



FRECUENCIA DE COINFECCIÓN POR PATÓGENOS RESPIRATORIOS Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON COVID-19

FREQUENCY OF COINFECTION BY RESPIRATORY PATHOGENS AND ITS IMPACT ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH COVID-19

Dante M. Quiñones-Laveriano¹, Alonso Soto^{1,2}, Lucero Quilca-Barrera¹, Italo Valero¹, Jhony A. de la Cruz-Vargas¹

RESUMEN

Introducción: La coinfección entre otros microorganismos y el SARS-CoV-2, como virus, bacterias y hongos, es un factor importante en el manejo del COVID-19, el cual podría aumentar las dificultades en el diagnóstico, manejo, pronóstico, e incluso aumentar los síntomas y la mortalidad. **Objetivos:** El objetivo de la presente revisión es describir la evidencia científica publicada respecto a coinfección en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de estudios publicados en idioma español o inglés usando los buscadores de PubMed, The Cochrane Library y Google Scholar, se buscaron estudios publicados entre enero del 2020 hasta el 24 de enero del 2021. **Resultados:** Se incluyeron 25 artículos procedentes de diversos continentes (América, Asia y Europa). Todos los estudios contaron con pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 sumado a alguna otra prueba que identificó alguna coinfección. Se identificaron 18 estudios que mostraron coinfección bacteriana, 17 estudios de coinfección viral y 5 estudios de coinfección fúngica. La prevalencia de coinfección mostró cifras extremadamente disímiles de acuerdo con la población estudiada y criterios diagnósticos. **Conclusión:** La presencia de coinfección parece ligarse a una mayor frecuencia de desenlaces desfavorables. Sin embargo, es importante desarrollar estudios latinoamericanos, dada la heterogeneidad en los estudios vista en los distintos países. Se deben desarrollar definiciones estandarizadas a fin de poder valorar el impacto de las coinfecciones en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Palabras clave: Coinfección; COVID-19; Revisión; Pronóstico (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Co-infection between other microorganisms and SARS-CoV-2, such as viruses, bacteria and fungi, is an important factor in the management of COVID-19, which could increase the difficulties in diagnosis, management, prognosis, and even increase the mortality. **Objectives:** The objective of this review is to describe the published scientific evidence regarding coinfection in patients with COVID-19. **Methods:** A bibliographic search of studies published in Spanish or English was carried out using the PubMed, The Cochrane Library and Google Scholar search engines. Studies published between January 2020 and January 24, 2021 were assessed. **Results:** 25 articles from various continents (America, Asia and Europe) were included. All the studies had patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 added to some other test that identified some co-infection. We identified 18 studies that showed bacterial coinfection, 17 studies of viral coinfection and 5 studies of fungal coinfection. The prevalence of coinfection showed extremely dissimilar figures according to the population studied and diagnostic criteria. **Conclusions:** The presence of coinfection seems to be linked to a higher frequency of unfavorable outcomes. However, it is important to develop Latin American studies, given the heterogeneity in the studies seen in different countries. Standardized definitions should be developed in order to be able to assess the impact of co-infections in patients with a diagnosis of COVID-19.

Key words: Co-infection; COVID-19; Review; Prognosis (source: MeSH NLM).

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima-Perú.

Citar como: Dante M. Quiñones-Laveriano, Alonso Soto, Lucero Quilca-Barrera, Italo Valero, Jhony A. de la Cruz-Vargas. Frecuencia de coinfección por patógenos respiratorios y su impacto en el pronóstico de pacientes con COVID-19. Rev. Fac. Med. Hum. Abril 2021; 21(2):610-622. DOI 10.25176/RFMH.v21i3.3520

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

La actual infección mundial por COVID-19, causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), en tan solo cuatro meses desde los primeros casos reportados en la ciudad Wuhan, el epicentro en China, pudo lograr infectar a millones de personas en todo el mundo⁽¹⁾. Esta nueva pandemia se caracteriza por presentar una rápida capacidad de transmisión humano a humano y mortalidad variada, debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia multiorgánica y otras complicaciones graves⁽²⁾.

Gracias a su rápida capacidad de transmisión, las tasas de infección y mortalidad (aun cuando su letalidad es relativamente baja) han llegado a superar a la de cualquier otro virus respiratorio en el presente siglo. Diversos medicamentos aún se encuentran en diferentes fases clínicas, por lo que no se cuenta con un manejo específico⁽³⁾. A pesar de que la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable, aquellos con más edad y/o con condiciones crónicas subyacentes como sobrepeso, obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, etc. suelen tener una mala evolución y un peor pronóstico⁽⁴⁾.

La coinfección entre otros microorganismos y el SARS-CoV-2, como virus, bacterias y hongos, podría ser un factor muy importante en COVID-19, el cual podría aumentar las dificultades en el diagnóstico, manejo, pronóstico, e incluso aumentar los síntomas y la mortalidad⁽⁵⁾. Algunos estudios sugieren que la coinfección por enterovirus (EV), rinovirus (RV), metaneumovirus (MPV), y virus sincitial respiratorio (VSR) podrían ser comunes⁽⁵⁾. Así mismo, se ha demostrado que la coinfección por bacterias como *S. pneumoniae* y *S. aureus* juegan un rol importante en la mortalidad y complicaciones en casos de otros patógenos virales, por lo que se recomienda, ante pacientes de alto riesgo, el uso de antibioterapia empírica ante una mala evolución clínica⁽⁶⁾.

Los estudios en relación al rol de estas coinfecciones en pacientes con COVID-19, siguen siendo escasas en el Perú y en general en países latinoamericanos. Pese a la escasa evidencia al respecto. La administración de antibióticos ya sea como automedicación o en el contexto de la administración hospitalaria parece ser la regla. El objetivo de la presente revisión es describir la evidencia científica publicada respecto a coinfección y su relevancia en pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Formulación de pregunta PECO

Las preguntas clínicas abordada para la presente revisión fueron ¿Cuál es la frecuencia de coinfección con patógenos respiratorios en pacientes con COVID—19? y ¿La coinfección por otro patógeno respiratorio es un factor de riesgo en personas con diagnóstico de COVID-19?

