento más frecuente, *K. pneumoniae*, en el cual cerca de la mitad de los ensayos informaron resistencia también a las cefalosporinas; éste último caso con un 66.66% de informes positivos a betalactamasas de espectro extendido y 42% de carbapenemasas pudiéndose comparar a la par con *E. coli* en donde pudimos observar que el 87.5% poseían betalactamasas de espectro extendido y 25% carbapenemasas tipo KPC, lo cual redundaba en que no hubo ni un aislamiento sensible a betalactámicos y la gran mayoría fueron resistentes a las cefalosporinas. Dado este patrón repetitivo en las especies recuperadas, debe evaluarse si el microbioma de este hospital en específico indujo a que estas bacterias desarrollaran dichas resistencias por el uso inadecuado de antibióticos.

Dadas las observaciones en una generalizada inactividad de fármacos betalactámicos existe una duda razonable sobre el uso indiscriminado de antibióticos de betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas, lo cual pudo haber contribuido significativamente a el aumento de especies generadoras de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, por lo que sería aconsejable realizar un estudio posterior para contrastar estas tendencias a lo largo del tiempo, así como una revisión minuciosa de los esquemas de tratamiento ante las infecciones.

Para *E. cloacae* no se observó un patrón de sensibilidad que represente un riesgo potencial importante para el desarrollo de la terapia farmacológica, sin embargo, la frecuencia puede indicar un conflicto en las prácticas de higiene.

Los aislamientos de *S. aureus* mostraron un comportamiento de sensibilidad a antibióticos variado para betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas, además de tener una tendencia a ser sensibles al resto de los antibióticos probados, esto puede atribuirse a que las especies aisladas tienen un origen diverso y potencialmente no está ligado a un foco infeccioso intrahospitalario de un origen común.

Por último, después de analizar los datos adicionales de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se observó que, si el periodo de muestreo cambiara, la frecuencia de los microorganismos también cambiaría, aunque mantendría una predominancia notoria sobre las enterobacterias y abriría no sólo la necesidad sino también la responsabilidad de revisar los puntos críticos de control de calidad e higiene del hospital.

VIII. CONCLUSIONES

Este estudio fue dirigido a observar y documentar diferentes aspectos las necesidades plasmadas por la Organización Mundial de la Salud y numerosas editoriales de divulgación científica sobre las complicaciones de los casos de pacientes infectados por el virus pandémico SARS-CoV-2 y su enfermedad el COVID-19. En el cual se obtuvieron no sólo datos concordantes en prevalencia de co-infección en conjunto con bacterias, sino también una relación estrecha entre los dos agentes etiológicos.

En la aplicación de las técnicas de estudio, durante el periodo seleccionado de junio a diciembre de 2021, se logró seleccionar una cohorte de pacientes que cumplieran los criterios de exclusión e inclusión para su análisis epidemiológico, estableciendo un primer estudio en la ciudad de Tijuana, Baja California sobre el fenómeno de co-infección de COVID-19 y bacterias en un entorno hospitalario; logrando clasificarlos en grupos de expuestos y no expuestos al virus y analizando sus muestras para determinar la incidencia de los casos, identificando las especies causantes de dichas infecciones y analizando la frecuencia de los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos recomendados por las guías de laboratorio seleccionadas.

Adicionalmente, queda evidenciada una tendencia a la colonización de pacientes y áreas de hospital por bacilos Gram negativos y una profilaxis a base de un régimen de antibióticos que resulta deficiente para tratar con las infecciones asociadas a la atención de la salud, y en este caso en específico, de las infecciones agudas del tracto respiratorio en pacientes hospitalizados.

Queda de relieve la necesidad de avanzar con investigación en el país y la región sobre temas relacionados con dos de las más grandes epidemias del siglo, el COVID-19 y las infecciones causadas por bacterias multidrogorresistentes, con miras a que la ciencia local satisfaga, proponga y mejore los sistemas de salud, los hábitos y la higiene y, sobre todo, mejorar la calidad de vida de esta y futuras generaciones.

IX. BIBLIOGRAFÍA

Por orden de aparición

-
- ¹ OMS. (2020). Resistencia a los antibióticos. Suiza: Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- ² González-Orozco, J., & López-López, B. (2023). Efectos de la pandemia COVID-19 en la vigilancia epidemiológica de las Enfermedades No Transmisibles en México. *CIENCIA Ergo-Sum*, 32(1). Consultado de <https://cienciaergosum.uaemex.mx/article/view/20022>
- ³ Chiara-Chilet, Christian, & Saavedra-Velasco, Marcos. (2020). Control de antibióticos en tiempos de Covid-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(4), 761-762.
- ⁴ Martínez Leyva, K. M., & Zavala-Ayala, M. (2022). Infecciones asociadas a la atención de la salud . *TEPEXI Boletín Científico De La Escuela Superior Tepeji Del Río*, 9(17), 10-17. <https://doi.org/10.29057/estr.v9i17.7943>
- ⁵ Urban-Chmiel, R.; Marek, A.; Stępień-Pyśniak, D.; Wieczorek, K.; Dec, M.; Nowaczek, A.; Osek, J. (2022) Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *Antibiotics*, 11, 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
- ⁶ Kumar A, S. R. (2021). Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic. *Infect Microbiololy*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.596201>
- ⁷ Josep Vidal-Alaball, et al. (2020). Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. *Atención Primaria*, 418-422. ISSN 0212-6567, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.04.003>
- ⁸ Toro-Montoya, A. I., & Díaz-Castrillon, F. J. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99117>
- ⁹ Zhao, Z., Li, Y., Zhou, L., Zhou, X., Xie, B., Zhang, W., & Sun, J. (2021). Prevention and treatment of COVID-19 using Traditional Chinese Medicine: A review. *Phytomedicine*, 85, 153308. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153308>
- ¹⁰ Kumar, A., Singh, R., Kaur, J., Pandey, S., Sharma, V., Thakur, L., ... & Kumar, N. (2021). Wuhan to world: the COVID-19 pandemic. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 596201. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.596201>
- ¹¹ Weng, L. M., Su, X., & Wang, X. Q. (2021). Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *Journal of Pain Research*, 147-159. <https://doi.org/10.2147/JPR.S269206>

¹² Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta*, 508, 254-266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>.

