Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
GMD
TFEM 2541

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.

Universidad Nacional de Rosario.

"Impacto de la COVID 19 en el perfil de resistencia antimicrobiana de bacilos gram negativos causantes de bacteriemia."

Alumno: Iwanow Pablo.

Tutor: Lagrutta Mariana.

Colaboradores: Pérez Jorgelina, Servicio de Bacteriología (FCByF, UNR; Hospital Provincial del Centenario). Florencia Pastore, Servicio de Bacteriología (FCByF, UNR; Hospital Provincial del Centenario).

Centro formador: Hospital Provincial del Centenario.

Año 2023.

Índice:

- Abreviaturas Pág. 3
- Introducción Pág. 4
- Objetivos Pág. 6
- Materiales y métodos Pág. 7
- Resultados Pág. 12
- Discusión Pág. 27
- Limitaciones Pág. 33
- Conclusión Pág. 34
- Bibliografía Pág. 35

Abreviaturas:

- CDC: Centre for Disease Prevention and Control
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
- EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- MDR: Multirresistente
- XDR: Extremadamente resistente
- PDR: Panresistente
- IDSA: Infectious Diseases Society of America
- BLEE: Enterobacteria Productora de Betalactamasa de Espectro Extendido
- qSOFA: Quick SOFA
- CPE: Carbapenemase producing enterobacteriaceae
- PCR-rt: Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction
- NIH: National Institute of Health
- SpO2: Saturación periférica de oxígeno
- PaO2/FiO2: Presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxigeno
- OR: Odds ratio
- VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- C1G: Cefalosporinas de primera generación
- CIM: concentración inhibitoria mínima
- UTI: Unidad de terapia Intensiva
- ARM: Asistencia Respiratoria Mecánica
- CVC: Catéter venoso central

Introducción:

La resistencia antimicrobiana se refiere a la capacidad de los microorganismos para cambiar y volverse resistentes a los antibióticos después de haber sido expuestos a ellos. Dependiendo del número de grupos de antibióticos a los que un microorganismo sea resistente, se clasifica como multirresistente, con resistencia extendida o panresistente[1,2]. Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes son especialmente preocupantes debido a su alta mortalidad[3] y los costos asociados a la salud[4].

En la última década, la resistencia antimicrobiana ha experimentado un alarmante aumento, lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud a reconocerla en 2021 como una de las amenazas más urgentes para la salud y el desarrollo económico a nivel mundial[5]. Esta problemática es especialmente grave en el caso de los bacilos gram negativos. Según datos de la red WHONET de Argentina, la resistencia a imipenem en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* aumentó del 9% en 2010 al 32.7% en 2022, mientras que en *Enterobacter Cloacae* se registró un aumento del 5% al 15,4%. Además, el resumen de resistencias críticas de 2022 revela que el 18,2% de los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa*, el 26,3% de *Escherichia Coli* y el 87,7% de *Acinetobacter baumanii* mostraron resistencia a cefalosporinas de tercera generación[6].

El uso excesivo e inadecuado de antimicrobianos desempeña un papel clave en la aceleración de la emergencia de resistencia antimicrobiana[7]. Durante la pandemia por COVID-19, se observó un marcado incremento en las hospitalizaciones y en la prescripción de antibióticos debido a la preocupación por las posibles coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas. Después de la primera ola, se constató que el 8% de los pacientes hospitalizados y el 14% de los pacientes en terapia intensiva presentaron infecciones bacterianas secundarias, mientras que un preocupante 72% recibió tratamientos con antibióticos de amplio espectro[8]. A medida que aumentaba el uso de antimicrobianos, los recursos destinados a programas de vigilancia y control de infecciones se vieron desviados para hacer frente a la demanda generada por la pandemia.

En concordancia, se ha observado un aumento significativo en la prevalencia de infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes[9]. En pacientes hospitalizados con COVID-19, Mędrzycka-Dąbrowska informó una prevalencia de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos de hasta el 53%[10]. También se observó un importante aumento en la incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumanii*[9], un bacilo gram negativo no fermentador con escazas opciones terapéuticas debido a sus múltiples mecanismos de resistencia. Pascale reportó un aumento de 7.5 y 5.5 veces en la incidencia de colonizaciones e infecciones por *A. baumanii* resistente a carbapenémicos, respectivamente[11]. Los principales focos infecciosos involucrados son el pulmonar y la bacteriemia. Diversas organizaciones, como la Sociedad Argentina de Infectología, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina, la Organización Panamericana

de la Salud y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), han emitido alertas y estrategias para el control de estas infecciones[11,12,13,14].

El tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado de infecciones graves causadas por bacterias multirresistentes es un factor de riesgo independiente de mortalidad[15]. Por tanto, es crucial tener un conocimiento exhaustivo de la microbiología local, los mecanismos de resistencia circulantes y los factores de riesgo del huésped al seleccionar un régimen antibiótico empírico inicial para el tratamiento de infecciones graves, como las bacteriemias. Todas las estrategias de control de infecciones enfatizan la importancia de llevar a cabo una vigilancia de los aislamientos y el perfil de resistencia local para hacer frente a la creciente amenaza de la multirresistencia.

En este estudio, se plantea el análisis del impacto de la pandemia por COVID-19 en el perfil de resistencia antimicrobiana de bacilos gram negativos que causan bacteriemias. Además, se investigarán los factores de riesgo asociados a la multirresistencia y a la mala evolución clínica de estas infecciones. El objetivo es comprender cómo la crisis sanitaria ha influido en las características de resistencia de estos microorganismos y en los resultados clínicos de los pacientes afectados. A través de este análisis, se busca obtener información relevante que contribuya a la mejora de las estrategias de tratamiento y control de las infecciones por bacilos gram negativos.

Objetivos:

Objetivo primario:

- Evaluar si el perfil de resistencia de bacilos gram negativos en pacientes hospitalizados con bacteriemia ha sido modificado durante la pandemia por COVID-19.

Objetivos secundarios:

- Analizar posibles diferencias en las características demográficas, clínicas, microbiológicas y evolutivas entre episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos ocurridos antes y aquellos que ocurrieron durante la pandemia por COVID-19.
- Identificar factores de riesgo asociados a multirresistencia en estos bacilos gram negativos.
- Evaluar si existen diferencias en las características demográficas, clínicas, microbiológicas y evolutivas entre los episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos asociados a infección por COVID-19 y aquellos sin esta infección.
- Analizar si existen diferencias en las características demográficas, clínicas, microbiológicas y evolutivas entre los episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos que resultaron en alta hospitalaria y aquellos que culminaron en el fallecimiento de los pacientes.

Materiales y métodos:

Diseño:

Estudio retrospectivo, observacional, analítico y descriptivo, de casos y controles.

Población:

Los pacientes se incluyeron en forma consecutiva. Se incluyeron pacientes hospitalizados entre mayo de 2019 y julio de 2021 en la sala general y la unidad de cuidados críticos del Hospital Provincial del Centenario, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. Se incluyeron pacientes que habían experimentado al menos un episodio de bacteriemia por bacilos gram negativos durante 10 meses anteriores y el año posterior al inicio de la primera ola de COVID-19 en la ciudad de Rosario (julio de 2020).

Para la detección de los casos, se utilizaron las bases de datos del Servicio de Clínica Médica y de la Unidad de Terapia Intensiva, así como del Servicio de Bacteriología del Hospital Provincial del Centenario. Posteriormente, se realizó la revisión completa de las historias clínicas. Los datos de laboratorio se obtuvieron del sistema informatizado InfinityTM de análisis clínicos del Hospital Provincial del Centenario y se trabajó con el Servicio de Bacteriología del Hospital Provincial del Centenario para obtener los datos microbiológicos.

Criterios de inclusión: se incluyeron episodios de bacteriemias en pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años. Se consideraron episodios Pre Pandemia aquellos cuya bacteriemia ocurrió antes del primer caso de COVID-19 registrado en nuestro hospital (marzo 2020), mientras que el grupo Intra Pandemia incluyó a aquellos episodios ocurridos después del inicio de la primera ola de casos de COVID-19 en Rosario (julio 2020). Se tuvieron en cuenta independientemente del origen y foco de la infección, la gravedad del cuadro clínico, las comorbilidades preexistentes o la presencia de coinfección por COVID-19. Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes cuyas historias clínicas estuvieran incompletas y no permitieran la recolección de los datos necesarios para el estudio.

Variables y definiciones:

Se registraron y analizaron los siguientes datos de los pacientes: la fecha de internación y de egreso, los días totales de internación y la condición de egreso (alta, derivación a otra institución, fuga, alta voluntaria u óbito). Además, se registraron el sexo y la edad de los pacientes. Las comorbilidades (como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática crónica, diabetes, enfermedad renal crónica, neoplasias, leucemias, linfomas, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trasplante de órgano sólido y trasplante de células hematopoyéticas) y los hábitos (tabaquismo, etilismo y consumo de drogas ilícitas) se definieron según los registros de las

historias clínicas. Además, se calculó el score de Charlson, que evalúa la esperanza de vida a los 10 años en función de la edad y las comorbilidades del paciente[16].

