

Encarnación Moral Escudero¹
Alicia Hernández Torres¹
Aychel Elena Roura Piloto¹
Helena Albendín Iglesias¹
Ana Peláez Ballesta²
Elisa García Vázquez
y Grupo de estudio Covid*

Neumonía neumocócica en pacientes con infección por SARS-CoV-2: serie de 17 casos en la Región de Murcia

¹Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.
²Medicina Interna. Hospital Rafael Méndez. Murcia

Article history

Received: 9 December 2020; Revision Requested: 27 January 2021; Revision Received: 19 April 2021; Accepted: 7 May 2021; Published: 16 July 2021

RESUMEN

Introducción. Actualmente la prevalencia de coinfección por neumococo en pacientes con SARS-CoV-2 es desconocida. En este trabajo presentamos sus características clínicas, evolución y tratamiento.

Material y métodos. Recogida de datos retrospectivos desde agosto a octubre de 2020 en dos hospitales de la región de Murcia.

Resultados. Dieciocho pacientes presentaron COVID-19 diagnosticada por PCR e infección por neumococo confirmada con antigenuria, lo que supuso una prevalencia del 2%. El 88% presentaban alteraciones radiológicas a su ingreso (dos pacientes presentaron una radiografía dentro de la normalidad) y un 29% procalcitonina elevada. La mortalidad de nuestra serie fue del 12%.

Conclusiones. Podría ser razonable considerar el inicio de terapia antimicrobiana en aquellos casos en los que se tenga una moderada o alta sospecha de coinfección bacteriana, siendo fundamental la retirada del tratamiento antibiótico de forma precoz si ésta no se confirma.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, neumonía, SARS-CoV2

Pneumonia in patients with SARS-CoV-2 infection: series of 17 cases in the region of Murcia

ABSTRACT

Introduction. Currently the prevalence of pneumococcal coinfection in patients with COVID-19 is unknown. In this work we present its clinical characteristics, evolution and treatment.

Material and methods. Retrospective data collection

from August to October 2020 in two hospitals in the Murcia region.

Results. Eighteen patients had COVID-19 diagnosed by PCR and pneumococcal infection confirmed by antigenuria, which represented a prevalence of 2%. A total of 88% had radiological alterations upon admission (two patients had an X-ray within normality) and 29% had elevated procalcitonin. Mortality in our series was 12%.

Conclusions. It could be reasonable to consider the start of antimicrobial therapy in those cases in which there is a moderate or high suspicion of bacterial coinfection, being essential the early suspension of antibiotic treatment if it is not confirmed.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

La incidencia general de neumonía comunitaria en adultos oscila entre 16 y 23 casos por 1000 personas y año, y las cifras son mayores conforme avanza la edad de los pacientes.

Si bien la etiología de este cuadro varía según la región geográfica, *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana en todo el mundo [1,2]. También los virus causan frecuentemente cuadros neumónicos, con una incidencia variable según las publicaciones.

En el año 2005, las neumonías asociadas a la gripe supusieron la 8ª causa de muerte en los Estados Unidos [2]. Además, la infección por el virus de la gripe predispone claramente a la aparición de neumonía neumocócica secundaria, constituyendo ésta realmente la mayor complicación de la gripe. Acontece más frecuentemente en determinadas situaciones clasificadas como de alto riesgo (menores de 5 años o mayores de 65, embarazadas o mujeres en el puerperio, residentes en centros de mayores u hospitales de cuidados medios, enfermedades cardiorrespiratorias, diabetes mellitus, nefropatías, hepatopatías, obesidad extrema...).

Correspondencia:
Encarnación Moral Escudero
Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
E-mail: emoralescudero@hotmail.com

Sin embargo, las infecciones secundarias no parecen ser complicaciones comunes de la COVID-19 [3,4]. En una revisión de 9 estudios, de origen chino la mayoría, se comunicaron ratios de coinfecciones bacterianas o fúngicas de un 8% (62 de 806 casos), no distinguiendo los autores entre coinfección a su ingreso o secundaria durante la hospitalización, mientras que la incidencia de sobreinfección neumocócica en la serie de casos aportada por 2 hospitales londinenses (836 pacientes, a los que se le realizó antigenuria a un 30%), fue de 0 [5].

MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación presentamos una serie de casos recogidos de manera prospectiva (17/849) de coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*, detectados desde el 1 de agosto de 2020 hasta el 30 de octubre de 2020, en dos hospitales (de tercer y segundo nivel respectivamente) de la Región de Murcia (Hospital Virgen de la Arrixaca y Hospital Rafael Méndez), que atienden de forma conjunta a una población aproximada de 320.000 habitantes.