¹³ OMS. (2022). Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): orientaciones para el público. Suiza: Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

¹⁴ WHO. (2023) COVID-19 dashboard. World Health Organization. Consultado el 12 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

¹⁵ CONAHCYT. (2023). Gobierno de México. Consultado el 15 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>

¹⁶ Borio, C. (2020). The Covid-19 economic crisis: Dangerously unique. *Business Economics*, 55, 181-190. <https://doi.org/10.1057/s11369-020-00184-2>

¹⁷ Tran, A., & Witek Jr, T. J. (2021). The emergency use authorization of pharmaceuticals: History and utility during the COVID-19 pandemic. *Pharmaceutical Medicine*, 35(4), 203-213. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00397-6>

¹⁸ Benjamin, G. C. (2020). Asegurar la equidad en la salud durante la pandemia de COVID-19: el papel de la infraestructura de salud pública. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, NA-NA. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.70>

¹⁹ Sinha, A. K., & Singh, S. K. (2014). Overview on Anatomy of Human Respiratory System. In *Human Respiratory Viral Infections* (pp. 3-15). CRC Press.

²⁰ Facklam, R. R., & Breiman, R. F. (1991). Current trends in bacterial respiratory pathogens. *The American journal of medicine*, 91(6), S3-S11. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90301-D](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90301-D)

²¹ Rodriguez-Nava, G., Yanez-Bello, M. A., Trelles-Garcia, D. P., Chung, C. W., Egoryan, G., & Friedman, H. J. (2020). A retrospective study of coinfection of SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* in 11 hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia at a single center. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e928754-1. doi: 10.12659/MSM.928754

²² Duployez, C., Le Guern, R., Tinez, C., Lejeune, A. L., Robriquet, L., Six, S., ... & Wallet, F. (2020). Panton-valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus* pneumonia complicating COVID-19. *Emerging infectious diseases*, 26(8), 1939. doi: 10.3201/eid2608.201413

²³ Cusumano, J. A., Dupper, A. C., Malik, Y., Gavioli, E. M., Banga, J., Berbel Caban, A., ... & Altman, D. R. (2020, November). *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients

infected with COVID-19: a case series. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 11, p. ofaa518). US: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa518>

²⁴ Hosoda, T., Harada, S., Okamoto, K., Ishino, S., Kaneko, M., Suzuki, M., ... & Mizoguchi, M. (2021). COVID-19 and fatal sepsis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020. *Emerging infectious diseases*, 27(2), 556. doi: 10.3201/eid2702.204662

²⁵ Oliva, A., Siccardi, G., Migliarini, A., Cancelli, F., Carnevalini, M., D'Andria, M., ... & Venditti, M. (2020). Co-infection of SARS-CoV-2 with *Chlamydia* or *Mycoplasma pneumoniae*: a case series and review of the literature. *Infection*, 48, 871-877. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01483-8>

²⁶ Arashiro, T., Nakamura, S., Asami, T., Mikuni, H., Fujiwara, E., Sakamoto, S., ... & Saito, H. (2020). SARS-CoV-2 and *Legionella* co-infection in a person returning from a Nile cruise. *Journal of travel medicine*, 27(3), taaa053. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa053>

²⁷ Gallacher, S. D., & Seaton, A. (2020). Case report: Meningococcal meningitis and COVID-19 co-infection. *BMJ case reports*, 13(8). doi: 10.1136/bcr-2020-237366

²⁸ Amin, D., McKitish, K., & Shah, P. S. (2021). Association of mortality and recent *Mycoplasma pneumoniae* infection in COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 93(2), 1180-1183. <https://doi.org/10.1002/jmv.26467>

²⁹ Siegel, S. J., & Weiser, J. N. (2015). Mechanisms of bacterial colonization of the respiratory tract. *Annual review of microbiology*, 69, 425-444. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104209>

³⁰ Crisan-Dabija, R., Grigorescu, C., Pavel, C. A., Artene, B., Popa, I. V., Cernomaz, A., & Burlacu, A. (2020). Tuberculosis and COVID-19: lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Canadian respiratory journal*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>

³¹ Lee, S. H. (2016). Tuberculosis infection and latent tuberculosis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 79(4), 201-206. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.4.201>

³² Chen, Y., Wang, Y., Fleming, J., Yu, Y., Gu, Y., Liu, C., ... & Liu, Y. (2020). Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*, 2020-03. <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>

³³ Chavis, S., & Ganesh, N. (2020). Respiratory hygiene and cough etiquette. *Infection Control in the Dental Office: A Global Perspective*, 91-103. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7