La definición de bacteriemia en este estudio se basó en el aislamiento de al menos un bacilo gram negativo en el hemocultivo, considerado como un patógeno y que requirió tratamiento antibiótico. Cada episodio de bacteriemia experimentado por un mismo paciente se incluyó de forma individual en el estudio. Se consideraron tanto los episodios causados por diferentes patógenos como aquellos causados por el mismo patógeno, siempre y cuando ocurrieran después de que el tratamiento del primer episodio hubiera finalizado. Para la identificación bacteriana y las pruebas de sensibilidad antibiótica, se utilizaron tanto métodos manuales como el sistema automatizado Vitek 2C (Biomérieux). La detección de mecanismos de resistencia se llevó a cabo siguiendo los protocolos del Servicio de Bacteriología del hospital y del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS "Dr. Carlos G. Malbran"), utilizando los puntos de corte del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Según las definiciones del Consenso Latinoamericano[2] y del grupo ECDC/CDC[1], se consideró a un bacilo gram negativo como multirresistente (MDR) cuando mostró resistencia a al menos una droga de tres o más clases de antibióticos, incluyendo aminoglucósidos, penicilina antipseudomónica con inhibidor de betalactamasa, carbapenemes, cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de espectro extendido, fluoroquinolonas, inhibidores de la síntesis de folato, glicociclinas, monobactams, penicilinas, penicilinas con inhibidor de betalactamasa, fosfonatos, polimixinas o tetraciclinas. No se consideraron las resistencias intrínsecas propias de cada especie. Por otro lado, se clasificó como extremadamente resistente (XDR) cuando mostró sensibilidad a solo una droga de hasta dos de las clases de antibióticos mencionadas anteriormente. Se consideraba panresistente (PDR) cuando mostró resistencia a todos los antibióticos enumerados previamente.

De acuerdo con las guías de tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos resistentes a antibióticos de la Infectious Disease Society of America (IDSA)[17], también se clasificaron los aislamientos en las siguientes categorías durante el estudio: [I] "Enterobacteria Productora de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE)" cuando se detectaba la producción de esta enzima en una enterobacteria mediante pruebas de laboratorio. [II] "Enterobacteria Productora de la Betalactamasa AmpC" cuando se detectaba la hiperproducción y/o desrepresión en la producción de esta enzima en una enterobacteria. [III] "Enterobacteria Resistente a Carbapenemes" cuando el aislamiento mostraba resistencia a al menos un carbapenem y/o producía alguna carbapenemasa (KPC, metalobetalactamasa y/o OXA). [IV] "*Pseudomona aeruginosa* Difícil de Tratar" cuando el aislamiento mostraba resistencia a piperacilina tazobactam, meropenem, imipenem, ciprofloxacina y levofloxacina. [V] "*Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenemes"

cuando el aislamiento mostraba resistencia a al menos un carbapenem y/o producía alguna carbapenemasa (KPC, metalobetalactamasa y/o OXA).

El origen comunitario de la bacteriemia se definió cuando el hemocultivo se obtuvo dentro de las primeras 72 hs de internación; e intrahospitalario si se tomó pasadas las primeras 72 hs de internación.

Siguiendo las definiciones de CDC[18], se ha definido bacteriemia primaria como la presencia de un cuadro clínico compatible con infección y la obtención de cultivos positivos en sangre sin foco conocido de infección. A la bacteriemia secundaria se la definió como la presencia de un cuadro clínico compatible con infección, en el que se aísla uno o más microorganismos en sangre en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista: a) coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo; b) en ausencia de microorganismos en la infección conocida, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección.

El foco primario de infección de las bacteriemias secundarias se definió según los registros de las historias clínicas.

Se registraron las siguientes variables clínicas de gravedad en el estudio: [I] qSOFA ≥2 puntos, que es un puntaje utilizado para predecir la evolución desfavorable en pacientes con sospecha de infección, basado en la evaluación del nivel de conciencia (puntuación de Glasgow <15: 1 punto), frecuencia respiratoria (≥22 respiraciones por minuto: 1 punto) y presión arterial sistólica (≤100 mm Hg: 1 punto)[19]. [II] Requerimiento de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. [III] De acuerdo a las definiciones del consenso Sepsis-3[20], se consideró la presencia de shock séptico en los pacientes que necesitaron vasopresores para mantener una presión arterial media ≥65 mm Hg y presentaron un nivel de ácido láctico >2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. [IV] Se calculó el puntaje Increment-CPE ≥8 puntos, que es un indicador de gravedad que evalúa el riesgo de muerte en pacientes con infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Este puntaje tiene en cuenta la presencia de sepsis o shock séptico (5 puntos), un puntaje de Pitt ≥6 (4 puntos), un puntaje de Charlson ≥2 (3 puntos), un foco infeccioso distinto de los tractos biliar o urinario (3 puntos) y un tratamiento antibiótico empírico inadecuado (2 puntos) (73,1% de mortalidad con un puntaje ≥8)[21].

Se identificaron las siguientes variables clásicamente asociadas a un mayor riesgo de infección por bacilos gram negativos multirresistentes[22,23, 24]: [I] Uso previo de antibióticos, que se define como el uso de cualquier tipo de antimicrobiano durante al menos 48 horas en los 30 días previos al episodio de bacteriemia. [II] Infección y/o colonización por bacilos gram negativos multirresistentes en los 90 días anteriores, según los registros de las historias clínicas. [III] Uso de sonda vesical, asistencia mecánica ventilatoria y/o catéter venoso central durante al menos 72 horas previas al episodio de bacteriemia. [IV]

Hospitalización previa en una unidad de cuidados intensivos durante al menos 48 horas en los últimos 30 días.

El diagnóstico de COVID-19 se realizó utilizando técnicas inmunocromatográficas o PCR-rt. La severidad del cuadro clínico de COVID-19 fue definida según los registros de las historias clínicas, utilizando la clasificación del National Institute of Health (NIH)[25], de la siguiente manera: [I] Infección asintomática: pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio (PCR o inmunocromatográfico), pero sin presentar síntomas compatibles con COVID-19. [II] Enfermedad leve: pacientes con síntomas leves, sin evidencia clínica (como disnea) ni radiológica de compromiso de las vías respiratorias inferiores. [III] Enfermedad moderada: pacientes con compromiso de las vías respiratorias inferiores (disnea o alteraciones radiológicas pulmonares), con una saturación periférica de oxígeno (SpO2) ≥94% en condiciones de aire ambiente. [IV] Enfermedad grave: pacientes con SpO2 <94% en condiciones de aire ambiente, PaO2/FiO2 <300 mm Hg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto y/o infiltrados pulmonares >50%. [V] Enfermedad crítica: pacientes con insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica y/o disfunción multiorgánica.

Se considero a la bacteriemia una sobreinfección cuando ésta se dio 72 hs (o más) posteriores al diagnóstico de COVID-19. Se la consideró coinfección cuando el diagnóstico de la bacteriemia fue concomitante al de COVID-19.

Análisis estadístico:

Los datos fueron analizados utilizando el programa IBM SPSS Statistics, versión 27. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cuantitativas fueron evaluadas con el test de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar si seguían una distribución normal. Aquellas variables con distribución normal se expresaron como media ± desvío estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables con distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes o proporciones.

Se estudió la asociación entre variables cuantitativas utilizando el Coeficiente de Correlación de Pearson o el Coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable (normal o no normal, respectivamente).

Las variables categóricas se compararon mediante el Test de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando el primero no era aplicable.

Las variables continuas se compararon utilizando el Test t de Student o pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según correspondiera), dependiendo de la distribución normal o no normal, respectivamente.

El riesgo se estimó utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

El valor de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas:

La confidencialidad de los datos de los pacientes fue salvaguardada en todo momento. En ningún caso se permitió el acceso a los datos a personal no autorizado para tal fin, y no se reveló ninguna información que pudiera permitir la identificación de los pacientes. El equipo de trabajo estaba familiarizado con la ley 25.326 de Habeas Data y se comprometió a respetarla.

Resultados:

Se analizaron un total de 402 hemocultivos positivos con bacilos gram negativos. De estos, 10 se interpretaron como hemocultivos contaminados, en 54 casos se encontraron datos faltantes en los registros de la historia clínica y 19 hemocultivo se tomaron en pacientes menores de 18 años. Después de realizar estas exclusiones, se incluyeron finalmente 319 episodios de bacteriemia en el análisis, correspondiente a 284 pacientes. De estos, 122 correspondieron al periodo Pre Pandemia, abarcando un período de 10 meses desde mayo de 2019 hasta febrero de 2020. Los restantes 197 episodios formaron parte del periodo Intra Pandemia, que incluyó bacteriemias desde julio de 2020 hasta junio de 2021, con una duración de 12 meses. Dentro de este último grupo, 67 casos presentaron COVID-19 durante la internación. Ver cuadro 1.

Cuadro 1. Episodios de bacteriemia analizados.

402 bacteriemias totales
• 10 hemocultivos contaminados. • 54 datos perdidos. • 19 pacientes menores de 18 años.
319 bacteriemias finales (284 pacientes)
• 122 Pre Pandemia. • 197 Intra Pandemia.   • 67 COVID-19 +.

En el grupo Pre Pandemia el porcentaje de hombres fue del 50,8%, mientras que en el grupo Intra Pandemia fue del 59,9% (p=0,112). La edad media de cada grupo fue 50 y 51 años, respectivamente, con una desviación estándar de 13,4 y 13,5 (p=0,4).

En cuanto al Score de Charlson, se encontró que el grupo Pre Pandemia tenía una media de 4,4 puntos, mientras que en el grupo Intra Pandemia la media fue de 3 puntos, con una desviación estándar de 3,2 y 2,6, respectivamente (p=<0,001). Estos resultados y las comorbilidades se detallan en la tabla 1.

La duración media de la internación fue de 37,3 días en el grupo Pre Pandemia y de 31,9 días en el grupo Intra Pandemia, con desviación estándar de 44,6 y 34,5, respectivamente (p=0,221).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al origen de la bacteriemia. En el grupo Pre Pandemia, el 64,8% de los episodios fueron de origen intrahospitalario, mientras que en el grupo Intra Pandemia el porcentaje fue del 66,5% (p=0,808).