- (P)oblación: Paciente con diagnóstico de COVID-19
- (E)xposición: Haber presentado coinfección por otro patógeno respiratorio
- (C)ontrol: No haber presentado coinfección por otro patógeno respiratorio
- (O)outcome/desenlace: Mortalidad, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o cualquier otro desenlace clínicamente relevante.

Criterios de elegibilidad

Fueron incluidos los estudios que cumplían con:

- Ser de tipo observacionales o ensayos clínicos, que presenten datos acerca de la prevalencia de coinfección y la asociación con sus desenlaces posibles.
- Estudios en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por pruebas serológicas o moleculares.

Fueron excluidos los estudios que cumplían con:

- Artículos que no presenten resultados inéditos, como editoriales, artículos de opinión, artículos de revisión o revisiones sistemáticas.
- Estudios in vitro o en modelos animales.
- Estudios basados en simulación estadística.
- Pre prints o publicaciones que no hayan pasado un proceso de revisión por pares.

Las revisiones sistemáticas relevantes fueron comentadas en el apartado de discusión.

Estrategia de búsqueda

Se llevo a cabo una búsqueda bibliográfica de estudios publicados en idioma español o inglés usando los buscadores de PubMed, The Cochrane Library y Google Scholar. Sólo se buscaron estudios publicados en el transcurso del año 2020 y 2021 hasta la fecha del 24 de enero. Los términos usados para la estrategia de búsqueda se muestran a continuación:

("coinfection" OR "coinfected" OR "coinfecting" OR "coinfections" OR "coinfects") AND ("2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID 19" OR "COVID-19" OR "COVID19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "SARS CoV-2" OR (Wuhan AND coronavirus) OR "SARS-CoV" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2" OR "respiratory virus")

Esta estrategia de búsqueda fue adaptada para realizar la búsqueda en cada buscador previamente mencionado.

Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de los estudios se realizó a través de una primera etapa consistente en la identificación de los estudios potencialmente relevantes para responder la pregunta de investigación planteada a partir de los títulos y resúmenes de los resultados arrojados por los buscadores al aplicar la estrategia

de búsqueda, este procedimiento fue realizado por un único investigador. Posteriormente, se procedió a una segunda etapa de lectura a texto completo de cada antecedente que haya sido identificado como potencialmente relevante, en este punto se valoraron los criterios de selección y, de cumplirse, se seleccionó el artículo para formar parte de la revisión, este proceso fue realizado por un único investigador.

RESULTADOS

Se encontró un total de 470 artículos en la búsqueda bibliográfica. Tras la selección y eliminación de artículo duplicados, y la lectura de estos, fueron preseleccionadas 62 estudios para lectura a texto completo. Se resume este procedimiento en la Figura 1, finalmente, se incluyeron 25 estudios que cumplieron los criterios de inclusión definidos para la realización de esta investigación. (Ver Anexo 1).

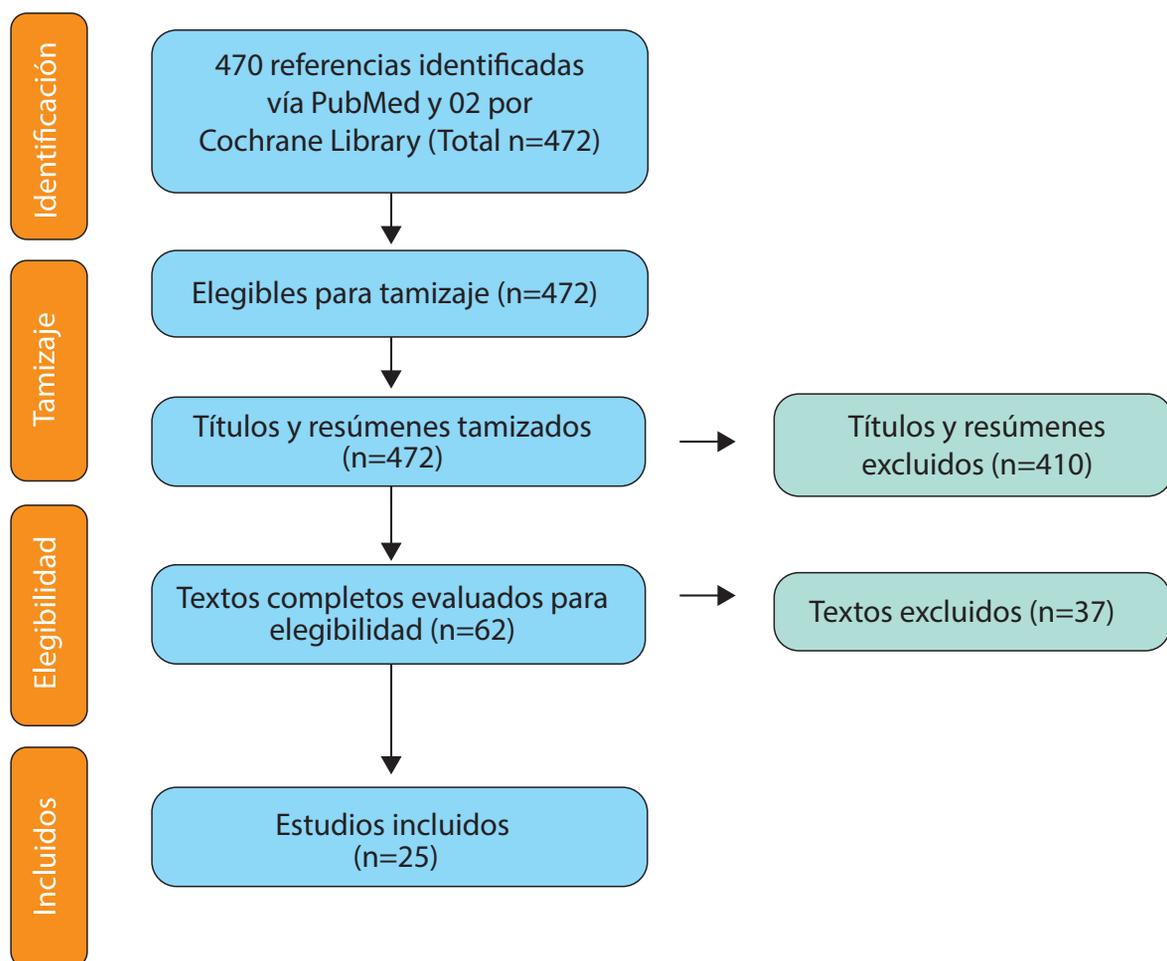


Figura 1. Flujograma de selección de los estudios para revisión.

