

ARTÍCULO ORIGINAL

Coinfección y sobreinfección bacteriana en pacientes con neumonía por COVID-19 en el Nuevo Hospital San Roque de Córdoba (2020)

Bacterial coinfection and superinfection in patients with COVID-19 pneumonia at the new San Roque hospital, Córdoba, Argentina (2020)

Molina, Ana Paula^{1*}; Muñoz, Verónica¹; Olocco, Cecilia¹; Vacaflor, Liliana¹; Peralta, Nora¹; Gerván, Natalia¹.

¹Servicio Bioquímico, Hospital San Roque. Córdoba, Argentina.

*Contacto: Molina, Ana Paula. Boulevard Pte. Arturo Umberto Illia 531 (C.P. 5000). Córdoba, Argentina; pau1225@hotmail.com.

Resumen Introducción: La enfermedad por COVID-19 ha provocado que un gran número de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos presenten riesgo de adquirir infecciones bacterianas secundarias. Objetivo: Describir la coinfección/sobreinfección bacteriana y el patrón de sensibilidad antimicrobiana en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva del Nuevo Hospital San Roque de Córdoba, Argentina. Materiales y métodos: Se hizo un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva con COVID-19 desde marzo a diciembre de 2020. Resultados: Se incluyeron 44 pacientes; el 5% (n=2) y el 73% (n=32) presentaron coinfección y sobreinfección bacteriana, respectivamente. El 89% (n=39) se encontraba ventilado mecánicamente, con un promedio de duración de la internación de 32,2 días. El 50% de los pacientes falleció. El 61% (n=27) fueron hombres. La mediana de edad global fue de 56 años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (n=17, 39%), diabetes mellitus (n=10, 23%), inmunosupresión (n=7, 16%), obesidad (n=5, 11%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=5, 11%). De los cultivos microbiológicos de muestras respiratorias, se aislaron principalmente *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella pneumoniae* presentó una sensibilidad elevada para colistín, fosfomicina, ceftazidima/avibactam y amicacina. Se observó un 61% (n=14) de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas KPC. *Acinetobacter baumannii* mostró mayor sensibilidad para colistín, tobramicina y amicacina, mientras que *Pseudomonas aeruginosa*, a amicacina, gentamicina, ciprofloxacina y colistín. Conclusión: Existe una alta prevalencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, principalmente, en aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estancia prolongada y ventilación mecánica.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; coinfección; sobreinfección; patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Abstract

Introduction. COVID-19 disease has caused a large number of patients admitted to intensive care units (ICU) to be at risk of acquiring secondary bacterial infections. Objective. To describe bacterial coinfection/superinfection and the pattern of antimicrobial susceptibility in patients with COVID-19 in the ICU at the New San Roque Hospital in Córdoba, Argentina. Materials and methods. Retrospective, descriptive and observational study of COVID-19 patients older than 18 years of age, admitted to the ICU from March to December 2020. Results. A total of 44 patients were included: 5% (n=2) and 73% (n=32) had bacterial coinfection and superinfection, respectively. Besides, 89% (n=39) were mechanically ventilated, with an average hospitalization time of 32.2 days, and 50% of the patients died. About 61% (n=27) were men, the overall median age was 56 years, and the most frequent comorbidities were arterial hypertension (n=17, 39%), diabetes mellitus (n=10, 23%), immunosuppression (n=7, 16%), obesity (n=5, 11%), and chronic obstructive pulmonary disease (n=5, 11%). From the microbiological cultures of respiratory samples, mainly *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated. *Klebsiella pneumoniae* presented a high sensitivity for colistin, fosfomicin, ceftazidime/avibactam and amikacin. KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (61%, n=14) were observed. *Acinetobacter baumannii* showed greater sensitivity to colistin, tobramycin and amikacin, while *Pseudomonas aeruginosa* showed greater sensitivity to amikacin, gentamicin, ciprofloxacin and colistin. Conclusion. COVID-19 patients requiring hospitalization showed a high prevalence of bacterial superinfections, mainly those with specific comorbidities, complications, prolonged hospitalization time, and mechanical ventilation.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; coinfection; superinfections; pattern of antimicrobial susceptibility.

Introducción

En diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, se documentaron varios casos de neumonía grave de origen desconocido¹, posteriormente diagnosticada como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cuyo agente etiológico es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), denominado así por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV).² El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara esta enfermedad como pandemia.³ En nuestro país, el primer caso se diagnostica el 3 de marzo de 2020 y en la Provincia de Córdoba, el 6 de marzo del mismo año.⁴

La infección por SARS-CoV-2 conduce a una enfermedad leve del tracto respiratorio superior o incluso a una infección “subclínica” asintomática. Sin embargo, las estimaciones publicadas indican que la tasa de hospitalización es superior al 8 %, aunque puede llegar al 20 % en el grupo de mayor riesgo (mediana de edad 72 años). Una proporción significativa de los pacientes hospitalizados requiere ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI), con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 50 % para los pacientes ventilados.⁵

Los pacientes ingresados a UCI por COVID-19 presentan varios factores, no excluyentes entre sí, que predisponen al desarrollo de infecciones bacterianas. En primer lugar, se encuentra la acción del virus SARS-CoV-2 sobre los pulmones, que provoca una respuesta inmunitaria por parte del huésped. Esta interacción puede causar una desregulación del sistema inmune en varios niveles y un estado proinflamatorio secundario con evolución a formas severas de COVID-19, favoreciendo la consiguiente proliferación bacteriana, lo que resulta en mayor daño tisular, posibilidad de sepsis y perturbación en la homeostasis intestinal.⁶ En segundo lugar, entre los factores predisponentes, se encuentran las características del paciente^{7,8} y sus comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), inmunosupresión; como así también, dispositivos médicos invasivos, estancias prolongadas, ingreso a UCI, etc. A todo ello se añade la situación de urgencia provocada por la pandemia: saturación de servicios médicos, falta de personal entrenado, estrés laboral, entre otras, que dificultan la aplicación de las medidas de control de las infecciones del período prepandémico y favorecen la aparición de brotes nosocomiales.⁹

Las coinfecciones y sobreinfecciones son comunes en muchas enfermedades infecciosas virales respiratorias.^{10,11} En la COVID-19, las infecciones bacterianas simultáneas pueden cambiar la homeostasis del microbioma respiratorio y, por lo tanto, desencadenar la infección y estimular a las células inmunitarias para producir una inflamación más grave.^{12,13} Durante las epidemias anteriores de influenza, del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva desarrollaron fácilmente coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas y tuvieron tasas de mortalidad más altas.^{14,15} De esta manera, las infecciones bacterianas podrían ser un factor muy importante en la pa-

togenia de la COVID-19, al complicar el diagnóstico preciso, el tratamiento, el pronóstico e incluso aumentar las tasas de mortalidad.¹⁶

Las pruebas de diagnóstico microbiológico identifican la presencia de infecciones bacterianas, además de la resistencia (R) a los antimicrobianos, lo cual desempeña un papel fundamental en la respuesta de la salud pública a la pandemia.^{17,18}

Los pacientes de alto riesgo se internan en las unidades de cuidados críticos y permanecen allí durante un período prolongado. La mediana de la estadía hospitalaria de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 es de 7 días, pero puede llegar hasta 14 días o incluso más, y el riesgo de una neumonía intrahospitalaria aumenta significativamente cuanto más largo es el período de hospitalización y ventilación mecánica (VM).

