

II. Definiciones operativas de casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

II.1. ¿Cómo se define un caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El reconocimiento temprano de pacientes en quienes sea pertinente sospechar la infección, permite el inicio oportuno de las medidas apropiadas de prevención y control de infecciones, mientras que la identificación temprana de las personas con enfermedad grave permite tratamientos de atención de apoyo optimizados, derivación y admisión segura y rápida a una sala designada del hospital o unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos institucionales o nacionales.

Si bien las guías iniciales del Instituto Nacional de Salud establecían la presencia de fiebre como condición necesaria para sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evidencia reciente ha mostrado que hasta en el 10% de los casos la infección puede cursar sin fiebre, que no es un porcentaje despreciable; sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes presentarán un síndrome clínico similar a influenza^{1,2}. Por lo anteriormente expuesto se considera que es útil para el clínico sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes que cursen con dos (2) o más síntomas sugestivos de infección respiratoria dentro de los cuales puede incluirse la fiebre, independientemente de la definición epidemiológica vigente.

Adicionalmente, si bien se trata de síntomas autoreportados y difíciles de evaluar de forma objetiva en la consulta o servicio de urgencias, la presencia de disgeusia o anosmia ha sido reportada como frecuente (33,9%) en algunas series de casos e incluso en ocasiones como síntomas predecesores a la sintomatología respiratoria³. Es importante recordar que hasta en un 17% de los casos la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede cursar con síntomas gastrointestinales relevantes, incluyendo diarrea como síntoma más frecuente y con menor frecuencia dolor abdominal y emesis, los cuales ocasionalmente pueden preceder a los síntomas respiratorios⁴. Por otra parte, los hallazgos imagenológicos como la presencia de infiltrados de tipo vidrio esmerilado periférico o de consolidación bilateral en la radiografía de tórax, son lo suficientemente frecuentes y consistentes en la mayoría de

series de casos reportados a la fecha, a diferencia de otras ayudas diagnósticas, como para aumentar en el personal de la salud la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, al igual que algunas de las principales diferencias en el curso clínico de la infección, en especial en los casos de mayor severidad, como la persistencia de los síntomas respiratorios por un tiempo mayor respecto a otros virus respiratorios incluso hasta el día 8 o su tendencia a empeorar^{5,6}.

Aunque la mayoría de las personas con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una enfermedad leve o no complicada (81%), algunas desarrollarán una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia (14%) y aproximadamente el 5% requerirá un tratamiento de unidad de cuidados intensivos. De los enfermos críticos, la mayoría requerirá ventilación mecánica. El diagnóstico más común en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 grave es la neumonía grave⁶.

Dado que en nuestro país se ha confirmado la presencia de casos terciarios, se debe considerar que todo aquel que resida en el territorio nacional puede haber tenido contacto no perceptible con una persona infectada. Las personas infectadas asintomáticas pueden transmitir la infección, aunque su capacidad de transmisión es menor comparada con los que tiene síntomas⁷. Sin embargo, no resulta costo-efectivo ni plausible la realización de pruebas confirmatorias a toda la población, por lo tanto, es importante tomar las precauciones pertinentes para la atención de la población que asista a los servicios de salud según el riesgo inherente a cada procedimiento, como será discutido en el capítulo VII. Es de anotar que la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aumenta si el individuo refiere que ha tenido contacto estrecho con personas con sospecha o demostración de la infección como lo establece el Instituto Nacional de Salud (Tabla 1)^{8,9}.

Tabla 1. Definición de contacto estrecho

El contacto estrecho de un caso probable o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 se define como:
- La persona que se encuentra a menos de 2 metros de un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19. Este contacto puede ocurrir mientras cuida, viva, visite, comparta un área de espera, se encuentra en el lugar de trabajo o en reuniones con un caso de SARS-CoV-2/COVID-19. - o - Una persona que tenga contacto directo, sin protección, con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 (por ejemplo, con la tos o la manipulación de los pañuelos utilizados). - o - Un trabajador del ámbito hospitalario que tenga contacto con caso probable o confirmado o con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 de SARS-CoV-2/COVID-19, sin EPP. - o - Una persona que viaje en cualquier tipo de transporte y se sienta a distancia de dos asientos o menos, en cualquier dirección, del caso de SARS-CoV-2/COVID-19. Los contactos incluyen compañeros de viaje y personal de la tripulación que brinde atención al caso durante el viaje.

Fuente: Instituto Nacional de Salud³.

Recomendaciones

- Se recomienda diferenciar entre población sintomática y asintomática.
- Definición para personas sintomáticas:
 - Persona con síntomas respiratorios agudos (2 o más de los siguientes: fiebre, tos, dificultad respiratoria, odinofagia, fatiga, adinamia), o síntomas gastrointestinales (diarrea, emesis, dolor abdominal), que pueden o no estar asociados a:
 - Empeoramiento de la sintomatología respiratoria o su persistencia al día 8 desde su aparición.
 - o
 - Imágenes pulmonares con vidrio esmerilado periférico o consolidaciones bilaterales.

Fuerte a favor

- Persona asintomática que ha tenido contacto estrecho con un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los últimos 14 días.

Fuerte a favor

II.2. ¿Cómo se define un caso probable de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Si bien en el momento las pruebas rápidas o pruebas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2/COVID-19 no están disponibles, se prevé que pronto serán introducidas en varias regiones del país y podrían usarse como tamizaje. Sin embargo, es de resaltar e indicar que no son pruebas confirmatorias por lo que su positividad debe ser corroborada con el estándar de oro disponible. Por otra parte, una sola prueba de PCR no concluyente no descarta la infección dado que presenta una sensibilidad limitada cuando se realiza en una sola ocasión, lo adecuado sería repetir la prueba a las 48 horas o la realización de una prueba genómica en caso de estar disponible⁷⁻⁹.

Recomendaciones

- Persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomático asociado a:
 - Una prueba rápida positiva
 - o
 - Una Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) no concluyente para la identificación de SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

II.3. ¿Cómo se define un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La confirmación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la actualidad depende exclusivamente de la positividad de pruebas moleculares o genómicas que eventualmente podrían estar disponibles en nuestro país y son válidas tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos⁷⁻¹⁰.

***Nota aclaratoria:** Dado que la población neonatal es diferente y las manifestaciones clínicas son distintas a las de la población adulta y pediátrica general, la definición de caso en población neonatal se tratará en el apartado correspondiente.*

Recomendaciones

- Persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomática con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas que detectan SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

II.4. ¿Qué pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 deben solicitar servicios médicos?

Si bien para la mayoría de las personas con enfermedad leve es posible que no se requiera hospitalización, a menos que exista preocupación por el rápido deterioro o la incapacidad de regresar rápidamente al hospital, siempre se debe priorizar el aislamiento para contener/mitigar la transmisión del virus. Todos los pacientes atendidos fuera del hospital (es decir, en el hogar o en entornos no tradicionales) deben recibir instrucciones para un manejo adecuado de acuerdo con los protocolos locales/regionales de salud pública para el aislamiento en el hogar y regresar a un hospital designado para el manejo de SARS-CoV-2/COVID-19 si empeoran¹¹.

En aras de propiciar la descongestión de los servicios de salud se propone un flujograma basado en implementación de modelos tecnológicos mediante el cual se especifica la atención inicial bien sea por parte de personal de enfermería o técnicos en Atención Pre Hospitalaria (APH) instruidos respecto a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Este personal tendrán la capacidad de resolver dudas y referir a pacientes sintomáticos o con nexo epidemiológico a valoración teleasistida por un médico graduado, quien a su vez definirá y guiará el manejo

según la severidad de los síntomas de acuerdo a la clasificación desarrollada en otro apartado del texto y la condición de contacto cercano según se definió previamente, en caso de tratarse de presunto nexo epidemiológico¹²⁻¹⁵.

Recomendaciones

- Se recomienda la implementación de modelos tecnológicos que permitan la resolución de preguntas, clasificación de la gravedad de la enfermedad, la atención y seguimiento de los casos leves y orientación al sitio de consulta y hospitalización en los casos moderados y graves.
- Se recomienda la implementación del flujograma para la atención prehospitalaria (Figura 1).

¿Cómo se define un caso sospechoso de reinfección o reactivación por SARS-CoV-2/COVID-19?

En los últimos meses, los reportes de casos de reinfección han aumentado progresivamente; si bien es un evento infrecuente, la variabilidad del virus SARS-CoV-2 y el momento actual de la pandemia hacen que no sea un escenario improbable¹⁶⁻²¹. Esto ha obligado a establecer criterios diagnósticos precisos que obligan a tener en cuenta varios aspectos (epidemiológicos y microbiológicos). Es así como diferentes grupos académicos y científicos (Los CDC Europeos, CDC Norteamericanos, OPS y OMS) han indicado los puntos a tener en cuenta para poder confirmar este escenario¹⁷⁻²².

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) propone los siguientes criterios a considerar y las siguientes definiciones provisionales

de caso; las cuales se basan en la información actual disponible y están sujetas a revisión periódica, a medida que se genera nueva información.

Con el fin de determinar la ocurrencia de una reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19, se propone tener en cuenta las siguientes consideraciones¹⁶:

- La reinfección se define como el proceso a través del cual una persona, se infectó una vez por SARS-CoV-2/COVID-19, dejó de estar infectado y se vuelve a infectar por SARS-CoV-2/COVID-19.
- La detección de los casos de reinfección no debe cambiar las medidas de salud pública y de manejo clínico de los casos de infección primaria, ni el manejo de las infecciones secundarias posteriores por SARS-CoV-2/COVID-19.
- La colección y almacenamiento de muestras adecuadas de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es un punto clave para asegurar la confirmación de la reinfección. Solamente a través de la existencia de al menos dos muestras (muestra primaria y muestra secundaria), a través de las cuales se confirmó la infección primaria y la infección secundaria, permitiría la comparación genómica del virus (Secuenciación) con el fin de establecer si hay diferencias significativas.

Otro de los escenarios descritos hasta la fecha y que tiene aún una mayor complejidad de su definición es la reactivación, el cual implica que un paciente con previa infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recuperado, presenta un nuevo cuadro sintomático, en los primeros 90 días a partir del primer evento y que al momento de hacer la secuenciación entre las muestras del primer y segundo episodio sintomático no

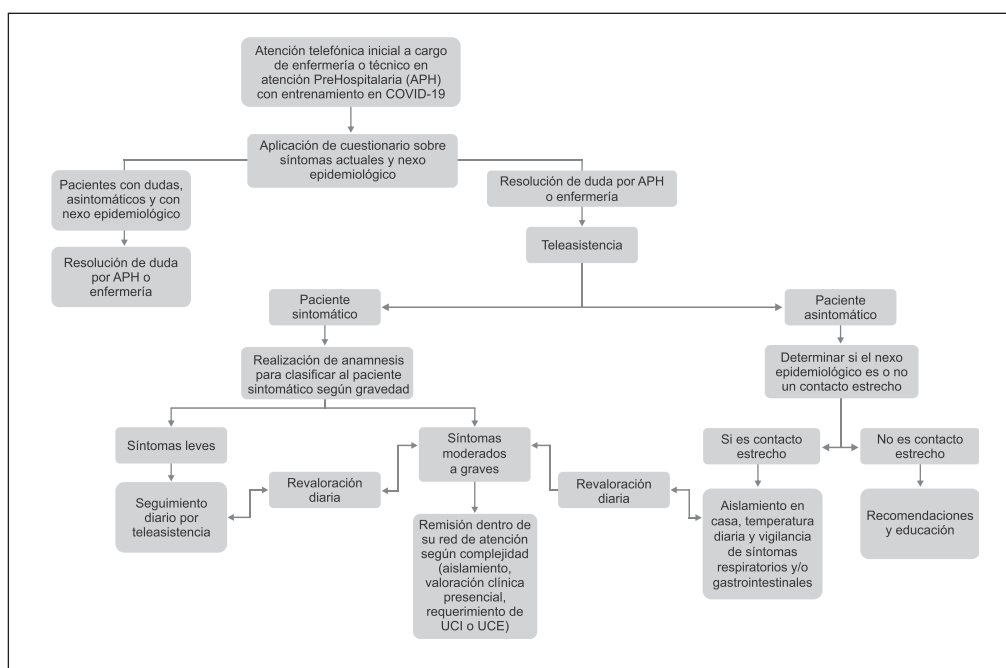


Figura 1. Flujograma de redireccionamiento prehospitalario

*Definición de contacto estrecho explicada en el texto

**Clasificación de severidad descrita en la sección correspondiente

se evidencien diferencias genómicas²². Hasta la fecha no hay definición de este escenario por parte de la OMS o los CDC. Desafortunadamente, la confirmación de estos escenarios implica la realización de pruebas diagnósticas de alta complejidad, costosas y que no son de acceso universal en el territorio Nacional, lo cual pone varias limitaciones en la ejecución operativa²¹. Esto ha hecho que se considere dividir cada uno de los escenarios en 2 posibilidades: el sospechoso, el cual implica las variables clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y prueba molecular con dato indirecto de carga viral (CT), y el confirmado que implica las variables previas más la necesidad de evaluación genómica con secuenciación para establecer si hay variación o no del virus (en caso de variación se trataría de una reinfección, y en el escenario de no variación posiblemente se trate de reactivación (si ocurre antes de 90 días del primer episodio) o de reinfección (si ocurre después de 90 días del primer episodio)).

Por lo mencionado anteriormente, y teniendo en cuenta la cinética del virus en el huésped, el comportamiento de las pruebas diagnósticas, la información de los resultados, la información hasta la fecha de la respuesta inmunológica en los coronavirus²³⁻²⁸, se describen los criterios definitorios de estos escenarios adaptándolos a la realidad nacional y a los reportes documentados en la literatura.

Se debe iniciar mencionando que, debido a la poca evidencia de la tamización aleatoria de la población con pruebas moleculares, los escenarios de reactivación y reinfección serán con base en cuadro sintomático. Lo cual involucra:

Caso sospechoso de reinfección:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso. Se consideró esta ventana de tiempo debido a la posibilidad de detección de partículas virales no infecciosas en los primeros 3 meses post infección, sumado a la mayor probabilidad de que en esos 3 meses un buen número de pacientes, en especial aquellos que cursaron con cuadro moderado a grave, tengan un grado de protección inmunológica. Se aclarará que, si bien se han documentado casos de reinfección en ventanas de tiempo menor de 90 días, son inusuales, pero podría considerarse en cuadros que ocurran después de 45 días del primer episodio infeccioso²².
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es inusual, debido a que la identificación de un diagnóstico diferencial hace que la probabilidad de reinfección sea extremadamente baja.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor ≤ 35 . (Se aclara que es fundamental que los

resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener mas datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal si se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)²².

- Opcional: Se puede complementar el estudio con prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato a interpretar es la IgG y que se preferiría la detección de anticuerpos neutralizantes, pero desafortunadamente no contamos con la tecnología en el país para establecerlo. El objetivo es documentar que el paciente ya no cuenta con un mecanismo de protección, esto debido a que se ha descrito como factor protector para reinfección la presencia de anticuerpos. De igual forma no se sugiere una técnica particular con el fin de evitar barreras de acceso a pruebas²³⁻³⁰.

Caso confirmado de reinfección:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso para evaluar si hay variabilidad o no. Esto obliga a contar con muestra del primer episodio para lograr hacer la secuenciación. El resultado demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados (que el análisis genómico muestre que el virus de la primera infección pertenece a un clado/linaje diferente al de la segunda infección)²².

Caso sospechoso de reactivación:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso²².
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es bizarro.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor ≤ 35 . (Se aclara que es fundamental que los resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener más datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal, si se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)²².
- Opcional: Se puede complementar la aproximación con una prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato a interpretar es la IgG. El objetivo es documentar que el paciente no desarrolló un mecanismo de protección, lo cual aumentaría la probabilidad de que se trate de una reactivación de la infección²³⁻³⁰.

Caso confirmado de reactivación:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso para evaluar si hay variabilidad o no. Esto obliga a contar con muestra del primer episodio para lograr hacer la secuenciación. El resultado no mostraría diferencias genéticas entre los virus secuenciados²².

Recomendaciones

Se recomienda definir reinfección y reactivación con los siguientes criterios:

Caso sospechoso de reinfección sintomática:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó ≤ 35) favorece el escenario de reinfección

Caso confirmado de reinfección:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso que demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados (el análisis genómico debe mostrar que el virus de la primera infección pertenece a un clado/linaje diferente al de la segunda infección).

Caso sospechoso de reactivación:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Debe sospecharse en especial en pacientes con inmunocompromiso grave sobre todo hematológico.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en especial en los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó ≤ 35) favorece el escenario de reactivación
- Prueba de Anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo.

Caso confirmado de reactivación:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso sin demostrarse diferencias entre los virus secuenciados.

Fuerte a favor

¿Cuáles son las pruebas necesarias para realizar diagnóstico en un escenario de sospecha de reinfección o reactivación?

En los últimos meses, los reportes de casos de reinfección han aumentado progresivamente. Si bien es un evento infrecuente, la variabilidad del virus SARS-CoV-2 y el momento actual de la pandemia hace que no sea un escenario improbable. Esto ha forzado a establecer criterios diagnósticos precisos que obligan a considerar aspectos epidemiológicos y microbiológicos. Es así como diferentes grupos académicos y científicos (Los CDC Europeo, CDC Atlanta, OPS y OMS) han indicado los puntos a tener en cuenta para poder confirmar este escenario^{16,17}.