**Tabla 1.** Prevalencia de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19, revisión de estudios.

Autor(es)	Lugar del estudio	Tamaño de muestra	Método diagnóstico	Prevalencia de coinfección bacteriana
He F. et al ⁽²⁸⁾	China	194	PCR	<p>Coinfección:</p> <p>Streptococcus pneumoniae: 7,2% Bordetella pertussis: 10,3% Streptococcus pyogenes: 1,5% Staphylococcus aureus: 0,15% Neisseria meningitidis: 3,6% Haemophilus influenzae: 8,8% Pseudomona aureginosa: 29,4% Global bacteriana: 50%</p>
García-Vidal, C et al ⁽⁸⁾	España	989	Cultivo de muestras respiratorias	<p>Coinfección:</p> <p>Streptococcus pneumoniae: 1,1% Staphylococcus aureus: 0,61% Haemophilus influenzae: 0,2% Moraxella catarrhalis: 0,1% General: 2,5%</p> <p>Sobreinfección (asociada a ventilación mecánica):</p> <p>S. aureus: 0,4% P. aeruginosa: 0,3% Stenotrophomonas maltophilia: 0,2% K. pneumoniae: 0,1%</p> <p>Sobreinfección (neumonía intrahospitalaria):</p> <p>S. aureus: 0,1% P. aeruginosa: 0,1% Stenotrophomonas maltophilia: 0.1% K. pneumoniae: 0.1%</p>
Hughes, S et al ⁽⁹⁾	Reino Unido	836	Cultivo de muestras respiratorias	<p>Coinfección:</p> <p>Staphylococcus aureus: 0,72% Pseudomonas spp: 1,44% Enterobacter spp: 0,6% Klebsiella spp: 0,7% Serratia spp: 0,24%</p>
Wu, Q et al ⁽¹⁷⁾	China	74 pacientes pediátricos	Prueba de ácido nucleico	<p>Coinfección:</p> <p>Mycoplasma pneumoniae: 14,86%</p>
Hazra, A et al ⁽²³⁾	Estados Unidos	459	Panel respiratorio BioFire FilmArray 2	<p>Mycoplasma pneumoniae: 0% Chlamydomphila pneumoniae: 0% Bordetella pertussis: 0%</p>
Zhang, H et al ⁽¹⁵⁾	China	38	Cultivo o secuenciación metagenómica confirmada por RT-PCR	<p>Infección secundaria:</p> <p>K. pneumoniae: 28,95% Enterococcus faecium: 23,68% Acinetobacter baumannii: 21,1%</p>

Lehmann, CJ et al ⁽²⁵⁾	Estados Unidos	321	Cultivo 21% Panel de patógenos respiratorios	Coinfección: Cualquiera: 2,2% Staphylococcus aureus: 0,6% Proteus mirabilis: 0,3% Coinfección: Bordetella parapertussis: 0,3%
Kim, D et al ⁽¹⁹⁾	Estados Unidos	116	Panel de patógenos respiratorios	Coinfección: Chlamydia pneumoniae: 0% Mycoplasma pneumoniae: 0%
Lv, Z et al ⁽¹⁰⁾	China	354	Hemocultivo Cultivo de lavado bronquio alveolar	Coinfección: Acinetobacter baumannii: 12,5 % E. coli: 12,5 % Staphylococcus haemolyticus: 5% P. aeruginosa: 5% Mycoplasma pneumoniae: 2,5% Stenotrophomonas maltophilia: 2,5% Enterococcus faecium: 2,5%
Zhu, X et al ⁽²⁰⁾	China	257	RT-PCR	Coinfección: 91,80%
Sharov, Konstantin S ⁽¹¹⁾	Rusia	1204	Cultivo y subsecuente prueba bioquímica o serológica	Sobreinfección: 35,96%
Zhou, F et al ⁽⁷⁾	China	191	Cultivo	Infección secundaria: 15%
Huang, C et al ⁽²⁴⁾	China	41	Cultivo	Infección secundaria: 10%
Hirotsu, Y et al ⁽¹²⁾	Japón	40	Panel respiratorio FilmArray	0%
Verroken A et al ⁽¹⁶⁾	Bélgica	32 (UCI)	Panel respiratorio FilmArray	Coninfección: 40,60%
Nieuwenhuis MB et al ⁽²⁹⁾	Países bajos	48 (UCI)	PCR	Superinfección: Staphylococcus aureus: 10,4% P. aureginosa: 2,1%
Intra J et al ⁽³⁰⁾	Italia	61 (UCI)	Sistema de Espectrometría de Masas de Ionización-Tiempo de Vuelo con Desorción Láser Asistida por Matriz	Colonización pulmonar: P. aureginosa: 9,8% Staphylococcus aureus: 3,3% K. pneumoniae: 1,6% Escherichia coli: 1,6% Klebsiella oxytoca: 1,6% Enterobacter cloacae: 1,6% Staphylococcus epidermidis: 1,6%
Nori P et al ⁽²¹⁾	Estados Unidos	152 (99 de ellos en UCI)	Cultivos de muestras respiratorias	Coinfección: Staphylococcus aureus: 44% P. aureginosa: 16% Klebsiella spp: 10% Enterobacter spp: 8% E. coli: 4% General: 46%