Las coinfecciones bacterianas suelen estar causadas por bacterias adquiridas en la comunidad como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus* spp. Las sobreinfecciones, en cambio, son causadas con frecuencia por enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores.¹⁹

Los bacilos gram negativos multiresistentes (BGNMR) son los agentes etiológicos principales que más se han aislado de las muestras respiratorias de estos pacientes.²⁰ Estos patógenos son altamente eficientes en la adquisición de mecanismos de R a los antibióticos (ATB) debido a la presión selectiva de los mismos, lo cual amerita un esfuerzo en las medidas de control de infecciones para controlar la propagación del SARS-CoV-2 y la diseminación de bacterias multiresistentes (MR).

La guía actual de la OMS no recomienda el tratamiento antibiótico de rutina en la COVID-19, aunque esto se aplica a la enfermedad moderada, sin sospecha clínica de infección bacteriana. La neumonía grave con infiltrados pulmonares y un cuadro séptico que progresa a insuficiencia respiratoria, comúnmente, conduce a agentes antimicrobianos dirigidos a la sobreinfección bacteriana.²¹

En los últimos años, se ha observado un aumento en la R a los ATB a nivel mundial, por lo que la pandemia de SARS-CoV-2 se superpone sobre la pandemia en curso de bacterias MR.⁶ Entre los mecanismos de R en los BGNMR, se encuentran las

Figura 1. Comorbilidades de pacientes con COVID-19.

En cuanto a los antecedentes previos, el 27% (n=12) de las personas no presentaron ninguna comorbilidad, mientras que el 43% (n=19) tuvieron una sola. El 30% restante tuvieron dos o más comorbilidades (n=13) (figura 1).

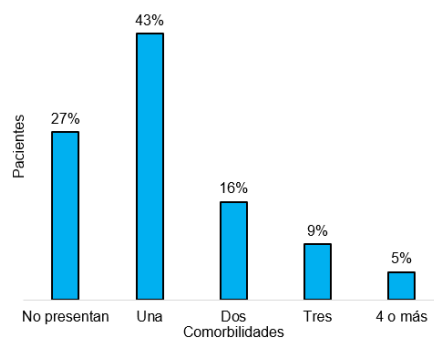


Tabla I. Antecedentes previos de pacientes con COVID-19.

Antecedentes	N	%
Hipertensión Arterial	17	39%
Diabetes Mellitus	10	23%
Inmunosupresión	7	16%
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5	11%
Obesidad	5	11%
Accidente cerebrovascular isquémico	2	5%
Hipotiroidismo	2	5%
Tuberculosis	2	5%
Asma	1	2%
Cardiopatía Isquémica	1	2%
Gastritis	1	2%
Insuficiencia Renal Aguda	1	2%
Neurodistrofia	1	2%
Retraso madurativo	1	2%
Tos Crónica	1	2%
Vitiligo	1	2%

betalactamasas; que constituyen el principal de ellos. Las más importantes son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefalosporinas cromosómicas (AmpC) y las carbapenemasas.²² Estas últimas se destacan entre las resistencias emergentes. Las carbapenemasas presentan actividad hidrolítica sobre los carbapenemes y otros betalactámicos, limitando las posibilidades terapéuticas disponibles.²³ Por otro lado, la antibioterapia puede provocar la aparición de otras infecciones asociadas como la producida por *Clostridioides difficile*, con una aceleración en la postpandemia.²⁴

La coinfección y sobreinfección bacteriana juegan un papel significativo en los pacientes con COVID-19, por lo que es de gran importancia conocer la población bacteriana asociada y el patrón de sensibilidad antimicrobiana en los pacientes coinfectados en nuestro hospital.

De acuerdo con esta información y con la ausencia de datos conocidos en el país y en la institución donde se realizó este estudio, se planteó como objetivo describir la población bacteriana asociada a coinfección/sobreinfección y conocer el patrón de sensibilidad antimicrobiana en los pacientes con diagnóstico de COVID-19, en la Unidad de Terapia Intensiva del Nuevo Hospital San Roque de Córdoba, Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el Servicio Bioquímico del Hospital San Roque, Área de Microbiología, durante el período comprendido entre el 1 de marzo y el 31 de diciembre de 2020. Los datos se recolectaron a partir de los registros en las historias clínicas de los pacientes y de las solicitudes de estudios microbiológicos.

Se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años, ingresados en la UTI por neumonía con y sin respirador, con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante la detección de ARN del virus SARS-CoV-2 por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras respiratorias. Se excluyeron aquellos pacientes en UTI a los que no se les solicitaron estudios microbiológicos; tampoco se consideraron los cultivos de pacientes con COVID-19 ingresados a terapia

Tabla II. Diagnósticos secundarios de pacientes COVID-19 internados.

Diagnósticos secundarios	N	%
NAVM	24	55%
Anemia Severa	2	5%
Shock séptico secundario a NAVM	2	5%
Colitis pseudomembranosa	1	2%
Delirium	1	2%
Encefalopatía anóxica	1	2%
Fallo Multiorgánico	1	2%
Fallo Renal Oligúrico	1	2%
Gastropatía congestiva, erosiva y pólipos gástricos, con polipectomía endoscópica	1	2%
Hipoxemia	1	2%
Insuficiencia Renal Aguda	1	2%
Meningitis postoperatoria	1	2%
Polineuropatía severa del paciente crítico	1	2%
Postoperatorio de laparotomía explorada con abdomen abierto y contenido secundario a herida de arma blanca	1	2%
SCASEST	1	2%
Shock séptico	1	2%
Urosepsis	1	2%
Weaning fallido	1	2%

► NAVM, Neumonía asociada a ventilación mecánica; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

cuyas muestras respiratorias no eran de buena calidad para el procesamiento (<25 leucocitos polimorfonucleares y >25 células epiteliales).

Las variables a estudiar fueron: edad, género, sala de internación (UTI I y II), comorbilidades, factores de riesgo, mortalidad y tiempo asociado, parámetros de laboratorio, tiempo de estadía hospitalaria, resultados microbiológicos (cultivos de muestras respiratorias y susceptibilidad antimicrobiana), tratamiento empírico y dirigido.

En cuanto a las muestras respiratorias de pacientes con diagnóstico de COVID-19, se analizaron esputos y aspirados traqueales (AT) recolectados por el Servicio de Kinesiología del hospital. Las mismas se procesaron en medios de cultivo: agar Columbia + 5 % de sangre de carnero (*bioMérieux*, Marcy-l'Étoile, Francia), agar chocolate PolyViteX (*bioMérieux*, Marcy-l'Étoile, Francia), y CHROMID® CPS® Elite (*bioMérieux*, Marcy-l'Étoile, Francia), utilizando la cabina de seguridad biológica BSC-1300II B2-X Clase II B2. Posteriormente, las placas se incubaron en la estufa de cultivo a 35 (± 2) °C por 24-48 horas, con un máximo de 5 días.

Las muestras de esputos se sembraron por la técnica de cultivo semicuantitativa, la cual consistió en una siembra por aislamiento en 4 estrías en donde se jerarquizaron aquellos microorganismos que crecieron más allá de la tercera estría y se correlacionaron con los observados en el examen directo. Para las muestras de AT, se utilizó la técnica de cultivo cuantitativa con punto de corte de 10⁶ unidad formadora de colonias (UFC) /ml y 10⁵ UFC/ml para aquellos pacientes que recibieron tratamiento ATB previo; los microorganismos que crecieron en concentraciones iguales al punto de corte o superiores a este fueron jerarquizados.²⁸

La identificación bacteriana se realizó por VITEK®2 Compact (*bioMérieux*, Marcy-l'Étoile, Francia) y por pruebas bioquímicas manuales.