Los estudios sugieren que esta reinfección se da por 3 mecanismos principales: respuesta inmune de corta duración, infectiva o cepa específica³¹. Se ha demostrado respuesta inmune adecuada en la mayoría de personas posterior al primer episodio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la cual incluye una respuesta Th1 con inducción de citotoxicidad dada por LT y NK, anticuerpos IgM que son los encargados de activar la vía clásica del complemento, al opsonizar células infectadas, produciendo complejos inmunitarios IgM SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evita la viremia y genera protección a futuro³². Sin embargo, se desconoce la duración y eficacia de estos procesos a largo plazo, siendo demostrado un descenso de estos procesos inmunológicos en pacientes con reinfección, sugiriendo que esta disminución en la respuesta inmune humoral puede predisponer al paciente a la reinfección por una cepa (o linaje o clado genético) diferente^{31,33-35}. Otra hipótesis sugiere que los anticuerpos posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son no neutralizantes o el nivel de neutralización es bajo lo que puede favorecer las reinfecciones³¹.

En ausencia de memoria inmunológica, aun sobreviviendo la exposición a un patógeno por primera vez, no se puede garantizar que ante una segunda infección, esta será vencida, puesto que, diferentes variables pueden contribuir en el desenlace de segundas infecciones. Dicho de otra forma, tanto la dosis infecciosa como la respuesta del sistema inmune, son alteradas por variables como nutrición, envejecimiento, enfermedades concomitantes, entre otros factores de relevancia³².

Con el fin de documentar los casos de reinfección de manera apropiada se sugiere la obtención de los siguientes exámenes diagnósticos:

- RT-PCR para demostrar infección actual por el virus de SARS-CoV-2/COVID-19. En dicha PCR es importante tener en cuenta el umbral de ciclos o punto de corte (CT), que son el número de ciclos necesario para amplificar el ARN viral, los cuales, en cuanto más bajos sean, reflejan niveles virales más altos. Altas cargas virales (CT bajos menores a 30 ciclos) han sido observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las primeras

semanas de inicio de síntomas con cultivos virales positivos y con correlación positiva con niveles de antígeno. Niveles de ARN con CT altos pueden observarse en personas independientemente de los síntomas de la enfermedad y hasta 84 días después de la infección inicial. No se ha demostrado excreción prolongada de proteínas virales, lo que hace improbable detección prolongada de antígeno para SARS-CoV-2^{25,36,37}.

- Determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2. Los estudios han demostrado que la desaparición de anticuerpos contra SARS-CoV-2 se relaciona con mayor posibilidad de reinfección o reactivación, especialmente por otros linajes o clados genéticos³¹.
- Secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 en muestras pareadas obtenidas en cada episodio de infección. Se plantean dos posibles escenarios de reinfección: la secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, indiquen que pertenecen a diferentes clados genéticos o linajes, independientemente del número de variaciones de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés), o que los datos de la secuenciación genómica completa muestren que el número de SNV entre las infecciones por el SARS-CoV-2/COVID-19, incluidas las diferencias en las variantes minoritarias de alta confianza, se correlacionen con la probabilidad de que los diferentes episodios sean causados por diferentes linajes virales^{16,17,21}.

Recomendación

- Se recomienda la realización de secuenciación genómica de muestras del primer y segundo evento infeccioso de pacientes que cumplen criterios de caso sospechoso de reinfección. Se considerará diagnóstica la identificación de diferentes linajes/clados, siempre y cuando ambas muestras tengan alta carga viral con CT menor o igual a 35 ciclos o cultivo viral positivo. En caso de que se identifique el mismo linaje viral se puede considerar como reactivación.

Fuerte a favor

- En caso de que no sea posible realizar secuenciación pareada, se recomienda la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2, considerándose diagnósticos resultados positivos con CT menor o igual a 35 ciclos o realización de cultivo viral.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- En pacientes con sospecha de reinfección pero con diagnóstico realizado con antígeno en el segundo evento de infección debe realizarse una PCR para corroborar el diagnóstico y extraer el RNA con fines de secuenciación.
- Si el primer evento fue diagnosticado con prueba de antígeno no será factible realizar la comparación genómica entre el virus de la primo infección y el virus de la reinfección.
- Todas las muestras deberían ser adecuadamente guardadas y su CT registrado.

Recomendación

- Se recomienda que los pacientes en quienes se sospeche o se confirme reactivación o reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 sean objeto de las precauciones de aislamiento para los diferentes grupos poblacionales ya señaladas en este consenso para los pacientes con primoinfección.

Fuerte a favor

¿En individuos asintomáticos con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 cuando se debe considerar reinfección?

Los datos disponibles sugieren que las personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve a moderado permanecen infecciosas durante 10 días y personas con presentación grave o crítica e inmunosuprimidos hasta por 20 días. Algunas personas pueden continuar después de ese tiempo con RNA del virus detectable hasta por 3 meses en concentraciones bajas y sin capacidad de infectar nuevamente^{16,17}.

El efecto protector de los anticuerpos y de la inmunidad celular contra SARS-CoV-2 aún no está totalmente entendido¹⁸⁻²¹. Varios estudios sugieren que la presencia de anticuerpos IgG anti-spike o anti-nucleocapside se asocian con una sustancial reducción del riesgo de reinfección con SARS CoV-2/COVID-19, lo cual hasta la fecha se correlaciona con los pocos casos de reinfección documentados^{22-27,34}. Más del 90% de los individuos infectados con SARS-CoV-2/COVID-19 desarrolla anticuerpos después de una semana, persistiendo por al menos 3 meses. Lumley y cols. realizaron un estudio de cohorte longitudinal prospectivo en 12.541 trabajadores de la salud en el Reino Unido, entre marzo y noviembre de 2020 realizaron PCR en sintomáticos y PCR en asintomáticos cada 2 semanas más anticuerpos IgG cada 2 meses (IgG ELISA anti-spike y anti-nucleocapside), encontrando que la presencia de anticuerpos anti-spike se asoció con una sustancial reducción del riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada con RT-PCR durante 31 semanas de seguimiento. Ninguna infección sintomática fue identificada y en asintomáticos solo dos pruebas de PCR fueron positivas en individuos que tenían anticuerpos anti-spike²⁸. El grupo de estudio SIREN realizó en el Reino Unido un estudio de cohorte prospectiva entre junio y noviembre de 2020, donde incluyeron 20.787 trabajadores de la salud evaluados con anticuerpos (Roche Cobas) cada 4 semanas y RT-PCR cada 2 semanas. Identificaron 44 casos de reinfección de los cuales 15 (34 %) fueron sintomáticos. La incidencia acumulada de reinfección probable, posible sintomática y global en el grupo con anticuerpos iniciales positivos fue de 0,3, 2,3 y 6,7 por cada 1.000 participantes respectivamente, y la incidencia de personas sintomáticas y de individuos con diagnóstico nuevo por PCR en el grupo de anticuerpos negativos fue 17,6 y 22,4 respectivamente. Identificaron 2 reinfecciones probables y 42 posibles en la cohorte de anticuerpos positivos. En la cohorte de anticuerpos negativos identificaron 318 nuevas infecciones con PCR positiva, de las cuales 249 fueron sintomáticas (78% síntomas

típicos), con lo que concluyeron que la infección previa reduce la probabilidad de infección al menos en 90% (OR 0,06 IC95% 0,03-0,09) al usar la definición de caso sintomático con PCR positiva, y en 75% al incluir las definiciones de posible y probable. Después de 5 meses de seguimiento este estudio encontró protección de reinfección con reducción de 94% del riesgo de desarrollar infección sintomática³⁰. Similares hallazgos se obtuvieron de los estudios en vacunas en donde se reportó protección contra infección sintomática con la vacuna ChAdOx1 entre 70,4% a 90%, y de 95% con BNT162b2. Finalmente, Laith J. Abu-Raddad en Qatar, estudiaron y siguieron 43.044 personas con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 positivos (anticuerpos Roche Elecsys, electroquimioluminiscencia contra nucleocápside), definieron como caso sospechoso de reinfección toda persona con anticuerpos positivos con al menos una PCR positiva después de 14 días de la prueba de anticuerpo, y establecieron categorías de evidencia buena, alguna o mala según los ciclos de la PCR y el tiempo desde la PCR de la primoinfección. Evidencia buena (PCR con CT <30, sin PCR positiva en últimos 45 días), alguna (PCR con CT >30, sin PCR positiva en últimos 45 días), y mala (PCR positiva en últimos 45 días). Identificaron 314 casos sospechosos de reinfección, 32 con buena evidencia, 97 alguna evidencia y 185 débil. En los 129 casos (buena más alguna evidencia), la media de tiempo de reinfección fue 52 días, la media de CT fue 32^{13,9-38,3}. En 16 casos obtuvieron secuenciación genómica completa, de los cuales 5 confirmaron reinfección (31,3%). Por lo que concluyeron que la eficacia de la infección natural contra la reinfección documentada estimada es de 99%, y contra reinfección cruda (documentada mas no documentada) es de 93%, similar a la obtenida por la inmunidad vacunal³⁸.

Recomendación

Se recomienda definir reinfección en asintomáticos con los siguientes criterios:

Caso sospechoso de reinfección en asintomáticos:

- Tener diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular (RT-PCR para SARS COV-2) o por antígeno.
- Ausencia de síntomas de infección por SARS COV-2/COVID-19.
- Segundo evento de una RT-PCR SARS-CoV-2 positiva después de los 90 días de la PCR diagnóstica anterior. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó <=35) favorece el escenario de reinfección)

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

- Todo paciente con sospecha de reinfección o reactivación debería manejarse en cuanto a conductas epidemiológicas y terapéuticas como en su primer episodio de infección.

Caso confirmado de reinfección en asintomáticos:

- Persona que cumple los criterios de caso sospechoso asintomático.

- Análisis filogenético de los virus del primer y segundo episodio infeccioso que demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados.

Fuerte a favor

¿Cuál es la utilidad de los estudios de biología molecular para el diagnóstico de coinfección o infección secundaria pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las coinfecciones y las infecciones secundarias del tracto respiratorio inferior en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una presentación difícil de diferenciar debido a la similitud tanto clínica como paraclínica que tienen con la infección viral por coronavirus. Dentro del enfoque de estos pacientes luego del análisis clínico, radiológico y de algunas pruebas de laboratorio, es importante realizar estudios con intención de lograr la identificación microbiológica que permita dirigir o suspender los antimicrobianos³⁹. De manera general, en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad leve o moderada no se recomienda realizar estudios microbiológicos diferentes a los necesarios para confirmar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a diferencia del paciente con enfermedad grave o crítica en el cual será perentorio determinar la presencia de coinfección o infección secundaria. Dentro de los estudios microbiológicos convencionales recomendados están la tinción de Gram y los cultivos para aerobios, realizados en muestras de fácil obtención y con bajo riesgo de aerosolización como son el aspirado traqueal con sistema cerrado y el mini-lavado broncoalveolar. En el caso del aspirado traqueal es importante que la muestra cumpla criterios de calidad suficientes para disminuir la probabilidad de identificar colonizantes, una herramienta útil puede ser procesar solamente aquellas muestras con criterios de los grupos 4 y 5 de Murray y Washington. Siempre que se soliciten pruebas de biología molecular, deben ir acompañadas de la contramuestra para Gram y cultivo.

Los estudios de biología molecular (PCR) permiten la detección rápida de los microorganismos incluidos en cada prueba con alta correlación con el cultivo, logrando detección microbiológica y en algunos casos de genes de resistencia en tiempos menores a 24 horas^{39,40}. En general estas pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad, evaluadas en su mayoría en estudios observacionales, de un solo centro y con reducido número de pacientes³⁹⁻⁴². Quizás, el estudio más importante a la fecha fue el publicado por Camélena y cols, realizado en París, en el cual de manera prospectiva evaluaron 43 pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, realizaron LBA a ciegas y compararon las pruebas convencionales de Gram y cultivo con un panel de identificación molecular múltiple. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN respectivamente fueron 95%, 99%, 82% y 100%, con una media de tiempo para el resultado de 5,5 horas vs 26 horas del cultivo y 57 horas del antibiograma lo que permitió tener argumentos para realizar un proceso de optimización antimicrobiana temprana. En 6 casos los cultivos identificaron microorganismos que no fueron detectados por

la prueba molecular, debido a que no se encontraban incluidos en el panel (*Citrobacter koseri* en 4 casos, *S. maltophilia* en 1 caso, y *E. faecium* 1 caso), lo cual debe ser un primer punto a considerar en el enfoque individualizado del paciente con alta sospecha de coinfección o infección secundaria especialmente en individuos inmunocomprometidos, en quienes un resultado negativo en el panel no descarta la posibilidad de infección por otros microorganismos. En 3 casos encontraron cultivo negativo con pruebas de detección molecular positivas, todos con identificación de *H. influenzae*, lo que plantea como segundo problema la interpretación del resultado como colonización o de real infección, es posible que los cultivos tengan dificultad con el crecimiento de gérmenes fastidiosos o que la exposición previa a los antibióticos altere el crecimiento, como también es probable que la identificación molecular altamente sensible identifique microorganismos colonizantes del tracto respiratorio superior³⁹. Para tratar de acercarse a una interpretación precisa se debe partir de una muestra de alta calidad e interpretar en el contexto de cada caso la información adicional semicuantitativa que ofrecen algunas pruebas sobre la identificación bacteriana expresada en copias/mL (bin), las cuales aunque no se correlacionan totalmente con las unidades formadoras de colonias del cultivo si permiten realizar alguna diferenciación como lo han mostrado algunos estudios en los que mediciones menores o iguales a 10e5 se asociaron con colonización y mayores a 10e5 con real infección³⁹. Finalmente, algunas pruebas de biología molecular ofrecen la identificación de genes de resistencia con lo que se puede gestionar tempranamente el uso de los antibióticos. Esta detección genotípica de la resistencia tiene buena correlación con la fenotípica del cultivo, pero no incluye todos los mecanismos posibles de resistencia ni la combinación de ellos por lo que su interpretación debe realizarse de manera protocolaria e idealmente con el soporte del especialista en enfermedades infecciosas o microbiología⁴². Son una herramienta más para suspender, descalar o iniciar algún antimicrobiano, siempre a la espera de poder contar con el antibiograma del cultivo^{41,43}.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico para evaluar diagnóstico diferencial de SARS-CoV-2/COVID-19 e identificar coinfecciones virales o bacterianas.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar pruebas de detección molecular en muestra de secreción respiratoria inferior en pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico cuando se sospeche coinfección o infección secundaria pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave o crítica.

Fuerte a favor

- Se recomienda implementar protocolos para el uso apropiado de las pruebas de detección molecular para microorganismos respiratorios, que permitan optimizar su

solicitud, procesamiento e interpretación, favoreciendo la detección temprana de agentes causantes de coinfección e infección pulmonar secundaria y el adecuado uso de los antibióticos.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se deben procesar de manera simultánea las pruebas de detección molecular con la tinción de Gram y el cultivo.
- Se debe realizar tinción de Gram y cultivo en secreciones del tracto respiratorio inferior mediante aspirado traqueal o lavado alveolar con sistema cerrado (miniBAL) previo al inicio de antibióticos cuando se sospeche coinfección o infección secundaria bacteriana en todo paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave o crítica.

¿Cómo se define coinfección bacteriana, infección bacteriana secundaria y cual es la utilidad de asociar antibióticos ante la sospecha de estas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La coinfección bacteriana se define como la existencia de infección bacteriana confirmada por laboratorio, mediante cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, el uso de paneles moleculares para virus y bacterias y/o métodos de detección de antígenos, la cual se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁴⁴.

La presencia de coinfección bacteriana varía de acuerdo a las diferentes series reportadas en la literatura y de acuerdo a si el paciente ingresa a sala general de hospitalización o a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En general el porcentaje de coinfección es bajo, por ejemplo, para pacientes que se hospitalizan en sala general, se ubica entre el 3-8%; en la revisión rápida de la literatura publicada por Rawson y colaboradores, donde se evaluó la frecuencia de coinfección en coronavirus como MERS, SARS 1 y 2 y otros coronavirus entre enero a abril 2020, se incluyeron 9 estudios de SARS-CoV-2, siete estudios realizados en China y 2 en EEUU, encontrando un 8% de coinfección (62 de 806 pacientes), mientras para los otros coronavirus la coinfección fue de 31% para SARS CoV-1, 1% en MERS y otros CoV 13%. A pesar de las bajas tasas de coinfección bacteriana/fúngica informada, se encontró una alta frecuencia de prescripción de antimicrobianos. De los 2010 pacientes notificados dentro de estos estudios, (72%) recibieron terapia antibacteriana, la mayoría antibióticos de amplio espectro, llegando a porcentajes tan altos como el 99% en pacientes críticos y no críticos de estudios chinos⁴⁵.

En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Lansbury y col⁴⁴, se incluyeron 30 estudios (23 China (77%), 3 USA, 2 España, 1 Tailandia, 1 Singapur) publicados entre enero y abril de 2020, se evaluó la presencia de coinfección bacteriana y viral al momento del ingreso a hospitalización o UCI. Para pacientes hospitalizados, el porcentaje de coinfección

bacteriana confirmada por laboratorio fue del 7%, donde los patógenos más frecuentemente aislados (17 estudios lo reportaron) fueron *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), y *Haemophilus influenzae* (12%). Es importante mencionar que el método diagnóstico utilizado para detección de *M. pneumoniae* fue la medición de IgM, test con baja especificidad lo que puede resultar en sobreestimación de la infección por este microorganismo. En los pacientes con ingreso a UCI, al 14% de los pacientes se les documentó coinfección bacteriana confirmada por laboratorio. El porcentaje de coinfección viral fue del 3%, sin encontrar variación entre UCI y no UCI, siendo los virus identificados con mayor frecuencia el virus sincitial respiratorio, virus influenza A y rinovirus/enterovirus. Se observó que aquellos pacientes con coinfección presentaron un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no tenían coinfección (OR: 5,82 (3,4-9), 4 estudios, n=733 pacientes). El uso de antibióticos se reportó en 90% de los pacientes de 17 estudios⁴⁴. Datos similares se observan en el estudio de Hughes en el Reino Unido, donde se encontró un porcentaje de coinfección de 3,2%⁴⁶.