-
- ³⁴ Feldman, C., & Richards, G. (2018). Appropriate antibiotic management of bacterial lower respiratory tract infections. *F1000Research*, 7. doi: 10.12688/f1000research.14226.1
- ³⁵ Ershova, K., Savin, I., Khomenko, O., Wong, D., Danilov, G., Shifrin, M., ... & Ershova, O. (2022). The incidence and outcomes of healthcare-associated respiratory tract infections in non-ventilated neurocritical care patients: Results of a 10-year cohort study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 97, 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.12.035>.
- ³⁶ Anand, N., & Kollef, M. H. (2009, February). The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 30, No. 01, pp. 003-009). © Thieme Medical Publishers. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119803>
- ³⁷ Anchordoqui, L. A., & Chudnovsky, E. M. (2020). A physicist view of COVID-19 airborne infection through convective airflow in indoor spaces. *arXiv preprint arXiv:2003.13689*. <https://doi.org/10.28991/SciMedJ-2020-02-SI-5>
- ³⁸ Warren-Gash, C., Fragaszy, E., & Hayward, A. C. (2013). Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza and other respiratory viruses*, 7(5), 738-749. <https://doi.org/10.1111/irv.12015>
- ³⁹ Jmaa, M. B., Yaich, S., Ayed, H. B., Trigui, M., Hmida, M. B., Feki, H., & Damak, J. (2021). Hospital-acquired respiratory-tract infections in the teaching hospitals of Sfax. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal*, 3(3), 113-119. <https://doi.org/10.2991/dsahmj.k.210719.001>
- ⁴⁰ Falsey, A. R., Walsh, E. E., House, S., Vandenijck, Y., Ren, X., Keim, S., ... & Ispas, G. (2021, November). Risk factors and medical resource utilization of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza-related hospitalizations in adults—A global study during the 2017–2019 epidemic seasons (hospitalized acute respiratory tract infection [HARTI] study). In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 8, No. 11, p. ofab491). US: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab491>
- ⁴¹ Helou, M., Mahdi, A., Daoud, Z., Mokhbat, J., Farra, A., Nassar, E., ... & Husni, R. (2022). Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in patients admitted at the emergency departments. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(9), 233. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7090233>
- ⁴² IMSS. (2017). *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad*. Instituto Mexicano del Seguro Social.

-
- ⁴³ Garibaldi, R. A. (1985). Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact. *The American journal of medicine*, 78(6), 32-37. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90361-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90361-4)
- ⁴⁴ Marrie, T. J. (1994). Community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 18(4), 501-513. Obtenido de <http://www.jstor.org/stable/4457743>
- ⁴⁵ Duțu, L. E., Popescu, M. L., Purdel, C. N., Ilie, E. I., Luță, E. A., Costea, L., & Gîrd, C. E. (2022). Traditional medicinal plants—a possible source of antibacterial activity on respiratory diseases induced by *chlamydia pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *klebsiella pneumoniae* and *moraxella catarrhalis*. *Diversity*, 14(2), 145. <https://doi.org/10.3390/d14020145>
- ⁴⁶ Kadioglu, A., Weiser, J. N., Paton, J. C., & Andrew, P. W. (2008). The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 6(4), 288-301. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1871>
- ⁴⁷ Abdeldaim, G. M., Strålin, K., Korsgaard, J., Blomberg, J., Welinder-Olsson, C., & Herrmann, B. (2010). Multiplex quantitative PCR for detection of lower respiratory tract infection and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. *BMC microbiology*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-310>
- ⁴⁸ Waites, K. B., & Talkington, D. F. (2004). *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 17(4), 697-728. <https://doi.org/10.1128/cmr.17.4.697-728.2004>
- ⁴⁹ María Carmen Fariñas, Luis Martínez-Martínez, (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 31, Issue 6, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90301-D](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90301-D)
- ⁵⁰ Williams, S. (2023). Public attitudes and behaviours in relation to respiratory tract infections including COVID-19: Finding from the Community Action on Respiratory Infections (CARI) Study. School of Psychology, Swansea University, Swansea, Wales, UK. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/367502846_Public_attitudes_and_behaviours_in_relation_to_respiratory_tract_infections_including_COVID-19_Findings_from_the_Community_Action_on_Respiratory_Infections_CARI_Study
- ⁵¹ Sun, H., Sun, Q., Jiang, W., Chen, Z., Huang, L., Wang, M., ... & Yan, Y. (2016). Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.005>

-
- ⁵² OMS. (2019). No time to wait: Securing the future from Drug-Resistant Infections. Report to the secretary-general of the united nations. Obtenido de <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
- ⁵³ CDC. (2019). Antibiotics Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services. Obtenido de <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
- ⁵⁴ ECDC. (2023). Antimicrobial resistance (AMR). European Centre for Disease Prevention and Control. Obtenido de <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>
- ⁵⁵ Paterson, D. L., & van Duin, D. (2017). China's antibiotic resistance problems. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(4), 351-352. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30053-1)
- ⁵⁶ OMS. (2019). Lista de Patógenos Prioritarios para la identificación de nuevos antibióticos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- ⁵⁷ Vega, S., & Dowzicky, M. J. (2017). Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 16, 1-16. doi:10.1186/s12941-017-0222-0
- ⁵⁸ Miranda-Novales, M. G., Flores-Moreno, K., López-Vidal, Y., Rodríguez-Álvarez, M., Solórzano-Santos, F., Soto-Hernández, J. L., & Ponce de León-Rosales, S. (2022). Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *salud pública de méxico*, 62, 42-49. <https://doi.org/10.21149/10543>
- ⁵⁹ Sosa-Campos, J. M., Sosa-Flores, J. L., Ferrari-Maurtua, J. B., Chapoñan-Mendoza, J. F., & Sandoval-Torres, G. (2021). Resistencia antibiótica de bacterias aisladas en hemocultivos y urocultivos en niños hospitalizados. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2017-2018. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 14(1), 8-12. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.820>
- ⁶⁰ Viswanatha, T., Marrone, L., Goodfellow, V., & Dmitrienko, G. I. (2008). Assays for β -lactamase activity and inhibition. *New Antibiotic Targets*, 239-260.
- ⁶¹ Wierzbowski, A. K., Hoban, D. J., Hisanaga, T., DeCorby, M., & Zhanel, G. G. (2006). The use of macrolides in treatment of upper respiratory tract infections. *Current allergy and asthma reports*, 6, 171-181.
- ⁶² Zhou, G., Wang, Q., Wang, Y., Wen, X., Peng, H., Peng, R., ... & Li, L. (2023). Outer membrane porins contribute to antimicrobial resistance in Gram-negative

bacteria. *Microorganisms*, 11(7), 1690.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11071690>