Para la sensibilidad a los antimicrobianos se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el sistema automatizado VITEK®2 Compact, y por el método de difusión en disco Kirby Bauer, se realizó la lectura del tamaño de los halos a las 24 horas. La susceptibilidad al colistín (COL) se evaluó median-

te la prueba de Colistín Drop Test.²⁹ La susceptibilidad de la CIM de meropenem (MER) y ceftazidima/avibactam (CZA) a las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas se realizó mediante el método de difusión en agar con tiras de E-test®.^{30,31}

Para la interpretación de los resultados, se utilizaron los criterios señalados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI 2019) y métodos complementarios protocolizados por el servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".^{32,33}

Para la detección fenotípica de BLEE, se utilizó el sistema automatizado VITEK®2 Compact y/o colocación estratégica de discos.³³ La detección de carbapenemasas, se realizó según protocolo Red Whonet 2019, método microbiológico Test de Hodge con agregado de Tritón [THT]³⁴ y método colorimétrico Rapid Cab Blue Kit®.³⁵ El fenotipo de carbapenemasa se estudió por pruebas de inhibición (sinergia) con monodiscos de ácido fenil-borónico (APB) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) colocados estratégicamente junto a los carbapenemes.³⁶ También se utilizó el método de discos combinados de meropenem (DCM-Brit, Britania).³⁷

Definiciones

Neumonía fue definida según los criterios diagnósticos actuales, basados en la clínica y presencia de infiltrados pulmonares compatibles en métodos de diagnóstico por imagen.

Neumonía por SARS-CoV-2 se definió como la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: frecuencia respiratoria ≥ 30 /min; presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) < 70 mmHg o saturación periférica de oxígeno $\leq 93\%$ en aire ambiente; PaO₂/fracción inspirada de oxígeno ≤ 300 mmHg o requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM).²⁵

Coinfección bacteriana fue definida como la infección adquirida en la comunidad, diagnosticada en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario.

Sobreinfección bacteriana fue definida como la infección adquirida a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario (debe representar una nueva aparición sin inicio al momento o antes del ingreso).⁹

El diagnóstico de coinfección/sobreinfección bacteriana en

pacientes ingresados con COVID-19 se basó en la presencia simultánea de los siguientes tres criterios diagnósticos:

1. Criterios clínicos: esputo purulento, fiebre persistente ($> 38,3^\circ\text{C}$), inestabilidad hemodinámica que requiere soporte vasopresor, y deterioro de los parámetros ventilatorios.
2. Criterios paraclínicos: leucocitosis o leucopenia y aumento de procalcitonina o proteína C reactiva.
3. Criterios radiológicos: patrón radiológico de tórax o patrón no característico de la COVID-19 (consolidación basal, nódulos, cavitación o derrame pleural).

Cuando se cumplieron estos tres criterios diagnósticos, se solicitó la toma de muestra respiratoria e inmediatamente después, se inició tratamiento antibiótico empírico (TE) según datos epidemiológicos locales y evaluación del grupo de infectología del hospital. Posteriormente, con base en los resultados del cultivo, se ajustó el esquema antibiótico definitivo.³⁸

Recolección de los datos

Los datos fueron anonimizados y recogidos en una base de datos diseñada para este estudio.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se describieron utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para las variables cuantitativas, se utilizaron como medidas descriptivas media y desvío estándar, y el rango intercuartílico (RI). Se usaron *Excel* e *InfoStat* como *softwares* estadísticos para la carga y el análisis de los datos.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Capacitación y Formación en Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.

Resultados

Se analizaron los datos de 44 pacientes ingresados en las UTI con diagnóstico de COVID-19: el 45 % pertenecían a UTI 1 (n=20) y el 55 %, a UTI 2 (n=24). Del total de los pacientes, el 61 % (n=27) fue de sexo masculino. El promedio de edad global fue de 56 ± 15 años, con un mínimo de 17 y un máximo de 86.

En cuanto a los antecedentes previos, el 27 % (n=12) de las personas no presentó ninguna comorbilidad, mientras que el

Figura 2. Mortalidad de pacientes COVID-19 internados en las UTIs

■ Fallecieron < 30 días ■ Fallecieron > 30 días

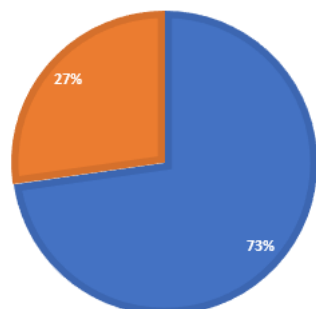


Figura 3. Distribución observada de los días de internación.

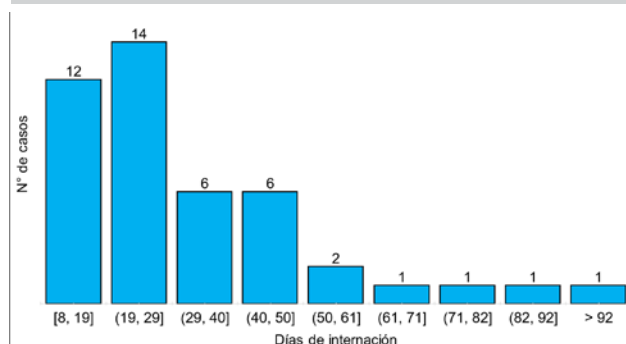
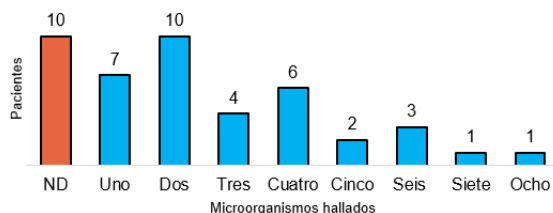


Figura 4. Distribución de cantidad de microorganismos hallados por paciente.

► ND, no detectable.

43 % (n=19) tuvo una sola. El 30% restante tuvo dos o más comorbilidades (n=13) (Figura 1).

En la tabla I, se pueden observar las comorbilidades que presentaron las personas incluidas en el estudio. Las más frecuentes fueron hipertensión arterial [HTA] (n=17, 39 %), DM (n=10, 23 %), inmunosupresión (n=7, 16 %), obesidad (n=5, 11 %) y EPOC (n=5, 11 %).

Entre los factores de riesgo de infección, se pudo observar que todos utilizaron sonda urinaria; el 95 % (n=42) tuvo catéter venoso central y el 89 % (n=39) requirió ventilación mecánica (VM).

En cuanto a la mortalidad global, el 50% (n=22) de los pacientes falleció: 16 lo hicieron en menos de 30 días y 6, pasado el mes (Figura 2).

Del total de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, 37 (84 %) tuvieron un segundo diagnóstico asociado a la internación. En la tabla II, se pueden observar los diagnósticos: el principal fue el de neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM] (n=24, sola o con otras patologías asociadas).

La duración de la estancia hospitalaria tuvo un promedio de 32,2 ± 23,9 días, con algunos pacientes que estuvieron un mínimo de 8 y algunos que alcanzaron los 136 días de internación. En la figura 3, se puede observar la distribución en los días

Tabla VI. Tratamiento dirigido en los pacientes con COVID-19 internados en las UTIs.

Tratamiento dirigido	N	%
Sin tratamiento dirigido	17	38,6%
COL + AMK	7	15,9%
COL + TIGE	7	15,9%
PTZ + VAN	3	6,8%
PTZ + AMK	3	6,8%
MER + AMK + RFA	1	2,3%
COL + CIP	1	2,3%
COL + MER	1	2,3%
COL + IMP	1	2,3%
COL + TMS	1	2,3%
CZA	1	2,3%
IMP + VAN	1	2,3%
MER	1	2,3%
RFA	1	2,3%
LNZ	1	2,3%

► COL, colistín; AMK, ampicilina; TIGE, tigeciclina; PTZ, piperacilina tazobactam; VAN, vancomicina; MER, meropenem; RFA, rifampicina; CIP, ciprofloxacina; IMP, imipenem; TMS, trimetoprima sulfametoxazol; CZA, ceftazidima avibactam; LNZ, linezolid.