En relación al foco primario de la bacteriemia, se observó que en el grupo Pre Pandemia, el genitourinario fue el más frecuente, representando el 27% de los casos. En cambio,

durante el periodo Intra Pandemia, se registró un cambio significativo, siendo el foco respiratorio el más frecuente con un 28,9%, en comparación con el 18% del primer grupo (p=0,028).

Durante el periodo COVID, se registró un porcentaje significativamente mayor de cuadros clínicos graves, alcanzando un 60,4%, en comparación con el periodo Pre Pandemia que presentó un 44,3% (p=0,005).

En cuanto a las variables de gravedad clínica evaluadas, en el grupo Intra Pandemia se registró un porcentaje significativamente mayor de episodios de bacteriemia con un score de Increment-CPE mayor o igual a 8 (43,4% vs. 58,9%, p=0,007), qSOFA mayor o igual a 2 (42,6% vs. 55,3%, p=0,027), requerimiento de internación en terapia intensiva (40,2% vs. 55,3%, p=0,008) y a shock séptico (33,6% vs. 44,7%, p=0,05).

Durante la hospitalización, falleció el 30,3% de los pacientes del grupo Pre Pandemia, mientras que en el grupo Intra Pandemia falleció el 40,6% (p=0,073).

Tabla 1. Comparación entre grupos Pre Pandemia e Intra Pandemia.

	Pre Pandemia (n=122)	**Intra Pandemia (n=197)**	**p**
Hombres	50,8%	59,9%	0,112
Edad	50 (± 13,4)	51 (± 13,5)	0,4
Score Charlson	4,4 (± 3,2)	3 (± 2,6)	**<0,001**
Comorbilidades:			
Infarto agudo de miocardio	10,7%	7,1%	0,268
Insuficiencia cardiaca congestiva	16,4%	6,6%	**0,005**
Arteriopatía periférica	6,6%	4,6%	0,455
Accidente cerebrovascular	17,2%	9,1%	**0,032**
Demencia	2,5%	4,6%	0,336
Enfermedad respiratoria	10,7%	9,1%	0,656
Enfermedad tejido conectivo	8,2%	6,1%	0,471
Úlcera gástrica	5,7%	3%	0,256
Enfermedad hepática	14,8%	8,1%	0,062
Diabetes mellitus	27%	24,4%	0,593
Enfermedad renal	17,2%	11,2%	0,133
Tumor sólido	27%	12,2%	**0,001**
Leucemia	0%	3,6%	**0,035**
Linfoma	0%	3%	0,052
VIH/SIDA	6,6%	5,1%	0,577
Hipertensión arterial	44,3%	39,1%	0,361
Trasplante órgano sólido	4,1%	5,6%	0,548
Trasplante de médula	0%	0%	-
Tabaquismo	36,9%	33,5%	0,538
Etilismo	23,8%	16,8%	0,124
Drogas	4,9%	3,6%	0,549

Días internación	37,3 (± 44,6)	31,9 (± 34,5)	0,221
Origen intrahospitalario	64,8%	66,5%	0,808
Foco primario:			
Respiratorio	18%	28,9%	**0,028**
Abdominal	23%	16,2%	0,136
Genitourinario	27,1%	24,9%	0,666
Catéter	12,3%	15,7%	0,395
Bacteriemia primaria	9%	9,6%	0,852
Otros	10,7%	4,6%	-
Cuadro grave*	44,3%	60,4%	**0,005**
Puntaje Increment-CPE ≥8	43,4%	58,9%	**0,007**
Puntaje qSOFA ≥2	42,6%	55,3%	**0,027**
Requirió UTI	40,2%	55,3%	**0,008**
Shock séptico	33,6%	44,7%	0,05
Antibiótico empírico adecuado	70,8%	72,1%	0,811
Muertes	30,3%	40,6%	0,073

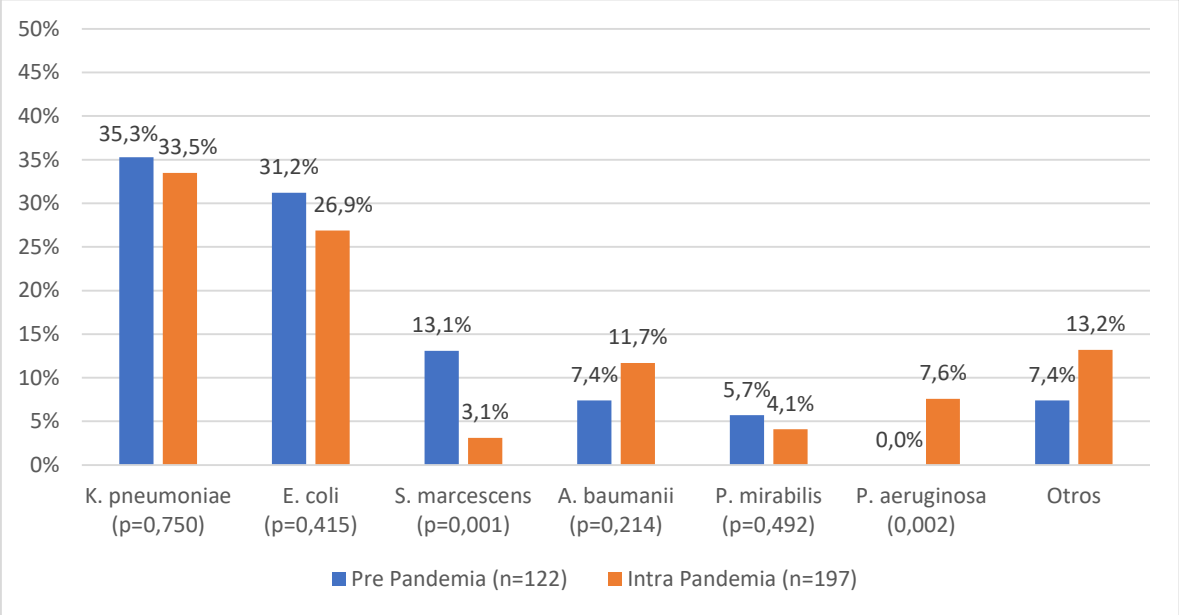
Variables cualitativas expresadas en porcentaje; variables cuantitativas expresadas en media y desviación estándar.

* *Se consideró grave el requerimiento de UTI, score Increment-CPE >= 8, score qSOFA >=2 y/o presencia de shock séptico*

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

En relación a los microorganismos estudiados, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* mostraron diferencias no significativas en su frecuencia de aislamiento. *Serratia marcescens* experimentó una disminución significativa durante el periodo COVID-19, mientras que *Acinetobacter baumanii* aumentó ligeramente, pero sin significación estadística. *Proteus mirabilis* no mostró diferencias significativas entre los dos periodos. *Pseudomonas aeruginosa* fue el único microorganismo que mostró un aumento significativo en su frecuencia de aislamiento durante el periodo COVID-19. Los datos completos se encuentran en el gráfico 1.

Gráfico 1. Microrganismos aislados, comparación entre grupos. Porcentajes del total de cada grupo.



En el eje Y se utilizó un rango limitado (0% al 50%), con el propósito de facilitar la visualización de los porcentajes de cada barra.

Al comparar la resistencia a los antimicrobianos entre los grupos Pre e Intra Pandemia, se encontraron diferencias significativas únicamente en el caso del colistin. En el grupo Pre Pandemia, el 28,1% de los aislamientos mostraron resistencia a este antibiótico, mientras que en el grupo Intra Pandemia, la resistencia fue del 7,7% (p=0,012). Por otro lado, se observó una tendencia a porcentajes más altos de resistencia en el grupo Intra Pandemia para la amikacina, piperacilina/tazobactam, meropenem, cefalosporinas de primera generación (C1G), ceftazidima, cefepime, cotrimoxazol, tigeciclina, ampicilina, ampicilina/sulbactam y fosfomicina, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. En cuanto a la gentamicina y la ciprofloxacina, se observó una tendencia a menor porcentaje de resistencia en el grupo Intra Pandemia. Los detalles se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Perfil de resistencia entre grupos Pre e Intra Pandemia

Antibiótico	**Pre Pandemia N=122 %***	**Intra Pandemia N=197 %***	**p**
Gentamicina	37,5	32,7	0,395
Amikacina	5,8	8,7	0,390
Piperacilina/Tazobactam	38,1	41,0	0,635
Meropenem	28,9	32,7	0,534
C1G	49,5	58,6	0,162
Ceftazidima	38,5	44,9	0,294
Cefepime	38,8	42,3	0,559

Ciprofloxacina	46,3	43,9	0,728
Cotrimoxazol	48,4	51,4	0,640
Tigeciclina	38,9	42	0,836
Ampicilina	76,3	79,3	0,690
Ampicilina/Sulbactam	72,5	77,9	0,400
Fosfomicina	10	15,9	0,731
Colistin	28,1	7,7	**0,012**

**Porcentajes respecto al número de aislamientos en los que se informó sensibilidad.*
C1G: Cefalosporinas de primera generación

En el grupo Pre Pandemia, el 52,5% de los aislamientos no presentaron multirresistencia (No MDR), mientras que en el grupo Intra Pandemia este porcentaje fue del 49,2%. En cuanto a los aislamientos multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR), se observó que en el primer grupo representaron el 41% y el 6,6% respectivamente, mientras que en el segundo grupo estos porcentajes fueron del 43,7% y 7,1% (p=0,855).

No se encontraron diferencias significativas en el perfil de resistencia según las categorías de manejo clínico de la IDSA entre los dos periodos analizados. En el grupo Pre Pandemia, se registró un 9,8% de enterobacterias productoras de BLEE, en comparación con el 10,2% del grupo Intra Pandemia (p = 0,927).