RESULTADOS

La incidencia de coinfección SARS-CoV-2 / *S. pneumoniae* en nuestra serie fue del 1,9%. La edad media de los pacientes que presentaron ambas infecciones fue de 75,2 (rango entre 44 -100 años), 8 de ellas mujeres (50%). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (65%), enfermedades respiratorias previas (EPOC, asma o SAHS) (31%), diabetes mellitus tipo 2 (25%). El síntoma de consulta más prevalente fue la fiebre (75%) seguido de la disnea (70%) y tos (53%), presentando diarrea sólo 2 pacientes y anosmia uno de ellos (tabla 1). Todos los casos que presentamos fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 mediante la detección de ARN viral por PCR, mientras que el diagnóstico de coinfección por neumococo se realizó en todos ellos mediante la detección de antígeno por inmunocromatografía en orina. La media de días entre el inicio de la clínica y el diagnóstico de SARS-CoV-2 fue de 4 días (en uno de los pacientes no se dispone de esta información), y para el de coinfección por neumococo de 5 días.

Desde el punto de vista analítico, la cifra media de PCR al ingreso fue de 9,5 mg/dl (rango entre 0,64 - 34,93); presentando sólo 4 ellos niveles de procalcitonina superiores al límite de la normalidad, con un rango entre 1,84 ng/ml - 18,44 ng/ml. Cinco pacientes (29,4%) presentaron una cifra de leucocitos > a 10.000 u/mcl. La media de ferritina fue de 544,3 ng/ml (9-1500) y de IL-6 934,7 pg/ml (1,9-5476,4). Sólo 5 pacientes presentaron unas cifras dentro del rango de la normalidad en cuanto a los niveles de Dímero D, teniendo el resto (10) una media de 2191 ng/ml (253-13.688).

A destacar, que en nuestra serie, dos de los pacientes no presentaron claramente infiltrados pulmonares en su radiografía de ingreso, siendo el patrón radiológico más común de presentación la presencia de infiltrados intersticiales periféricos (53%) seguido de infiltrado lobar-alveolar (29,4%, 5) y uno de ellos patrón mixto (tabla 2).

En cuanto a la evolución, 3 de ellos (18%) precisaron ingreso en UCI, fallecieron el 12% (2 pacientes) y permanecían ingresados 2 de ellos en el momento que realizamos la revisión.

De acuerdo con los protocolos de tratamiento vigentes llevaron tratamiento con remdesivir el 6% de los pacientes, dexametasona el 70,6%, bolos con metilprednisolona el 6% y como antibioterapia empírica recibieron ceftriaxona el 76%, amoxicilina-clavulánico el 12%, levofloxacino el 12%, azitromicina 70%. El 82% de los pacientes precisaron soporte con oxigenoterapia (11% intubación orotraqueal, 6% oxigenoterapia de alto flujo).

DISCUSIÓN

Los datos de coinfección en pacientes hospitalizados presentes en nuestra serie alcanzan el 2%, valores inferiores a los publicados en la pandemia del virus influenza H1N1 del 2009 en la que se documentaron unos datos de coinfección bacteriana entre el 4 y el 24% [6].

Los factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía por neumococo son tabaquismo, alcoholismo crónico, neumopatía previa (EPOC/Asma), inmunosupresión, asplenia, cardiopatía o insuficiencia renal crónica y presentar de forma concomitante una infección viral como pueda ser la gripe. En nuestra serie el factor de riesgo más frecuente fue la presencia de neumopatía previa lo que coincide con lo publicado en la literatura [7].

Existen diversos estudios realizados en modelos animales que intentan explicar como una infección vírica (influenza) facilita el desarrollo de una infección bacteriana (neumonía neumocócica) bien mediante la acción favorecedora de la neuraminidasa viral en la adherencia, invasión y crecimiento de las colonias neumocócicas [8], o por alteración de la inmunidad innata en el control de la carga portadora y eliminación de *S. pneumoniae* [9]. A día de hoy, no existen publicaciones que determinen cuáles podrían ser a nivel molecular ni clínico las alteraciones que facilitarían el desarrollo de una coinfección neumocócica-SARS-CoV-2.

Por otra parte, desde el punto de vista clínico la neumonía neumocócica y la infección por SARS-CoV-2, tienen características clínicas comunes como son la fiebre, tos y disnea, al igual que analíticas (aumento de reactantes de fase aguda como PCR o ferritina); por tanto, resulta complicado identificar de inicio cuáles van a ser aquellos pacientes que presenten una coinfección, no incluyéndose este parámetro a estudio en los modelos predictivos de diagnóstico de COVID-19 disponibles hasta el momento [10]. Además al igual que ocurre en otra serie publicada de 5 casos de coinfección vírica/bacteriana [11] sólo el 25% de nuestros pacientes presentaban unos niveles de procalcitonina elevados, lo que nos sugiere que no nos podríamos amparar tan sólo en un dato analítico como única herramienta diagnóstica para decidir iniciar o no tratamiento antibiótico empírico. Esta afirmación, se recoge igualmente en la guía de diagnóstico y tratamiento de la IDSA publicada en 2019, en la que se hace hincapié en que la sensibilidad de la

Tabla 1 Características clínicas y evolución de pacientes con coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*.