Tabla III. Medidas descriptivas de los parámetros de laboratorio.

Parámetro de laboratorio	n	Media	D.E.	Min	Máx
Leucocitos (ul)	44	12262,57	6633,84	1323	30410
Ferritina (ug/L)	35	1856,29	2327,77	300	11200
Dímero D (ng/mL)	28	910,29	829,44	138	3000
Procalcitonina (ng/mL)	32	0,98	1,8	0	9,6
Proteína C Reactiva (mg/L)	32	62,65	52,38	10	226,7

de internación: el 59 % (n= 26) estuvo entre 8 y 28 días; el 27 % (n=12), entre 29 y 49 días de internación, y un 14 % (n=6) estuvo más de 50 días.

Se analizaron también cuáles fueron los valores de los parámetros bioquímicos de leucocitos, ferritina, dímero D, procalcitonina y proteína C reactiva. En la tabla III, se pueden observar cuántas muestras se analizaron de cada parámetro y cuáles fueron los valores promedio, máximos y mínimos de cada uno.

En cuanto a los estudios microbiológicos, se obtuvieron del total de los pacientes 66 muestras, de las cuales, el 90 % correspondió a AT (n=62) y las restantes (n=4), a esputo. En promedio, se encontraron 3 ± 2 microorganismos; entre pacientes a los que se les aisló solo uno y otros que presentaban varias muestras recolectadas, se aisló un total de 8 microorganismos. En la figura 4, se puede observar la distribución de cuántos microorganismos fueron encontrados por paciente. En el 23% de los pacientes (n=10), no se aislaron microorganismos, mientras que en el 16 % (n=7) se detectó solo uno y en el 23 % (n=10), dos. En el 39 % de los pacientes (n=17), se detectaron tres o más. En total, se aislaron 113 microorganismos provenientes de 34 pacientes.

Con respecto a la prevalencia de infección bacteriana, el 77 % de los pacientes (n=34) presentó infección, mientras que el 23 % restante (n=10) no. Entre los que sí presentaron infección, el 94 % (n=32) mostró sobreinfección y el 6 % restante (n=2) tuvo coinfección (Figura 5).

Los microorganismos aislados se describen en la tabla IV. Los más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae*, presente en el 66 % de los casos (n=23), seguida por *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (63 %, n=22 para ambas). Si bien el n de coinfecciones es muy bajo (2), sería interesante especificar cuáles bacterias se aislaron en estos casos, ya que

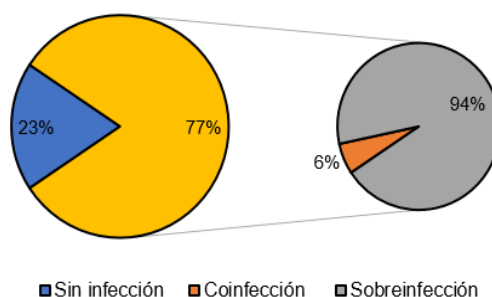
Figura 5. Porcentajes de pacientes sin infección, coinfección o sobreinfección bacteriana.

Tabla V. Resultados de distintas técnicas de detección de carbapenemasas y su fenotipo.

Resultados mediante (n, %)	Negativo	Positivo	TOTAL
THT modificado	71 (79%)	19 (21%)	90
Rapid Carb Blue	71 (79%)	19 (21%)	90
Sinergia con monodisco APB	4 (21%)	15 (79%)	19
Sinergia con monodisco EDTA	16 (84%)	3 (16%)	19
Disco combinado MER-APB	4 (21%)	15 (79%)	19
Disco combinado MER-EDTA	16 (84%)	3 (16%)	19
Disco combinado MER-Cloxacilina	0 (0%)	0 (0%)	19
Disco combinado MER-Tazobactam	0 (0%)	0 (0%)	19

casi todas las mencionadas no figuran entre las habituales en neumonía de la comunidad, excepto *Staphylococcus aureus*.

De los bacilos gram negativos (BGN) aislados (n=90), se analizó la presencia de BLEE y resultaron 9 cepas positivas (10%).

También se analizó la presencia de carbapenemasas con su correspondiente fenotipo. En la tabla V, se puede observar cómo fueron los resultados. Para la detección de carbapenemasas, se analizaron 90 aislamientos correspondientes a bacilos gram negativos y se obtuvieron por el método de THT, un 79% de microorganismos negativos (n=71, no productores de carbapenemasas) y un 21% de positivos (n=19, productores de carbapenemasas). Los mismos resultados se obtuvieron con el método de *Rapid Carb Blue*.

Para el fenotipo de enzima carbapenemasa, del 21% (n=19) de los aislamientos productores, el 79% (n=15) fue positivo para la sinergia con APB y el 21% (n=4) fue positivo para la sinergia con EDTA. Los mismos resultados se observaron con el método DCM Brit para los discos combinados de MER con APB y MER con EDTA. Con cloxacilina y tazobactam, todos los aislamientos detectados fueron negativos. En las figuras 6 y 7, se encuentran graficados los resultados.

En los principales aislamientos detectados, se analizó el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos. Para cada uno de los ATB, se especificó la cantidad de cepas sobre las cuales se probó la sensibilidad (S)/resistencia (R) de la bacteria.

En la figura 8, en donde se analizó la S a 20 ATB, se observan los resultados para los 23 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*. Se observó una S elevada para COL, fosfomicina (FOS) y para CZA, al que la totalidad de las cepas fueron sensibles (100%). Otro ATB que demostró un alto nivel de S fue amicacina [AMK] (78%). Para tetraciclina [TETRA] y tigeciclina [TIGE], se observó una S del 50% y 53%, respectivamente. Los ATB restantes mostraron porcentajes de S inferiores al 38%: levofloxacina [LEVO] 27%, minociclina [MINO] 25%, trimetoprima sulfametoxazol [TMS] 38%, ciprofloxacina [CIP] 27%, gentamicina [GEN] 13%, tobramicina [TOB] 11%, piperacilina tazobactam [PTZ] 22%, ampicilina sulbactam [AMS] 11%, cefepime [FEP] 16%, cefotaxima [CTX] 13%, ceftazidima [CAZ] 13%, ertapenem [ERTA] 22%, MER 30% e imipenem [IMP] 26%.

También se analizó en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* cuáles eran productoras de BLEE y de carbapenemasas y el fenotipo que presentaban. Se observó un 9% (n=2) de cepas productoras de BLEE y un 74% (n=17) productoras de carbapenemasas, cuyo fenotipo más prevalente fue KPC [61%, n=14] (Figura 9). A los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* produc-

Tabla IV. Microorganismos hallados en las muestras analizadas.

Microorganismos	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	66%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22	63%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	63%
<i>Proteus mirabilis</i>	10	29%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	29%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	9%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	6%
<i>Corynebacterium</i> sp.	2	6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	6%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	6%
<i>Candida albicans</i>	1	3%
<i>Escherichia coli</i>	1	3%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	3%
<i>Kocuria kristinae</i>	1	3%
<i>Morganella morganii</i>	1	3%
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	3%
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	1	3%
<i>Serratia marcescens</i>	1	3%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	3%

toras de carbapenemasas (n=17) se les realizó la CIM a MER por ETEST®, y se observaron 10 cepas (44%) aptas [CIM a MER ≤16 µg/ml] y 7 (30%) no aptas [CIM a MER ≥16 µg/ml] para la combinación de MER por infusión prolongada con otro ATB.

En la figura 10, se observan los resultados para los 22 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* del que se analizó la S a 16 ATBs. Los antibióticos que mostraron mayor S fueron COL (95%), TOB (100%) y AMK (52%). Además de estos tres, se observó una S de entre el 6% al 50% en cinco antibióticos más: TIGE (50%), MINO (47%), TMS (6%), CIP (6%) y AMS (6%). Sin embargo, no se observó S en LEVO, GENTA Y PTZ.