**Tabla 2.** Prevalencia de coinfección viral en pacientes con COVID-19, revisión de estudios.

Autor(es)	Lugar del estudio	Tamaño de muestra	Método diagnóstico	Prevalencia de coinfección viral
García-Vidal, C et al ⁽⁸⁾	España	989	PCR	Coinfección: Influenza A: 0,4% Influenza B: 0,2% Virus sincitial respiratorio: 0,1%
Wu, Q et al ⁽¹⁷⁾	China	74	Prueba de ácido nucleico	Infección secundaria: Virus sincitial respiratorio: 2,7% Virus de Epstein Barr: 2,7% Citomegalovirus: 2,7% Influenza A: 1,35% Influenza B: 1,35%
Hazra, A et al ⁽²³⁾	Estados Unidos	459	Panel respiratorio BioFire FilmArray 2	Coinfección: Adenovirus: 0,4% Coronavirus NL63: 0,2% Human metapneumovirus: 0,4% Influenza A: 0,7% Parainfluenza 2: 0,2% Resto 0%
Zhang, H et al ⁽¹⁵⁾	China	38	mNGS positivo confirmado por RT-PCR	Coinfección: 15,79%
Lehmann, CJ et al ⁽²⁵⁾	Estados Unidos	321	Panel respiratorio FilmArray	Coinfección: Influenza A: 0,9% Rinovirus/enterovirus: 0,6%
Kim, D et al ⁽¹⁹⁾	Estados Unidos	116	Panel de patógenos respiratorios	Coinfección: Influenza A: 0,9% Influenza B: 0% Virus sincitial respiratorio: 5,2% Parainfluenza 1: 0,9% Parainfluenza 2: 0% Parainfluenza 3: 0,9% Parainfluenza 4: 0,9% Metapneumovirus: 1,7% Rinovirus/enterovirus: 6,9% Adenovirus: 0% Otros coronavirus: 4,3%
Lv, Z et al ⁽¹⁰⁾	China	354	Kit de detección de ácidos nucleicos patógenos	Coinfección: Boca virus: 1,26% (de los evaluados)
Zhu, X et al ⁽²⁰⁾	China	257	RT-PCR	Coinfección: 31,50%

Sharov, KS ⁽¹¹⁾	Russia	1204	Cultivo y subsecuente prueba bioquímica o serológica	Coinfección: 26,08%
Hirotsu, Y et al ⁽¹²⁾	Japón	40	Panel respiratorio FilmArray	Coinfección: Rinovirus/enterovirus: 27,5% Metapneumovirus: 17,5% Coronavirus 229E: 10% Coronavirus OC43: 7,5% Adenovirus: 5% Virus sincitial respiratoria: 5% Coronavirus NL63: 2,5% Adenovirus: 2,5%
Ma, S et al ⁽¹³⁾	China	93	Inmunofluorescencia indirecta de IgM	Coinfección: Virus de la influenza A: 47,3% Virus de la influenza B: 2,2%
Yue, H et al ⁽¹⁸⁾	China	307	Serología IgM	Coinfección: Influenza A: 49,8% Influenza B: 7,5%
Nowak, MD et al ⁽¹⁴⁾	Estados Unidos	1204	Panel Respiratorio PCR2, Flu/RSV PCR	Coinfección: Influenza A: 0,08% Influenza B: 0% Virus sincitial respiratorio: 0,31% Coronavirus NL63: 0,63% Coronavirus HKU1: 0,45% Coronavirus 229E: 0,36% Coronavirus OC43: 0,09% Rinovirus/enterovirus: 0,73% Metapneumovirus: 0,36% Adenovirus: 0,18% Parainfluenza: 0%
Leuzinger, K et al ⁽²⁷⁾	Suiza	930	Panel viral múltiple respiratorio	Coinfección: Coronavirus humano: 0,54% Rinovirus: 0,54% Virus parainfluenza: 0,32% Influenza A: 0,22% Adenovirus: 0,11% Virus sincitial respiratorio: 0,11%
Si, Y et al ⁽²²⁾	China	24	Panel viral múltiple respiratorio	Coinfección: 4,20%
Lin, D et al ⁽³¹⁾	China	92	Kit de detección rápida multiplex 2.0	Coinfección: 3,20%
Wee, LE et al ⁽²⁶⁾	Singapur	431	Panel de patógenos virales respiratorios	Coinfección: 1,39% General

**Tabla 3.** Prevalencia de coinfección fúngica en pacientes con COVID-19, revisión de estudios.

Autor(es)	Lugar del estudio	Tamaño de muestra	Método diagnóstico	Prevalencia de coinfección fúngica
Hughes, S et al ⁽⁹⁾	Reino Unido	836	GeneXpert	Infección secundaria: Candida spp: 2,87% Aspergillus spp: 0,36%
Zhang, H et al ⁽¹⁵⁾	China	38	RT-PCR	Coinfección: 5,26%
Lv, Z et al ⁽¹⁰⁾	China	354	Cultivo de lavado bronquio alveolar	Coinfección: Candida albicans: 7,% Candida tropicalis: 2,5% Candida parapsilosis: 2,5% Candida lusitaniae: 2,5%
Zhu, X et al ⁽²⁰⁾	China	257	RT-PCR	Coinfección: 23,30%
Intra J et al ⁽³⁰⁾	Italia	61 (UCI)	Cultivo de lavado bronquio alveolar	Coinfección: Candida albicans: 23% Candida glabrata: 6,6% Aspergillus fumigatus: 1,6%

Tabla 4. Principales desenlaces ante la presencia de coinfección o sobreinfección en pacientes con COVID-19, revisión de estudios.

Autor(es)	Lugar del estudio	Tamaño de muestra	Desenlaces
García-Vidal, C et al ⁽⁸⁾	España	989	La coinfección por un patógeno bacteriano, viral o fúngica aumento el ingreso a UCI en casi el doble (25,8% vs 11,9%; p=0,02), pero no hubo relación estadísticamente significativa con la mortalidad (16,1% vs 9,4%; p=0,21). La sobreinfección por un patógeno bacteriano, viral o fúngica aumentó el ingreso a UCI (67,4% vs 11,9%; p<0,001) y la mortalidad (18,6% vs 9,4%; p=0,047).
Hughes, S et al ⁽⁹⁾	Reino Unido	836	Tener coinfección detectada por cultivo de sangre se asoció con un RR de mortalidad de 1,51 (p=0,3543), mientras que tener coinfección detectada por cultivo de esputo tuvo un RR de 0,90 (p=0,8462).
Zhang, H et al ⁽¹⁵⁾	China	38	Los pacientes con infección secundaria tuvieron: una menor tasa de alta hospitalaria en un seguimiento de 60 días (log rank p<0,001), mayor necesidad de ventilación mecánica (86,36% vs 25%; p<0,0001) y mayor mortalidad (36,4% vs ~7%).