En el estudio de Garcia-Vidal y colaboradores realizado en el Hospital Clinic Barcelona entre febrero y abril de 2020, donde se incluyeron 989 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, se tomaron cultivos de esputo, lavado broncoalveolar, hemocultivos, líquido pleural y antígeno urinario para neumococo, se estableció que solo el 3,1% tenía coinfección bacteriana asociada al ingreso de la hospitalización, de los cuales el 2,1% correspondía a neumonía y el 1% a infección urinaria. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella* y *H. influenzae*. Los pacientes con coinfección asociada presentaron mayor necesidad de manejo en UCI⁴⁷.

Otro estudio realizado en Castilla y León, España, entre marzo y mayo de 2020, que incluyó 712 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró un porcentaje de coinfección del 5%, en su mayoría neumonías e infecciones urinarias. Lo aislamientos más frecuentes fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* en el caso de neumonías, con una mortalidad mayor en pacientes infectados respecto de los no infectados⁴⁸.

En Estados Unidos el porcentaje de coinfección es similar a los descritos en otros países. En el estudio de Karaba y colaboradores, realizado en la red de salud de Johns Hopkins, que incluye 5 hospitales, con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados entre marzo y mayo de 2020, encontró que sólo el 1,1% de los pacientes tenían infección respiratoria bacteriana probable, basándose en criterios clínicos y radiográficos compatibles con neumonía bacteriana. Entre los pacientes con neumonía probable, los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de fiebre >38°C (83%), leucocitosis > 12.000 (50%), requerimiento de O₂ suplementario (83%), consolidación lobar (42%) y producción de esputo purulento (25%), todos con p < 0,01. El 4% presentó coinfección bacteriana no respiratoria, siendo las de mayor frecuencia IVU (3%), ITS (2%) e infección por *C. difficile* en 0,2%⁴⁹.

En el estudio de Vaughn y colaboradores, realizado en 38 hospitales de Michigan (EU) entre marzo y junio de 2020, el porcentaje de coinfección entre pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 fue 3,5% (59/1.705). El 56,6% de pacientes hospitalizados recibieron antibiótico empírico (27% a 84%). Los pacientes con mayor probabilidad de recibir terapia empírica temprana fueron pacientes mayores (razón de tasa ajustada [ARR]: 1,04 [1,00–1,08] cada 10 años); índice de masa corporal más bajo (ARR: 0,99 [0,99–1,00] por kg / m²), una enfermedad más grave (p. ej., sepsis grave; RRA: 1,16 [1,07–1,27]), infiltrado lobular (ARR: 1,21 [1,04–1,42]); o aquellos admitidos en un hospital con fines de lucro (ARR: 1,30 [1,15–1,47])⁵⁰.

Los datos provenientes de estudios chinos son menos precisos ya que no hacen diferenciación entre coinfección e infección bacteriana secundaria. Un estudio realizado en 354 pacientes en un hospital de Wuhan encontró que, durante la estancia, no se especifica el momento de la toma de los cultivos, pero si que el 11,2% de pacientes tuvo cultivos positivos. Los pacientes con infección bacteriana presentaron valores mayores de leucocitos (p<0,06), de IL6 (p <0,001), IL10 (p <0,001) procalcitonina (p <0,01) y proteína C reactiva (p <0,01) comparados con el grupo de no infectados⁵¹.

Las guías de manejo clínico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no recomiendan el uso de antibióticos en pacientes con infección leve a moderada por SARS-COV-2 debido al bajo porcentaje de coinfección (1-8%)(52). Así mismo, recomiendan obtener muestras para cultivos respiratorios, hemocultivos y antígeno urinario para neumococo, previo al inicio de antibióticos, en aquellos pacientes con sospecha de coinfección bacteriana. La elección del antibiótico en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria debe basarse en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo establecidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor daño colateral. La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser lo más corta posible, generalmente entre 5-7 días. Estas recomendaciones concuerdan con lo sugerido en la guía de la Sociedad Europea de Infectología y Microbiología Clínica⁵³.

Respecto al porcentaje de coinfección bacteriana respiratoria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID grave o crítico, el porcentaje es variable teniendo en cuenta las diferentes definiciones utilizadas. En dos estudios españoles, la incidencia fue de 8,4% y 4,3% respectivamente, considerando coinfección como aislamiento microbiológico asociado a criterios clínicos y radiológicos^{54,55}. Los estudios realizados en Francia, utilizan como único criterio de coinfección el aislamiento microbiológico, por cultivos convencionales o PCR múltiple, sin tener en cuenta otros criterios clínicos ni radiológicos, ni el recuento bacteriano que podría haber ayudado a diferenciar entre una infección y una colonización del tracto respiratorio. La incidencia de coinfección respiratoria reportada en estudios hechos en UCI de este país oscila entre el 16 y el 19,8%, valores muy superiores a los reportados en el resto de los países⁵⁶⁻⁵⁹.

Infección bacteriana secundaria

Infección secundaria, superinfección o sobreinfección se define como la aparición de infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso, en presencia de al menos un cultivo positivo de muestra respiratoria (aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o resultado de pruebas moleculares como PCR multiplex y en un contexto clínico compatible con infección.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las infecciones virales generan daño en las vías respiratorias tanto histológica como funcionalmente; la pérdida de células epiteliales, la hiperplasia de células caliciformes, el aumento de la secreción mucosa, la reducción de la movilidad ciliar y la reducción del intercambio de oxígeno son características de la infección viral. A nivel de la respuesta inmune, la infección viral altera las funciones de los macrófagos, genera depleción de macrófagos alveolares disminuye la producción de citocinas y quimiocinas necesarias para el reclutamiento y activación de los neutrófilos y hay disminución del aclaramiento bacteriano fagocítico dependiente de la NADPH oxidasa⁶⁰.

La disregulación de la respuesta de citoquinas proinflamatorias inducida por el virus, juega un papel fundamental en el aumento de riesgo de infección bacteriana. El aumento en la producción de interferones altera la regulación de la producción de citoquinas. El IFN β estimula la producción de IL10 (regulación a la baja de respuesta inflamatoria) e IL6 (proinflamatoria) alterando el equilibrio entre estas dos citoquinas, que es clave para el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, que involucra IL7 e IL23, células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos T CD4+ y CD8+. El INF γ reduce la activación de células NK y monocitos/macrófagos y aumenta la apoptosis de estas células, disminuyendo la fagocitosis y la lisis bacteriana. La disregulación de péptidos antimicrobianos es otra forma utilizada por los virus del tracto respiratorio superior que facilita las infecciones bacterianas secundarias. La expresión de los péptidos antimicrobianos lipocalina2, CAMP, REG3B, S100A8 y S100A9 se encuentra regulada negativamente durante las infecciones viales y hay regulación positiva de varios receptores necesarios para la adherencia bacteriana, incluidos PAFr, CAECAM-1, P5F, ICAM-1 y proteína G⁶¹.

Las Infecciones bacterianas secundarias se consideran asociadas a la atención en salud. Esta definición es utilizada en la gran mayoría de estudios de diferentes partes del mundo. Sin embargo, en estudios del Reino Unido el lapso es luego de 120 horas de ingreso, definición estandarizada en ese país para el diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital⁴⁶.

El riesgo de infección bacteriana secundaria en pacientes con infecciones virales es multifactorial. La presencia de comorbilidades (EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión), el uso de dispositivos médicos invasivos (ventilación mecánica invasiva, ECMO, uso de CVC, uso de sondas vesicales), estancias prolongadas, saturación de servicios médicos, falta de personal entrenado, estrés laboral, dificulta la aplicación de las medidas de control de las infecciones.

El porcentaje de infección bacteriana secundaria varía entre el 3,4 y el 58%, de acuerdo a los diferentes estudios y el lugar de hospitalización (UCI vs no UCI). En el estudio español de García-Vidal y colaboradores, realizado en el Hospital Clinic de Barcelona, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 3,4% y la mayoría se presentó en pacientes hospitalizados en UCI (56,8%). Las infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias (36%), neumonía adquirida en el hospital (25%), infecciones urinarias (27%) y la neumonía asociada al ventilador (9%). La estancia hospitalaria y la mortalidad fue mayor comparada con la de los pacientes sin superinfección. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *S. aureus*. Aquellos pacientes mayores a 67 años, con falla renal crónica, cáncer y en tratamiento inmunomodulador como tocilizumab o esteroides, tuvieron mayor incidencia de infección⁴⁷. En el estudio de Nebreda-Mayoral, el 11% de los pacientes presentaron infección secundaria, siendo las más frecuentes la IVU, las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones del torrente sanguíneo; siendo el 94% producidas por bacterias, de estas el 55,7% se presentaron en pacientes de la UCI y el 54% de los aislamientos fueron bacilos Gram negativos⁴⁸.

Los estudios en China muestran un amplio rango de porcentaje de coinfección bacteriana secundaria. En el estudio de Zhang, realizado en Shanghai entre enero y abril de 2020, se incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo y crítico (n=38) encontrando que el 57,8% desarrollaron infección bacteriana secundaria, de estos, el 63% tenían enfermedad crónica, 83,3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 crítica presentaron una superinfección así como el 14,3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa. Las infecciones más frecuentes fueron las de tracto respiratorio (ITR) (51%), infecciones del torrente sanguíneo (ITS) (32%) y la IVU (17%). Respecto a la etiología, el 50% de los aislamientos de ITR fueron Gram negativos: en las ITS se encontró un alto porcentaje de candidemia (30%). Entre los pacientes con ITR, la incidencia varió entre 12,9%, 30,4% y 92,3% para pacientes usuarios de cánula de alto flujo (CAF), IOT y traqueostomía respectivamente, con una media de tiempo de uso de dispositivo de 4,5 días para IOT, 7,5 días para CAF y 9 días para la traqueostomía. En el caso de pacientes con CVC, la proporción de infección fue de 52%, pacientes con hemodiálisis 60% y pacientes con ECMO de 75%. El tiempo medio de aparición de la infección fue 10 días para ECMO y 12 días para CVC y hemodiálisis. La mortalidad y la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de pacientes con infección bacteriana secundaria⁶².

En el estudio de Li y Wang, realizado en un hospital de Wuhan entre el 27 de enero y el 17 de marzo de 2020 en pacientes con infección severa o crítica por SARS-CoV-2/COVID-19 (n=1495), el 6,8% de los pacientes presentaron infección bacteriana secundaria. Las infecciones pulmonares fueron las más frecuentes (86,3%), seguidas por las ITS (34,3%) y las IVU (7,8%). El 85,5% de los aislamientos obtenidos fueron gérmenes Gram negativos, con alta tasa de gérmenes multirresistentes.

te (*A. baumannii* resistente a carbapenémicos 91,7%, enterobacteriales resistentes a carbapenémicos 76,6% y *E. coli* BLEE 75%). La proporción de pacientes que desarrollaron infección en COVID-19 crítico fue del 26,7% y en COVID-19 severo del 3,1%, con mortalidad de 65,2% y 15,2% respectivamente⁶³.

En el estudio publicado por Zhihua Lv, se incluyeron 354 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, entre el 4 y el 28 de febrero de 2020, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 11,2%. En este grupo de pacientes, el recuento leucocitario y de polimorfo nucleares, los niveles de IL6, IL 10, PCR y procalcitonina fueron más altos, comparados con el grupo de pacientes sin infección bacteriana secundaria⁵¹.

Sieswerda et al, ha publicado una serie de recomendaciones relacionadas con el uso de tratamiento antibiótico empírico en pacientes adultos hospitalizados con infección respiratoria y sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta guía sugiere un “uso restrictivo de antibióticoterapia” en pacientes con probabilidad alta o confirmación de dicha infección, en particular en enfermedad leve a moderada (recomendación débil; calidad de la evidencia muy baja), pudiéndose hacer “excepciones para el uso restrictivo” en pacientes con una probabilidad alta o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con coinfección bacteriana. Sugiere igualmente considerar la terapia antimicrobiana (excepción al uso restringido) en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos (recomendación débil, ausencia de evidencia)⁵³.

El impacto en mortalidad de la infección adquirida durante la atención hospitalaria se ve reflejado en el estudio de Fhei Zhou, realizado en Wuhan, donde el 15% de los pacientes presentaron infección nosocomial, siendo más frecuente en pacientes que fallecieron (50%) vs. Los que sobrevivieron (1%), con $p < 0,001$. El promedio de aparición de la infección fue al día 17 de hospitalización en los no sobrevivientes⁶⁴.

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresan a UCI es elevada, oscilando entre 39-40%. Este mayor riesgo está asociado al uso de dispositivos invasivos, estancia prolongada, comorbilidades de base, APACHE elevado y uso de inmunomoduladores. Un estudio realizado en una UCI en Italia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, encontró que el 25% de los pacientes, presentaron al menos 1 episodio de infección nosocomial y al día 30, ese porcentaje asciende al 50%. El uso de esteroides solo o en combinación con tocilizumab representó un riesgo de 3,5 a 10,69 veces mayor de presentar una infección nosocomial (OR: 3,5 (1,2-13 $p=0,003$) y 10,69^{2,71-42,17} respectivamente. Es importante tener en cuenta que la presencia de signos clásicos de infección se ve modificada por el uso de este tipo de medicamentos. En este mismo estudio, solo 50% presentaron fiebre al momento de la infección, la media de PCR fue de 44,6mg/L y el promedio de leucocitos fue de 10.800⁶⁵.

La incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica oscila entre 31-86%⁶⁴, siendo muy alta en pacientes que requieren soporte con ECMO. Un estudio realizado en París reportó que el 86% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica o soporte con ECMO, presentaron al menos 1 episodio de neumonía, con una media de uso de ventilador de 10 días. El 79% de los pacientes desarrollaron al menos un nuevo episodio de neumonía. La incidencia es mayor en pacientes con neumonía por virus de influenza⁵⁹. Este hallazgo coincide con el estudio de Razazi y colaboradores, quienes encontraron que la probabilidad de NAV fue significativamente más alta en el grupo pacientes con SDRA e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con SDRA por otros virus (OR= 1,58 (1,05–2,39), $p = 0,03$] y en los hombres en comparación con las mujeres OR: 1,72 (1,03–2,88), $p = 0,04$]⁵⁸.

El estudio español de Bardi y colaboradores describe que el 40,7% de los pacientes que ingresan a UCI presentan infección bacteriana secundaria, identificando como factores de riesgo un APACHE II elevado al ingreso en la UCI, la diabetes, el uso previo de ceftriaxona y el uso de corticosteroides; de estos solo el valor de APACHE II estuvo independientemente asociado con el desarrollo de la infección (OR: 1,09, IC 95% 1.02–1.17, $p = 0.013$). Como predictores de mortalidad, se identificaron la presencia de SDRA grave al ingreso (OR 4,9, IC del 95%: 2-12,2; $p = 0,001$), el desarrollo de una infección nosocomial (OR 2,7; IC del 95%: 1,2-5,9; $p = 0,015$) y la puntuación APACHE II (OR 1,1, IC 95% 1,01-1,19; $p = 0,017$)(55). Los criterios para sospechar infección pulmonar secundaria son la presencia de uno o más de los siguientes: fiebre *de novo* o reaparición, cambios en el color o cantidad de secreciones orotraqueales, aparición de leucocitosis y neutrofilia, aparición de nuevos infiltrados en las imágenes radiológicas, aumento en los requerimientos de oxígeno⁶⁶.

Recomendaciones

- Se recomienda definir la coinfección bacteriana como el cuadro clínico compatible con neumonía u otros procesos infecciosos que se presentan dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-COV-2/COVID-19, documentada mediante cultivo esputo, secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar, hemocultivos, pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.

Fuerte a favor

- Se recomienda definir como Infección secundaria, superinfección o sobreinfección a la aparición de un cuadro clínico compatible con infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso en presencia de un cultivo positivo de muestra respiratoria (esputo, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

- Analizar en las muestras respiratorias y urinarias la calidad de la recolección y el número de unidades formadoras de colonias, e interpretar el resultado del hemocultivo en relación al microorganismo, el número de hemocultivos positivos y el sitio de donde fueron tomados.

Recomendaciones

- Se recomienda no usar antibióticos de manera rutinaria en pacientes con infección leve a moderada por SARS-CoV-2/COVID-19 dado que el porcentaje de coinfección es bajo (1-8%)

Fuerte en contra

- Se recomienda no usar rutinariamente antibióticos en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, grave o crítico. El uso de antimicrobianos dependerá del contexto clínico compatible con infección bacteriana, de los factores de riesgo del huésped, de los resultados de marcadores inflamatorios, de los hallazgos radiológicos y de los resultados microbiológicos.

Fuerte en contra

- Se recomienda que la elección del antibiótico en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria, se base en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo establecidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor daño colateral. La necesidad de terapia antimicrobiana debe evaluarse diariamente y deberá ajustarse a los aislamientos microbiológicos obtenidos.

Fuerte a favor

- Se recomienda que, en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria, la duración del tratamiento antimicrobiano sea la más corta posible.