El mismo análisis se hizo para *Pseudomonas aeruginosa* (n=22) en 12 ATB (Figura 11). Todos los ATB mostraron una S superior al 60%. Los más sensibles fueron: AMK (100%), GEN (95%), CIP (90%) y COL (89%). Se observó un 4% (n=1) de *Pae* productora de BLEE.

En la figura 12, se pueden observar los resultados para las 10 cepas de *Proteus mirabilis*, frente a los 12 ATB a los que se les evaluó S y R. En este caso, se registró un 100% de S para AMK y ERTA y un 71% para PTZ, MER e IMP. Se encontró un 60% (n=6) de cepas productoras de BLEE.

En la figura 13, se muestra el mismo análisis para *Staphylococcus aureus*. Se observó un 100% de S frente a rifampicina [RFA], vancomicina [VAN], MINO y TMS. Además, 8 cepas fueron meticilino-resistentes: en el 75% de las cepas, se encontró S, y el 25% restante fue R. Se observó en 9 cepas de *Sau* resistencia constitutiva de expresión inducible (fenotipo iMLSB), es decir, R a la eritromicina [ERY] y S a la clindamicina [CLI], pero con un achatamiento del halo de la CLI en la proximidad de la ERY [D test positivo].

Con respecto al tratamiento farmacológico, todos los pacientes recibieron dexametasona; un 98% recibió AMS + claritromicina [CLR] (n=43) y uno recibió ceftriaxona + azitromicina como TE. En la tabla VI, se puede observar cuáles fueron los tratamientos dirigidos y se muestra que el 38,6% (n=17) no recibió tratamiento dirigido; dentro de los restantes, el más fre-

Figura 6. Presencia de carbapenemasas en los BGN.

cuente fue COL combinado con AMK y/o con TIGE (n=7).

Discusión

La enfermedad por coronavirus 2019 ha surgido como un nuevo problema de salud pública que ha cambiado significativamente el mapa mundial desde el punto de vista epidemiológico, demográfico y clínico.³⁹

Investigaciones anteriores encontraron una correlación entre la coinfección bacteriana con SARS-CoV-2, donde la bacteria contribuye significativamente a empeorar el pronóstico en términos de morbilidad y mortalidad.⁴⁰

Muchos pacientes con COVID-19 requieren ingreso en UCI y VM, con resultados desfavorables. Algunos estudios investigaron las infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital, especialmente la NAVM, como causa del deterioro de los pacientes.³⁹

Cox et al. subrayaron la importancia del manejo preciso de las coinfecciones y la evaluación de la resistencia antimicrobiana relacionada.⁴¹ Para revelar este aspecto, en el presente estudio, investigamos la población bacteriana asociada y el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos en 44 pacientes en UTI con diagnóstico por COVID-19 y con solicitud para estudios microbiológicos.

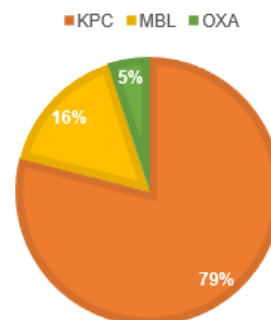
Con base en el resultado de este estudio, encontramos que el 5% y el 73% de los pacientes que habían requerido VM (89%) presentaron coinfección y sobreinfección bacteriana, respectivamente. La incidencia de coinfección en nuestra población fue baja. En estudios precedentes^{9,42-44}, también se observó una incidencia baja de coinfección, pero, a diferencia de nuestro trabajo, en estos estudios se incluyó a todos los pacientes con COVID hospitalizados.

Mazzariol et al., Zhang et al. y Chen et al. informaron 58,1%, 29,8% y 5,1% de sobreinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, respectivamente.⁴⁵⁻⁴⁷

Según un estudio de *Nahavand Hospitals*, en Hamedan Irán, de 340 pacientes con COVID-19, se informaron infecciones bacterianas secundarias en el 12,46% de aquellos con VM.⁴⁸

En nuestro país, dos hospitales de la provincia de Córdoba informaron una incidencia de sobreinfección bacteriana del 28,4% para los pacientes con VM en UCI fallecidos y de un 9,4% para los que sobrevivieron.⁴⁹

Por el contrario, estudios realizados en China y el Reino Unido

Figura 7. Fenotipo de carbapenemasas en los BGN.

informaron que solo el 13,9% y el 6,1% de los pacientes con COVID-19 en la UCI tenían infecciones bacterianas secundarias.^{50,51}

Las diferencias entre varios estudios se pueden atribuir a factores que influyen en la calidad de la atención brindada y a la incidencia de infecciones adquiridas en la UCI, entre ellos, el tipo de UCI, los criterios de admisión/egreso, la tasa de equipo utilizado, la carga de trabajo/la proporción de enfermeras, etc.³⁹

La tasa de mortalidad debido a infección por VM en pacientes de la UCI oscila entre el 20% y el 50% y puede ser incluso mayor cuando la causan microorganismos que son muy R a los ATB.⁵²

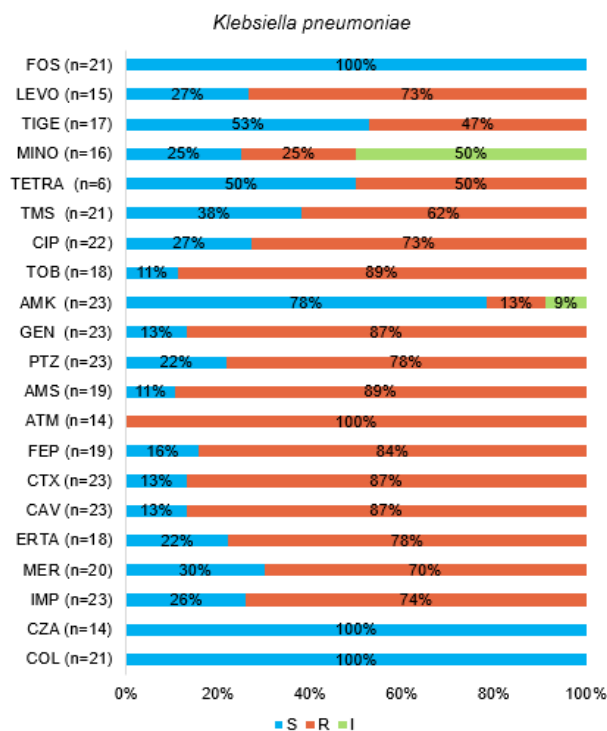
Un estudio realizado por Sharifipour et al. informó que de un total de diecinueve pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente en UCI en Qom, Irán, todos tuvieron neumonía bacteriana secundaria y murieron durante su estadía en el hospital, excepto uno, que sobrevivió.⁵³

Evans et al. informaron que la mortalidad general en pacientes de la UCI con COVID-19 bajo VM en el Hospital St George's de Londres fue del 35%, y en el estudio de Yang et al., la tasa de mortalidad fue de 32 casos en 37 pacientes críticos.^{54,17} En nuestro estudio, encontramos que el 50% de los pacientes con VM coinfectados fallecieron. Este hallazgo demuestra una asociación entre los pacientes con SARS-Cov-2, NAVM y la mortalidad.

Del estudio de Yang et al., entre los pacientes fallecidos, se informaron infecciones secundarias en 4 casos, con organismos altamente R a los ATB.¹⁷ Temperoni et al. indicaron que los MDRO se detectaron en un 64,5%, en 48 pacientes con COVID-19 bajo VM en la UCI del Hospital de Pesaro.⁵⁶ Además, de manera similar a nuestros resultados, los BGNMR fueron los más prevalentes.