No se observaron aislamientos de enterobacterias productoras de AmpC ni de *Pseudomonas aeruginosas* difíciles de tratar durante el primer periodo, mientras que en el segundo periodo se registraron un 2,5% (p=0,161) y un 1,5% respectivamente (p=0,289). Los porcentajes de aislamientos de enterobacterias resistentes a carbapenemes en ambos periodos fueron del 21,3% y del 19,8% respectivamente (p = 0,744). Se observó un mayor porcentaje de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes en el grupo Intra Pandemia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con un 11,2% en comparación con el 5,7% del grupo Pre Pandemia (p = 0,101).

Los gráficos 3 y 4 presentan la tasa de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y meropenem de los distintos microorganismos en los periodos analizados. No se observó aumento significativo en la resistencia a estos antibióticos en ninguno de los gérmenes analizados.

Gráfico 3. Resistencia a cefalosporinas de 3ra generación.

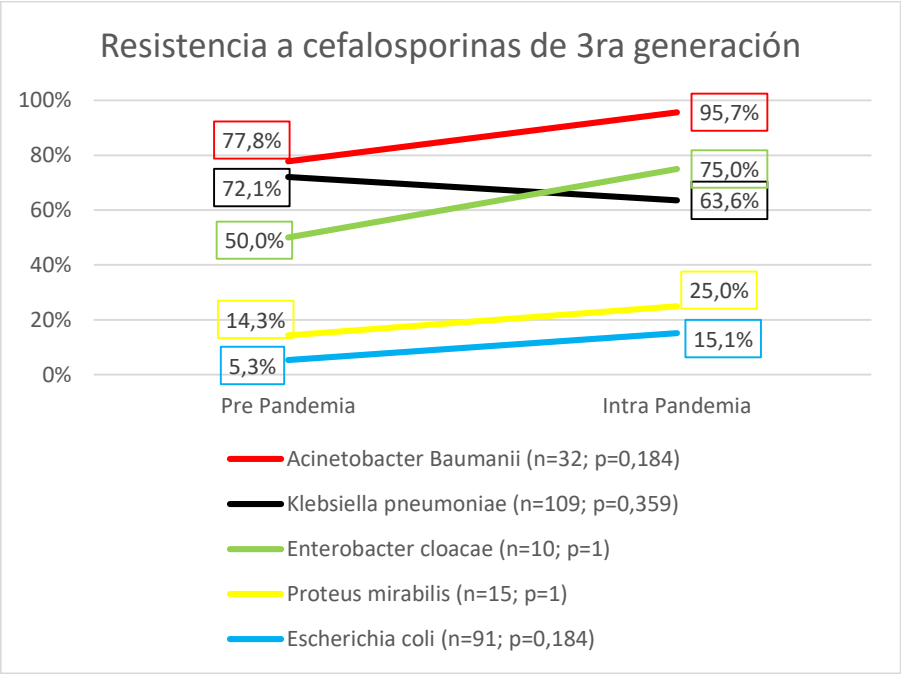
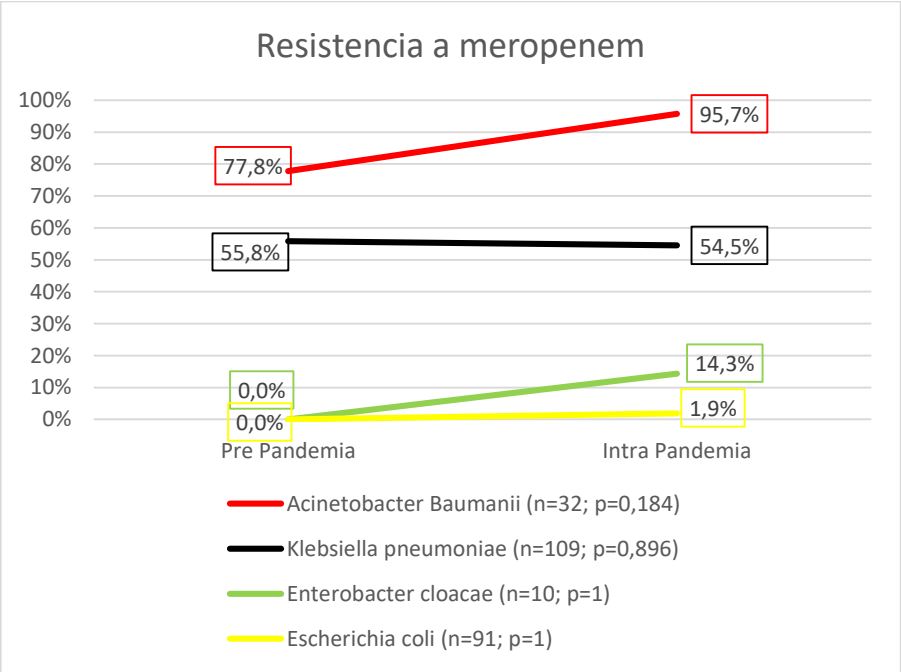
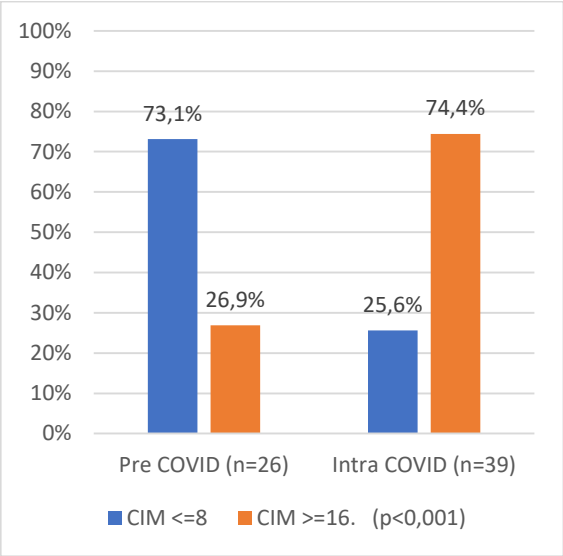


Gráfico 4. Resistencia a meropenem.



Se observó un aumento significativo en la CIM de meropenem en las enterobacterias resistentes a carbapenemes durante el periodo Intra Pandemia en comparación con el periodo Pre Pandemia (ver Gráfico 5).

Gráfico 5. CIM meropenem en enterobacterias resistentes a carbapenemes. Comparación entre grupos.



CIM: concentración inhibitoria mínima

Se evaluó la resistencia de *Acinetobacter baumanii* a varios antibióticos en los periodos Pre Pandemia e Intra Pandemia. No se encontraron diferencias significativas en la resistencia a los antibióticos analizados, y no se detectó resistencia a la colistina en ninguno de los periodos (ver Tabla 3).

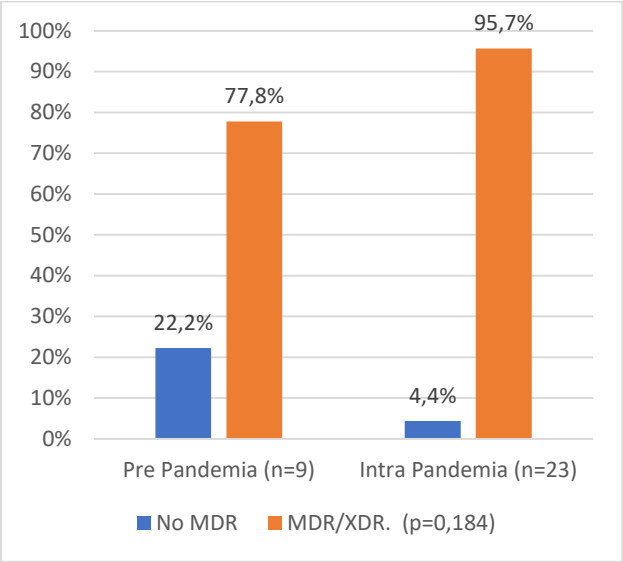
Tabla 3. Tasas de resistencia a los antimicrobianos en Acinetobacter baumanii. Comparación entre grupos.

Antibiótico	**Pre Pandemia (n=9) %***	**Intra Pandemia (n=23) %***	**P**
Gentamicina	66,7	87	0,314
Amikacina	37,5	34,8	1
Piperacilina/Tazobactam	77,8	95,7	0,184
Cabapenem	77,8	95,7	0,184
Ceftazidima	77,8	95,7	0,184
Cefepime	77,8	95,7	0,184
Ciprofloxacina	77,8	95,7	0,184
Cotrimoxazol	66,7	87,0	0,314
Tigeciclina	50,0	43,5	1
Ampicilina/Sulbactam	88,9	95,7	0,490
Colistin	0,0	0,0	-

**Porcentajes respecto al número de aislamientos en los que se informó sensibilidad.*

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes entre los periodos Pre Pandemia e Intra Pandemia (ver Gráfico 6).

Gráfico 6. Perfil de resistencia Acinetobacter baumanii. Comparación entre grupos.



Se evaluó la resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* a varios antibióticos durante los periodos Pre Pandemia e Intra Pandemia. Las comparaciones estadísticas no revelaron diferencias significativas en la resistencia a los antibióticos evaluados. No se detectó resistencia a ceftazidima/avibactam en el periodo Pre Pandemia, pero se observó un 2,7% de resistencia en el periodo Intra Pandemia (ver Tabla 4).

Tabla 4. Tasas de resistencia a los antimicrobianos en Klebsiella pneumoniae. Comparación entre grupos.