Fuerte a favor**¿Cuál es la utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de coinfección o infección bacteriana secundaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La procalcitonina (PCT), el precursor de 116 aminoácidos de la hormona calcitonina, es normalmente sintetizada y luego liberada en el torrente sanguíneo por las células C parafoliculares tiroideas. Esta vía convencional de producción de PCT puede alterarse abruptamente como consecuencia de estímulos inflamatorios específicos, principalmente mediados por concentraciones elevadas de interleucina 6 (IL6) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), a su vez desencadenadas por lipopolisacárido, el componente principal de la membrana externa de bacterias gramnegativas. En esta circunstancia, se produce una transcripción sostenida del gen CALC-1 de calcitonina prácticamente ubicuo en muchos tejidos extratiroideos (p. ej. hígado, riñón, intestino, pulmón y leucocitos), lo que conduce a un aumento notable (hasta 10.000 veces) de la concentración de PCT medible en sangre⁶⁷.

La vida media de la PCT es de 24-36 horas, en presencia de infección bacteriana se incrementa en 3-6 horas alcanzando el pico máximo entre 12-48 horas. Las infecciones virales generalmente resultan en niveles bajos de PCT en sangre, debido a la inhibición de la producción de TNF- α y aumento de interferón-gamma (IFN- γ) que inhibe la síntesis de PCT. Los valores pueden estar alterados por condiciones fisiopatológicas diferentes a la infección como la falla renal (disminución de aclaramiento renal favoreciendo la acumulación de citoquinas proinflamatorias que estimula la producción de PCT⁶⁸).

Los puntos de corte utilizados en la literatura disponible, para discernir entre infección viral y bacteriana oscilan entre 0,25 y 0,5 ng/dl. En estudios de coinfección bacteriana en virus de la influenza, usando como punto de corte 0,25 ng/dl, la sensibilidad fue 89,7%, especificidad 31,3%, valor predictivo positivo (VPP) de 24,8%, con un alto valor predictivo negativo (VPN) 92% LR +1,3 y LR -: 0,32⁶⁹.

La utilidad de la PCT para diferenciar entre neumonía viral y bacteriana ha sido discutida a lo largo del tiempo. En un metaanálisis de 12 estudios que incluyeron 2.408 pacientes con NAC incluyendo diagnósticos etiológicos, 8 estudios utilizaron el límite de procalcitonina de 0,5 μ g / L, la sensibilidad y especificidad agrupadas fueron 0,55 (IC del 95%, 0,37-0,71; I² = 95,5%) y 0,76 (IC del 95%, 0,62-0,86; I² = 94,1%),. La curva ROC tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,73 (IC del 95%, 0,69-0,76); por lo tanto, es poco probable que un nivel de procalcitonina como elemento único, sin considerar otros elementos clínicos y paraclínicos, sea lo suficientemente fuerte para descartar coinfección bacteriana⁷⁰.

En la guía americana de manejo y tratamiento de neumonía de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, se recomienda que el inicio de la terapia antibiótica empírica en adultos debe estar guiado por la sospecha clínica y los hallazgos radiológicos, independientemente del valor de la procalcitonina⁷¹.

Varias publicaciones han informado que la PCT elevada se asocia con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Un metaanálisis encontró que el aumento de los valores de PCT está relacionado con un riesgo 5 veces mayor de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave⁷². Otro metaanálisis con 21 estudios con datos que reportan PCT elevada (> 0,5 ng/ml) en 6.031 pacientes con dicha infección, encontró que existe un riesgo casi seis veces mayor de tener un peor desenlace en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con PCT elevada (OR combinado: 6,33; IC del 95%: 4,24 a 9,45; p < 0,00001)⁷³.

Los niveles de procalcitonina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con coinfección y sin coinfección bacteriana han sido reportados en algunos estudios. En el estudio de Zhihua Lv, el valor de PCT fue mayor en el grupo de coinfectados (0,146 ng/ml) comparado con el grupo de no infectados (0,17 ng/dl), sin embargo, los niveles están por debajo del punto de corte utilizado para diferenciar infección viral de bacteriana⁵¹.

En un estudio de cohorte retrospectiva, en 38 hospitales de Michigan, que evaluó la presencia de coinfección bacteriana al momento del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, encontró que 56% de los pacientes coinfectados tenían PCT >0,5ng/dl comparado con 21% de los pacientes no coinfectados. El valor predictivo positivo fue de 9,3% para la coinfección bacteriana, pero en contraste el valor predictivo negativo de un nivel de procalcitonina de 0,1 ng/ml fue 98,3%⁵⁰.

El uso de PCT en infección bacteriana secundaria en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 también ha sido evaluado. En un estudio de infección del torrente sanguíneo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el nivel de PTC fue de 0,3 ng/dl, encontrando que en pacientes que reciben esteroides en combinación con tocilizumab el valor fue de 0,1 ng/dl, comparado con 1,2 ng/dl en aquellos que no recibían inmonomoduladores, lo que muestra que este marcador puede ser negativo en pacientes que reciben este tipo de medicamentos⁶⁵.

En un estudio en Milán-Italia, 9,3% de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentaron infección bacteriana secundaria. No se encontró diferencia significativa en el valor de la PCT en pacientes infectados versus no infectados (0,52 ng/dl vs 0,68ng/dl, $p=0,215$)⁷⁴.

En un estudio hecho en Holanda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresaron a UCI, se comparó el valor de PCR y PCT, tomadas de manera diaria, en pacientes con infección bacteriana secundaria ($n=33$) comparado con no infección ($n=33$). En pacientes sin infección secundaria, tanto la PCT como la PCR disminuyeron con el tiempo con valores de PCT más bajos. En pacientes con infección secundaria, se observó un aumento significativo de la PCT en el tiempo y teniendo su máximo valor el día de diagnóstico de la infección, (documentado con cultivos positivos), con un punto de corte de 0,25 y un área bajo la curva de 0,8, VPP 81%, a diferencia del paciente no infectado donde los valores de PCT se mantuvieron estables en el tiempo. Si el punto de corte se eleva a 1ng/dl para diagnóstico de infección, el valor predictivo negativo es de 93%⁷⁵. Este resultado contrasta con el estudio de Garrido y colaboradores, en el cual se incluyeron 56 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con necesidad de hospitalización, 62% en UCI y 38% en sala general. Se midieron niveles de PCT al ingreso, encontrando para el grupo de hospitalización UCI un valor promedio de 0,3 ng/dl y para sala general 0,06 ng/dl; en este estudio el 42,8% de los pacientes en UCI presentaron infección bacteriana secundaria, con valor de PCT de 0,9 ng/dl el día de diagnóstico en comparación con 0,93 ng/dl en no infectados. No se encontró variación significativa en los niveles de PCT en los valores el día anterior y el día después del diagnóstico en el grupo de infectados vs. los no infectados (variación de -0,08 vs -0,06, $p=0,977$). El valor de PCT fue mayor en el grupo de infectados un día después del diagnóstico de la infección (1,74) vs. los no infectados (0,54 ng/dl), sin encontrar significancia estadística ($p:0,977$)⁷⁶.

En un estudio recientemente publicado, realizado en dos hospitales de Nueva York, se evaluó la utilidad de PCT para el diagnóstico de coinfección bacteriana al momento del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y se comparó con un grupo de pacientes no infectados. El 6,15% de los pacientes, presentaron coinfección bacteriana, diagnosticada mediante cultivos positivos y presencia de clínica sugestiva de infección, con un total de 159 eventos infecciosos: 53% IVU, 31% bacteriemias y 15% neumonía. El rendimiento de PCT fue calculado con valores de 0,25 ng/ml y 0,5 ng/ml y calculado para cada uno; los niveles de procalcitonina fueron significativamente más altos en pacientes con coinfección en comparación en aquellos sin infección (13,16 ng/ml vs 2,00 ng/ml, $p:0,0091$). Los valores de PCT para infecciones del torrente sanguíneo (34,25 ng/ml) fueron más altos que para IVU (5,15 ng/ml) y neumonía (16,42 ng/ml). Un corte de procalcitonina de 0,25 ng/ml tuvo una sensibilidad de 68%, especificidad del 52%, VPP 27% y VPN 98,8% para infección del torrente sanguíneo, sensibilidad de 56%, especificidad del 52%, VPP 43% y VPN 97%; para infección urinaria y sensibilidad del 70%, especificidad del 52%, VPP 15% y VPN 99,5%⁷⁷.

De acuerdo a la evidencia actual, el rendimiento de procalcitonina como marcador individual para definir presencia de coinfección bacteriana y/o inicio de tratamiento antibiótico es insuficiente, dado su bajo rendimiento para diferencia etiología viral de bacteriana. La combinación de la evolución clínica, exámenes de laboratorio y los hallazgos radiológicos, constituyen la mejor estrategia para evaluar riesgo de coinfección bacteriana.

Recomendaciones

- Se recomienda no usar procalcitonina en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado para definir inicio o continuidad del tratamiento antibiótico.

Fuerte en contra

- Se sugiere en casos seleccionados de pacientes críticos utilizar procalcitonina como una herramienta que permita reducir el uso inadecuado de antibióticos.

Débil a favor

¿Cuáles son las indicaciones de retiro de la terapia empírica antimicrobiana en pacientes con sospecha de Coinfección o infección bacteriana secundaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La coinfección y las infecciones bacterianas secundarias (superinfecciones o sobreinfecciones), han sido una complicación ampliamente conocida en el contexto de las infecciones virales del tracto respiratorio inferior. La experiencia adquirida en la infección por influenza virus durante la pandemia de año 2009 por el virus influenza A (H1N1), en la que se documentó coinfección bacteriana en el 34% de los pacientes que ingresaron

a UCI, hizo considerar en su momento que esta complicación podría tener un comportamiento similar en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷⁸. Debido a que con el virus de influenza esta complicación se presentó durante los primeros 6 días de la infección, en particular por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, acarreado una alta mortalidad, se consideró prudente en el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, instaurar tratamiento antimicrobiano para gérmenes comunes asociados a la neumonía adquirida en la comunidad con el fin de impactar los desenlaces clínicos, en particular en pacientes críticamente enfermos⁷⁹.

Los datos que fueron recopilándose con SARS-CoV-2, mostraron inicialmente que las coinfecciones al ingreso hospitalario eran tan solo del 3,5% y que las infecciones secundarias, fueron evidenciadas en el 14% de los pacientes, siendo la gran mayoría neumonías asociadas a la ventilación mecánica, complicaciones que se presentaron característicamente de forma tardía (luego de la segunda semana de internación)^{80,81}. En pacientes críticamente enfermos con MERS se describen 18% de pacientes con infecciones bacterianas y 5% de coinfecciones virales⁸².

En un reciente metanálisis con datos de 30.623 pacientes, la prevalencia de prescripción de antibióticos fue alta 74,6% (IC del 95%: 68,3% a 80,0%), siendo menor en los niños (odds ratio (OR) de la prevalencia de prescripción 0,10; IC del 95%: 0,03 a 0,33) en comparación con los adultos, realizándose una mayor prescripción en la medida que aumentó la edad del paciente (OR 1,45 por aumento de 10 años, IC del 95%: 1,18 a 1,77) y en particular en aquellos pacientes críticamente enfermos que requirieron ventilación mecánica (OR 1,33 por aumento del 10%, IC del 95%: 1,15 a 1,54)⁸³. A pesar de observarse una baja prevalencia de coinfección al ingreso hospitalario, tres cuartas partes de los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, la gran mayoría sin necesitarlo⁸³.

La decisión de retirar la terapia antimicrobiana en este tipo de pacientes ha sido un tópico poco profundizado. Se ha sugerido utilizar algunos signos y síntomas además de resultados de pruebas de laboratorio para ayudar a tomar, en un constructo clínico, la decisión sobre cuándo suspender de manera segura los antibióticos, estas incluyen:

- No haber evidencia de infección bacteriana en muestras de sangre, orina o esputo.
- Ausencia de fiebre o su resolución.
- Síntomas y resultados de análisis de sangre (particularmente linfopenia) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Imágenes de tórax (radiografía simple, tomografía computarizada o ecografía pulmonar) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19⁸⁴.

Si se continúan los antibióticos se ha recomendado revisar los resultados de las pruebas microbiológicas y cambiar a un antibiótico de menor espectro cuando sea factible, procurando no administrarlos por más de 5 días si no se logra

documentar claramente una etiología o no sigue siendo clara su indicación. Para esto se recomienda revisar su indicación pasadas 48-72 horas, evaluándose siempre la posibilidad de cambiar a antibióticos orales si se confirma etiológicamente y siempre que sea posible esta conducta^{84,85}.

Al momento actual, de acuerdo a lineamientos de la OMS, el inicio de tratamiento antimicrobiano para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve sospechada o confirmada, no está recomendado, al igual que su uso empírico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderada sospechada o confirmada, salvo que la sospecha clínica de una infección bacteriana sea muy alta. Para los casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave sospechada o confirmada, el uso de antimicrobianos empíricos para tratar todos los patógenos probables, según OMS, “podría considerarse” (Teniendo en cuenta aspecto clínicos, los factores de riesgo del paciente, la epidemiología local, hallazgos radiológicos), sugiriéndose iniciar lo antes posible (dentro de 1 hora de evaluación inicial si es posible), idealmente con hemocultivos obtenidos previo a su inicio. La terapia antimicrobiana debe evaluarse diariamente para definirse un retiro temprano o un descalonamiento oportuno (86). A pesar de la recomendación de la OMS, el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano aún en pacientes críticos no es recomendado por todas las guías⁸⁷. Nuestra guía no recomienda el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano en ningún espectro de gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estando sujeto este inicio a una alta sospecha clínica, asociada a hallazgos radiológicos sugestivos de etiología bacteriana.

Considerando que la diferenciación clínica entre una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y una infección bacteriana es frecuentemente difícil, se ha venido evaluando el papel de marcadores de inflamación para favorecer la toma de decisiones, como es el caso de la Procalcitonina (PCT). Un incremento de sus valores se ha asociado con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 (OR, 4,76; IC del 95%, 2,74–8,29), esto indica que tiene un valor pronóstico en la severidad de esta infección, no habiendo por el contrario, evidencia clara de su utilidad como elemento para distinguir entre infección viral y bacteriana en este contexto clínico⁷². El uso de PCT como guía para disminuir el consumo de antibióticos sí ha sido asociado con una reducción significativa (promedio de 2 días) del uso de estos fármacos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y puede usarse como una herramienta de retiro de la terapia en un contexto clínico apropiado, en particular, cuando no haya evidencia clara de infección bacteriana por clínica a criterio del tratante o baja probabilidad de esta, asociado a un valor negativo^{88,89}. Esto reduce la exposición general a antimicrobianos, los efectos secundarios asociados y mejora los resultados clínicos^{89,90}.

La evaluación diagnóstica imagenológica, en particular por tomografía computarizada de tórax no contrastada (TC), favorece una determinación más exacta de las opacidades,

permitiendo clasificar mejor los hallazgos asociados con infección bacteriana del tracto respiratorio inferior en contraposición a las opacidades típicas de vidrio esmerilado que se observan en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (91). Esta estrategia adicional puede permitir a los médicos evitar el inicio de antibióticos empíricos en pacientes con imágenes características de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la TC, en particular con patrones “típicos” (según clasificación RSNA), Clásica/probable (BSTI), o CO-RADS 4-5, hallazgos que han sido con mayor frecuencia reportados en neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 (Ver sección de imágenes diagnósticas en coinfección e infección secundaria), siendo los principales diagnósticos diferenciales neumonías virales por agentes no COVID-19 (p. ej: influenza) e injuria pulmonar aguda (p. ej: neumonía organizada). A su vez, la presencia de un patrón “atípico” (RSNA), CO-RADS 1-2, “No Covid” (BSTI), corresponden con hallazgos reportados como poco comunes en neumonías por SARS-CoV-2/COVID-19, o más frecuentemente asociados a otras enfermedades, como neumonía bacteriana, neumonía necrotizante, entre otras, hallazgos que hacen contemplar un diagnóstico alternativo a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y la eventual consideración de uso de antimicrobianos (85,92,93). Los hallazgos radiológicos indeterminados por TC (clasificación RSNA, BSTI) o CO-RADS 3, corresponden a hallazgos compatibles con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero también están presentes en otras enfermedades, ameritando el descartar según criterio clínico de otros diagnósticos diferenciales⁸⁵, pero no el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico. Los hallazgos radiológicos que hacen considerar una etiología diferente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incluyen:

- Consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado.
- Nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, “árbol en gemación”).
- Cavitación pulmonar.
- Engrosamiento de septos interlobulillares.
- Derrame pleural loculado.
- Linfadenomegalia mediastinal.
- Nódulos subpleurales con vaso nutricio^{85,92,93}.

La presencia de estos hallazgos apoya una etiología diferente a la infección por SARS-CoV-2/COVID 19, pudiéndose contemplar en un contexto clínico apropiado el uso de tratamiento antimicrobiano.

Recomendaciones

- Se recomienda retirar la terapia antimicrobiana empírica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19:
 - Cuando no haya evidencia clínica de coinfección o infección bacteriana secundaria.
 - Tengan estudio radiológico con apariencia típica o indeterminada (según RSNA), clásica/probable (BSTI), o CO-RADS 3-4-5.
 - Cuando los resultados de estudios microbiológicos sean negativos.

- Cuando se haya cumplido el tiempo estipulado de tratamiento antimicrobiano de acuerdo a guías nacionales o institucionales, independientemente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

¿Cuáles es la utilidad de los estudios imagenológicos (RX/TC) recomendados para el diagnóstico en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 con sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria?