⁶³ Poole, K. (2007). Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Annals of medicine*, 39(3), 162-176. <https://doi.org/10.1080/07853890701195262>

⁶⁴ Webber, M. A., & Piddock, L. J. V. (2003). The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51(1), 9-11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg050>

⁶⁵ Moreno, C., González, R., & Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 69(2), 185-192. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162009000200014>

⁶⁶ Lermينياux, N. A., & Cameron, A. D. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian journal of microbiology*, 65(1), 34-44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>

⁶⁷ Graf, F. E., Palm, M., Warringer, J., & Farewell, A. (2019). Inhibiting conjugation as a tool in the fight against antibiotic resistance. *Drug development research*, 80(1), 19-23. <https://doi.org/10.1002/ddr.21457>

⁶⁸ Bennett, P. M. (2008). Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British journal of pharmacology*, 153(S1), S347-S357. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607>

⁶⁹ Esper, F. P., Spahlinger, T., & Zhou, L. (2011). Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *Journal of Infection*, 63(4), 260-266. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.04.004>

⁷⁰ Klein, E. Y., Monteforte, B., Gupta, A., Jiang, W., May, L., Hsieh, Y. H., & Dugas, A. (2016). The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses*, 10(5), 394-403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>

⁷¹ Rice, T. W., Robinson, L., Uyeki, T. M., Vaughn, F. L., John, B. B., Miller III, R. R., ... & NHLBI ARDS Network. (2012). Critical illness from 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and bacterial co-infection in the United States. *Critical care medicine*, 40(5), 1487. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23

⁷² Shah, N. S., Greenberg, J. A., McNulty, M. C., Gregg, K. S., Riddell IV, J., Mangino, J. E., ... & David, M. Z. (2016). Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: incidence and impact among 507 US patients, 2013–14. *Journal of clinical virology*, 80, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.008>

-
- ⁷³ Martín-Loeches, I., Sanchez-Corral, A., Diaz, E., Granada, R. M., Zaragoza, R., Villavicencio, C., ... & H1N1 SEMICYUC Working Group. (2011). Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus. *Chest*, 139(3), 555-562. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1396>
- ⁷⁴ Huttner, B. D., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020). COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 808-810. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
- ⁷⁵ Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'Grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe*, 1(1), e11. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)
- ⁷⁶ Mirzaei, R., Goodarzi, P., Asadi, M., Soltani, A., Aljanabi, H. A. A., Jeda, A. S., ... & Karampoor, S. (2020). Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB life*, 72(10), 2097-2111. <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
- ⁷⁷ Bakaletz, Lauren O. "Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract." *Current opinion in microbiology* 35 (2017): 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
- ⁷⁸ Qin, Z., Yang, Y., Wang, H., Luo, J., Huang, X., You, J., ... & Li, M. (2016). Role of autophagy and apoptosis in the postinfluenza bacterial pneumonia. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3801026>
- ⁷⁹ Sadler, Anthony J., and Bryan RG Williams. "Interferon-inducible antiviral effectors." *Nature reviews immunology* 8.7 (2008): 559-568. <https://doi.org/10.1038/nri2314>
- ⁸⁰ Shahangian, A., Chow, E. K., Tian, X., Kang, J. R., Ghaffari, A., Liu, S. Y., ... & Deng, J. C. (2009). Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119(7), 1910-1920. <https://doi.org/10.1172/JCI35412>
- ⁸¹ Robinson, K. M., McHugh, K. J., Mandalapu, S., Clay, M. E., Lee, B., Scheller, E. V., ... & Alcorn, J. F. (2014). Influenza A virus exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice by attenuating antimicrobial peptide production. *The Journal of infectious diseases*, 209(6), 865-875. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit527>
- ⁸² Lee, B., Robinson, K. M., McHugh, K. J., Scheller, E. V., Mandalapu, S., Chen, C., ... & Alcorn, J. F. (2015). Influenza-induced type I interferon enhances susceptibility to gram-negative and gram-positive bacterial pneumonia in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309(2), L158-L167. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00338.2014>

-
- ⁸³ Rynda-Apple, A., Robinson, K. M., & Alcorn, J. F. (2015). Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infection and immunity*, 83(10), 3764-3770. <https://doi.org/10.1128/iai.00298-15>
- ⁸⁴ Melvin, J. A., & Bomberger, J. M. (2016). Compromised defenses: exploitation of epithelial responses during viral-bacterial co-infection of the respiratory tract. *PLoS pathogens*, 12(9), e1005797. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005797>
- ⁸⁵ Siegel, S. J., Roche, A. M., & Weiser, J. N. (2014). Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell host & microbe*, 16(1), 55-67. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.06.005>
- ⁸⁶ Hendricks, M. R., Lashua, L. P., Fischer, D. K., Flitter, B. A., Eichinger, K. M., Durbin, J. E., ... & Bomberger, J. M. (2016). Respiratory syncytial virus infection enhances *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth through dysregulation of nutritional immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), 1642-1647. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516979113>
- ⁸⁷ Hennigar, Stephen R., and James P. McClung. "Nutritional immunity: starving pathogens of trace minerals." *American journal of lifestyle medicine* 10.3 (2016): 170-173. <https://doi.org/10.1177/1559827616629117>
- ⁸⁸ Jia, L., Xie, J., Zhao, J., Cao, D., Liang, Y., Hou, X., ... & Li, Z. (2017). Mechanisms of severe mortality-associated bacterial co-infections following influenza virus infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 338. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00338>
- ⁸⁹ Tashiro, M., Ciborowski, P., Klenk, H. D., Pulverer, G., & Rott, R. (1987). Role of *Staphylococcus protease* in the development of influenza pneumonia. *Nature*, 325(6104), 536-537. <https://doi.org/10.1038/325536a0>
- ⁹⁰ Conenello, G. M., Zamarin, D., Perrone, L. A., Tumpey, T., & Palese, P. (2007). A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS pathogens*, 3(10), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030141>
- ⁹¹ Pettigrew, M. M., Marks, L. R., Kong, Y., Gent, J. F., Roche-Hakansson, H., & Hakansson, A. P. (2014). Dynamic changes in the *Streptococcus pneumoniae* transcriptome during transition from biofilm formation to invasive disease upon influenza A virus infection. *Infection and immunity*, 82(11), 4607-4619. <https://doi.org/10.1128/iai.02225-14>