Antibiótico	**Pre Pandemia (n=43) %***	**Intra Pandemia (n=66) %***	**P**
Gentamicina	60,5	48,5	0,244
Amikacina	2,3	7,6	0,400
Piperacilina/Tazobactam	69,8	63,6	0,542
Cabapenem	55,8	54,5	1
C1G	74,4	68,2	0,526
Ceftazidima	72,1	63,6	0,409
Cefepime	72,1	63,6	0,409
Ciprofloxacina	62,8	59,1	0,841
Cotrimoxazol	62,8	60	0,842
Tigeciclina	40,0	34,6	0,765
Ampicilina/Sulbactam	72,1	75,8	0,662
Fosfomicina	4,3	6,1	1
Colistin	37,5	14,3	0,061
Ceftazidima/Avibactam	0,0	2,7	1

**Porcentajes respecto al número de aislamientos en los que se informó sensibilidad.*
CIM: concentración inhibitoria mínima

Se evaluó la resistencia de los aislamientos de *Escherichia coli* a varios antibióticos durante los periodos Pre Pandemia e Intra Pandemia. Las comparaciones estadísticas no revelaron diferencias significativas en la resistencia a los antibióticos evaluados en *Escherichia coli* entre ambos periodos (ver Tabla 5).

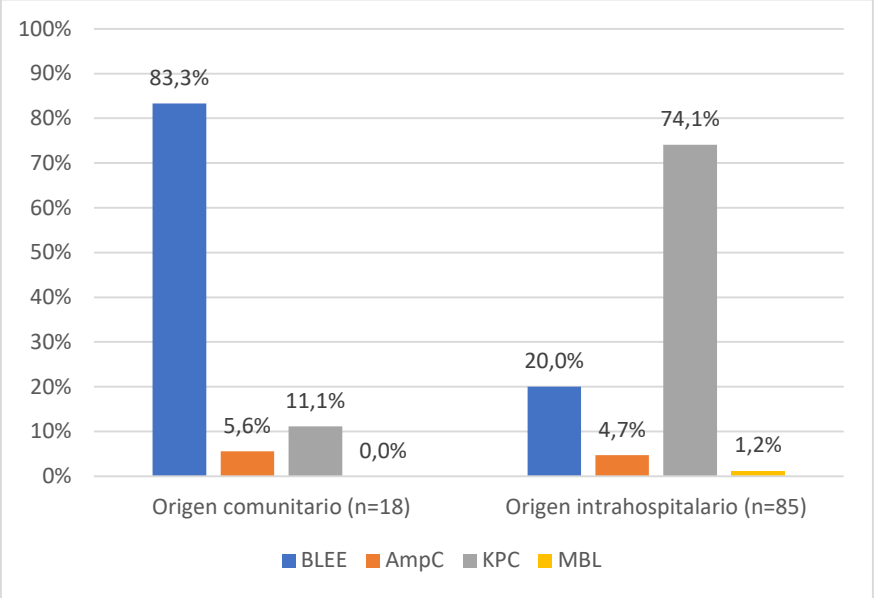
Tabla 5. Tasas de resistencia a los antimicrobianos en E. coli. Comparación entre grupos.

Antibiótico	**Pre Pandemia (n=38) %***	**Intra Pandemia (n=53) %***	**P**
Gentamicina	8,1	7,8	1
Piperacilina/Tazobactam	5,43	5,7	1
Cabapenem	2,6	1,9	1
C1G	8,1	20,8	0,103
Ceftazidima	5,34	15,1	0,184
Cefepime	5,4	15,1	0,188
Ciprofloxacina	34,2	32,1	0,831
Cotrimoxazol	39,5	49,1	0,365
Tigeciclina	0,0	0,0	-
Ampicilina	73,7	73,6	0,992
Ampicilina/Sulbactam	63,9	66	0,835
Fosfomicina	0,0	0,0	-
Colistin	0,0	0,0	-
Ceftazidima/Avibactam	0,0	0,0	-

**Porcentajes respecto al número de aislamientos en los que se informó sensibilidad.*
CIM: concentración inhibitoria mínima

Se llevó a cabo un análisis del perfil de betalactamasas en función del origen de la bacteriemia, incluyendo todos los episodios de los dos grupos, Pre e Intra Pandemia. Se observó una diferencia significativa en dicho perfil entre las bacteriemias de origen comunitario e intrahospitalario. En las bacteriemias comunitarias, el 83,3% de las betalactamasas detectadas fueron de tipo BLEE, en comparación con las bacteriemias de origen intrahospitalario donde esta betalactamasa alcanzó el 20%. En contraste, en las bacteriemias intrahospitalarias, la carbapenemasa tipo KPC se encontró de manera predominante, representando un 74,1% del total, en comparación con el 11,1% observado en las bacteriemias comunitarias ($p<0,001$). Se presenta una representación gráfica de estos hallazgos en el Gráfico 7.

Gráfico 7. Tipo de betalactamasas según origen de bacteriemia.



Se examinaron diversos factores de riesgo clásicamente asociados con la resistencia antimicrobiana, incluyendo todos los episodios de los 2 grupos, Pre e Intra Pandemia. Se observó que el origen intrahospitalario mostró una asociación significativa con la multirresistencia (p<0,001, OR=2.7, IC 95%: 1.9-3.9). Además, el uso previo de antibióticos, la infección y/o colonización previa, la internación en una unidad de cuidados intensivos (UTI) previa, el uso previo de sonda vesical, el uso previo de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y el uso previo de catéter venoso central (CVC) también mostraron una asociación estadísticamente significativa con la multirresistencia (p<0,001, ORs variando entre 4.8 y 10.8). Los detalles se observan en la tabla 4.

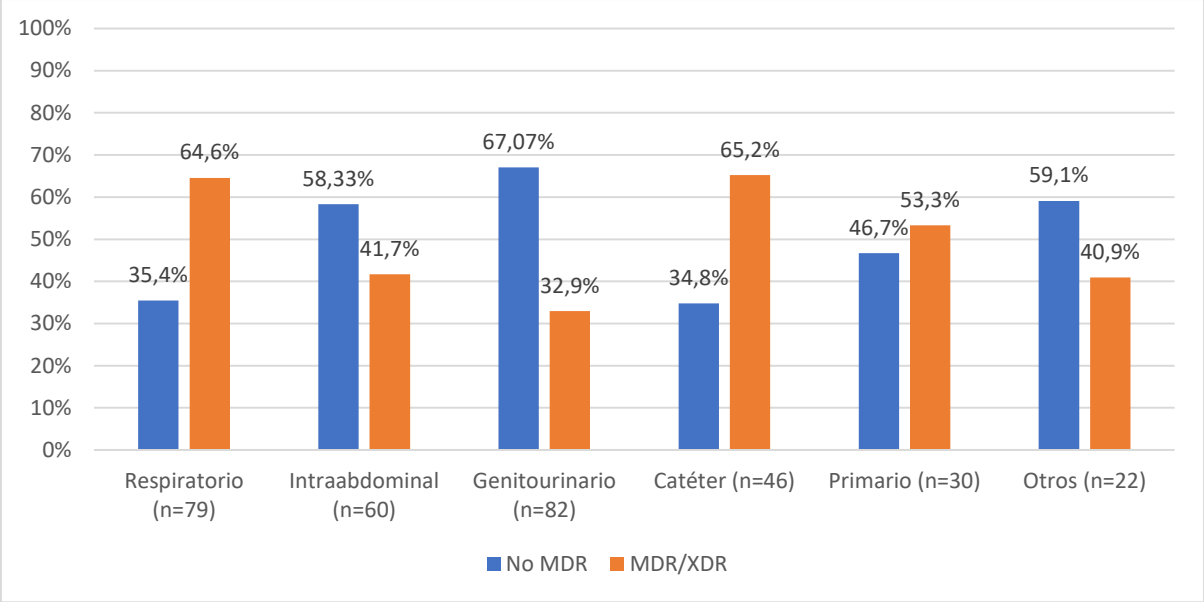
Tabla 6. Factores de riesgo asociados a multirresistencia.

	No MDR N=161 n (%)	**MDR/XDR N=158 n (%)**	**P**	**OR (IC 95%)**
Origen intrahospitalario	81 (50,3)	129 (81,6)	**<0,001**	**2.7 (1.9-3.9)**
Uso antibiótico previo	69 (42,9)	134 (84,8)	**<0,001**	**7.4 (4.4-12.7)**
Infección y/o colonización previa	13 (8,1)	77 (48,7)	**<0,001**	**10.8 (5.7-20.7)**
Internación UTI previa	56 (34,8)	119 (75,3)	**<0,001**	**5.7 (3.5-9.3)**
Uso sonda vesical previa	55 (34,2)	120 (75,9)	**<0,001**	**6.1 (3.7-9.9)**
Uso ARM previo	42 (26,1)	99 (62,7)	**<0,001**	**4.8 (3.0-7.7)**
Uso CVC previo	52 (32,3)	118 (74,7)	**<0,001**	**6.2 (3.8-10.0)**

Al analizar el perfil de resistencia en relación con el foco de infección, independientemente del periodo de la pandemia, se observó una asociación estadísticamente significativa con mayor multirresistencia en dos focos específicos. El foco respiratorio mostró un 64,6% de aislamientos multirresistentes (p=0,002; OR=1,45; IC95%

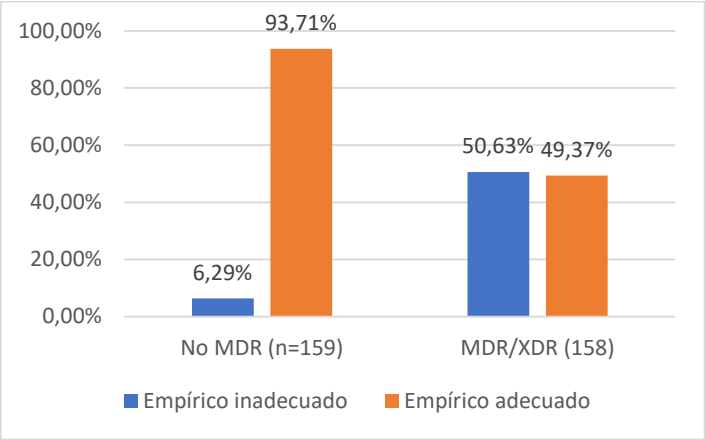
1,2-1,8), mientras que el foco asociado a catéter presentó un 65,2% de multirresistencia (p=0,021; OR=1,4; IC95% 1,1-1,8). Estos resultados se pueden visualizar en el gráfico 8.