Lv, Z et al ⁽¹⁰⁾	China	354	La coinfección con otros patógenos respiratorios (bacteriana o fúngica), así como los linfocitos y el dímero D se asociaron con la gravedad de COVID-19 (R=0,375 p<0,001).
Sharov, Konstantin S ⁽¹¹⁾	Rusia	1204	La mortalidad en pacientes sin coinfección fue de 1,3%, en pacientes con coinfección viral 4,2%, en pacientes con sobreinfección bacteriana 18,2% y en pacientes con coinfección viral y bacteriana 15,1%.
Ma, S et al ⁽¹³⁾	China	93	La mortalidad entre pacientes coinfectados por influenza fue de 47,82% y de no coinfectados fue de 46,81%, sin asociación estadísticamente significativa.
Wee, LE et al ⁽²⁶⁾	Singapur	431	La mortalidad en coinfectados fue 0% (0/6), mientras que en no coinfectados fue 0,23% (1/425), sin haber asociación estadísticamente significativa.

Características de los estudios:

Los artículos que elegimos fueron desarrollados en diversos continentes como son América (Estados Unidos), Europa (España, Rusia, Suiza, Países Bajos, Italia, Reino Unido y Bélgica) y Asia (China, Japón, Singapur). Gran parte de los estudios fueron longitudinales, siendo 9 cohortes de tipo retrospectiva⁽⁷⁻¹⁵⁾, 1 cohorte prospectiva⁽¹⁶⁾; mientras que de los estudios transversales, 8 estudios fueron analíticos⁽¹⁷⁻²⁴⁾ y 4 estudios fueron descriptivos transversales⁽²⁵⁻²⁸⁾. Se incluyeron 3 cartas al científicas⁽²⁹⁻³¹⁾. La mayoría de estos estudios fueron realizados en un ambiente hospitalario (incluyendo tanto a pacientes ambulatorios como hospitalizados); sin embargo, algunos también incluyeron pacientes ingresados a UCI^(16,21,29,30). El aumento del riesgo de mortalidad y severidad de la enfermedad también fueron identificados en algunos estudios^(8-11,26). El número de pacientes tuvo una amplia variabilidad (desde 24 hasta 8488).

Hallazgos:

Coinfección bacteriana

El riesgo de coinfección bacteriana fluctuó entre 0%^(12,19,23) y 91,8%⁽²⁰⁾ de acuerdo a las definiciones empleadas, el tipo de pacientes incluidos y los métodos diagnósticos empleados. Los estudios

realizados en base a técnicas de biología molecular reportaron frecuencias entre 0%^(12,19,23) y 91,8%⁽²⁰⁾, mientras que los resultados basados en cultivos convencionales mostraron una frecuencia entre 1,2%⁽³²⁾ y 46%⁽²¹⁾. Las bacterias más frecuentemente encontradas en general fueron *S. aureus* y *P. aeruginosa*, aunque la enorme variabilidad impide obtener una medida resumen.

Lv et al. encontró que las bacterias más frecuentemente encontradas fueron *Acinetobacter baumannii* y *E. coli* con 12,5% ambos⁽¹⁰⁾; Wu Q. et al. encontró una prevalencia de coinfección de *Mycoplasma pneumoniae* del 14,9%, en un estudio realizado en 74 pacientes pediátricos⁽¹⁷⁾; por otro lado, He F. et al. encontró una prevalencia de *P. aeruginosa* de 29,4% y de *Bordetella pertussis* de 10,3%⁽²⁸⁾. En Estados Unidos, Lehmann C.J. et al. encontró una prevalencia de coinfección bacteriana del 2,2%; en el que la bacteria más frecuentemente encontrada fue *S. aureus* con 0,6%⁽²⁵⁾; en este mismo país, Hazra A. et al.⁽²³⁾ y Kim D et al.⁽¹⁹⁾ no encontraron coinfección bacteriana en pacientes hospitalizados; en Estados Unidos también, Nori P. et al. encontró una prevalencia de coinfección bacteriana de 59,8% en 152 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); donde las bacterias más frecuentes fueron *S. aureus* con 44% y *Pseudomonas aeruginosa* con 16%⁽²¹⁾. En Reino Unido, en un estudio hecho



en 836 pacientes, se encontró una prevalencia de coinfección por *Pseudomona* spp. de 1,44%, *S. aureus* de 0,72%, *Klebsiella* spp. 0,7%, *Enterobacter* spp. 0,6% y *Serratia* spp. de 0,24%⁽⁹⁾. Así también, en un estudio de 989 pacientes hospitalizados por al menos 48 horas en España, se encontró una prevalencia de coinfección bacteriana del 3,1%, siendo principalmente causada por *Streptococcus pneumoniae* con 1,21% y *S. aureus* con 0,61%⁽⁸⁾. Un estudio basado en una definición desarrollada por un equipo multidisciplinario en 1016 pacientes en Estados Unidos de Norteamérica, encontró una tasa de coinfecciones más bien baja, incluyendo 1,3% de casos de neumonía bacteriana confirmada y 1,1% de casos de neumonía bacteriana probable. Aunque el 69% de pacientes recibieron terapia antibiótica al ingreso, esta fue detenida en la mayoría de pacientes dentro las 48 horas de ingreso en ausencia de demostración de patógenos⁽³²⁾.