-
- ⁹² Chao, Y., Marks, L. R., Pettigrew, M. M., & Hakansson, A. P. (2015). Streptococcus pneumoniae biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 194. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00194>
- ⁹³ Rowe, H. M., Meliopoulos, V. A., Iverson, A., Bomme, P., Schultz-Cherry, S., & Rosch, J. W. (2019). Direct interactions with influenza promote bacterial adherence during respiratory infections. *Nature microbiology*, 4(8), 1328-1336. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0447-0>
- ⁹⁴ Sanford, B. A., Shelokov, A., & Ramsay, M. A. (1978). Bacterial adherence to virus-infected cells: a cell culture model of bacterial superinfection. *Journal of Infectious Diseases*, 137(2), 176-181. <https://doi.org/10.1093/infdis/137.2.176>
- ⁹⁵ Ramphal, R., Small, P. M., Shands Jr, J. W., Fischlschweiger, W., & Small Jr, P. A. (1980). Adherence of Pseudomonas aeruginosa to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation. *Infection and immunity*, 27(2), 614-619. <https://doi.org/10.1128/iai.27.2.614-619.1980>
- ⁹⁶ Galina, L. (1995). Possible mechanisms of viral-bacterial interaction in swine. *Swine Health Prod*, 3(1), 9-14.
- ⁹⁷ Iglesias, G., & Pijoan, C. (1980). Effect of swine fever live vaccine on the mucociliary apparatus of swine and its interaction with Pasteurella multocida. *Rev Lat Microbiol*, 22, 52.
- ⁹⁸ Kleinerman, E. S., Daniels, C. A., Polisson, R. P., & Snyderman, R. (1976). Effect of virus infection on the inflammatory response. Depression of macrophage accumulation in influenza-infected mice. *The American journal of pathology*, 85(2), 373. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2032573/>
- ⁹⁹ Taneja, R., Sharma, A. P., Hallett, M. B., Findlay, G. P., & Morris, M. R. (2008). Immature circulating neutrophils in sepsis have impaired phagocytosis and calcium signaling. *Shock*, 30(6), 618-622. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318173ef9c>
- ¹⁰⁰ Grudzinska, F. S., Brodlie, M., Scholefield, B. R., Jackson, T., Scott, A., Thickett, D. R., & Sapey, E. (2019). Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212826>
- ¹⁰¹ Bakaletz, L. O. (2017). Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current opinion in microbiology*, 35, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
- ¹⁰² Braciale, T. J., Sun, J., & Kim, T. S. (2012). Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 12(4), 295-305. <https://doi.org/10.1038/nri3166>

-
- ¹⁰³ Ghoneim, H. E., Thomas, P. G., & McCullers, J. A. (2013). Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *The Journal of Immunology*, 191(3), 1250-1259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300014>
- ¹⁰⁴ Sun, K., & Metzger, D. W. (2014). Influenza infection suppresses NADPH oxidase-dependent phagocytic bacterial clearance and enhances susceptibility to secondary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *The Journal of Immunology*, 192(7), 3301-3307. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303049>
- ¹⁰⁵ Ciencewicky, J., Gowdy, K., Krantz, Q. T., Linak, W. P., Brighton, L., Gilmour, M. I., & Jaspers, I. (2007). Diesel exhaust enhanced susceptibility to influenza infection is associated with decreased surfactant protein expression. *Inhalation toxicology*, 19(14), 1121-1133. <https://doi.org/10.1080/08958370701665426>
- ¹⁰⁶ Kongchanagul, A., Suptawiwat, O., Boonarkart, C., Kitphati, R., Puthavathana, P., Uiprasertkul, M., & Auewarakul, P. (2011). Decreased expression of surfactant protein D mRNA in human lungs in fatal cases of H5N1 avian influenza. *Journal of medical virology*, 83(8), 1410-1417. <https://doi.org/10.1002/jmv.22105>
- ¹⁰⁷ Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, K. Y., & Deng, J. C. (2018). Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Frontiers in immunology*, 9, 2640. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>
- ¹⁰⁸ World Health Organization, 2. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). World Health Organization.
- ¹⁰⁹ Hoque, M. N., Akter, S., Mishu, I. D., Islam, M. R., Rahman, M. S., Akhter, M., ... & Hossain, M. A. (2021). Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microbial Pathogenesis*, 156, 104941. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104941>
- ¹¹⁰ Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *Jama*, 323(16), 1612-1614. doi:10.1001/jama.2020.4326
- ¹¹¹ Barrasa, H., Rello, J., Tejada, S., Martín, A., Balziskueta, G., Vinuesa, C., ... & Alava COVID-19 Study Investigators. (2020). SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesthesia critical care & pain medicine*, 39(5), 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
- ¹¹² Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., ... & Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case

series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012-2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500

¹¹³ Cai, Q., Huang, D., Ou, P., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., ... & Chen, J. (2020). COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*, 75(7), 1742-1752. <https://doi.org/10.1111/all.14309>

¹¹⁴ Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

¹¹⁵ Chen, T., Dai, Z., Mo, P., Li, X., Ma, Z., Song, S., ... & Xiong, Y. (2020). Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), 1788-1795. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa089>

¹¹⁶ Feng, Y., Ling, Y., Bai, T., Xie, Y., Huang, J., Li, J., ... & Qu, J. (2020). COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(11), 1380-1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>

¹¹⁷ Lian, J., Jin, X., Hao, S., Cai, H., Zhang, S., Zheng, L., ... & Yang, Y. (2020). Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 740-747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>

¹¹⁸ Ling, L., So, C., Shum, H. P., Chan, P. K., Lai, C. K., Kandamby, D. H., ... & Gomersall, C. D. (2020). Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. *Critical Care and Resuscitation*, 22(2), 119-125.