Gráfico 8. Perfil de resistencia según foco de bacteriemia.



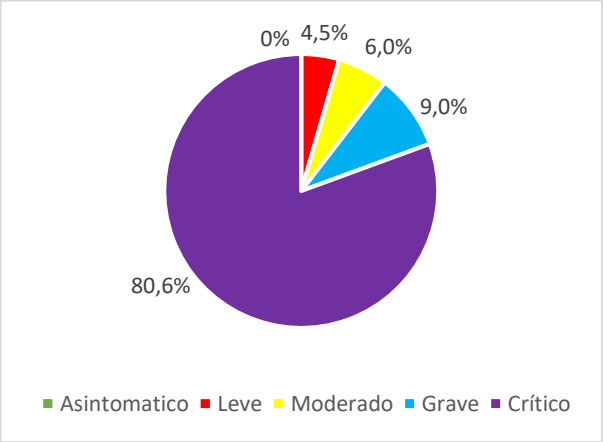
En relación al tratamiento antibiótico empírico, se evaluó el porcentaje de episodios de bacteriemia que recibieron un esquema adecuado durante los periodos Pre Pandemia y COVID. Durante el periodo Pre Pandemia, se observó que el 70,8% de los episodios de bacteriemia recibieron un tratamiento empírico adecuado, mientras que durante el periodo COVID el porcentaje fue del 72,1% (p=0,811), no mostrando diferencias significativas entre ambos periodos. Sin embargo, al comparar el tratamiento empírico entre los aislamientos multirresistentes y aquellos sin multirresistencia, incluyendo todos los episodios de los dos grupos, Pre e Intra Pandemia, se encontró una diferencia significativa. El 93,71% de los aislamientos sin multirresistencia recibieron un tratamiento empírico adecuado, en contraste con el 49,37% de los aislamientos multirresistentes (p<0,001), mostrando una mayor proporción de adecuación en el grupo de aislamientos sin multirresistencia. Estos resultados se pueden apreciar en el gráfico 9.

Gráfico 9. Tratamiento antibiótico empírico según perfil de resistencia.



Durante el periodo Intra Pandemia, se analizaron un total de 197 episodios de bacteriemia, de los cuales 67 (34%) estuvieron asociados a una infección por COVID-19. En 64 casos (95,5%), la bacteriemia se presentó como sobreinfección, mientras que en 3 casos (4,5%) hubo coinfección con COVID-19. En cuanto a la gravedad de la enfermedad, se observó que predominó el cuadro crítico en el 80,6% de los casos. Estos hallazgos se representan en el gráfico 10.

Gráfico 10. Clasificación de cuadro clínico en pacientes con COVID-19.



Durante este periodo, se observaron diferencias significativas entre los episodios asociados a infección por COVID-19 y aquellos sin sobreinfección. En cuanto a las características demográficas, se encontró una mayor proporción de individuos de sexo masculino entre los episodios de bacteriemia asociados a infección por COVID-19 en comparación con los episodios sin sobreinfección (73,1% vs. 53,1%, p=0,007; OR=2,4; IC95% 1,3-4,6). No se encontraron diferencias significativas en la edad media entre ambos grupos (53 años en el grupo COVID+ vs. 51 años en el grupo COVID-, p=0,303).

En relación con otros aspectos clínicos, los episodios de bacteriemia en pacientes con COVID-19 mostraron un puntaje de Charlson promedio significativamente menor en comparación con los episodios sin COVID-19 (2,4 vs. 3,4, p=0,01). Además, se observó una

mayor duración promedio de hospitalización en los episodios de bacteriemia en pacientes con COVID-19 en comparación con los episodios sin COVID-19 (40 días vs. 28 días, p=0,018). También se evidenció una mayor proporción de óbitos en el grupo COVID+ en comparación con el grupo COVID- (55,2% vs. 33,1%, p=0,001; OR=2,7; IC95% 1,5-4,9).

En términos de la gravedad de la enfermedad, los episodios de bacteriemia en pacientes con COVID-19 presentaron un incremento en el puntaje de Increment-CPE, qSOFA, requerimiento de UTI y presencia de shock séptico en comparación con los episodios sin COVID-19 (p<0,001 en todos los casos). Además, los episodios de bacteriemia en pacientes con COVID-19 mostraron una mayor proporción de uso previo de antibióticos, estadía en UTI previa, uso de sonda vesical previa, uso de ARM previo y uso de CVC previo en comparación con los episodios sin coinfección (p<0,001 en todos los casos).

No se encontraron diferencias significativas en el perfil de resistencia entre los grupos evaluados (56,7% de multirresistencia en el grupo COVID+ versus 47,7% en el grupo COVID-, p=0,23; OR=1,4; IC95% 0,8-2,6), ni en el antecedente de infección y/o colonización previa por gérmenes multirresistentes (22,4% en el grupo COVID+, 33,8% en el grupo COVID-, p=0,096; OR=0,6; IC95% 0,3-1,1), ni en la efectividad del tratamiento antibiótico empírico (77,6% en el grupo COVID+ versus 69,2% en el grupo COVID-, p=0,214; OR=1,5; IC95% 0,7-31). Estos resultados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación entre episodios COVID-19 + y COVID-19 -.

	COVID – N=130 n (%)	**COVID + N=67 n (%)**	**p**	**OR (IC 95%)**
Sexo masculino	69 (53,1)	49 (73,1)	**0,007**	**2,4 (1,3-4,6)**
Edad, media (desv.)	51 (±15)	53 (±11)	0,303	-
Días de internación, media (desv.)	28 (±34)	40 (±34)	**0,018**	**-**
Óbito	43 (33,1)	37 (55,2)	**0,001**	**2,7 (1,5-4,9)**
Score de Charlson, media (desv.)	3,4 (±2,9)	2,4 (±2,1)	**0,01**	**-**
MDR/XDR	62 (47,7)	38 (56,7)	0,23	1,4 (0,8-2,6)
Cuadro grave	66 (50,8)	53 (79,1)	**<0,001**	**3,7 (1,9-7,3)**
Increment-CPE ≥8	64 (49,2)	52 (77,6)	**<0,001**	**3,6 (1,8-7)**
qSOFA ≥2	61 (46,9)	48 71,6)	**<0,001**	**2,9 (1,5-5,4)**
Requerimiento UTI	58 (44,6)	51 (76,1)	**<0,001**	**4 (2-7,7)**
Shock Séptico	45 (34,6)	43 (64,2)	**<0,001**	**3,4 (1,8-6,3)**
Uso antibiótico previo	73 (56,2)	61 (91)	**<0,001**	**7,9 (3,2-19,7)**
Infección y/o colonización previa	44 (33,8)	15 (22,4)	0,096	0,6 (0,3-1,1)
UTI previa	51 (39,2)	60 (89,6)	**<0,001**	**13,3 (5,6-31,3)**
Uso de sonda vesical previo	53 (40,8)	59 (88,1)	**<0,001**	**10,7 (4,7-24,3)**
Uso de ARM previo	40 (30,8)	56 (83,6)	**<0,001**	**11,5 (5,4-24,2)**
Uso de CVC previo	52 (40)	61 (91,0)	**<0,001**	**15,3 (6,1-37,8)**
Tratamiento empírico adecuado	90 (69,2)	52 (77,6)	0,214	1,5 (0,7-31)

Al comparar los episodios de bacteriemia según la condición de egreso (alta u óbito), se encontraron diferencias significativas en varios aspectos clínicos. Se observó una proporción significativamente mayor de hombres entre los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes dados de alta (71,8% vs. 47,5%, p<0,001; OR=2,8; IC95% 1,7-4,5). Además, la edad media de los pacientes fallecidos fue mayor que la de los pacientes dados de alta (54 años vs. 49 años, p=0,002).

En términos de la duración de la hospitalización, se evidenció que los pacientes fallecidos presentaron una estadía más prolongada en comparación con los pacientes dados de alta (40 días vs. 30 días, p=0,029). Asimismo, los pacientes fallecidos tuvieron un puntaje de Charlson promedio significativamente mayor que los pacientes dados de alta (4 vs. 3,3, p=0,046).

En relación a la resistencia bacteriana, se encontró una mayor proporción de bacterias multirresistentes (MDR/XDR) en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes dados de alta (64,1% vs. 40,9%, p<0,001; OR=2,5; IC95% 1,6-4,1).

Adicionalmente, se identificaron diferencias significativas en otras variables clínicas. Los pacientes fallecidos presentaron una mayor gravedad del cuadro clínico, un incremento en el puntaje Increment-CPE, qSOFA, requerimiento de cuidados intensivos, presencia de shock séptico y mayor frecuencia de uso previo de antibióticos, infección y/o colonización previa, estadía previa en la UTI, uso de sonda vesical previo, uso de asistencia respiratoria mecánica previa y uso de catéter venoso central previo (p<0,001 en todos los casos).