Paciente	Edad	Sexo	Comorbilidades	Manifestaciones clínicas	Días inicio de síntomas-PCR	Días inicio de síntomas-duración de infección neumocócica	Tratamiento recibido	Ingreso en UCI	Evolución
1	77	M	Artrosis, Osteoporosis	Fiebre, Disnea, Tos, Diarrea, Astenia	5	6	Ceftriaxona, Dexametasona	No	Curación
2	78	H	Asma, HTA	Cefalea, Tos, Disnea	3	3	Ceftriaxona, Dexametasona, Azitromicina	No	Curación
3	76	H	EPOC/SAHS, DM-2, HTA, DLP, Tumor vesical, ERC, Cardiopatía isquémica	Fiebre, Tos, Disnea	1	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona, Remdesivir	No	Curación
4	100	M	HTA, DLP, Estenosis aórtica severa	Fiebre, Broncoespasmo	2	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
5	67	H	Institucionalizado, DM-2, Fumador, Bronquiectasias, Epilepsia, Esquizofrenia	Tos, Disnea, Flebre	ND	ND	Levofloxacino, Aztreonam, Linezolid, Dexametasona	No	Alta a CM
6	79	M	HTA, DLP	Disnea, Tos, Astenia	7	7	Levofloxacino,	Sí (Bloqueo AV2:1)	Curación
7	84	H	DM-2, EPOC, Deterioro cognitivo severo	Disnea, Fiebre	2	2	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Exitus
8	93	H	HTA, DLP, ERC estadio III, Cardiopatía isquémica	Disnea, Tos	2	2	Amoxicilina-clavulánico, Dexametasona	No	Ingresado
9	90	M	HTA, DM2, DLP, E. Alzheimer severa	Fiebre, Disnea	2	4	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Exitus
10	44	M	Obesidad	Fiebre, Disnea, Tos	1	10	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Curación
11	72	M	HTA, DLP	Fiebre, Odinofagia, Diarrea	4	4	Ceftriaxona, Azitromicina	No	Curación
12	74	M	HTA, DLP	Fiebre, Artromialgias, Anosmia	12	14	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
13	64	M	HTA, Obesidad	Disnea, Tos, Astenia	7	7	Ceftriaxona, Azitromicina, Pulsos Metilprednisolona	No	Curación
14	61	H	HTA, DLP, Asma	Fiebre, Disnea	6	6	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	Si	Curación
15	84	M	HTA., Estenosis Aórtica, SS	Fiebre, Astenia	7	7	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación
16	66	H	Anemia	Fiebre, Disnea, Astenia	4	4	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	Si	UCI
17	71	H	ERC	Fiebre, Tos	3	4	Ceftriaxona, Azitromicina, Dexametasona	No	Curación

HTA: Hipertensión Arterial, DLP: Dislipemia, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, SS: Síndrome de Sjögren, ERC: Enfermedad Renal Crónica.

Tabla 2 Características analíticas y radiológicas de pacientes con coinfección SARS-CoV-2 y *S. pneumoniae*.

Paciente	PCR (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Leucocitos (u/mcl)	Ferritina (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	Dímero D (ng/ml)	Radiografía de Tórax
1	1,49	0,04	7870	ND	31,6	173	Sin infiltrados
2	15,96	0,17	26.820	1444	63	190	Infiltrado lobar
3	0,64	0,06	5.980	165	6,4	150	Infiltrado lobar alveolar tenue Infiltrados parcheados periféricos
4	2,15	0,08	7.200	159	6,1	253	Infiltrados parcheados periférico
5	12,59	0,14	6.220	283	130,9	346	Sin infiltrados
6	7,19	0,07	6.940	229	116,7	221	Infiltrados periféricos LSI, LID
7	19,16	1,84	6.750	183	6.042	473	Infiltrado lobar bilateral
8	8,59	3,48	5.150	278	2.666	208	Infiltrado alveolar bilateral
9	5,90	0,22	13.000	456	ND	558	Infiltrado lobar
10	1,30	0,03	3.700	9	11	757	Infiltrados tenues periféricos.
11	0,30	0,05	6.600	215	1,9	328	Infiltrados tenues periféricos.
12	7,24	0,09	6.300	290	24,6	1.033	Infiltrados parcheados periféricos
13	6,68	0,02	9.400	816	25,8	553	Infiltrados parcheados diseminados
14	12,97	0,06	12.900	915	62,7	1.796	Infiltrados parcheados diseminados
15	34,93	8,20	12.500	1500	168,2	2.130	Infiltrados parcheados diseminados
16	17,82	18,44	26.900	954	5.476,4	13.688	Infiltrados parcheados diseminados
17	7,12	0,27	6.720	814	122	197	Infiltrado lobar

PRC: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL-6: Interleucina -6, LSI : Lóbulo superior Izquierdo, LID Lóbulo inferior derecho.

procalcitonina para detectar infecciones bacterianas varía del 38% al 98%, por lo que no se puede usar en exclusividad para distinguir entre etiología viral y bacteriana [12].