¹¹⁹ Liu, W., Tao, Z. W., Wang, L., Yuan, M. L., Liu, K., Zhou, L., ... & Hu, Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese medical journal*, 133(09), 1032-1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775

¹²⁰ Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., ... & Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63, 364-374. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-020-1643-8>

¹²¹ Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y. U., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., ... & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin infect dis*, 10. https://alatorax.org/pt/descargar/adjunto/398_A9LLNF_clinical-characteristics-of-refractory-covid-19-pneumonia-in-wuhan-china.pdf

-
- ¹²² Pongpirul, W. A., Mott, J. A., Woodring, J. V., Uyeki, T. M., MacArthur, J. R., Vachiraphan, A., ... & Prasithsirikul, W. (2020). Clinical characteristics of patients hospitalized with coronavirus disease, Thailand. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1580. doi: 10.3201/eid2607.200598
- ¹²³ Tan, Y. P., Tan, B. Y., Pan, J., Wu, J., Zeng, S. Z., & Wei, H. Y. (2020). Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104353. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104353>
- ¹²⁴ Wang, L., He, W., Yu, X., Hu, D., Bao, M., Liu, H., ... & Jiang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of infection*, 80(6), 639-645. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- ¹²⁵ Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 769-777. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
- ¹²⁶ Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- ¹²⁷ Wu, J., Li, W., Shi, X., Chen, Z., Jiang, B., Liu, J., ... & Li, L. (2020). Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of internal medicine*, 288(1), 128-138. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- ¹²⁸ Wu, J., Liu, J., Zhao, X., Liu, C., Wang, W., Wang, D., ... & Li, L. (2020). Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 706-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
- ¹²⁹ Xia, W., Shao, J., Guo, Y., Peng, X., Li, Z., & Hu, D. (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatric pulmonology*, 55(5), 1169-1174. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- ¹³⁰ Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*, 8(5), 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- ¹³¹ Young, B. E., Ong, S. W. X., Kalimuddin, S., Low, J. G., Tan, S. Y., Loh, J., ... & Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. (2020). Epidemiologic

features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama*, 323(15), 1488-1494. doi:10.1001/jama.2020.3204

¹³² Zheng, F., Liao, C., Fan, Q. H., Chen, H. B., Zhao, X. G., Xie, Z. G., ... & Jin, R. M. (2020). Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Current medical science*, 40, 275-280. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>

¹³³ Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

¹³⁴ Russell, C. D., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Turtle, L., Seaton, R. A., Wootton, D. G., ... & Shears, R. K. (2021). Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Microbe*, 2(8), e354-e365. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)

¹³⁵ Karaba, S. M., Jones, G., Helsel, T., Smith, L. L., Avery, R., Dzintars, K., ... & Fabre, V. (2021, January). Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients, a multicenter study. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 8, No. 1, p. ofaa578). US: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa578>

¹³⁶ Vaughn, V. M., Gandhi, T. N., Petty, L. A., Patel, P. K., Prescott, H. C., Malani, A. N., ... & Flanders, S. A. (2021). Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 72(10), e533-e541. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>

¹³⁷ Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., ... & Orduña-Domingo, A. (2022). 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*, 40(4), 158-165. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

¹³⁸ Polly, M., de Almeida, B. L., Lennon, R. P., Cortês, M. F., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American journal of infection control*, 50(1), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>

¹³⁹ Molina, F. J., Botero, L. E., Isaza, J. P., Cano, L. E., López, L., Tamayo, L., & Torres, A. (2022). Diagnostic concordance between BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel and culture in patients with COVID-19 pneumonia admitted to intensive care units: the

experience of the third wave in eight hospitals in Colombia. *Critical Care*, 26(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04006-z>

¹⁴⁰ Ceccarelli, M., Marino, A., Pulvirenti, S., Coco, V., Busà, B., Nunnari, G., & Cacopardo, B. S. (2022). Bacterial and fungal co-infections and superinfections in a cohort of COVID-19 patients: real-life data from an Italian third level hospital. *Infectious Disease Reports*, 14(3), 372-382. <https://doi.org/10.3390/idr14030041>

¹⁴¹ Jeong, S., Lee, N., Park, Y., Kim, J., Jeon, K., Park, M. J., & Song, W. (2022). Prevalence and clinical impact of coinfection in patients with coronavirus disease 2019 in Korea. *Viruses*, 14(2), 446. <https://doi.org/10.3390/v14020446>

¹⁴² Said, K. B., Alsolami, A., Moussa, S., Alfouzan, F., Bashir, A. I., Rashidi, M., ... & Aljadani, A. (2022). COVID-19 clinical profiles and fatality rates in hospitalized patients reveal case aggravation and selective co-infection by limited gram-negative bacteria. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5270. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095270>

¹⁴³ Celaya Corella, M. F., Rodeles Nieblas, J. O., Rechy Iruretagoyena, D. A., & Hernández Acevedo, G. N. (2023). Bacterial Co-Infection in Patients with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescription. *Microbiology Research*, 14(4), 1610-1616. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14040111>

¹⁴⁴ Martinez-Guerra, B. A., Gonzalez-Lara, M. F., de-Leon-Cividanes, N. A., Tamez-Torres, K. M., Roman-Montes, C. M., Rajme-Lopez, S., ... & Ponce-de-León, A. (2021). Antimicrobial resistance patterns and antibiotic use during hospital conversion in the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*, 10(2), 182. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020182>