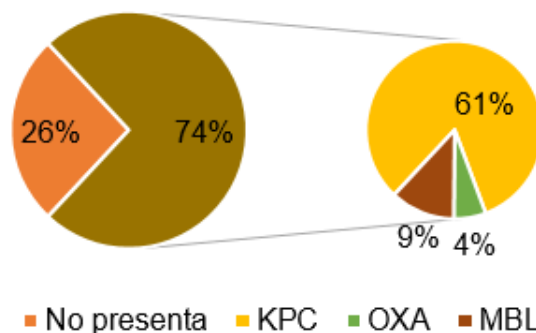
En el presente estudio, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las especies que con mayor frecuencia se aislaron. En concordancia con nuestros resultados, en el estudio realizado por Takwa E. Meawed et al. sobre neumonía bacteriana asociada a VM en pacientes críticos con COVID-19, los organismos más frecuentemente aislados fueron *Klebsiella pneumoniae* PDR, seguida por *Acinetobacter baumannii* MDR y *Pseudomonas aeruginosa*.³⁹

Un punto importante analizado en este trabajo fue el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la R a los antimicrobia-

Figura 8. Porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* S, R e intermedio (I) (n=23).

► FOS, fosfomicina; LEVO, levofloxacina; TIGE, tigeciclina; MINO, minociclina; TETRA, tetraciclina; TMS, trimetoprima sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; TOB, tobramicina; AMK, amicacina; GEN, gentamicina; PTZ, piperacilina tazobactam; AMS, ampicilina sulbactam; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; CTX, cefotaxima; CAV, ceftazidima; ERTA, ertapenem; MER, meropenem; IMP, imipenem; CZA, ceftazidima avibactam; COL, colistín.

nos. Las preocupaciones sobre la R no desaparecieron durante la pandemia, más bien, la R se ha convertido en una preocupación fundamental en el manejo de pacientes infectados con SARS-CoV-2. El uso de ATB para tratar la neumonía causada por COVID-19 debe tener en cuenta el hecho de que, en muchos casos, la sobreinfección podría estar sustentada por MDR0, con un impacto sustancial en las opciones terapéuticas. Esto es aún más importante cuando los pacientes ingresan en la UCI, una sala que presenta su propia flora microbiana y R, lo que resulta en una propagación rápida de la R a los antimicrobianos. Consecuentemente, analizamos el patrón de S a los ATB en los microorganismos más aislados. *Klebsiella pneumoniae* presentó una S elevada para COL, FOS, CZA y AMK y, de esta forma, ubicó a estos ATB como una de las mejores opciones terapéuticas. A su vez, se pudo observar un predominio de esta cepa productora de carbapenemasa, y el fenotipo ampliamente dominante fue KPC. Datos similares se han reportado en otros trabajos publicados en nuestro país y en otros países de la región.⁵⁷⁻⁶⁰ Observamos también que el mayor porcentaje de pacientes fallecidos en UTI habían estado coinfectados con estas cepas.^{45,61,62} Reportes sobre el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas sugieren la utilización de terapias combinadas entre un carbapenem y un ATB de otra familia activo *in vitro*.^{60,61} En nuestro estudio no se

Figura 9. Carbapenemasa por fenotipo en *Klebsiella pneumoniae* (n=23).

observaron diferencias entre el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* con CIM a MER menor, igual o mayor que 16 µg/ml, por lo que esta opción no sería de gran utilidad a nivel local. Esto implica que se debería recurrir a otras alternativas como COL, aminoglucósidos, FOS y/o CZA.

Con respecto a los ejemplares aislados de *Acinetobacter baumannii*, los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mostraron mayor S para COL, TOB y AMK. Ninguna cepa aislada produjo MBL y el patrón de S de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* no fue diferente entre pacientes fallecidos y dados de alta. Resultados similares se detectaron en el estudio de Temperoni et al.⁵⁶

Otro de los microorganismos que se aisló con frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa*, la cual presentó una S elevada a AMK, GEN, CIP y COL. Solo una cepa presentó carbapenemasa del tipo MBL.

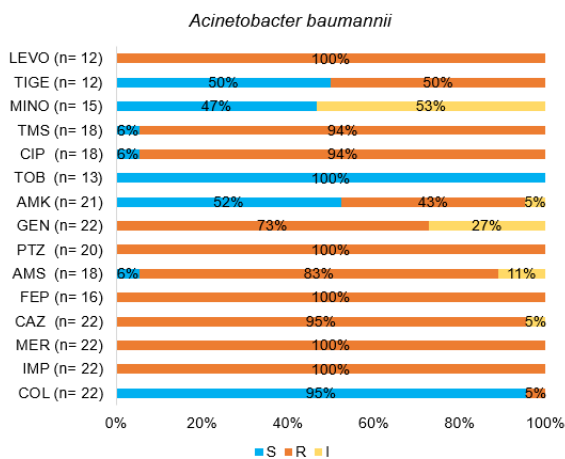
En la actualidad, se ha reportado la emergencia de aislamientos con más de un tipo de carbapenemasas en Sudamérica, incluyendo Argentina^{57,65,66}, sin embargo, no es el caso de nuestro estudio.

La aparición de BGNMR se asocia comúnmente con estancias hospitalarias extendidas y con el uso prolongado de dispositivos externos en pacientes como catéteres urinarios, VM o vías venosas centrales. En nuestro estudio, todos los pacientes coinfectados utilizaron sonda urinaria, el 95 % tuvo catéter venoso central y el 89 % requirió VM.

El promedio de duración de la internación de nuestros pacientes sobreinfectados fue de 32,2 días, mayor que en la mayoría de los estudios. Sharifipour et al. informaron una media de 15,3 días en pacientes coinfectados en UCI.⁵² En otros dos estudios realizados en nuestro país, el promedio de la estancia hospitalaria fue menor (11 y 17 días).^{49,67}

Entre los factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes con COVID-19 con infecciones bacterianas secundarias, observamos que la mayoría eran hombres, al igual que otros estudios en los cuales gran parte de los pacientes hospitalizados tenían neumonía por COVID-19.^{47,49,53} También se ha descubierto que MERS-CoV y SARS-CoV infectan a más hombres que mujeres.^{69,70}

La explicación de la menor susceptibilidad de las mujeres al virus SARS-CoV-2 podría deberse al papel del cromosoma X y las

Figura 10. Porcentaje de cepas de *Acinetobacter baumannii* S, R e I (n=22).Figura 10. Porcentaje de cepas de *Acinetobacter baumannii* sensibles, resistentes e intermedio.

► LEVO, levofloxacina; TIGE, tigeciclina; MINO, minociclina; TMS, trimetoprima sulfametoxazol; CIP, ciprofloxacina; TOB, tobramicina; AMK, ampicilina; GEN, gentamicina; PTZ, piperacilina tazobactam; AMS, ampicilina sulbactam; FEP, cefepime; CAV, ceftazidima; MER, meropenem; IMP, imipenem; COL, colistín.