Por último, se observó que el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento empírico adecuado fue significativamente menor entre los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes dados de alta (63,8% vs. 76,3%, p=0,018; OR=0,5; IC95% 0,3-0,9).

Tabla 8. Comparación entre los episodios según condición de egreso.

	Alta N=198 n (%)	**Óbito N=117 n (%)**	**p**	**OR (IC 95%)**
Sexo masculino	94 (47,5)	84 (71,8)	**<0,001**	**2,8 (1,7-4,5)**
Edad, media (desv.)	49 (±14)	54 (±12)	**0,002**	
Días de internación, media (desv.)	30 (±29)	40 (±49)	**0,029**	
Score de Charlson	3,3 (±2,9)	4 (±3)	**0,046**	
MDR/XDR	81 (40,9)	75 (64,1)	**<0,001**	**2,5 (1,6-4,1)**
Cuadro grave	69 (34,8)	102 (87,2)	**<0,001**	**12,7 (6,8-23,5)**
Increment-CPE >=8	66 (33,3)	101 (86,3)	**<0,001**	**12,6 (6,8-23-1)**
qSOFA	60 (30,3)	100 (85,5)	**<0,001**	**13,5 (7,4-24,5)**
Requerimiento UTI	59 (29,8)	98 (83,8)	**<0,001**	**12,1 (6,8-21,6)**
Shock Séptico	48 (24,2)	81 (69,2)	**<0,001**	**7,0 (4,2-11,7)**
Uso antibiótico previo	105 (53)	96 (82,1)	**<0,001**	**4,0 (2,3-7,0)**
Infección y/o colonización previa	48 (24,2)	41 (35,0)	**0,04**	**1,6 (1,0-2,7)**
UTI previa	81 (40,9)	92 (78,6)	**<0,001**	**5,3 (3,1-8,9)**
Uso de sonda vesical previo	79 (39,9)	94 (80,3)	**<0,001**	**6,1 (3,5-10,5)**
Uso de ARM previo	55 (27,8)	85 (72,6)	**<0,001**	**6,9 (4,1-11,5)**
Uso de CVC previo	76 (38,4)	92 (78,6)	**<0,001**	**5,9 (3,4-10,0)**
Tratamiento empírico adecuado	151 (76,3)	74 (63,8)	**0,018**	**0,5 (0,3-0,9)**

Se excluyeron 4 pacientes que se derivaron o fugaron de la institución.

Discusión:

La bacteriemia causada por bacilos gram negativos se considera una infección grave y potencialmente mortal. Sin embargo, la mortalidad asociada a esta condición puede variar según varios factores, como la especie bacteriana involucrada, el estado clínico del paciente, la presencia de comorbilidades y la prontitud con la que se inicie el tratamiento adecuado[26].

La literatura médica muestra una amplia variabilidad en las tasas de mortalidad reportadas, que oscilan entre el 10% y el 50%, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Algunas investigaciones sugieren que la mortalidad tiende a ser más alta en pacientes con bacteriemia causada por bacterias multirresistentes.[26,27,28,29,30]

En este trabajo, se observó una elevada mortalidad en pacientes con bacteriemia por bacilos gram negativos. Durante el periodo Pre Pandemia, la mortalidad alcanzó el 30,3%, mientras que durante la pandemia fue del 40,6%. Una posible explicación de estos resultados podría ser la alta prevalencia de cuadros clínicos graves, que representaron entre el 44,3% y el 60,4% de los casos analizados en cada periodo. Además, es importante destacar que la COVID-19 se ha reconocido como un factor de riesgo independiente de mortalidad en múltiples contextos[31,32].

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen más probabilidades de desarrollar infecciones secundarias, como neumonía y bacteriemia asociada a catéter, causadas por bacilos gramnegativos[33,34]. En este estudio, se observó un cambio significativo en el patrón de los focos primarios de las bacteriemias durante el período Intra Pandemia. Específicamente, se observó un aumento en los casos de bacteriemia con foco respiratorio en comparación y con el periodo pre pandemia.

En este estudio, se observó un aumento significativo en el porcentaje de bacilos gram negativos sensibles a colistin en hemocultivos durante el periodo de la pandemia por COVID-19, en comparación con el periodo anterior a la pandemia. No se encontraron diferencias significativas en el perfil de sensibilidad a los demás antibióticos, ni en el porcentaje de aislamientos multirresistentes o extremadamente resistentes entre los dos periodos. Estos hallazgos contrastan con los informes publicados por la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán"[35,36,37], los cuales revelaron un incremento en la resistencia a la mayoría de los antimicrobianos en *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. La discrepancia entre los resultados puede atribuirse, en parte, al tamaño de las muestras analizadas en ambos estudios. Mientras que este estudio examinó un total de 319 episodios de bacteriemias de origen comunitario e intrahospitalario, los informes de Malbrán se basaron en una muestra considerablemente más amplia, con 6,878 aislamientos de *A. baumannii*, 24,673 de *K. pneumoniae* y 16,926 de *E. coli*, obtenidos de diversas muestras biológicas, no solo de sangre, y todos ellos de origen intrahospitalario. También es importante señalar que,

aunque los informes publicados por la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán" indicaron un aumento en la resistencia a la mayoría de los antimicrobianos, estas diferencias porcentuales en la resistencia entre los periodos fueron relativamente pequeñas. Por ejemplo, en el caso de *Acinetobacter baumannii*, en los informes del Instituto Malbrán, la resistencia a ceftazidima aumentó de manera estadísticamente significativa del 83% al 89%, mientras que en este estudio, el aumento fue del 77,8% al 95,7%, aunque no alcanzó la significancia estadística.

Además, otra posible explicación para el aumento en la sensibilidad al colistin podría estar relacionada con el cambio en el enfoque del tratamiento antibiótico empírico que tuvo lugar en nuestro hospital durante la pandemia. Anteriormente, en casos graves y/o con factores de riesgo de infección por gérmenes multirresistentes, se solía recurrir a la combinación de vancomicina, meropenem y colistin. Sin embargo, a partir del año 2020, con el incremento en la prevalencia de aislamientos multirresistentes y el protagonismo de ciertos mecanismos de resistencia (serinocarbapenemasas, metalobetalactamasas, entre otros), se comenzaron a utilizar con mayor frecuencia otras opciones terapéuticas como fosfomicina, amikacina, tigeciclina, ceftazidima-avibactam y aztreonam.

Al analizar las bacteriemias causadas por *Acinetobacter baumannii*, se observó que las tasas de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos fueron similares a las reportadas a nivel nacional[35]. Sin embargo, se identificó una mayor resistencia a tigeciclina en este estudio. En el caso de los aislamientos de *Escherichia coli*, no se encontraron diferencias significativas entre los periodos analizados. Sin embargo, se registraron tasas de resistencia más bajas en comparación con los datos nacionales para ciprofloxacina, cefalosporinas de tercera generación y piperacilina tazobactam, mientras que las tasas de resistencia fueron similares para cefepime, meropenem y cotrimoxazol[37]. En relación con *Klebsiella pneumoniae*, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. Se evidenció un mayor nivel de resistencia en comparación con los datos nacionales para gentamicina, piperacilina tazobactam, meropenem, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacina y cotrimoxazol, mientras que las tasas de resistencia fueron más bajas únicamente para amikacina[36].

Existe evidencia científica a favor del uso del meropenem en el tratamiento de ciertas infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenemes. Sin embargo, es crucial tener en cuenta ciertos criterios para su uso adecuado: la concentración inhibitoria mínima (CIM) de meropenem del aislamiento debe ser igual o menor a 8[38], debe ser administrado en combinación con otro antibiótico activo[39], en dosis de 2 gramos cada 8 horas y mediante infusión prolongada[17].

En este trabajo se observó que durante el periodo Intra Pandemia hubo un incremento significativo en la CIM de meropenem en las enterobacterias resistentes a carbapenemes. Esto se debe probablemente a la presión antibiótica que ejerció el meropenem durante el periodo Pre Pandemia, y significó la perdida de una opción antibiótica para hacer frente a

infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenemes, ya que el porcentaje de aislamientos con CIM a meropenem mayor o igual a 16 alcanzó el 74,4%.

En relación a las variables de gravedad, se observó que el porcentaje de episodios asociados a shock séptico fue consistente con los hallazgos reportados por Quillici et al.[40] en su análisis de 270 casos de bacteriemia por bacilos gramnegativos. Estos resultados similares también se observaron al analizar por separado la tasa de shock séptico en los pacientes que recibieron el alta y en aquellos que fallecieron. Esta comparación aplica para el grupo Pre Pandemia, ya que el trabajo de Quillici recolectó datos del 2012 al 2018.

En el grupo de pacientes diagnosticados con COVID-19, se observó que el porcentaje de episodios asociados a shock séptico (64%) fue ligeramente mayor que el reportado por Bhatt et al.[33] (55%) en su análisis de 128 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y bacteriemia secundaria. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización en unidades de cuidados intensivos fue similar en ambos estudios (76% y 71%).

Es importante conocer los factores de riesgo asociados a la presencia de bacteriemia por bacilos gramnegativos multirresistentes. Identificar estos factores nos permite implementar medidas preventivas adecuadas, así como estrategias de tratamiento más dirigidas y personalizadas. Esto contribuye a mejorar la gestión de las infecciones y reduce la propagación de la resistencia antimicrobiana, lo que a su vez tiene un impacto positivo en la salud pública.