Otro aspecto evaluado importante fue la sobreinfección, la cual consiste en la infección bacteriana sobre agregada al paciente posterior al diagnóstico de COVID-19. En Rusia, en un estudio en 1204 pacientes hospitalizados se encontró una prevalencia de sobreinfección bacteriana en pacientes de 35,96%⁽¹¹⁾; por otro lado, en Países bajos, en 48 pacientes en UCI, se encontró una sobreinfección por *S. aureus* del 10,4% y por *Pseudomona aereginosa* del 2,1%⁽²⁹⁾. En China, dos estudios encontraron prevalencias de sobre infección del 10% y 15%^(7,24); mientras que, en pacientes con enfermedad severa y crítica, se encontró una proporción de sobre infección respiratoria del 55,3%, donde el 76,9% de los patógenos encontrados fueron bacterias⁽³⁰⁾, siendo los más frecuentes *K. pneumoniae* con 28,95%; *Enterococcus faecium* con 23,68%; *Acinetobacter baumannii* con 21,1%. En España, la sobreinfección en pacientes hospitalizados fue del 4,7%, de estos pacientes, las principales bacterias asociadas a la ventilación mecánica fue *S. aureus* (0,4%), *P. aeruginosa* (0,3%), *Stenotrophomonas maltophilia* (0,2%) y *K. pneumoniae* (0,1%); mientras que las bacterias más comunes en neumonías intrahospitalarias fueron: *S. aureus* (0,1%), *P. aeruginosa* (0,1%), *Stenotrophomonas maltophilia* (0,1%) y *K. pneumoniae* (0,1%)⁽⁸⁾.

Coinfección viral

El riesgo de coinfección viral fluctuó entre 0,08%⁽¹⁴⁾ y 49,8%⁽¹⁸⁾, siendo los virus más frecuentes Influenza A, Influenza B, Virus sincitial respiratorio y Rinovirus/enterovirus.

Con respecto a las coinfecciones virales; en un estudio en Rusia, la prevalencia de coinfección viral fue de 26,1%⁽¹¹⁾. Los estudios en China encuentran prevalencias de coinfección viral que van del 3,2% al 31,5%^(20,22,31); el virus más frecuentemente encontrado fue el de la influenza A, con 47,3% y 49,8% en dos muestras diferentes de pacientes hospitalizados, mientras que el virus de la influenza B se encontró en 2,2% y 7,5%; en las respectivas muestras^(13,18). En niños en cambio, los virus más frecuentemente encontrados fueron el Virus sincitial respiratorio (2,7%), virus de Epstein Barr (2,7%) y citomegalovirus (2,7%); por encima de los virus de la Influenza A y B, con 1,35% cada uno. Por otro lado, los estudios realizados en Estados Unidos encuentran prevalencias de coinfección por el virus de la influenza A menores a las reportadas en China, como 0,08%⁽¹⁴⁾, 0,7%⁽²³⁾ o 0,9%^(19,25); mientras que el virus de la influenza B estuvo ausente en los estudios revisados^(14,19,23); otros virus como el rinovirus/enterovirus se encontró coinfectando en 0,6%⁽²⁵⁾, 6,9%⁽¹⁹⁾ y 0,73%⁽¹⁴⁾; el virus sincitial respiratorio en 5,2%⁽¹⁹⁾ y 0,31%⁽¹⁴⁾; mientras que otros coronavirus se encontraron coinfectando en 4,3%⁽¹⁹⁾, o menos⁽¹⁴⁾, a pacientes con COVID-19. Resultados similares se encontraron en España, donde la coinfección viral fue de 0,4% para Influenza A, 0,2% para Influenza B y 0,1% para el virus sincitial respiratorio⁽⁸⁾. Por su lado, en un estudio con 930 pacientes en Suiza, se encontró coinfección por coronavirus humano de 0,54%, rinovirus de 0,54%, virus parainfluenza de 0,32%, influenza A de 0,22%, adenovirus de 0,11% y virus sincitial respiratorio de 0,11%⁽²⁷⁾. Por su parte, en un estudio de 40 pacientes en Japón, la coinfección viral para rinovirus/enterovirus fue del 27,5%, metapneumovirus 17,5%, coronavirus 229E 10%, coronavirus OC43 7,5%, adenovirus 5%, virus sincitial respiratoria 5%, coronavirus NL63 2,5% y adenovirus 2,5%⁽¹²⁾. La sobreinfección por virus fue reportada en menos estudios, siendo la frecuencia de 15,79% en un estudio realizado en 38 pacientes con enfermedad grave o severa⁽¹⁵⁾.

Coinfección fúngica

La coinfección fúngica se reportó con una frecuencia entre 0,36%⁽⁹⁾ hasta 23,3%⁽²⁰⁾, siendo *Candida* spp y *Aspergillus* los hongos reportados con mayor frecuencia.

La coinfección fúngica fue reportada en menor frecuencia, los estudios en China señalan que ésta se mantuvo entre 5,26%⁽¹⁵⁾ y 23,3%⁽²⁰⁾; Lv et al. encontró que, del cultivo obtenido a partir de lavado

bronquio alveolar a 354 pacientes, la prevalencia de coinfección de *Candida albicans* fue de 7,5%, de *Candida tropicalis* fue 2,5%, de *Candida parapsilosis* fue 2,5% y de *Candida lusitanae* fue 2,5%⁽¹⁰⁾. En Italia, en un estudio de 61 pacientes internados en UCI, se encontró que la coinfección por *Candida albicans* fue de 23%, por *Candida glabrata* fue de 6,6% y por *Aspergillus fumigatus* fue de 1,6%⁽³⁰⁾. Mientras que, con respecto a la sobre infección, en Reino Unido, usando el método diagnóstico GGG en 836 pacientes, la prevalencia para *Candida spp* fue de 2,87% y para *Aspergillus spp* fue de 0,36%⁽⁹⁾.

Riesgos asociados a la coinfección

García Vidal et al. indico que la coinfección aumento el ingreso a UCI en casi el doble ($p=0,02$), pero no hubo relación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p=0,21$). Por otro lado, la sobreinfección aumento significativamente el ingreso a UCI ($p<0,001$) y la mortalidad ($p=0,047$)⁽⁸⁾. De la misma manera Hughes et al. menciona que aquellos pacientes que tenían patógenos identificados en sangre tenían un mayor riesgo relativo de muerte, pero no estadísticamente significativo, en comparación con el valor inicial de los pacientes ingresados ($P: 0,3543$)⁽⁹⁾.