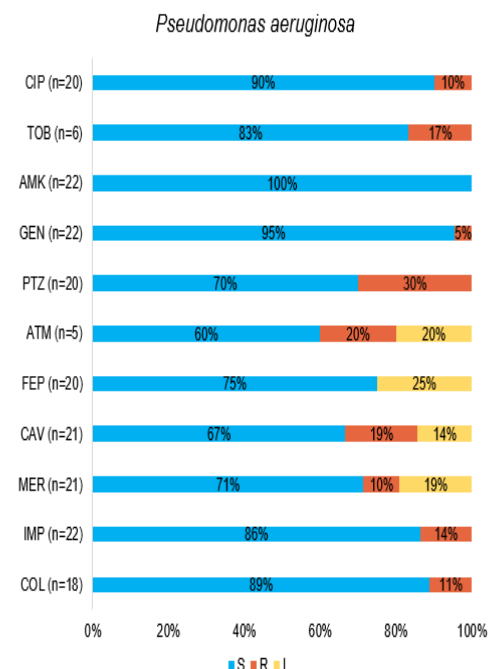
hormonas sexuales en la inmunidad innata y adaptativa.⁶⁹

Al igual que en otros estudios, el promedio de la edad global en los pacientes con COVID-19 sobreinfectados fue de 56 años.⁷¹ En un estudio realizado en la provincia de Buenos Aires y otro en la de Córdoba, la mediana de la edad informada fue de 52,5 y 60 años, respectivamente.^{67,49}

En cuanto a las comorbilidades, el 73 % de los pacientes con COVID-19, coinfectados presentaban al menos una, al igual que en otros estudios donde dicha cifra ronda el 60- 90 %.⁷²⁻⁷⁴ La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente, seguida de DM, inmunosupresión, obesidad y EPOC, con frecuencias similares a las descritas en otras series de pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19.⁷²⁻⁷⁴

Según la literatura, la hipertensión aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de neumonía, formas graves y mortalidad asociada a infección por COVID-19. Una hipótesis es que las enfermedades crónicas comparten características inflamatorias con las enfermedades infecciosas.^{7,17}

Los marcadores serológicos inflamatorios, que generalmente están elevados en la infección bacteriana como la procalcitonina y la proteína C reactiva, presentan una baja sensibilidad y especificidad^{75,76}, y pueden aparecer en pacientes con COVID-19 sin que se produzca una coinfección bacteriana.⁷⁷ Aunque para Lv et al.⁷⁸ resultaron de utilidad, en nuestro estudio el valor medio de la proteína C reactiva y la procalcitonina fue elevado en todos los procesos infecciosos, pero su gran variabilidad no los hace un marcador fiable. En nuestra opinión, se necesitan más estudios para conocer su verdadera utilidad en el diagnóstico de coinfección, así como la realización de investigaciones en búsqueda de nuevos biomarcadores.

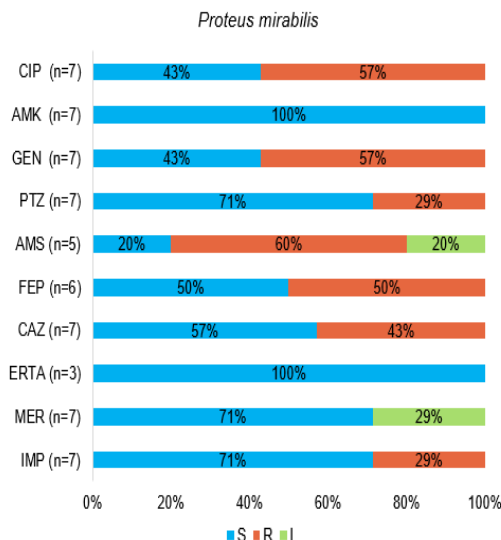
Figura 11. Porcentaje de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* S, R e I (n=22).

► CIP, ciprofloxacina; TOB, tobramicina; AMK, ampicilina; GEN, gentamicina; PTZ, piperacilina tazobactam; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; CAV, ceftazidima; MER, meropenem; IMP, imipenem; COL, colistín.

En este trabajo, el tratamiento instaurado se adecuó a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación de ese momento. Todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en UTI recibieron dexametasona, oxigenoterapia y 23, (52,27 %) plasma de convalecientes. Como tratamiento antibiótico empírico, todos recibieron AMS y CLR.

En el metaanálisis de Rawson et al⁴³, el 72 % de los pacientes fue tratado con ATB, cifra que se elevó al 80-100 % en los pacientes con COVID-19 en estado crítico en las UCI.^{7,44,78} Ante estos datos, varios autores^{6,42,56} abogaron por implantar protocolos de tratamiento antibiótico basados en la evidencia científica, haciendo un uso racional de los mismos, sopesando el riesgo/beneficio en función de la gravedad y la comorbilidad del paciente y adaptando el tratamiento a la epidemiología y S antibiótica de cada área de salud. Posteriormente, con base en los resultados del cultivo, se ajustó el esquema ATB definitivo; el más prescrito fue COL combinado con AMK y/o TIGE.

Se concluye en este estudio que existe una alta prevalencia de sobreinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, principalmente, en aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estancia prolongada y ventilación mecánica. En nuestro medio, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las especies causantes de sobreinfecciones intrahospitalarias más aisladas. Nuestros hallazgos enfatizan la preocupación acerca de las infecciones bacterianas en los

Figura 12. Porcentaje de cepas de *Proteus mirabilis* S, R e I (n=10).

► CIP, ciprofloxacina; AMK, ampicilina; GEN, gentamicina; PTZ, piperacilina tazobactam; AMS, ampicilina sulbactam; FEP, cefepime; CAZ, ceftazidima; ERTA, ertapenem; MER, meropenem; IMP, imipenem.

pacientes por estos MDRO a los ATB de espectro extendido, comúnmente utilizados para el tratamiento de enfermedades bacterianas potencialmente mortales, especialmente en pacientes de la UTI. Las infecciones bacterianas secundarias pueden desarrollarse durante o después de la COVID-19 y, por lo tanto, son un hecho innegable. Debido a las condiciones severas de la pandemia, no fue posible tener un grupo de control negativo, sin COVID-19 en nuestras UTI, simultáneamente.

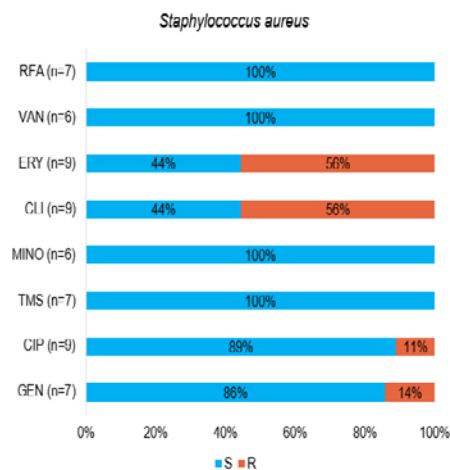
Es importante limitar el riesgo de infección y la propagación de estas cepas R mediante el control preciso de las infecciones nosocomiales y la atención de las infecciones secundarias causadas por bacterias resistentes que pueden aumentar la tasa de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- 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* 2020; 395:497–506.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382.
- Mecon. InfoLEG - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos - Argentina [Internet]. Gob.ar. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/335000-339999/335741/norma.htm>
- Casos registrados COVID-19 [Internet]. #PortalDeLaCiudad. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://gobiernoabierto.cordoba.gob.ar/data/datos-abiertos/categoria/salud/casos-registrados-covid-19/2948>
- Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, Ho PL, Ho OM, Lam PKN, et al. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory

Figura 13. Cepas de *Staphylococcus aureus* S y R (n=9).

► RFA, rifampicina; VAN, vancomicina; ERY, eritromicina; CLI, clindamicina; MINO, minociclina; TMS, trimetoprima sulfametoxol; CIP, ciprofloxacina; GEN, gentamicina.

syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:511–6.