A pesar de que la mayoría de publicaciones con respecto a hallazgos radiológicos en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se han realizado con TC de tórax debido a su mayor sensibilidad⁹⁴, la radiografía de tórax constituye en la mayoría de centros hospitalarios la imagen diagnóstica inicial. En una cohorte retrospectiva de 64 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, Los hallazgos descritos mas frecuentemente fueron en su orden: consolidación en el 47% de los pacientes, opacidades en vidrio esmerilado 33%, teniendo estas una distribución periférica en el 41%, distribución en bases 50% y compromiso bilateral en el 50%. El compromiso parenquimatoso radiológico en este estudio, durante el curso de la enfermedad, tuvo un pico entre el día 10 a 12 después de inicio de síntomas. La presencia de derrame pleural fue tan solo del 3% y un 20% de los pacientes al momento inicial de la evaluación tuvieron radiografías de tórax normales. Esto sugiere, que la normalidad de la radiografía no descarta el diagnóstico de una neumonía por SARS-COV-2/COVID-19 y que la presencia de consolidación (salvo en presentación unilobar), no es per se un indicador de compromiso infeccioso bacteriano. La sensibilidad de la radiografía de tórax en este estudio fue del 69% (IC 56-80% p: 009)⁹⁵. La presencia de neumotórax y neumomediastino espontaneo ha sido descrita en pacientes sin comorbilidad pulmonar pre-existentes, sin ventilación mecánica previa en el 1% de los casos⁹⁶.

El estudio tomográfico de tórax se ha constituido en el estudio diagnóstico de elección en muchos centros asistenciales debido a su mejor sensibilidad y al hecho de ser la imagen con la cual se han clasificado los hallazgos radiológicos por las diferentes sociedades científicas^{93,97,98}. Se han documentado hallazgos anormales en el 98% de los pacientes al momento del ingreso. 72% de los pacientes muestran hallazgos típicos de la enfermedad (opacidades periféricas, subpleurales en vidrio esmerilado), teniendo el 28% de pacientes hallazgos atípicos⁹⁴. La tasa de detección de pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2/COVID-19 para la TC inicial en el estudio de Fang et al, (50 de 51 pacientes [98%]; intervalo de confianza del 95%: 90%, 100%) fue mayor que la de la primera RT-PCR (36 de 51 pacientes [71%] ; Intervalo de confianza del 95%: 56%, 83%) (p, 0,001), siendo esta herramienta diagnostica de ayuda en escenarios clínicos donde no se disponga oportunamente de pruebas confirmatorias para el virus o cuando la clínica sea compatible con prueba diagnóstica negativa^{94,99}.

Los hallazgos que han sido reportados en más del 70% de pacientes con infección confirmada incluyen opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento vascular, compromiso bilateral, periférico, con predilección en lóbulos inferiores y zonas posteriores.

10% al 70% muestran consolidación (51,5%), opacidades lineares (40,7%), engrosamiento de los septos (49,6%), patrón en pavimento loco (Crazy paving 34,9%), broncograma aéreo (40,2%), engrosamiento pleural (34,7%), signo del halo (34,5%), bronquiectasias (24,2%), nódulos (19,8%), engrosamiento de la pared bronquial (14,3%), y signo del halo (11,1%)^{98,100}.

Los hallazgos que son reportados en menos del 10% de pacientes incluyen derrames pleurales (5,2%), linfadenomegalia mediastinal (5,1%), opacidades en árbol en gemación (4,1%), distribución central de las opacidades (3,6%), derrame pericárdico (2,7%) y lesiones cavitarias (0,7%). Estos hallazgos obligan siempre a considerar la posibilidad de una etiología diferente al virus SARS-CoV-2⁹⁸.

La incidencia de hallazgos normales tomográficos en personas sintomáticas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se estima alrededor del 10,6% (95% CI: 7,6%, 13,7%), en particular durante los primeros días de enfermedad (4-5 días desde el inicio de síntomas), encontrándose una incidencia de hallazgos normales en pacientes asintomáticos del 46%⁹⁸. Es importante recalcar que los hallazgos radiológicos descritos ameritan siempre el realizar un diagnóstico diferencial con otras etiologías incluyendo otros virus, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar inducida por drogas, hemorragia alveolar entre otros diferenciales y que la negatividad de la TC en enfermedad temprana por SARS-CoV-2/COVID-19, no descarta este diagnóstico¹⁰⁰.

Existen al momento actual varias clasificaciones de los hallazgos radiológicos tomográficos que pretenden ayudar al radiólogo y al clínico a reducir la variabilidad en la notificación del reporte en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, disminuir la incertidumbre de los hallazgos atribuibles a dicha infección, favorecer la comparación de datos entre instituciones y poblaciones, facilitando la comunicación y la toma de decisiones. La Sociedad Norteamericana de Radiología (RSNA) ha publicado una guía en donde se propusieron cuatro categorías para la notificación estandarizada de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (apariencia típica, apariencia indeterminada, apariencia atípica y ausencia de neumonía)⁹³.

La categoría **“apariencia típica”** contempla imágenes comúnmente reportadas de mayor especificidad para la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Estas incluyen opacidades en vidrio esmerilado periférica, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (“crazy-paving”), opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (“crazy-paving”), signo de halo inverso u otros signos de neumonía organizada (que se observan más adelante en

la enfermedad). Se resalta que debe considerarse descartar otros diagnósticos como la neumonía por virus influenza, la neumonía organizada, toxicidad de los medicamentos y la enfermedad del tejido conectivo, diferenciales que pueden causar un patrón de imagen similar⁹³.

La **“apariencia indeterminada”** corresponden a una categoría con ausencia de características típicas, habiendo en esta categoría hallazgos inespecíficos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluyen opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica⁹³.

La **“apariencia atípica”** corresponde a características infrecuentes o no informadas de la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, requiere tener ausencia de apariencia típica o indeterminada. Se caracteriza por consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, “árbol en gemación”) cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulillares, derrame pleural (hallazgos que deben hacer considerar una causa diferente a infección por SARS-CoV-2/COVID-19)⁹³. Estas cuatro categorías son similares a las propuestas por la Sociedad Holandesa de Radiología (Clasificación CO-RADS, numérica del 1 al 6) y la Sociedad Británica de Imágenes de Tórax salvo por algunas diferencias mínimas en criterios imagenológicos. Los valores de k y los IC del 95% para las categorías individuales en la clasificación CO-RADS fueron para CO-RADS 1, 0,58 (IC del 95%: 0,54, 0,62); CO-RADS 2, 0,36 (IC del 95%: 0,32, 0,40); CO-RADS 3, 0,31 (IC del 95%: 0,28, 0,35); CO-RADS 4, 0,20 (IC del 95%: 0,17, 0,24); CO-RADS 5, 0,68 (IC del 95%: 0,65, 0,72), mostrando una concordancia interobservador de moderado a sustancial, en particular en las categorías CO-RADS 1 y 5 (hallazgos no asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o con muy bajo nivel de sospecha en la categoría 1, y hallazgos altamente sospechosos para la categoría 6) ver cuadro^{92,93,97}.

Como norma general, es adecuado considerar el inicio de estudios diagnósticos para ampliar el diagnóstico diferencial (incluyendo el inicio de tratamiento antimicrobiano), en pacientes con sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria (en un contexto clínico apropiado), cuando se identifiquen los siguientes hallazgos radiológicos: neumonía lobar al ingreso, cavitación, nódulos subpleurales con vaso nutricio, linfadenopatía mediastinal, opacidades micro nodulares con imágenes en árbol en gemación, colección pleural loculada, engrosamiento de septos interlobulillares. Hallazgos típicos o indeterminados se consideran en principio asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 salvo que se demuestre lo contrario.

Clasificación	Rsna	Co-rads	Bsti
Alto nivel de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA TIPICA" CO-RADS: CATEGORIA 5 BSTI: "PATRON CLASICO"	- Opacidades en vidrio esmerilado periféricas, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"), - Opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación. - Líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"), signo de halo inverso.	- OVE de distribución bilateral y periférica. Focos de condensación. - Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving). - OVE multifocales con morfología redondeada +/- Focos de condensación +/- - Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving).	- Opacidades en vidrio esmerilado predominantemente en lóbulos inferiores, periféricas, con múltiples focos bilaterales. ± - Pavimento loco. - Consolidación periférica. - Broncogramas aéreos. - Halo inverso / patrón perilobular.
Nivel intermedio de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA INDETERMINADA" CO-RADS: CATEGORIA 3-4 BSTI: "PATRON PROBABLE O INDETERMINADO"	Ausencia de características típicas, opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica.	Ausencia de hallazgos típicos y presencia de: OVE multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales, con o sin condensación, sin una distribución periférica ni morfología redondeada o Escasas y pequeñas OVE sin una distribución periférica ni morfología redondeada.	PROBABLE: Consolidación broncocéntrica y periférica, predominio en lóbulos inferiores. - Halo inverso / patrón perilobular - OVE escaso. INDETERMINADO - No criterio de definido o probable o no infección por SARS-CoV-2/COVID-19. - Manifiesta los patrones anteriores, pero el contexto clínico es incorrecto o sugiere un diagnóstico alternativo.
Nivel bajo de sospecha, hallazgos infrecuentes o no informados en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA ATIPICA" CO-RADS: CATEGORIA 2 BSTI: "NO COVID-19"	Consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, "árbol en gemación") cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulillares, derrame pleural.	Ausencia de hallazgos típicos e indeterminados y condensación lobar o segmentaria única, sin OVE. Nódulos centrolobulillares con morfología de árbol en brote. "Cavitación pulmonar, Engrosamiento septal interlobulillar liso con derrame pleural.	- Neumonía lobar. - Cavitación. - Imagen en árbol en gemación/ nodularidad centrolobulillar. - Linfadenopatía. - Derrames pleurales. - Fibrosis pulmonar establecida.

Recomendaciones

Se recomienda la realización de TC de tórax en los siguientes escenarios:

- Evaluación de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan curso clínico no esperado.
- Rx de tórax normal con sospecha clínica de complicación pulmonar o con hallazgos que requieran mejor caracterización, incluyendo embolia pulmonar (AngioTC).
- En las instituciones donde no se cuente con resultado oportuno de pruebas diagnósticas confirmatorias de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial de otra etiología.
- Sospecha clínica de etiología no infecciosa.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

- Se deberían clasificar los hallazgos radiológicos tomográficos de acuerdo a la clasificación adoptada en su institución (Asociación Norteamericana de Radiología –RSNA–, CO-RADS, Sociedad Británica de Imágenes del

Tórax –BSTI–) con el fin de hacer correlación con la sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria.

¿Cuál es la utilidad de la presencia de leucocitosis para el diagnóstico de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria?

¿Cuál es la utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria en el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Se han evaluado diversos biomarcadores inflamatorios con el fin de determinar si estos pueden ayudar a diferenciar la presencia o no de coinfección bacteriana en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Debido a que esta enfermedad viral puede cursar con alteraciones de estos marcadores, como por ejemplo la presencia de leucocitosis y PCR elevada; se ha evaluado si existe un punto de corte que permita guiar al médico en la toma de decisiones para prescribir o no antimicrobianos en los pacientes que se presentan a urgencias con esta patología.

En cuanto al conteo leucocitario, la evidencia en la literatura científica no es lo suficientemente fuerte para que permita determinar si la presencia de leucocitosis se relaciona con coinfección bacteriana. *Wang y col.* realizaron un estudio retrospectivo con 1.396 pacientes de los cuales 37 (2,7%) tuvieron coinfección bacteriana definida como la que se presentaba hasta 48h del ingreso hospitalario. La definición de infección fue definida por lo autores como a discreción de los investigadores basados en resultados de cultivos. En resumen, encontraron que el conteo leucocitario en los todos los pacientes fue de 7.300 (5.400-10.100), sin coinfección de 7.300 (5.400-9.900) y con coinfección de 11.300 (6.200-15.800) con una diferencia estadísticamente significativa con *P* menor a 0,05. Sin embargo, no especificaron puntos de corte pues dicen que al intentar calcularlos obtuvieron una muy baja sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 8.800 leucocitos (S 67,6% y E 67,9%), además los valores como puede verse se solapan. En cuanto a la elevación de la PCR hubo diferencia significativa entre los grupos con una media de 96 mg/dl (48-158 mg/dl) y de 136,5 mg/dl en el grupo con coinfección (70-235 mg/dl) sin embargo con solapamiento entre los dos grupos y al intentar obtener un punto de corte usaron el de 119,8 mg dL con S 62,2% y E 61,8% lo que impidió que definieran un valor que permita hacer la diferenciación¹⁰¹.

Un estudio de *Karaba y col.* publicado este año intentó determinar cuales son las variables paraclínicas más importantes para diferenciar una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin coinfección bacteriana de una con mono infección para así construir criterios que permitan ayudar al médico en la toma de decisiones sobre el uso o no de antimicrobianos. Para ello de forma retrospectiva evaluaron a 1.056 pacientes en 5 hospitales del Baltimore y Washington D.C. en EUA a los cuales dividieron en 3 grupos: pacientes con coinfección probada, probable o posible. Los pacientes con coinfección comprobada debían cumplir una serie de criterios como eran: la identificación de un microorganismo que no sea considerado contaminante, pruebas moleculares para detección de patógenos virales o atípicos y en caso de neumonía leucocitos mayor a 12.000 con fiebre o hipotermia, imágenes de tórax compatibles con neumonía bacteriana y esputo purulento, entre otros. Dentro de las variables se evaluó el conteo leucocitario y la proteína C reactiva (PCR) como marcadores diferenciadores, encontrándose que la leucocitosis estuvo presente en 24% de los pacientes con neumonía posible vs. 5% en aquellos sin coinfección. La distribución de la leucocitosis en cada uno de los grupos se comportó de la siguiente manera: 50% en las infecciones probadas y probables, 24% de infecciones posibles y 5% de los que no tuvieron coinfección. Sin embargo, hay que tener en cuenta el número de infecciones en esta cohorte pues solo se presentó 1 coinfección probada (0,3%) y 11 infecciones probables (1,1%) lo que limita la interpretación del estudio pues en otras series se han reportado entre 3,1 y 5% de coinfecciones bacterianas. En cuanto a la PCR se encontró

un valor más elevado en aquellos con infección probada/probable vs. aquellos sin coinfección con una media de 27,7 mg/dl (15,4-78,5) vs 10,7 mg/dl (4,7-24,6) $p = <0,01^{49}$.

Un estudio interesante que evaluó la capacidad tanto de la presencia de leucocitosis como la elevación de PCR y la variación de la misma en el tiempo para diferenciar entre infección bacteriana o no en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fue llevado a cabo por *Mason y col.*, en dos hospitales del Reino Unido tomaron dos cohortes, una con NAC en 2019 y otra con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 2020 y ésta última la dividieron entre pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección bacteriana al ingreso. Dentro de los hallazgos que encontraron estaba que no es posible tomar un punto de corte de leucocitos o de PCR para diferenciar entre infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección y que el conteo de leucocitos era más alto en los pacientes con NAC pero los autores si encontraron utilidad en la dinámica del comportamiento de la PCR en las primeras 72 horas así: si el delta de PCR no cambiaba a pesar del tratamiento antibiótico y el conteo de leucocitos era mayor a 8.200, esto apoyaba la ausencia de coinfección con un LR (+) de 3,25 y LR (-) de 0,47 lo que permitiría decir que solo tiene cierta utilidad de presentarse ambos escenarios pero no tenerlos es un pobre discriminador de que si se está frente a una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 coinfectada¹⁰².

Un último estudio desarrollado por *Falone y col.*, evaluó tanto la presencia de leucocitosis como la elevación de la PCR en pacientes que desarrollaron sobreinfección durante la hospitalización. Se evaluaron de forma prospectiva observacional durante 4 meses a 315 pacientes de los cuales 69 (21,9%) desarrollaron un total de 109 superinfecciones bacterianas o fúngicas definidas como aquellas que se presentaron después de 48h de hospitalización. Los investigadores no encontraron que el conteo leucocitario elevado (definido como mayor a 10.000) fuese diferente en quienes tuvieron superinfecciones de quienes no las presentaron. En cambio, la PCR mayor a 7mg/dl tuvo un OR de 3,59 (1,7-7,7) para diferenciar ambos grupos de pacientes¹⁰³.