¹⁴⁵ Mair, M. D., Hussain, M., Siddiqui, S., Das, S., Baker, A., Conboy, P., ... & Rea, P. (2021). A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy of initial RT-PCR and CT scan in suspected COVID-19 patients. *The British journal of radiology*, 94(1119), 20201039. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201039>

¹⁴⁶ Arnaout, R., Lee, R. A., Lee, G. R., Callahan, C., Yen, C. F., Smith, K. P., ... & Kirby, J. E. (2020). SARS-CoV2 testing: the limit of detection matters. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.131144>

¹⁴⁷ Gupta, N., Augustine, S., Narayan, T., O'Riordan, A., Das, A., Kumar, D., ... & Malhotra, B. D. (2021). Point-of-care PCR assays for COVID-19 detection. *Biosensors*, 11(5), 141. <https://doi.org/10.3390/bios11050141>

¹⁴⁸ Kyosei, Y., Yamura, S., Namba, M., Yoshimura, T., Watabe, S., & Ito, E. (2021). Antigen tests for COVID-19. *Biophysics and physicobiology*, 18, 28-39. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00152-3)

-
- ¹⁴⁹ Chaimayo, C., Kaewnaphan, B., Tanlieng, N., Athipanyasilp, N., Sirijatuphat, R., Chayakulkeeree, M., ... & Horthongkham, N. (2020). Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology journal*, 17, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01452-5>
- ¹⁵⁰ Bizzini, A., Durussel, C., Bille, J., Greub, G., & Prod'Hom, G. (2010). Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 48(5), 1549-1554. <https://doi.org/10.1128/jcm.01794-09>
- ¹⁵¹ Stager, C. E., & Davis, J. R. (1992). Automated systems for identification of microorganisms. *Clinical microbiology reviews*, 5(3), 302-327. <https://doi.org/10.1128/cmr.5.3.302>
- ¹⁵² Carroll KC, Weinstein MP. (2007) Manual and automated systems for detection and identification of microorganisms. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2007:192–217.
- ¹⁵³ Bizzini, A., Durussel, C., Bille, J., Greub, G., & Prod'Hom, G. (2010). Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 48(5), 1549-1554. <https://doi.org/10.1128/jcm.01794-09>
- ¹⁵⁴ Sauget, M., Valot, B., Bertrand, X., & Hocquet, D. (2017). Can MALDI-TOF mass spectrometry reasonably type bacteria?. *Trends in microbiology*, 25(6), 447-455. <https://doi.org/10.1002/mas.10003>
- ¹⁵⁵ Cordovana, M., Kostrzewa, M., Glandorf, J., Bienia, M., Ambretti, S., & Pranada, A. B. (2018). A full MALDI-based approach to detect plasmid-encoded KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2854. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02854>
- ¹⁵⁶ Lambert, R. J. W., & Pearson, J. (2000). Susceptibility testing: accurate and reproducible minimum inhibitory concentration (MIC) and non-inhibitory concentration (NIC) values. *Journal of applied microbiology*, 88(5), 784-790. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.01017.x>
- ¹⁵⁷ Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock, R. E. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature protocols*, 3(2), 163-175.

-
- ¹⁵⁸ Cusack, T. P., Ashley, E. A., Ling, C. L., Rattanaovong, S., Roberts, T., Turner, P., ... & Dance, D. A. B. (2019). Impact of CLSI and EUCAST breakpoint discrepancies on reporting of antimicrobial susceptibility and AMR surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 910-911. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.007>
- ¹⁵⁹ Karami, Z., Knoop, B. T., Dofferhoff, A. S., Blaauw, M. J., Janssen, N. A., van Apeldoorn, M., ... & Ten Oever, J. (2021). Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases*, 53(2), 102-110. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1839672>
- ¹⁶⁰ Khan, S., Hasan, S. S., Bond, S. E., Conway, B. R., & Aldeyab, M. A. (2022). Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*, 20(5), 749-772. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2011719>
- ¹⁶¹ Alshaikh, F. S., Godman, B., Sindi, O. N., Seaton, R. A., & Kurdi, A. (2022). Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 17(8), e0272375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272375>
- ¹⁶² Kaur K., Kant C., Prasad R., (2023) Antimicrobial Resistance in the Time of COVID-19. *MDPI Journals*. Extraído el 30 de diciembre de 2023 de: <https://www.mdpi.com/topics/C8292V7961>
- ¹⁶³ Sipahi, O. R. (2008). Economics of antibiotic resistance. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(4), 523-539. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.4.523>
- ¹⁶⁴ Isaías-Camacho, J. O., Salinas-Lezama, E., Rodríguez-Weber, F. L., & Díaz-Greene, E. (2018). Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente. *Medicina interna de México*, 34(5), 762-770. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1971>
- ¹⁶⁵ Secretaría de Salud. Repositorio de comunicados técnicos diarios COVID-19. Extraído el 15 de diciembre de 2023 de: <https://www.gob.mx/salud/documentos/comunicados-tecnicos-diarios-covid19>
- ¹⁶⁶ ISO/TS 20658 – Medical laboratories – Requirements for collection, transport, receipt, and handling of samples.
- ¹⁶⁷ American Society for Microbiology. Cumitech 7B. Lower Respiratory Tract Infections.
- ¹⁶⁸ Loens, K., Van Heirstraeten, L., Malhotra-Kumar, S., Goossens, H., & Ieven, M. (2009). Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly

causing community-acquired lower respiratory tract infections. *Journal of clinical microbiology*, 47(1), 21-31. <https://doi.org/10.1128/jcm.02037-08>

¹⁶⁹ Leber, A. L. (2020). *Clinical microbiology procedures handbook*. John Wiley & Sons. 4th Ed. American Society for Microbiology. ISBN-10 1555818803

¹⁷⁰ Clinical and Laboratory Standards Institute. (2017), M58 Methods for the identification of cultured microorganisms using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. 1st ed. ISBN 1-56238-816-9

¹⁷¹ Clinical and Laboratory Standards Institute. (2015), M50 Verification of commercial microbial identification and antimicrobial susceptibility testing systems. 1st ed. ISBN 1-56238-912-2

¹⁷² Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008), M50-A Quality control for commercial microbial identification system; approved guideline 1st ed. ISBN 1-56238-675-1

¹⁷³ Biomerieux (2012) Vitek 2 compact system. User Manual.