Por otro lado, Zhang, H et al.⁽¹⁵⁾ indico hubo una menor tasa de alta hospitalaria en pacientes con infección secundaria en un seguimiento de 60 días (log rank $p<0,001$), mayor necesidad de ventilación mecánica (86,36% vs 25%; $p<0,0001$) y mayor mortalidad (36,4% frente a alrededor del 7%). Asimismo Lv Z et al.⁽¹⁰⁾ indica que ante la coinfección con patógenos bacterianos o fúngicos se obtuvieron valores de linfocitos y dímero D asociados a la gravedad de COVID-19 ($R=0,375$ $p<0,001$).

Respecto a la mortalidad Sharov KS⁽¹¹⁾ señala que en pacientes sin coinfección fue de 1,3%, en pacientes con coinfección viral 4,2%, en pacientes con sobreinfección bacteriana 18,2% y en pacientes con coinfección viral y bacteriana 15,1%. En contraste con estudios de Ma, S et al.⁽¹³⁾ y Wee LE et al.⁽²⁶⁾ donde indican que no hubo una asociación estadísticamente significativa en relación a mortalidad con paciente coinfectados o no coinfectados.

Coinfección en pacientes críticos

Cuatro estudios evaluaron la coinfección bacteriana en pacientes críticos^(16,21,29,30), siendo el microorganismo común entre los cuatro estudios el *Staphylococcus Aureus*, además se identificó a la *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*

tanto como causa de coinfección, superinfección y colonización bacteriana. Se identificó un estudio en relación a la coinfección por hongos en pacientes críticos, este estudio realizado por Intra J et al, menciona que se aislaron hongos patógenos como *Candida albicans* (23%), *Candida glabrata* (6,6%) y *Aspergillus fumigatus* (1,6%)⁽³⁰⁾. De acuerdo con Lv Z et al, los pacientes críticos presentaron la mayor mortalidad, conteo de linfocitos más bajo, niveles de dímero D más altos, y la tasa de coinfección con bacterias/hongos más alta⁽¹⁰⁾.

DISCUSIÓN

La presencia de coinfección fue extremadamente variable de acuerdo con el tipo de paciente, método diagnóstico empleado y país de estudio. Los resultados de las revisiones sistemática y metaanálisis previos muestran resultados heterogéneos. Los estudios realizados en China encontraron prevalencias altas de coinfección bacteriana, desde 50% en un estudio de 194 pacientes⁽²⁸⁾, hasta 91,8 % en un estudio en 257 pacientes hospitalizados⁽²⁰⁾.

Lansbury et al.⁽¹¹⁾ en un metaanálisis con una población conjunta de 3834 pacientes encontró una prevalencia de coinfección bacteriana del 7%; asimismo, otro metaanálisis con una población conjunta de 3338 encontró que la coinfección bacteriana fue del 3,5%⁽³³⁾ Con respecto a las coinfecciones virales, las revisiones sistemáticas encuentran prevalencias de 3%⁽¹⁾ y 8,45%⁽³⁴⁾; siendo 1,49% la frecuencia de coinfección por Influenza A y 0,42% por Influenza B⁽³⁵⁾.

La ausencia de criterios estandarizados para definir la presencia de coinfecciones no permite estimar la problemática de la coinfección a nivel mundial. De hecho, la enorme heterogeneidad de los resultados no permite realizar medidas de síntesis (metaanálisis). Asimismo, la frecuencia de coinfección depende en gran medida del país en donde se realiza el estudio. Los resultados no son extrapolables entre los diferentes países. No se identificaron estudios en Latinoamérica, por lo que ese necesario contar con más información a nivel regional.

La mayoría de los estudios no diferencian colonización de coinfección. Esto es particularmente importante para los estudios de biología molecular que muestran reportes de coinfección con prevalencias mucho mayores que los estudios basados en cultivos bacterianos. Por otro lado, los cultivos bacterianos convencionales son en general poco sensibles para la detección de patógenos respiratorios^(36,37).



Muchos de los estudios más recientes y en particular aquellos que han desarrollado definiciones estandarizadas de coinfección (diferenciándola explícitamente de la colonización) muestran que las coinfecciones parecen ser relativamente escasas. Sin embargo, dado que la variabilidad entre países hace que los resultados mostrados no sean extrapolables al Perú, es importante generar evidencia local para apoyar la toma de decisiones. Esto es particularmente importante en contextos como el peruano, donde el uso irracional de antibióticos frente a COVID tiene niveles alarmantes^(38,39).

En muchos estudios la presencia de coinfección se asoció a la presencia de desenlaces desfavorables. Esto podría ser relevante, en particular en pacientes con cuadros de evolución más agresivos. Sin embargo, la evidencia al respecto aun no es concluyente. Es necesario el desarrollo de estudios que permitan evaluar esta posible asociación. Si la coinfección juega un rol importante en mortalidad o complicaciones, debería considerarse la mejora en los métodos basados en cultivos convencionales y la implementación de diagnóstico molecular en la mayoría de hospitales que atienden a los pacientes más críticos.

Dentro de las limitaciones de la presente revisión, se encuentra que en muchos estudios no se hacía una diferencia clara acerca del reporte de coinfección y colonización, por lo que éstas proporciones podrían haber sido sobreestimadas. Por otro lado, siendo que el riesgo de coinfección depende mucho de localización geográfica y las características de la población, la ausencia de estudios en nuestra región constituye también una limitación, ya que no se

pudo describir una realidad similar a la que se puede encontrar en el Perú, en la que el uso de antibióticos de manera empírica no es precisamente infrecuente.

CONCLUSIÓN

La revisión incluye 25 artículos procedentes de diversos continentes (América, Asia y Europa). Todos los estudios contaron con pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 sumado a alguna otra prueba que identificó alguna coinfección. Acotamos que los estudios cuentan con poblaciones muy heterogéneas en cantidad y perfil clínico y epidemiológico.

Se identificaron 18 artículos que mostraron coinfección bacteriana, el riesgo de coinfección bacteriana llegó hasta 91,8% con métodos moleculares y 46% con cultivo convencional. Las bacterias más frecuentemente encontradas fueron *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

En relación con la coinfección viral, se identificaron 17 artículos, donde el riesgo de coinfección viral llegó hasta 49,8%, siendo los agentes más frecuentes Influenza A, Influenza B, Virus sincitial respiratorio y rinovirus/enterovirus.