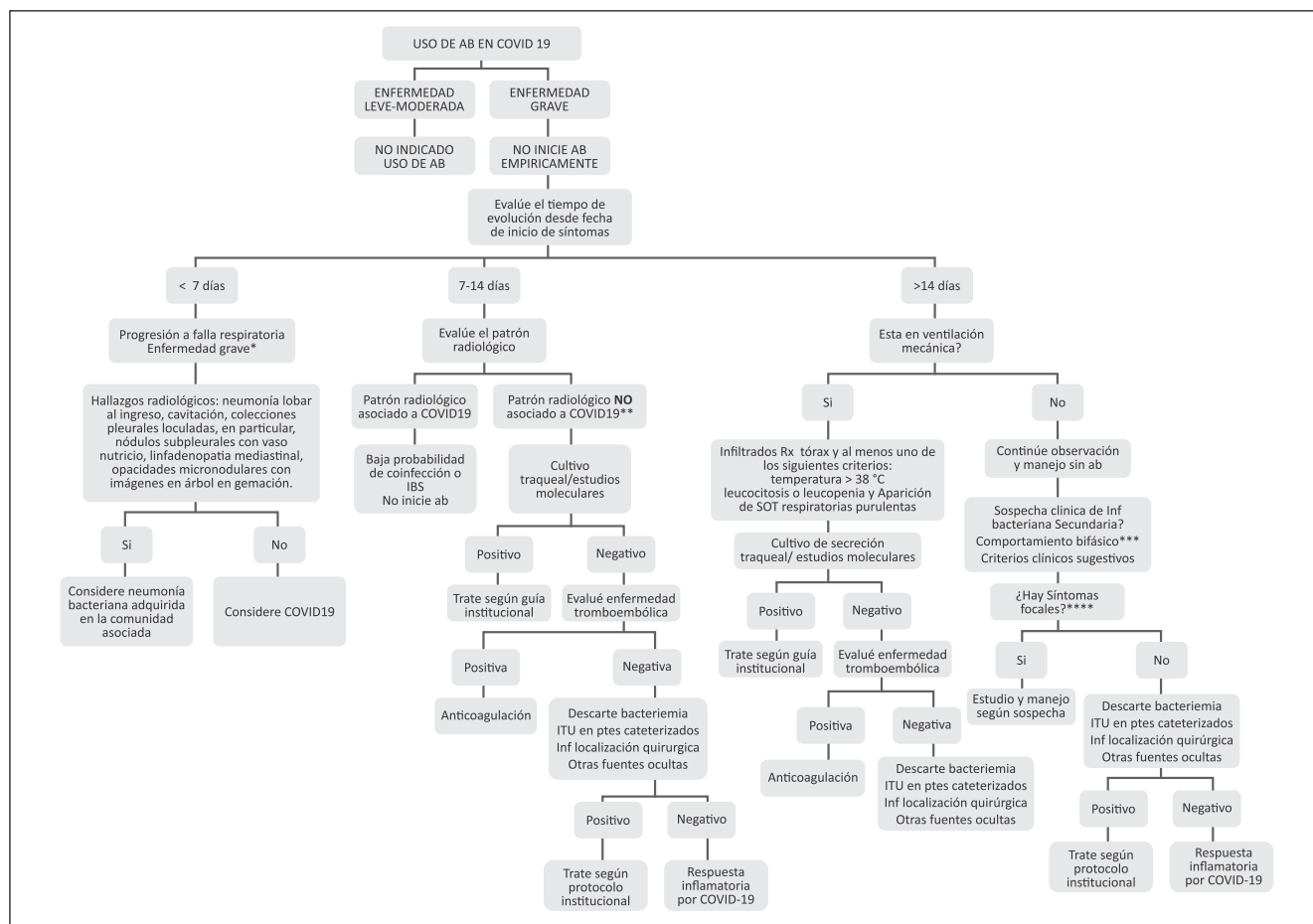
Recomendaciones

- Se recomienda no interpretar la presencia de leucocitosis o neutrofilia como parámetro para diferenciar una neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 de una coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria.

Fuerte en contra

- Se recomienda no usar la proteína C reactiva como parámetro único para diferenciar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de la coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria.

Fuerte en contra

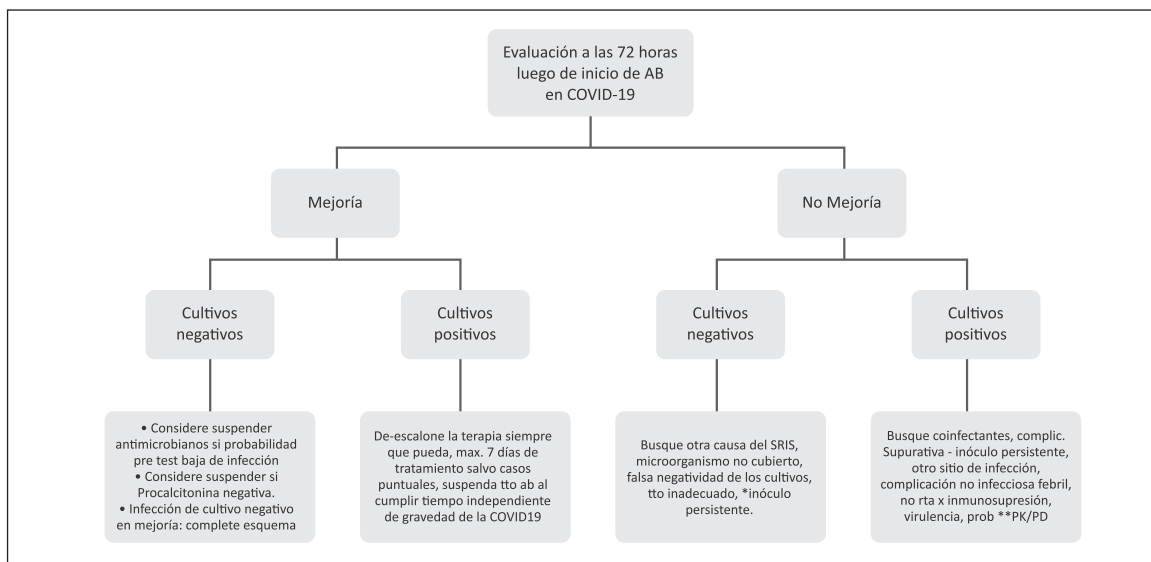


* Sepsis, choque séptico, falla multiorgánica o deterioro clínico inexplicable antes del día 7 de inicio de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

** Se refiere a un patrón atípico para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluye: neumonía lobar sin opacidades en vidrio esmerilado, cavitación, derrame pleural loculado, linfadenomegalia mediastinal, opacidades micronodulares, opacidades en árbol en gemación.

*** Comportamiento clínico caracterizado por mejoría clínica, (con resolución del SRIS), con posterior reaparición de la respuesta inflamatoria sistémica y nuevo deterioro del paciente.

**** Síntomas que indican una fuente plausible de infección, por ej. en tracto urinario (disuria, urgencia y frecuencia urinaria, polaquiuria, dolor hipogástrico, etc.), diarrea en tracto digestivo, expectoración purulenta, disnea, dolor torácico, deterioro de parámetros de oxigenación en tracto respiratorio, signos de flebitis, signos inflamatorios en piel y tejidos blandos etc.



*Corresponde a fuentes de infección no drenadas o aun no erradicadas, por ej. empiemas, abscesos o catéteres no retirados.

** Significa problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que incluyen dosificación inapropiada del antibiótico, interacciones farmacológicas que deterioran los niveles séricos de antimicrobianos, no reajuste de dosis en pacientes que se recuperan de una injuria renal, espectro inapropiado, pobre penetración del antibiótico al tejido, no adherencia a recomendaciones, no administración del fármaco.

¿Es necesaria la búsqueda rutinaria de otros virus respiratorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La presencia de otros virus causando neumonía en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha considerado importante dado que se existe la posibilidad de que la coinfección con, por ejemplo, el virus de influenza pudiera causar una enfermedad mas grave, además de que contraindicaría el uso de esteroides y necesitaría adicionar oseltamivir al tratamiento. Además, que se sospecha de la coinfección con virus sincitial respiratorio entre otros, que podría modificar la historia natural de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 haciendo que sea más grave. Por tanto, una pregunta importante es si es necesario hacer búsqueda activa de otros virus en los pacientes que se hospitalizan por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Para ello, se revisó la literatura en búsqueda de estudios que muestren la prevalencia de coinfección viral.

Ma L y col., evaluaron en China durante enero y febrero de 2020 a 250 pacientes con infección sintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 de los cuales 18 (7,2%) tuvieron coinfección viral, la más frecuente con virus sincitial respiratorio (VSR) en 4,8% de los pacientes seguida de adenovirus en 2,8%¹⁰⁴. Kim D y col., hicieron una búsqueda de casos en California durante marzo del año 2020 en 116 muestras positivas para SARS-CoV-2 de las cuales 24 (20,7%) tuvieron también identificación de otros microorganismos siendo el mas frecuente el rinovirus/enterovirus en 6,9% de las muestras, seguido del VSR en 5,2% y coronavirus no SARS-CoV-2 en 4,3%. No hubo ninguna característica que diferenciara en cuanto a factores de riesgo a los mono infectados de los coinfectados. Sin embargo, es un estudio de muestras y no de pacientes además de ser de un solo sitio geográfico y con un número de muestras pequeño por lo que los autores no recomiendan de rutina la búsqueda de coinfección viral¹⁰⁵. Otro estudio de Muggeo A y col., entre marzo y abril de 2020 en Francia evaluó 24.257 pacientes siendo el más grande al momento, de los cuales 5.428 (22,4%) fueron positivos para SARS-CoV-2. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados fueron 141 de los cuales solo 7 (5%) tuvieron coinfección viral, siendo el agente infeccioso más frecuente metapneumovirus en 5 pacientes (3,5%) seguido de un caso de parainfluenza. Los autores concluyen que con esta información no se considera necesaria la búsqueda de infecciones virales de forma rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 además aclaran que en la región de Francia donde se hizo el estudio el virus que frecuentemente circula es metapneumovirus, lo que explica que sea la coinfección mas frecuente¹⁰⁶. Otro estudio de Nowak M y col., en Nueva York hizo un estudio multicentrico de 8 instituciones tanto de atención ambulatoria como hospitalaria entre marzo y abril del 2020 en un total de 8.990 pacientes con infección por SARS-CoV-2 de los cuales 1.204 tuvieron estudio molecular para búsqueda de copatógenos

por medio de Filmarray BioFire o Cepheid Flu/VS. En total solo 36 pacientes (2,99%) tuvieron coinfección viral, siendo la más frecuente por otros coronavirus en 17 pacientes (1,54%), seguido de rinovirus/enterovirus en 8 pacientes (0,73%) y metapneumovirus en 4 pacientes (0,36%). Sin características particulares en cuanto a edad entre los pacientes coinfectados y los mono infectados. Los autores concluyen que dada la baja frecuencia de coinfección viral no puede recomendarse de rutina pero también aclaran que se desconoce la evolución clínica de los coinfectados¹⁰⁷.

En cuanto a datos de nuestro país, la morbilidad por IRA reportada al periodo epidemiológico XII, confirma una disminución de casos de 37,3% comparado con el año 2019 y de 39,8% si se compara con 2018, ningun departamento registró aumento de casos y la mayoría mostraron un decremento. En cuanto a las hospitalizaciones por IRA también se registró una disminución de 13,5% comparado con 2019 y de 21,3% si se compara con 2018. En cambio, las hospitalizaciones en UCI por IRA se incrementaron en 115,2% comparado con 2019 y 105,4% con 2018 debido a la presencia de SARS-CoV-2 de los cuales 50,6% se presentó en mayores de 60 años. En cuanto a la vigilancia de agentes virales durante el año 2020 se presenta una muy clara disminución de todos los virus respiratorios que circulan normalmente con total ausencia de los mismos entre las semanas 27 y 39¹⁰⁸.

Con la evidencia disponible internacional y los datos epidemiológicos locales se considera que la búsqueda rutinaria de coinfección viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no es útil. En pacientes con COVID-19 grave en el contexto de IRAG inusitado se puede recomendar la identificación de virus de la influenza dado el impacto que tiene en la evolución clínica, las guías mas recientes de OMS publicadas el 25 de enero de 2020 recomienda la búsqueda de influenza en todo paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 pero de acuerdo con las normas de cada país pues dependerá de que virus estén cocirculando⁸⁶.

Recomendación

- Se recomienda no realizar búsqueda rutinaria de otros virus en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 excepto en situaciones específicas como la vigilancia centinela, población pediátrica y escenarios donde exista una alta sospecha clínica de infección por otros virus respiratorios de acuerdo al criterio médico.

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- Se debe evaluar periódicamente los datos epidemiológicos de la circulación local de virus de influenza y otros virus respiratorios para considerar la realización de estudios adicionales.

¿Cuáles son los criterios para infección fúngica Invasora en pacientes con Infección por SARS-CoV-2?

La prevalencia de aspergilosis asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ha variado en distintos estudios entre 3,8 y 35%, con inicio de síntomas en promedio 6 días tras el ingreso a UCI, con rango de 3 a 28 días. La tasa de mortalidad ha variado entre 44 y 100%¹⁰⁹⁻¹¹⁵.

En busca de evaluar la probabilidad de aspergilosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se han usado los criterios de aspergilosis putativa que incluyen: 1. Factores de riesgo: neutropenia, neoplasias, uso de corticoides en dosis superior a 20 mg/día de prednisona, inmunodeficiencia congénita o adquirida; 2. Factores clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro respiratorio, alteraciones radiológicas o tomográficas; 3. Evidencia micológica: cultivo positivo del tracto respiratorio inferior; cultivo semicuantitativo de LBA sin crecimiento bacteriano, con citología en la que se encuentren hifas. Los criterios modificados incluyen niveles elevados de galactomanan¹¹⁶.

En la mayoría de los casos reportados, se ha sospechado esta complicación en pacientes con deterioro respiratorio progresivo. En los pacientes con aspergilosis asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los hallazgos radiográficos más frecuentes son los atribuidos al SARS-CoV-2/COVID-19, ocasionalmente asociado a consolidaciones peribronquiales. En el 30% de los casos reportados se realizó tomografía de tórax y de estas solo en 13% se encontraron hallazgos típicos compatibles con aspergilosis invasiva (consolidación en cuña, cavitación, signos del halo o nódulos)¹¹⁷.

Según datos de una revisión sistemática de la literatura, en la cual se incluyeron 85 pacientes reportados, el cultivo ha sido positivo en 76,5%, en muestras tomadas de lavado broncoalveolar; en 71,9% se encontraron niveles de galactomanan > 1,0, solo en 23,2% se encontraron niveles séricos de galactomanan > 0,5; el Beta D Glucano fue positivo en 60,9%. Se encontró PCR positiva en muestras respiratorias en 68,8%. La mayoría de los aislamientos han correspondido a *Aspergillus fumigatus* (82,3%), *A.flavus* (11,8%), *A.niger* (1,5%), *A.terreus* (1,5%), *A.tubingensis* (1,5%) y *A.penicilloides* (1,5%)¹¹⁸.

En un estudio se evaluó el rendimiento del galactomanan en muestras de aspirado traqueal, usando como comparador los criterios de Schauwlieghde de aspergilosis putativa, encontrando sensibilidad y especificidad de 64% y 63%, respectivamente, usando como punto de corte 0,8; sensibilidad y especificidad de 64,3 y 68,5 respectivamente, con punto de corte de 1,0; sensibilidad y especificidad de 57 y 81,5 respectivamente, con punto de corte de 1,5¹¹⁹.

Recientemente la Confederación Europea de Micología Médica y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal, publicaron un consenso de diagnóstico y tratamiento.

Las categorías incluidas (probada, probable y posible) tienen como objetivo clasificar de forma homogénea a los pacientes para registros clínicos y estudios de intervención¹²⁰.

En lo referente a sobreinfección con especies de *Candida* a nivel pulmonar, existe poca información al respecto, lo que en parte se debe a lo inusual que es un proceso infeccioso por este germen en esta localización, siendo más probable que su aislamiento se trate de colonización, en cualquier a la fecha consideramos prudente seguir las indicaciones vigentes para el manejo de candidiasis invasora, prestando especial atención al aislamiento de *Candida auris*, según los lineamientos del Instituto Nacional de Salud^{121,122}.

Recomendaciones

- Se sugiere considerar la posibilidad de aspergilosis invasora de acuerdo a una combinación de los criterios clínicos, radiológicos y micológicos cuando estos no son atribuibles a otras causas (ver tabla *).
- 1. Criterios clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro respiratorio.
- 2. Criterios radiológicos: cualquier tipo de infiltrado pulmonar por radiografía de tórax o TAC (infiltrados intersticiales, alveolares, infiltrados en cuña, nódulos, signo del aire creciente, signo del halo, cavitaciones o derrame pleural).
- 3. Criterios micológicos: histopatología o evidencia microscópica directa de hifas septadas con cultivo positivo de tejido; cultivo positivo para *Aspergillus spp* de LBA; GM > 1,0 en LBA o > 0,5 en suero.

Débil a favor

Punto de buena práctica:

- No se considera a la fecha que exista un criterio radiológico específico para infección por *Aspergillus spp.* en infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Recomendaciones

- Se recomienda seguir las indicaciones de la guía nacional de *Candida* ante la sospecha clínica de candidiasis invasora.

Fuerte a favor

- Se recomienda no iniciar tratamiento antifúngico ante un aislamiento de *Candida spp.* en cultivo de muestras respiratorias.

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- Se debe realizar vigilancia de *Candida auris* y seguir los lineamientos del Instituto Nacional de Salud a este respecto.