La radiografía de tórax nos podría aportar información útil para intentar diferenciar la etiología de la neumonía; los infiltrados intersticiales con distribución parcheada son generalmente más frecuentes en la neumonía viral, mientras que los infiltrados alveolares con patrón de consolidación lobar son más frecuentes en neumonías de origen bacteriano. Sin embargo, ambos patrones se han descrito en la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [13] y en nuestro caso todos ellos en menor o mayor proporción están presentes.

Tanto el tratamiento específico para neumonía por SARS-Cov-2 como para las de bacteriano se ajustan a lo emitido por los protocolos actuales, incidiendo en la importancia de la retirada del tratamiento antibiótico en caso que no se evidencie aislamiento bacteriano en estudios posteriores, para no colaborar a un aumento en las resistencias antimicrobianas.

Actualmente carecemos de evidencia clínica para establecer una estrategia válida que nos permita discernir en qué casos hay más probabilidad de que el paciente presente además

de una infección por SARS-CoV-2 una sobreinfección por neumococo, por lo que podría ser razonable considerar el inicio de tratamiento antimicrobiano en aquellos casos en los que se tenga una moderada o alta sospecha de coinfección bacteriana en base a la clínica, hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios, mientras que se esperan el resultado de pruebas microbiológicas (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo) que lo respalden. En este sentido, sería fundamental la retirada precoz del antibiótico si no se confirmara tal infección. Asimismo, hemos de considerar la posibilidad de falsos positivos de la antigenuria dada la baja probabilidad pre-test y habría que plantear y valorar la realización de estudios de coste-efectividad y mortalidad.

*GRUPO DE ESTUDIO COVID:

Antonia María Castillo Navarro, Carlos Enrique Galera Peñaranda, Sonia Marín Real, María Isabel Pacheco Tenza, Enrique Mira Bleda, Elena Sánchez García, Antonio Mateo López, Ana Fernández Rufete, María Bermejo Martínez, Marta Vicente Gilbert, Francisco Javier Polo Romero, Nicolás Darío Ortega López, Silvia Ruiz García, Miguel Martín Romero, Javier Pagán

Escribano, Javier Simón Lozano, Elena Solana Martínez, Mario Aparicio Vicente, Jesús Navarro Fuentes, Vladimir Salazar Rosa, Sonia Otálora Valderrama, María Encarnación Hernández Contreras, María del Mar García Méndez, David Clavero Martínez, Mar Haenelt Martínez, Carmen Benítez Castillo, Álvaro Martínez Sánchez, Bartolomé García Pérez, Antonio Moreno Docón, Pedro Paredes Reyes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, *et al.* Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62:817. Doi: 10.1093 / cid / civ1214
- File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122:130. Doi:10.3810/pgm.2010.03.2130.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, *et al.* Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2459-2468. Doi: 10.1093 / cid / ciaa530
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, *et al.* Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58. DOI: 10.1128/JCM.00875-20
- Hughes S, Troise O, Donaldson H. *et al.* Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *CMI* 26 (2020) 1395e1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
- Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, *et al.* Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci (USA)*.2004;101(5):1356-61. DOI: 10.1073/pnas.0308352100
- Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impacto de la vacunación antineumocócica en las tasas de neumonía de los pacientes con EPOC y asma. *J Gen Intern Med* 2007; 22:62.doi:10.1007/s11606-007-0118-3.
- Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host Microbe* 2014;16:55. DOI: 10.1016/j.chom.2014.06.005
- Jochems S.P, Marcon F, Carniel B.F. *et al.* Inflammation induced by influenza virus impairs human innate immune control of pneumococcus. *Nat Immunol*.2018; 19(12): 1299-1308. DOI: 10.1038/s41590-018-0231-y
- Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, *et al.* Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical Research ed.)* 2020;369: m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328
- Cucchiari D, Pericas JM, Riera J. *et al.* Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):502-505. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, *et al.* Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7): 45-67. DOI: 10.1164 / rccm.201908-1581st
- Chen H., Ai L, Hong L. *et al.* Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020; 7(2): 43-50. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.04.003