¹⁷⁴ Bruker Daltonics / Becton Dickinson (2020) MALDI Biotyper. User Manual.

¹⁷⁵ ISO 15189: 2012 Laboratorios clínicos – Requisitos de la Calidad y competencia.

¹⁷⁶ Clinical and Laboratory Institute (2023), M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 33rd Ed. Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/critical-standards-added-to-clsi-s-micro-free/>

¹⁷⁷ Clinical and Laboratory Institute (2023), Development of in vitro susceptibility test methods, Breakpoints, and quality control parameters. 6th Ed. Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/critical-standards-added-to-clsi-s-micro-free/>

¹⁷⁸ Clinical and Laboratory Institute (2016), M45 Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. 3th Ed. Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/critical-standards-added-to-clsi-s-micro-free/>

X. ANEXOS

Anexo I. Ejemplo de informe de resultados de Biomerieux Vitek 2 Compact

Cliente de bioMérieux:

Informe clínico

Editado 23 de junio de 2023 17:22:45PDT

Nombre del paciente:

Nº paciente:

Localización:

Médico:

Nº de examen: ATTC 25923 S. AUR A

Nº de aislamiento: 1

Cantidad de organismo:

Organismo seleccionado: *Staphylococcus aureus*

Origen:

Recogida:

Comentarios:	

Información de identificación	Tiempo de análisis:	7,03 horas	Estado:	Final
Organismo seleccionado	98% Probabilidad	Staphylococcus aureus		
	Bionúmero:	000400024763232		
Mensajes de análisis de ID				

Información de sensibilidad	Tiempo de análisis:	18,22 horas	Estado:	Final
-----------------------------	---------------------	-------------	---------	-------

Antibiótico	CMI	Interpretación	Antibiótico	CMI	Interpretación
Detección de ceftioxitina	NEG	-	Clindamicina	0,25	S
Ampicilina			Linezolid	2	S
Oxacilina	<= 0,25	S	Daptomicina	0,25	S
Gentamicina de nivel alto (sinergia)			Vancomicina	<= 0,5	S
Estreptomina de nivel alto (sinergia)			Doxiciclina	<= 0,5	S
Gentamicina	<= 0,5	S	Tetraciclina	<= 1	S
Ciprofloxacino	<= 0,5	S	Tigeciclina	<= 0,12	S
Levofloxacino	<= 0,12	S	Nitrofurantoína	<= 16	S
Moxifloxacino	<= 0,25	S	Rifampicina	<= 0,5	S
Resistencia inducible a clindamicina	NEG	-	Trimetoprima/Sulfametoxazol	<= 10	S
Eritromicina	<= 0,25	S			

Conclusiones de AES	
Nivel de confianza:	Coherente

Anexo II. Ejemplo de informe de resultados de Bruker BD MALDI Biotyper

Sample 13



Sample Name: B1
Sample Description:
Sample ID: REF Streptococcus agalactiae
Sample Creation Date/Time: 2023-08-29T18:33:57.327
Sample Type: Standard
Identification Method: MALDI Biotyper MSP Identification Standard Method 1.1
Preprocessing Method: MALDI Biotyper Preprocessing Standard Method 1.1
ACQ Method: D:\Methods\flexControlMethods\MBT_FC.par
AutoExecute Method: MBT_AutoX
Consistency Category (based on 2 best matches): A
Applied Taxonomy Tree: Bruker Taxonomy

Rank (Quality)	Matched Pattern	Score Value	NCBI Identifier
1 (+++)	Streptococcus agalactiae V29 CTL	2.35	1311
2 (+++)	Streptococcus agalactiae DSM 6784 DSM	2.32	1311
3 (+++)	Streptococcus agalactiae 03_198 CTL	2.28	1311
4 (+++)	Streptococcus agalactiae 04_158 CTL	2.25	1311
5 (+++)	Streptococcus agalactiae 03_145 CTL	2.22	1311
6 (+++)	Streptococcus agalactiae CNR 10 CTL	2.18	1311
7 (+++)	Streptococcus agalactiae 03_102 CTL	2.16	1311
8 (+++)	Streptococcus agalactiae DSM 2134T DSM	2.14	1311
9 (+)	Streptococcus agalactiae DSM 16828 DSM	1.94	1311
10 (-)	Streptococcus agalactiae LMG 15977 LMG	1.66	1311

Bruker Daltonik MALDI Biotyper Classification Results



Meaning of Score Values

Range	Interpretation	Symbols	Color
2.00 - 3.00	High-confidence identification	(+++)	green
1.70 - 1.99	Low-confidence identification	(+)	yellow
0.00 - 1.69	No Organism Identification Possible	(-)	red

Meaning of Consistency Categories (A - C)

Category	Interpretation
(A)	High consistency: The best match is a high-confidence identification. The second-best match is (1) a high-confidence identification in which the species is identical to the best match, (2) a low-confidence identification in which the species or genus is identical to the best match, or (3) a non-identification.
(B)	Low consistency: The requirements for high consistency are not met. The best match is a high- or low-confidence identification. The second-best match is (1) a high- or low-confidence identification in which the genus is identical to the best match or (2) a non-identification.
(C)	No consistency: The requirements for high or low consistency are not met.