	Factores del hospedero	Factores clínicos	Evidencia micológica
Traqueobronquitis u otras formas pulmonares (probada)	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal		Detección histopatológica o microscópica directa de hifas, demostrando invasión con lesión tisular; detección de aspergillus por cultivo, microscopía, histología o PCR tomada de tejido pulmonar
Traqueobronquitis (probable)	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Traqueobronquitis evidenciada por ulceración, nódulos, placas, pseudo membranas o escaras durante broncoscopia	Por lo menos uno de los siguientes criterios: detección microscópica de hifas en LBA; cultivo o PCR positiva de LBA; GM en suero > 0.5, o prueba de flujo lateral >0.5; GM en LBA > 1.0 o prueba de flujo lateral en LBA > 1.0
Otras formas pulmonares (probable)	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Infiltrados pulmonares o nódulos, documentados idealmente por TAC o cavitación (no atribuible a otra causa)	Por lo menos uno de los siguientes criterios: detección microscópica de hifas en LBA; cultivo positivo de LBA; GM en suero > 0.5 o prueba de flujo lateral > 0.5; GM en LBA > 1.0 o prueba de flujo lateral >1.0; dos o más PCR en plasma, suero o sangre total; PCR positiva en LBA (<36 ciclos); o PCR única positiva en plasma, suero, sangre total más una prueba positiva en LBA (cualquier ciclo)
Otras formas pulmonares (posible)	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Infiltrados pulmonares o nódulos, documentados idealmente por TAC o cavitación (no atribuible a otra causa)	Por lo menos uno de los siguientes: Detección de hifas por lavado no broncoscópico; cultivo positivo por lavado no broncoscópico; GM >4.5 por lavado no broncoscópico; GM > 1.2 en más de una ocasión por lavado no broncoscópico; GM > 1.2 por lavado no broncoscópico más otra prueba micológica positiva por lavado no broncoscópico

LBA: lavado broncoalveolar

GM: galactomanan

¿Cuáles son los estudios diagnósticos recomendados para el diagnóstico de tormenta de citocinas en pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los pacientes con diagnóstico de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19, aproximadamente al día 9-12 pueden progresar a choque, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), tormenta de citocinas y complicaciones cardíacas¹²³. Se puede desarrollar secundario a la respuesta inmunológica generada un síndrome hemofagocítico caracterizado por fiebre, citopenias, hiperferritinemia, aumento en citocinas proinflamatorias como IL6 e IL8 y Dímero D elevado¹²⁴⁻¹²⁶. La medición de IL6 no se realiza en la mayoría de las instituciones del país, por lo que poder aplicar una escala de predicción con uso de paraclínicos de rutina sería de utilidad en nuestro medio. El grupo de investigación de Roberto Cricchio et al., documentó en una cohorte de pacientes con tormenta de citocinas por SARS-CoV-2/COVID-19, que la alteración de marcadores de inflamación, azoados y transaminasas (*ver al final del párrafo puntos de corte) pueden predecir la presentación de este fenómeno con una sensibilidad: 0,84 (IC95% 0,78-0,92) y una especificidad: 0,73 (IC95% 0,70-0,77). Al incluir exámenes de laboratorio de uso rutinario, su implementación facilitaría la identificación temprana de esta condición, así como una potencial reducción en el uso de terapias antimicrobianas empíricas por sobrediagnóstico de infecciones fúngicas y bacterianas¹²⁷.

*Los marcadores evaluados fueron: Ferritina (>250 ng/ml) más Proteína C reactiva (>4,6 mg/dl), albúmina (<2,8 g/dl), linfocitos % (<10,2), neutrófilos absolutos (>11.400), ALT>60 U/L, AST>87 U/L, dímero D >4930 ng/ml, LDH>416 U/L, troponina I>1,09 ng/ml, anión GAP <6,8 mmol/L, cloro>106 mmol/L, potasio>4,9 mmol/L, relación BUN/Creatinina>29.

¿Qué enfermedades deberían ser tomadas en cuenta en el diagnóstico de síndrome febril tropical en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

La vigilancia Sindromática Febril es utilizada por muchos países para la vigilancia epidemiológica que consta de utilizar la información en tiempo real a menudo no específica de síntomas y diagnósticos de los pacientes cuando se realiza la atención médica. La pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 ha impactado esta vigilancia por que se convierte en un gran reto para los clínicos¹²⁸. Se tiene que tener muy en cuenta la definición de síndrome febril agudo como un conjunto de enfermedades que cursan con fiebre en un contexto de exposición en áreas tropicales y constituyen un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencia. El enfoque sindromático se define como síndrome febril agudo (SFA) como el estado mórbido con inicio repentino de fiebre, de menos de 7 días de evolución, en pacientes entre 5 y 65 años en quienes no se haya identificado signos ni síntomas relacionados con un foco infeccioso aparente¹²⁹.

En los países donde la malaria es endémica, los episodios febriles causados por enfermedades distintas de la malaria son una preocupación creciente. Los grupos de patógenos notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones virales (n = 277), infecciones bacterianas (n=265), infecciones parasitarias (n=59), infecciones por hongos (n=47) y más de un grupo de patógenos (n=24). El virus notificado con más frecuencia fue el virus del dengue (n = 171), seguido de otros arbovirus (n = 55) y hantavirus (n = 18). Para las bacterias *Staphylococcus* spp. (n = 82), *Rickettsia* spp. (n = 70) y *Leptospira* spp. (n = 55) se informaron con frecuencia¹³⁰.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se puede presentar como una enfermedad febril indiferenciada. La fiebre, los síntomas inespecíficos y los resultados de laboratorio en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 temprana suelen ser difíciles de distinguir de las enfermedades infecciosas tropicales, especialmente cuando no hay signos y síntomas respiratorios. Este hecho requiere una conciencia atenta en la investigación clínica, el manejo y el control de infecciones, especialmente en entornos tropicales con recursos limitados. La mayoría de las enfermedades infecciosas tropicales, incluidas la malaria, el dengue, la leptospirosis y las rickettsiosis, se presentan con fiebre y signos y síntomas inespecíficos. Los resultados de laboratorio básicos con estas enfermedades son inespecíficos y pueden faltar pruebas de diagnóstico precisas en el punto de atención. La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan fiebre en áreas tropicales, incluso sin síntomas respiratorios o antecedentes de exposición o viajes. La conciencia y la investigación cuidadosas son esenciales para el tratamiento adecuado y el control de la infección de esta enfermedad¹³¹.

Cuando el clínico sospeche de Malaria debe hacer un diagnóstico rápido y estar capacitado en la interpretación de los resultados debido a que los resultados negativos deben evaluarse con cuidado. Actualmente con la pandemia podría haber una mayor tendencia de sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con gota gruesa negativa para malaria en pacientes febriles, sin embargo se deben tener presentes otras patologías prevalentes en nuestro medio como lo es el dengue, por lo tanto, es necesario conocer las pruebas diagnósticas para estas patologías como las pruebas de diagnóstico rápido de fiebre del dengue, hemoparásito, gota gruesa con recuento de parasistema y los trabajadores de primera línea necesitan la capacitación, el equipo y los paquetes de atención médica adecuados para distinguir entre las diferentes enfermedades febriles¹³².

La mayoría de los países donde la malaria es endémica ejecutan programas de control de la malaria bien arraigados a través de sus marcos establecidos para el diagnóstico, la gestión de casos, el tratamiento y la vigilancia general. Proponemos que las infraestructuras de control de la malaria puedan ser parcialmente cooptadas para lanzar planes sostenibles de mitigación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹³³.

En la Malaria los síntomas iniciales son inespecíficos: cefalea, náuseas, vómitos y mialgias, los cuales pueden desencadenarse con un proceso infeccioso viral o bacteriano asociado, por ejemplo, a una infección respiratoria aguda, muy frecuente en los niños. Posteriormente aparece la crisis palúdica con fiebre elevada (> 39 °C), escalofríos, cefalea, síntomas digestivos o respiratorios. Al examen físico suelen presentar palidez de piel y mucosas, esplenomegalia y, en ocasiones, hepatomegalia¹³⁴.

Durante los últimos meses en países endémicos para la enfermedad de Chagas, se ha empezado a observar no solo la co-circulación de *Trypanosoma cruzi* e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino también casos de coinfección en sus áreas endémicas y es de vital importancia reconocer las manifestaciones clínicas asociadas a la forma de transmisión oral de Chagas y las formas agudas de la enfermedad de Chagas debido a que su tratamiento oportuno puede lograr la curación parasitológica y reduce el riesgo de progresión a formas latentes y crónicas de la enfermedad¹³⁵.

Por lo anterior, se considera caso sospechoso de coinfección SARS-CoV-2/*Trypanosoma cruzi* (aguda) a:

- Paciente con síntomas compatibles con enfermedad de Chagas aguda, tales como fiebre prolongada (> 7 días), la presencia de cardiopatía aguda, hepatomegalia, esplenomegalia, signo de Romaña o chagoma de inoculación y que cumpla con uno o más de los siguientes criterios:
 1. Haya estado en área endémica de transmisión vectorial en los últimos 6 meses, o
 2. Que haya sido transfundido o transplantado, o
 3. Que haya ingerido alimentos sospechosos de contaminación por *T. cruzi* de zonas endémicas.
- Paciente con sintomatología compatible con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como se ha definido en el Consenso.

Se considera caso confirmado de coinfección SARS-CoV-2/*Trypanosoma cruzi* (agudo) a pacientes que cumplan la definición de caso sospechoso y que cumplan los siguientes criterios:

1. Existencia de pruebas diagnósticas positivas como IgM anti-*T. cruzi* por pruebas serológicas, demostración del hemoparásito en gota gruesa con identificación del parásito (Prueba de Strout), y/o pruebas moleculares (PCR).
2. RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (136).

Si se confirma una prueba positiva de Chagas, pero no ha desarrollado alguna enfermedad o complicación adicional, como las descritas anteriormente, se considera igual de vulnerable ante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que la población en general. Sin embargo, si el paciente presenta complicaciones cardíacas, hipertensión arterial, diabetes o inmunosupresión asociado o no a la enfermedad de Chagas, forma parte de la población con más riesgo ante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{136,137}.

La leptospirosis puede progresar rápidamente a una disfunción multiorgánica durante la primera semana. El tifo de los matorrales grave y la leptospirosis pueden presentarse como neumonía bilateral o hemorragia pulmonar, y evolucionar hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El tifo de los matorrales es una importante causa de fiebre en mujeres embarazadas en Asia, y ha sido asociado con altas tasas de aborto espontáneo (17%) y malos resultados neonatales (42%). El dengue generalmente se resuelve en una semana y las complicaciones como el choque o el sangrado ocurren típicamente 3-5 días después del inicio de la fiebre. La fiebre entérica suele tener un inicio subagudo con complicaciones como encefalopatía, perforación intestinal y hemorragia sólo en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Sin tratamiento, las tasas de letalidad oscilan entre el 2,49% en la fiebre entérica, 0-39,7% en leptospirosis icterica y 0-33% en tifo de los matorrales¹³⁸.

La leptospirosis tiene un período de incubación de aproximadamente 10 días; la fase febril inicia con sintomatología inespecífica como cefalea, escalofrío, vómito, mialgias severas y conjuntivitis que puede durar de 5 a 10 días. En el 5% a 10% de los casos ocurre la ictericia, las manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y una forma más grave descrita como síndrome pulmonar hemorrágico cuya mortalidad es de alrededor del 50%. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por exantema, puede cursar con uveítis o meningitis. La tamización se puede hacer con IgM por ELISA u otras técnicas y se confirma con títulos de microaglutinación en muestras pareadas (la segunda muestra se toma 10-15 días después de la primera): títulos iguales o mayores a 1:200 hacen diagnóstico y títulos 1:400 en la primera muestra se correlacionan con casos fatales. Las pruebas de IgM tienen baja sensibilidad en las primeras 2 semanas de la enfermedad y la microaglutinación es un marcador con importantes limitaciones debido a las diferentes serovariedades presentes en un área geográfica. Se puede realizar la detección de ADN por PCR en muestras de orina y, en casos graves biopsias o autopsias con coloración de plata positiva en hígado, riñón y pulmón. Se puede hacer diagnóstico por nexo epidemiológico sin requerir pruebas diagnósticas adicionales¹²⁹.

La rickettsiosis es una enfermedad febril aguda antes conocida como la fiebre de Tobia (Cundinamarca) o «fiebre manchada de las Montañas Rocosas» (1899, Norteamérica). Los agentes etiológicos de esta enfermedad pertenecen al género *Rickettsia*. Estas bacterias se transmiten por la picadura (contacto de la sangre con saliva o heces infectadas) de artrópodos hematófagos tipo garrapatas, pulgas, piojos o ácaros, y su circulación se ha documentado en áreas rurales de Colombia. Por ello, es muy importante en el interrogatorio incluir preguntas acerca de exposición en áreas de llanura o pastos, contacto con garrapatas, síntomas concomitantes en personas en similares condiciones (brotes). El período de incubación es de 10 a 14 días. Se caracteriza por síntomas como fiebre >38 °C, cefalea, malestar general y, después de 2-7 días del inicio de la infección, puede aparecer un brote

en la piel del tronco, extremidades, zona periaxilar y palmas de las manos. El 50% presentan náuseas, vómito y otros síntomas gastrointestinales al inicio de la infección. Ocasionalmente puede presentarse hipovolemia, isquemia de extremidades y órganos. En otros casos, puede producirse síndrome meníngeo (estupor y coma), edema cerebral y pulmonar o coagulación intravascular diseminada (CID).

Como prueba diagnóstica indirecta, se usa la detección de anticuerpos circulantes por medio de la inmunofluorescencia indirecta o de la reacción de inmunoperoxidasa en suero¹²⁹. Las pruebas serológicas se deben repetir para realizarlas de forma pareada con 2-4 semanas de diferencia y evaluar el cambio en los títulos de anticuerpos, de forma que el diagnóstico inmunológico suele ser retrospectivo. También hay pruebas directas para la detección del antígeno, los ácidos nucleicos o cultivo del organismo. La PCR a partir de muestras de sangre está disponible para estudio de brotes y actividades de investigación en algunas universidades y en el INS.

Recomendación

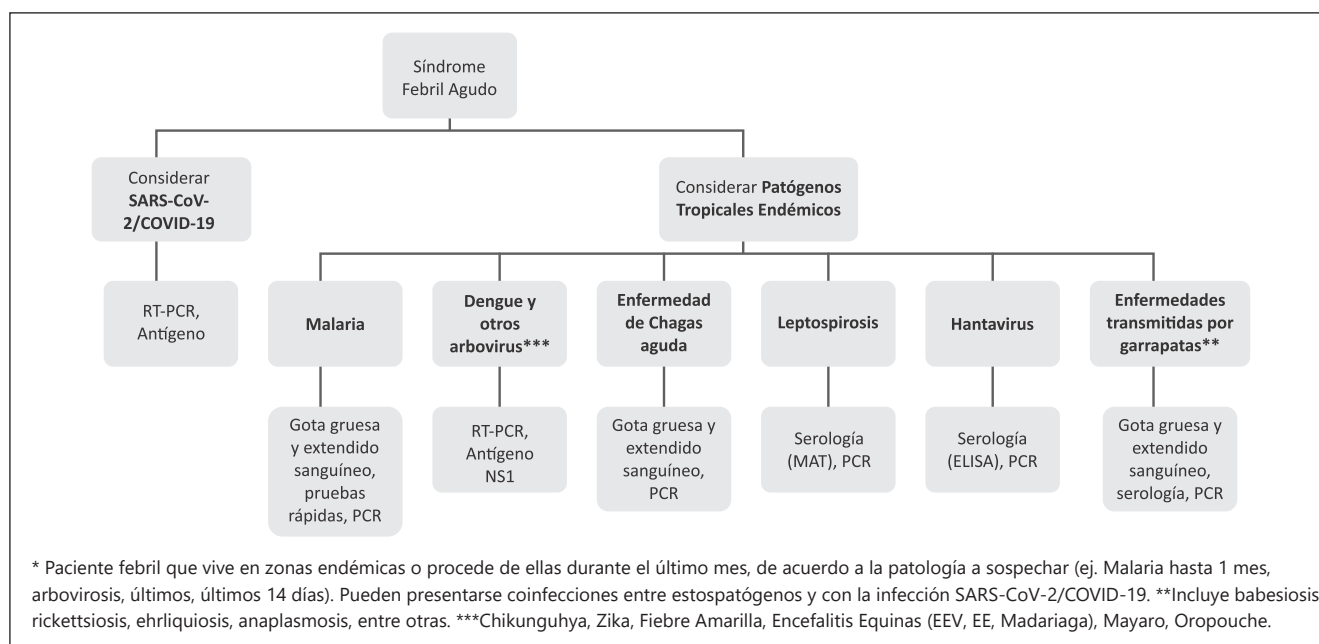
- Se recomienda en pacientes con sospecha de SARS-CoV-2/COVID-19, considerar otras etiologías del síndrome febril tropical en el diagnóstico diferencial, cuando residan o provengan de zonas, endémicas, como es el caso de dengue, malaria leptospirosis Chagas agudo, rickettsiosis, entre otras patologías endémicas, así como la posibilidad de coinfección de SARS-CoV-2/COVID-19, con estos patógenos.

Fuerte a favor

¿Cómo se define un caso sospechoso de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19?

¿Cómo se define un caso confirmado de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19?

Previo a la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la infección por virus dengue ha sido un arbovirus de gran importancia en Colombia y América Latina, de comportamiento endemo-epidémico, causando en 2019 una situación de epidemia en Colombia y otros países de la región^{139,140}. Además hasta 5% de los casos pueden evolucionar a formas graves y letales del dengue. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en países endémicos para dengue y otros arbovirus (chikungunya y Zika, especialmente), se ha empezado a observar que esta enfermedad de transmisión vectorial, no solo puede resultar en ser un diagnóstico diferencial de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino que se pueden presentar casos de coinfección entre ambas patologías, con las posibles implicaciones que ello puede tener potencialmente por la posible evolución a formas severas de ambas enfermedades. Colombia es un país donde se presentan epidemias en diferentes departamentos causadas por el dengue. En el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, su coinfección es un aspecto a considerar¹⁴¹⁻¹⁴⁴.