Cinco artículos reportaron coinfección fúngica, uno de ellos en pacientes críticos; la cual llegó hasta 23,3%, siendo los agentes fúngicos más frecuentes *Cándida spp* y *Aspergillus spp*.

Los hallazgos mostraron una mayor frecuencia a padecer enfermedad grave y de mortalidad ante la presencia de coinfección, sin embargo, la heterogeneidad de los resultados implica la necesidad de estudios más específicos.

Agradecimiento: Al Dr. Jhony de la Cruz y a Italo Valero, por su contribución en la presente revisión.

Contribuciones de autoría: AS, DMQ y JAD participaron en la génesis de la idea; todos los autores participaron en la recolección e interpretación de datos, preparación y aprobación del manuscrito final.

Financiamiento: El estudio fue financiado por FONDECYT a través del Proyecto "Coinfección por patógenos respiratorios virales y bacterianos detec-

tados por métodos moleculares en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su impacto en la mortalidad y desenlaces desfavorables" (Convenio N° 044-2020-FONDECYT).

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 29 de abril de 2021

Aprobado: 20 de mayo de 2021

Correspondencia: Dante M. Quiñones-Laveriano
Dirección: Jirón Junín #881 Dep. C-103. Lima, Perú.
Teléfono: 984725252
Correo: dante.quinones@urp.edu.pe



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266–75. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(15):740–7. DOI: 10.1093/cid/ciaa242
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020;368(6490):489–93. DOI: 10.1126/science.abb3221
- Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC Med.* 2020;18(1):57. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01533-w>
- Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;1–9. DOI 10.1007/s00253-020-10814-6
- Blyth CC, Webb SAR, Kok J, Dwyer DE, van Hal SJ, Foo H, et al. Bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(2):168–76. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2012.00360.x.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;27(1):83–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
- Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1395–9. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
- Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4–5):195–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.007
- Sharov KS. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J Glob Health.* 2020;10(2):020504. DOI: 10.7189/jogh.10-020504
- Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of Covid-19 and non-Covid-19 viruses, including influenza viruses, to determine the influence of intensive preventive measures in Japan. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2020;129:104543. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104543
- Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;96:683–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.068
- Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol.* 2020;92(10):1699–700. DOI: 10.1002/jmv.25953
- Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1958–64. DOI: 10.1080/22221751.2020.1812437
- Verroken A, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: A prospective cohort analysis. *Critical Care.* 24(1), 1-3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03135-7>
- Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2020;146(1). DOI: 10.1542/peds.2020-0961
- Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, Rao X, Liu H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92(11):2870–3. DOI: 10.1002/jmv.26163.
- Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085–6. DOI: 10.1001/jama.2020.6266
- Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285:198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
- Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(1):84–8. DOI: 10.1017/ice.2020.368
- Si Y, Zhao Z, Chen R, Zhong H, Liu T, Wang M, et al. Epidemiological surveillance of common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19 in Southwest China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):688. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05392-x>
- Hazra A, Collison M, Pisano J, Kumar M, Oehler C, Ridgway JP. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(10):1228–9. DOI: 10.1017/ice.2020.322
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community Acquired Co-infection in COVID-19: A Retrospective Observational Experience. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa902. DOI:10.1093/cid/ciaa902
- Wee LE, Ko KKK, Ho WQ, Kwek GTC, Tan TT, Wijaya L. Community-acquired viral respiratory infections amongst hospitalized inpatients during a COVID-19 outbreak in Singapore: co-infection and clinical outcomes. *J Clin Virol.* 2020;128. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104436
- Leuzinger K, Roloff T, Gosert R, Sogaard K, Naegele K, Rentsch K, et al. Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Emergence Amidst Community-Acquired Respiratory Viruses. *J Infect Dis.* 2020;222(8):1270–9. DOI: 10.1093/infdis/jiaa464.
- He F, Xia X, Nie D, Yang H, Jiang Y, Huo X, et al. Respiratory bacterial pathogen spectrum among COVID-19 infected and non-COVID-19 virus infected pneumonia patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(4):115199. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115199
- Nieuwenhuis MB, Van Biesen S, Juffermans NP. Response to “Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis”. *Crit Care Lond Engl.* 2020;24(1):591. DOI: 10.1186/s13054-020-03308-4
- Intra J, Sarto C, Beck E, Tiberti N, Leoni V, Brambilla P. Bacterial and fungal colonization of the respiratory tract in COVID-19 patients should not be neglected. *Am J Infect Control.* 2020;48(9):1130–1. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.185
- Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020;63(4):606–9. DOI: 10.1007/s11427-020-1668-5
- Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(1):ofaa578. DOI: 10.1093/ofid/ofaa578.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(12):1622–9. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Davis B, Rothrock AN, Swetland S, Andris H, Davis P, Rothrock SG. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(4):533–48. DOI: 10.1002/emp2.12128
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2020; 93(4):2385–2395. DOI: 10.1002/jmv.26740.
- Gadsby NJ, McHugh MP, Forbes C, MacKenzie L, Hamilton SKD, Griffith DM, et al. Comparison of Unyvero P55 Pneumonia Cartridge, in-house PCR and culture for the identification of respiratory pathogens and antibiotic resistance in bronchoalveolar lavage fluids in the critical care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(6):1171–8. DOI: 10.1007/s10096-019-03526-x.
- Collins ME, Popowitch EB, Miller MB. Evaluation of a Novel Multiplex PCR Panel Compared to Quantitative Bacterial Culture for Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(5). DOI: 10.1128/JCM.02013-19
- Pulia MS, Wolf I, Schulz LT, Pop-Vicas A, Schwei RJ, Lindenauer PK. COVID-19: An Emerging Threat to Antibiotic Stewardship in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2020;21(5):1283–6. DOI: 10.5811/westjem.2020.7.48848
- Chiara Chilet CM, Saavedra Velasco M. Control de antibióticos en tiempos de COVID-19 ¿verdad o mito? *Rev Fac Med Humana.* de 2020; 20(4). DOI: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.3050>