- Bengochea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med.* 2020 Jul 7;12(7):e12560.
- 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.* 2020;395(10229):1054–62.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020; 220:480–94.
- Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022;40:158–165.
- Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* Epub 2020 Aug 8. Oct;72(10):2097-2111.
- Paget C, Trottein F. Mechanisms of Bacterial Superinfection Post-influenza: A Role for Unconventional T Cells. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:336-336.
- Hoque MN, Rahman MS, Ahmed R, Hossain MS, Islam MS, Islam T, Hossain MA, Siddiki AZ. Diversity and genomic determinants of the microbiomes associated with COVID-19 and non-COVID respiratory diseases. *Gene Rep.* 2021;23:101200.
- Lin X, Gong Z, Xiao Z, Xiong J, Fan B, Liu J. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *Korean J Radiol.* 2020;21(3):365-368.
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjaj S, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):752-61.
- Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, Hutchinson C, Latchford MI, Fearon MA, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J.* 2006;13(1):17-22.
- McCullers, J. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:252–262 (2014).
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*

- 2020;8:475–81.
18. Lamers MM, Beumer J, Van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369:50–4.
 19. 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. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(4):1078-1084.
 20. Aguilera-Calzadilla Y, Diaz-Morales Y, Ortiz-Díaz L, Gonzalez-Martínez O, Lovelle-Enríquez O, Sánchez-Álvarez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *RevMed-Militar* [Internet]. 2020 [citado 13 Jun 2022]; 49 (3) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793>
 21. Home [Internet]. Who.int. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/>
 22. Instituto Nacional de Salud (INS). Informe epidemiológico "Vigilancia por laboratorio de resistencia a los antimicrobianos en infecciones asociadas a la atención en salud septiembre 2012 a diciembre 2014.
 23. Córdoba E, Lespada MI, Gómez N, Pasterán F, Oviedo V y Rodríguez-I C. Descripción clínica y epidemiológica de un brote nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en Buenos Aires, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 30(7):376–379, 2012.
 24. Ponce-Alonso M, de la Fuente JS, Rincón-Carlavilla A, Moreno-Nunez P, Martínez-García L, Escudero-Sánchez R, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection - ERRATUM. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Feb;42(2):250. doi: 10.1017/ice.2020.1380. Epub 2020 Dec 17. Erratum for: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;8(1):1-5.
 25. Lopardo G, Basombrio A, Clara L, Dese J, De Vedia L, Di Libero E, et al. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Medicina* [B Aires]. 2015;75(4):245-57.
 26. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393-1399.
 27. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. COVID-19 Study Group. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(4):1078-1084.
 28. Clínica M, Cercenado E, Cantón R, Antonia M, Peinado M, Cacho JB, et al. www.seimc.org [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia25.pdf>
 29. Servicio antimicrobianos [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2019/06/Protocolo-COLISTIN-DROP-TEST.pdf>
 30. Oliveira D, et al [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/w69e3>
 31. ETEST® Ceftazidime/Avibactam (CZA 256) [Internet]. bioMérieux Clinical Diagnostics. 2017 [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/etest-ceftazidime-avibactam-cza-256>
 32. CLSI eClipse ultimate access - powered by edaptive Technologies [Internet]. Edaptivedocs.net. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://em100.edaptivedocs.net/Login.aspx>
 33. RED WHONET 2019 [citado el 10 de junio de 2019]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/12/Protocolo-WHONET-aprobado-2019-vfinal.pdf>
 34. Servicio antimicrobianos [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2016/03/THT-protocolo.pdf>
 35. Servicio antimicrobianos [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2015/10/BLUE-CARBA-ROSCO-version-4.pdf>
 36. PROTOCOLO DE TRABAJO 2021. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET ARGENTINA. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/1663>
 37. Britanialab.com. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_6151b4eac27c1.pdf
 38. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One* 2021;16(7):e0254671.
 39. Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *J Infect Public Health*. 2021;14(10):1375-1380.
 40. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 [citado el 14 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32400362/>
 41. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* [Internet]. 2020 [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835323/>
 42. 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 [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
 43. 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* 2020;71(9):2459–68.
 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;81(2):266–75.
 45. Mazzariol A, Benini A, Unali I, Nocini R, Smania M, Bertonecchi A, et al. Dynamics of SARS-CoV2 infection and multi-drug resistant bacteria superinfection in patients with assisted mechanical ventilation. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:683409.
 46. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020;127(104364):104364.
 47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;15;395(10223):507–13.
 48. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2020 [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3205/dgkh000370>
 49. Saad EJ, Correa Barovero MA, Marucco FA, Rodríguez Bonazzi ST, Tarditi Barra A, Zlotogora M, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba: Infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2021;78(3):303-12.
 50. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients with Coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa220>
 51. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(10):1395–9.
 - Chastre J, Fagon Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7): 867-903.
 53. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koochpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–7.
 54. Evans TJ, Davidson HC, Low JM, Basarab M, Arnold A. Uso y administración de antibióticos en pacientes con COVID-19: ¿demasiado antibiótico en aguas desconocidas? *J Infectar Anterior*. 2021; 22 (3):119–125.
 55. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26(7):808–10.
 56. Temperoni C, Caiazzo L, Barchiesi F. High Prevalence of Antibiotic Resistant-

- ce among Opportunistic Pathogens Isolated from Patients with COVID-19 under Mechanical Ventilation: Results of a Single-Center Study. *Antibióticos*. 2021; 10 (9): 1080.
57. Guerra-Sarmiento M, Ruíz-Martin F, Arzuza-Ortega LL, Maestre-Serrano R. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla [Colombia]. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38:189-96.
 58. Muñoz V, Vacaflor L, Olocco C, Aguirre A. Enterobacterias productoras de carbapenemasa en el hospital San Roque de Córdoba (2010-2017). *Presencia Bioquímica* 2019;5-12.
 59. Soria-Segarra C, Catagua-Gonzalez A, Gutierrez-Fernandez J. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae in intensive care units in Ecuador: Results from a multicenter study. *J Infect Public Health*. 2020;13(1):80-8.
 60. Lipari FG, Hernandez D, Vilario M, Caeiro JP, Saka HA. Clinical, epidemiological and microbiological characterization of bacteremia produced by carbapenem-resistant enterobacteria in a university hospital in Cordoba, Argentina. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(4):362-70.
 61. Paczosa M, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae* Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2016;80:629-661.
 62. Wang M, Wei H, Zhao Y, Shang L, Di L, Lyu C, et al. Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China. *Bosn J Basic Med Sci* 2019;19(1):86-93.
 63. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, Soler-Palacín P, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multi-resistentes. *Anales de Pediatría [Internet]*. 2019;91(5):351.e1-351.e13.
 64. Rodríguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(5):337e1- e21.
 65. Gomez-Gamboa L, Barrios-Camacho H, Duran-Bedolla J, Sanchez-Perez A, ReynaFlores F, Perozo-Mena A, et al. Molecular and genetic characterization of carbapenemase-producing bacteria in Venezuela. *J Chemother*. 2019;31(6):349-53.
 66. Servicio E, Malbrán CG. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGIA [Internet]. Com.ar. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/05/Alerta-epidemiol%C3%B3gica-dobles-productores-de-carbapenemasa-COVID-19-v4.pdf>
 67. Análisis de los primeros 100 pacientes internados por COVID-19 en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires [Internet]. *Medicinabuenosaires.com*. [citado el 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-6-indice/analisis_100/
 68. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:308-321.
 69. Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129-133.
 70. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017;198:4046-4053.
 71. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 2020;285(198005):198005.
 72. Melendi SE, Perez MM, Salas CE, Haedo MF, Xavier FB, Saltos Navarrete JD, et al. COVID-19 with and without pneumonia: clinical outcomes in the internal medicine ward. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(Suppl 6):56-64.
 73. Milanesio M, Escudero D, Caeiro JP. Enfermedad covid-19. Reporte del primer caso confirmado en Córdoba (Argentina) y revisión de la literatura [Covid-19 disease. Report of the first confirmed case in Córdoba (Argentina) and literatura review]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2020;77(2):110-112.
 74. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
 75. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2019;68(6):e1-47.
 76. Rule JA, Hyman LS, Attar N, Sanders C, Korzun WJ, Lee WM, et al. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One* 2015;10(9):e0138566.
 77. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol [Internet]*. 2020;92(7):797-806.
 78. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect* 2020;22(4-5):195-9.