Se están presentando casos de coinfección dengue/COVID-19, en países endémicos de dengue. En informes recientes todos los pacientes que tenían coinfección entre estos dos patógenos presentaban fiebre en el momento de la hospitalización y la mayoría tenía una duración de la fiebre ≥ 5 días. Mientras que más del 50% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tenían fiebre al ingreso. La fiebre prolongada se ha asociado con una enfermedad más grave en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve en este estudio, la fiebre prolongada fue un indicio clínico de sospecha de coinfección; aparte de la fiebre, el dolor de cabeza fue el síntoma más común en pacientes con coinfección. Aunque el dolor de cabeza es común en pacientes con infección por dengue ($> 90\%$), se observa con menos frecuencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (13%). Para algunos pacientes coinfectados, también se observó una superposición clínica basada en las características distintivas de ambas enfermedades. Por ejemplo, 2 pacientes tenían neumonía, lo que sugiere infección por SARS-CoV-2/COVID-19, así como una erupción, que puede ser una característica de la infección por el virus del dengue¹⁴².

Aunque la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 emerge como una amenaza urgente en todo el mundo, esta Coinfección destaca, la necesidad de que los médicos en áreas endémicas consideren la posibilidad de enfermedades tropicales comunes en todas las sospechas en pacientes¹⁴³.

Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 considerar dengue en el diagnóstico diferencial de síndrome febril cuando residan o provengan de zonas endémicas.

Fuerte a favor

- Se recomienda definir como caso sospechoso de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19:

- Pacientes con síntomas compatibles con dengue como fiebre, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias y exantemas, que hayan estado en zonas endémicas en las últimas 2 semanas y que presenten sintomatología compatible con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como se ha definido en el consenso.

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar como caso confirmado de coinfección SARS-CoV-2/Dengue a:

- Pacientes que cumplan la definición de caso sospechoso y las siguientes pruebas diagnósticas:
 - Pruebas diagnósticas moleculares (PCR) positiva, o antígeno NS1 positivo, o seroconversión de IgM (pruebas pareadas).
 - y
 - RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

¿Se debe considerar a la enfermedad de Chagas crónica como un factor de riesgo para evolución a formas graves de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Durante los últimos meses en países endémicos para la enfermedad de Chagas, se ha empezado a observar no solo la cocirculación de *Trypanosoma cruzi* e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino también casos de coinfección, por lo cual, en dichos países, en sus áreas endémicas, es importante, especialmente considerando la ocurrencia de formas orales y agudas de la enfermedad de Chagas, y formas crónicas que cursa con síndrome febril, no solo el diagnóstico diferencial, sino también la evaluación de posibles coinfecciones^{145,146}.

En caso de confirmarse el diagnóstico de infección por el agente de la enfermedad de Chagas, mediante un test positivo, pero en ausencia de enfermedad clínica o complicación adicional, la vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o sus complicaciones parece ser igual que el de la población en general, sin embargo, cuando se presentan complicaciones cardíacas, hay antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus o en presencia de estados de inmunosupresión asociados, el riesgo de presentar formas severas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asemeja al de otras poblaciones con más riesgo^{135-137,145-147}.

En dichas circunstancias y en presencia de sintomatología atribuible a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al igual que en cualquier otro paciente será necesario seguir lo lineamientos vigentes acerca de la realización de pruebas para diagnóstico de esta infección, teniendo en cuenta que los síntomas de fiebre, tos o dolor de garganta no significan forzosamente que se haya contraído la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos síntomas son frecuentes en otras enfermedades virales comunes¹⁴⁷.

En caso de que el paciente haya contraído la enfermedad de Chagas recientemente, la instauración de un tratamiento antiparasitario contra el Chagas lo antes posible hace más probable la eliminación de la infección^{136,137}.

Las enfermedades crónicas infra diagnosticadas, como las formas indeterminadas de enfermedad de Chagas, y otras coinfecciones, pueden representar un factor de riesgo significativo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19; en especial en presencia de edad avanzada que es un factor de riesgo adicional, al llevar a una respuesta inmune reducida tanto contra la enfermedad de Chagas como contra el SARS-CoV-2/COVID-19; esto puede deberse a una mayor expresión del receptor de entrada celular del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, inmunosenescencia o a un número mayor de comorbilidades médicas^{136,145-147}.

Consideramos entonces que la enfermedad de Chagas puede ser un riesgo importante y subestimado para desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa, especialmente en aquellos pacientes con forma crónica asociada a miocardiopatía, que los hace propensos a tener un peor desenlace, especialmente en áreas endémicas con evidencia de coinfección por Chagas y SARS-CoV-2/COVID-19^{135-137,145-148}.

Bibliografía

- Gaythorpe K, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, et al. Report 8: Symptom progression of COVID-19 [Internet]. Imperial College London (11-03-2020). 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-11-COVID19-Report-8.pdf>
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>
- Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.atlantico.gov.co/images/stories/adjuntos/salud/1-Anexo_Instructivo_COVID.pdf
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Apr 18];323(11):1061-9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- 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 [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Apr 18];395(10223):497-506. Available from: <https://isarc.tghn.org/protocols/>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331480>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2021 Apr 18];25(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC6988269/>
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];296(2):E32-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510/>
- Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 18];505:172-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156607/>
- Sah R, Rodríguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Apr 18];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165386/>
- (WHO) WHO. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
- Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment (English Version) - Issuu [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://amp.issuu.com/visual-stories/EipsHLM2XXQ>
- Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Apr 18];382(18):1679-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160451/>
- Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19 [Internet]. Vol. 368, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.bmj.com/>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2654 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 2654 del 2019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%202654%20del%202019.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-provisionales-para-deteccion-casos-reinfeccion-por-sars-cov-2>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE. Should we concern about reinfection in COVID-19? [Internet]. Vol. 25, Infectio. Asociacion Colombiana de Infectologia; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 77-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.922>
- Kumar A, Shiwalkar N, Shaikh JD, Kaur R, Leite AFV, Persaud P, et al. Reinfection after sars-cov2 infection: A looming concern. J Exp Biol Agric Sci [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(Special Issue 1):S114-8. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/reinfection-after-sars-cov2-infection-a-looming-concern>
- Alvarez-Moreno CA, Rodríguez-Morales AJ. Testing Dilemmas: Post negative, positive SARS-CoV-2 RT-PCR – is it a reinfection? [Internet]. Vol. 35, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 101743. Available from: <https://pmc/articles/PMC7228728/>

21. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887979/>
22. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity [Internet]. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 315–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.028>
23. Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of Antibodies to SARS-Associated Coronavirus after Recovery. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Sep 13 [cited 2021 Apr 18];357(11):1162–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855683/>
24. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2021 Apr 18];52(6):971–977.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413330/>
25. Guo X, Guo Z, Duan C, Chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.02.12.20021386. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20021386>
26. Addetia A, Crawford KHD, Dings A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.08.13.20173161. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>
27. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18];369(6506):956–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540903/>
28. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.11.18.20234369. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
29. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>
30. Ejm M, Study Group S. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Apr 18];2021.01.13.21249642. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
31. To KK-W, Hung IF-N, Chan K-H, Yuan S, To W-K, Tsang DN-C, et al. Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543314/>?report=abstract
32. Ortega E. Is Immunological Memory a Burden in Times of COVID-19? [Internet]. Vol. 41, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 855. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420604/>
33. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 816–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326402/>
34. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Apr 18];383(11):e74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706959/>
35. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19 [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1502–3. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/>
36. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];27(2):406–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327598429/>
37. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (CoVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Apr 18];9(5):79–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747024/>
38. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>
39. Camélène F, Moy AC, Dudoignon E, Poncin T, Deniau B, Guillemet L, et al. Performance of a multiplex polymerase chain reaction panel for identifying bacterial pathogens causing pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan 1;99(1).
40. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, Bréchet N, Schmidt M, Robert J, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Apr 18];24(1):378. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03102-2>
41. Peiffer-Smadja N, Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560662/>
42. 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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];58(5):2013–32. Available from: <http://jcm.asm.org/>
43. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 289. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03013-2>
44. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];81(2):266–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653550/>
45. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 18];71(9):2459–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/>
46. 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* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];26(10):1395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/>
47. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];27(1):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
48. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413990/>
49. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447639/>
50. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1239/5895253>
51. 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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];22(4–5):195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327233257/>
52. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults

- with COVID-19 – an evidence based guideline [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 61–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010444/>
54. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 82, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. e20–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956729/>
 55. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];40(3):495–502. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
 56. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia [Internet]. Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
 57. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Ann Intensive Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC7475952/>
 58. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carreaux G, Decousser J -W, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. Crit Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339526/>
 59. Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. Ann Intensive Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230710/>
 60. Manna S, Baindara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 13, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1397–404. Available from: <https://pmc/articles/PMC7359806/>
 61. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract [Internet]. Vol. 9, PLoS Pathogens. Public Library of Science; 2013 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pmc/articles/PMC3542149/>
 62. 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 [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];9(1):1958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815458/>
 63. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Sep 22;9(1).
 64. 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. Lancet [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Apr 18];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
 65. Giacobbe DR, Battaglioli D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. Eur J Clin Invest [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];50(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535894/>
 66. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: Posted april 27, 2020. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18];87(5):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393593/>
 67. Lippi G, Cervellini G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: For or against? [Internet]. Vol. 56, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Walter de Gruyter GmbH; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 1193–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702485/>
 68. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. J Infect Dis [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18];222(Suppl 2):S96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691829/>
 69. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. J Infect [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];72(2):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702737/>
 70. Kamat IS, Ramchandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 70, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 538–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241140/>
 71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];200(7):E45–67. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1581ST>
 72. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 505, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 190–1. Available from: <https://pmc/articles/PMC7094472/>
 73. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evidence-Based Med [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Apr 18];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <https://ebm.bmj.com/>
 74. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];27(3):451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223114/>
 75. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J, Van Berkel M, et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: A reappraisal in COVID-19 times? Crit Care [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023606/>
 76. Garrido P, Cueto P, Rovira C, Garcia E, Parra A, Enriquez R, et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. Am J Emerg Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pmc/articles/PMC7648886/>
 77. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Apr 18];65(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495224/>
 78. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2021 Apr 19];309(3):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321766/>
 79. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];48(6):E440–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224769/>
 80. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? Intensive Care Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 19];47(1):104–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06278-x>
 81. 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 [Internet]. Vol. 26, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711058/>
 82. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. Crit Care Med [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Apr 19];45(10):1683–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787295/>
 83. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 19]. p. 520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.0181198-743X/Crown>
 84. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400459>
 85. Felipe Castillo A, Diego Bazaes N, Álvaro Huete G. Radiology in the covid-19 pandemic: Current role, recommendations for structured reporting and experience of our department. Rev Chil Radiol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];26(3):88–99. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es&nrm=iso&tlng=es

86. World Health Organization. (WHO). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021: web annex. World Health Organization. [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338871>
87. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
88. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];22:782–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7381395/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/331395/)
89. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025194/>
90. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];57(9):1308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721141/>
91. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! [Internet]. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 808–10. Available from: [/pmc/articles/PMC7190532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/)
92. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/>
93. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];35(4):219–27. Available from: www.thoracicimaging.com
94. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [Internet]. Vol. 296, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. E115–7. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
95. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E72–8. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
96. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];56(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7487269/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327487269/)
97. British Society of Thoracic Imaging. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging Version 2 16th March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSIT_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf
98. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];158(5):1885–95. Available from: [/pmc/articles/PMC7314684/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314684/)
99. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];296(1):172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/>
100. Kwee TC, Kwee RM. Chest ct in covid-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];40(7):1848–65. Available from: [/pmc/articles/PMC7587296/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327587296/)
101. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Apr 19];76(3):796–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185241/>
102. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Apr 19];76(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463683/>
103. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study [Internet]. Vol. 76, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1078–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/>
104. Ma L, Wang W, Grange JM Le, Wang X, Du S, Li C, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];13:3045–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922049/>
105. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 2085–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7160748/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327160748/)
106. Muggeo A, Alauzet C, Hartard C, Goury A, Schvoerer E, Andreoletti L, et al. Co-detection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens: Lessons from the field to face the second wave [Internet]. Vol. 133, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/co-detection-of-sars-cov-2-and-other-respiratory-pathogens-lesson>
107. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1699–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352574/>
108. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 2020 semana 12 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_12.pdf
109. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];64(2):144–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217071/>
110. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 20];63(6):528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339350/>
111. van Arkel ALE, Rijpsma TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7328331/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738331/)
112. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e48–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/S1473->
113. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Apr 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719848/>
114. Rutshaert L, Steinfurt N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertens H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 71. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00686-4>
115. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment [Internet]. Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–17. Available from: [/pmc/articles/PMC7346000/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327346000/)
116. Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];186(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517788/>
117. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity [Internet]. Vol. 64, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210776/>
118. Apostolopoulou A, Garrigos ZE, Vijayvargiya P, Lerner AH, Farmakiotis D. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature [Internet]. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI

- AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050499/>
119. Roman-Montes CM, Martínez-Gamboa A, Díaz-Lomelí P, Cervantes-Sánchez A, Rangel-Cordero A, Sifuentes-Osorio J, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Apr 20];64(4):364–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217784/>
 120. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [Internet]. Vol. 0, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: www.thelancet.com/infectionPublishedonline
 121. Oñate JM, Rivas P, Pallares C, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, et al. Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of Candida spp. disease in children and adults. *Infectio* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2021 Apr 20];23(3):271–304. Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/792>
 122. Escandon P, Duarte C, Rivera S. Alerta por emergencia global de infecciones invasivas causadas por la levadura multirresistente, *Candida auris* [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/candida-auris>
 123. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents [Internet]. Vol. 17, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059711/>
 124. Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2021 Apr 20];133(23):2465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/>
 125. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Apr 20];68(3):566–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314788/>
 126. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts [Internet]. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 17–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/>
 127. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm [Internet]. Vol. 80, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 88–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978237/>
 128. Elliot AJ, Harcourt SE, Hughes HE, Loveridge P, Morbey RA, Smith S, et al. The COVID-19 pandemic: A new challenge for syndromic surveillance [Internet]. Vol. 148, *Epidemiology and Infection*. Cambridge University Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614283/>
 129. Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2021 Apr 20];21(1):39–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i1.640>
 130. Moreira J, Barros J, Lapouble O, Lacerda MVG, Felger I, Brasil P, et al. When fever is not malaria in Latin America: A systematic review [Internet]. Vol. 18, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 294. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01746-z>
 131. Nunthavichitra S, Prapaso S, Luvira V, Muangnoicharoen S, Leaungwutiwong P, Piyaphanee W. Case report: COVID-19 presenting as acute undifferentiated febrile illness—A tropical world threat. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];103(1):83–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
 132. Dittrich S, Lamy M, Acharya S, Thu HK, Datta R, Blacksell SD, et al. Diagnosing malaria and other febrile illnesses during the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e879–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339472/>
 133. Rahi M, Baharia RK, Das P, Chhibber-Goel J, Sharma A. Overlaying COVID-19 mitigation plans on malaria control infrastructures. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Apr 20];115(1):6–8. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/1/6/5921230>
 134. Acevedo T. 6A- Vigilancia sindrómica [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://es.slideshare.net/000062313/6-vigilancia-sindrmica>
 135. Chadalawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Apr 20];3(8):e2015072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865573/>
 136. Villamil-Gómez WE, Echeverría LE, Ayala MS, Muñoz L, Mejía L, Eyes-Escalante M, et al. Orally transmitted acute Chagas disease in domestic travelers in Colombia [Internet]. Vol. 10, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 20]. p. 244–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256221/>
 137. Franco-Paredes C, Villamil-Gómez WE, Schultz J, Henao-Martínez AF, Parra-Henao G, Rassi A, et al. A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America – Public health and travel medicine importance [Internet]. Vol. 36, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004732/>
 138. Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B, Bottieau E. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2021 Apr 20];363. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498133/>
 139. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE, Pérez-Díaz CE, Katterine Bonilla-Aldana D, Mondragon-Cardona Á, et al. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 20];93(1):522–7. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/dengue-and-covid-19-overlapping-epidemics-an-analysis-from-colomb>
 140. Navarro JC, Arrivillaga-Henríquez J, Salazar-Loor J, Rodríguez-Morales AJ. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge [Internet]. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268196/>
 141. Khalil A, Badr B, Wright H, Talo M, Atteiya M. Dengue Fever and COVID-19 Co-Infection at the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in Jeddah, Saudi Arabia. *Eur J Case Reports Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2021 Apr 20];7(12):002167–002167. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/2167/2500>
 142. Carosella LM, Pryluka D, Maranzana A, Barcan L, Cuini R, Freuler C, et al. Characteristics of patients co-infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and dengue virus, Buenos Aires, Argentina, March–June 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];27(2):348–51. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/>
 143. Nasomsong W, Luvira V, Phiboonbanakit D. Case report: Dengue and COVID-19 coinfection in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];104(2):487–9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/2/article-p487.xml>
 144. Ahmed S, Tazmeem F. First case diagnosed with both COVID-19 and dengue virus infections in Bangladesh: Possible dengue prevention strategies amid COVID-19 outbreak [Internet]. Vol. 191, *Public Health*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 39–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
 145. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, et al. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease [Internet]. Vol. 15, *Global Heart*. Ubiquity Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
 146. Alberca RW, Yendo TM, Ramos YAL, Fernandes IG, De Mendonça Oliveira L, Teixeira FME, et al. Case report: COVID-19 and chagas disease in two coinfecting patients. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 20];103(6):2353–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
 147. Schultz J, Hyson P, Chastain DB, Gharamti AA, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF. COVID-19 epidemic in the US—A gateway to screen for tuberculosis, HIV, viral hepatitis, Chagas disease, and other neglected tropical diseases among Hispanics. Angheben A, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2021 Apr 20];14(12):e0008953. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008953>
 148. Mazzoli-Rocha F, Mendes F de SNS, Silva PS, Silva GMS da, Mediano MFF, Sousa AS de. Comprehensive care for patients with Chagas cardiomyopathy during the coronavirus disease pandemic [Internet]. Vol. 53, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e20200353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>