En este estudio, se identificaron diversos factores de riesgo de multirresistencia, entre ellos el origen hospitalario de la infección, el uso previo de antibióticos, la presencia de sonda vesical, el uso de catéter venoso central, la asistencia mecánica respiratoria, la reciente internación en terapia intensiva, así como la colonización y/o infección previa por microorganismos multirresistentes.

Los factores de riesgo de multirresistencia son objeto de debate y discusión en la literatura científica. Por ejemplo, estudios de Gudiol et al.[22,39] identificaron asociación entre multirresistencia y el tratamiento antibiótico previo, la estadía previa en terapia intensiva y el uso de catéter urinario previo, entre otros factores. Sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, no encontraron asociación con el origen intrahospitalario. Es importante destacar que uno de los estudios se centró en pacientes oncológicos, donde más del 90% de los individuos estudiados presentaban bacteriemias intrahospitalarias sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto al origen. Además, no detectaron relación con el uso previo de catéter venoso central y no evaluaron la exposición previa a asistencia mecánica respiratoria.

Por otro lado, en el trabajo de Gianella et al.[23], quienes validaron el escore que lleva su nombre, se encontraron asociaciones entre la colonización previa por enterobacterias productoras de la betalactamasa KPC, la internación previa en la unidad de cuidados

intensivos, el uso previo de catéter venoso central y la asistencia mecánica ventilatoria. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio y el de Gudiol, no encontraron una relación significativa con el uso previo de antibióticos ni de sonda vesical.

La amplia mayoría de las betalactamasas detectadas entre los aislamientos de origen comunitario fueron de tipo BLEE (83.3%), mientras que las serinocarbapenemasas tipo KPC fueron las betalactamasas de origen hospitalario más frecuentes (74.1%). Estos resultados reflejan la predominancia de estas betalactamasas en sus respectivos entornos y subrayan la importancia de monitorear y controlar la propagación de estas enzimas en los diferentes ámbitos clínicos.

Dado el conocimiento de los factores de riesgo mencionados anteriormente, en particular el uso de asistencia mecánica respiratoria y catéter venoso central, no es sorprendente que las bacteriemias con foco respiratorio y aquellas asociadas a CVC hayan mostrado una prevalencia significativamente mayor de multirresistencia, en comparación con el resto de los focos de bacteriemia analizados. Estos factores de riesgo están estrechamente relacionados con la exposición prolongada a dispositivos médicos invasivos, lo que puede favorecer la colonización y la adquisición de microorganismos resistentes a los antibióticos[42].

El tratamiento antibiótico empírico adecuado desempeña un papel fundamental en el manejo de las infecciones. Es especialmente relevante en casos de infecciones graves, donde la demora en el inicio de un tratamiento efectivo puede tener consecuencias negativas[15].

Varios estudios respaldan la importancia de un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Un ejemplo es el trabajo de Paul et al., que evaluó el impacto del tratamiento empírico temprano en pacientes con bacteriemia. El estudio demostró que aquellos que recibieron una terapia empírica adecuada tuvieron una reducción significativa en la mortalidad y una menor duración de la estadía hospitalaria en comparación con aquellos que no recibieron un tratamiento adecuado[43].

Además, otro estudio realizado por Savage et al. examinó el impacto del tratamiento antibiótico empírico inadecuado en pacientes críticos con bacteriemia. Los resultados revelaron que aquellos que recibieron un tratamiento empírico inadecuado presentaron una mayor mortalidad en comparación con aquellos que recibieron un tratamiento adecuado[44].

Estos hallazgos subrayan la importancia de seleccionar el tratamiento antibiótico empírico de manera cuidadosa, considerando la epidemiología local, los factores de riesgo del paciente y los patrones de resistencia antimicrobiana. La elección adecuada de los agentes antimicrobianos puede mejorar los resultados clínicos al disminuir la mortalidad, reducir las complicaciones y acortar la duración de la hospitalización.

En nuestro estudio, se evidenció un alto porcentaje de pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos multi sensibles que recibieron un tratamiento antibiótico empírico adecuado (93.7%). Sin embargo, este porcentaje disminuyó significativamente en aquellos con aislamientos multirresistentes (49.4%). Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la resistencia antimicrobiana al seleccionar el tratamiento empírico, basado en el análisis de factores de riesgo. Un enfoque adecuado y personalizado en la elección de los antimicrobianos puede ser crucial para mejorar los resultados clínicos y minimizar el impacto de la resistencia en estos pacientes.

En el análisis de los 67 pacientes con bacteriemia, COVID-19 +, destaca el predominio masculino, que alcanzó el 73,1% de la muestra, en consonancia con lo publicado en los trabajos de Mormeneo Bayo et. al.[30] (86%), Floridia et. al.[45] (74,5%), Palanisamy et. al.[46] (65.6%) y Bhatt et. al.[33] (62,5%).

Es destacable en nuestro estudio la prolongada duración de la hospitalización en el grupo analizado, con una media de 40 días. Esta cifra contrasta con los resultados de otros estudios previos. Por ejemplo, en el trabajo de Bhatt et al.[33], realizado en Nueva Jersey, Estados Unidos, se reportó una media de hospitalización de 18.5 días en pacientes con bacteriemia asociada a COVID-19. Además, el metaanálisis realizado por Musuuza et al.[47], que incluyó trabajos de múltiples países desarrollados norteamericanos, europeos y asiáticos, encontró una media de 29 días de hospitalización en esta población. Por otro lado, el estudio de Patton et al.[48], que analizó dos cohortes con un total de 110 y 240 episodios de bacteriemia asociada a COVID-19 en Alabama y Luisiana, Estados Unidos, reportó una estadía hospitalaria media de 10 y 6 días, respectivamente.

La diferencia en la duración de la hospitalización entre este estudio y los trabajos mencionados podría atribuirse a diversos factores. La mayoría de los estudios previamente citados se llevaron a cabo en Estados Unidos o China, naciones con sistemas de salud altamente desarrollados, que se caracterizan por su avanzada tecnología y recursos médicos superiores en comparación con la infraestructura sanitaria de Argentina. Además, es importante destacar que cada estudio incluyó pacientes con características diversas. En el presente trabajo, se observó un porcentaje mayor de casos graves, con un 76,1% que requirió cuidados intensivos, en contraste con el 55% reportado en el estudio de Patton et al.[48]. Este aspecto tiene un impacto directo en la duración de la hospitalización, ya que los pacientes con cuadros graves tienden a necesitar estancias más prolongadas en el hospital.

La alta mortalidad observada en este estudio, del 55,2%, es consistente con la literatura previa. Un estudio realizado por Zhou et al.[49] reportó una mortalidad del 96% en los pacientes con COVID-19 y sobreinfección bacteriana. El trabajo de Mormeneo Bayo et. al.[32] reporto una mortalidad del 36,4% y Bhatt et. al. [33] publicó una mortalidad del 53,1%. Por otro lado, las cohortes estudiadas por Patton et. al.[48] presentaron una mortalidad del 26% y 22%. En mayor o menos medida, la sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 es una complicación que implica una alta mortalidad y debe ser abordado de manera

integral, desde el diagnóstico precoz hasta la implementación de un tratamiento adecuado y medidas preventivas efectivas.

La diferencia significativa en el uso de tratamiento antibiótico previo a la sobreinfección bacteriana entre los pacientes con COVID-19 en comparación con aquellos que no tuvieron COVID-19 (91% vs. 40%, respectivamente) es un hallazgo relevante que merece ser discutido.

Si bien este estudio no incluyó pacientes con COVID-19 sin bacteriemia, el dato sobre el uso extendido de antibióticos concuerda con la literatura existente. Varios estudios han informado un uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19, incluso en ausencia de una infección bacteriana documentada[8,50,51].

La prescripción inadecuada o excesiva de antibióticos puede tener consecuencias negativas, como el desarrollo de resistencia antimicrobiana, efectos secundarios y aumento de los costos de atención médica.

La diferencia en el uso de tratamiento antibiótico previo a la sobreinfección bacteriana entre los pacientes con COVID-19 en comparación con aquellos sin COVID-19 resalta la necesidad de una gestión adecuada de los antimicrobianos en esta población. La identificación precisa de infecciones bacterianas concurrentes y la prescripción adecuada de antibióticos son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y prevenir el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

El análisis de los episodios de bacteriemia según la condición de egreso evidenció que varios factores estaban significativamente asociados con un peor pronóstico. En primer lugar, se encontró una diferencia significativa en la edad media entre los grupos, siendo los pacientes fallecidos más añosos en comparación con los dados de alta. Esto es consistente con estudios anteriores que han demostrado que la edad avanzada es un factor de riesgo para la mortalidad en infecciones bacterianas, incluyendo bacteriemias por bacilos gramnegativos[52,53].

Además, se observaron diferencias significativas en cuanto a la gravedad del cuadro clínico. Los pacientes fallecidos presentaron una mayor prevalencia de cuadros graves, como el requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI), shock séptico y el incremento en el puntaje qSOFA.

En relación con la resistencia a los antimicrobianos, se encontró una asociación significativa entre la multirresistencia y el aumento en la mortalidad. Los pacientes fallecidos presentaron una mayor proporción de aislamientos multirresistentes en comparación con los dados de alta. Estos hallazgos están en línea con estudios previos que han identificado la bacteriemia por microorganismos multirresistentes como un predictor de la mortalidad en pacientes con bacteriemia[3,54].

Limitaciones:

El estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, se analizaron exclusivamente muestras de sangre, lo que limita la generalización de los resultados a otras fuentes de infección.

Otra limitación del estudio es su diseño retrospectivo, lo que implica que los datos fueron recopilados a partir de registros médicos y no se pudo controlar completamente el proceso de recolección de datos. Esto puede introducir sesgos y limitar la validez de los hallazgos.

Además, a pesar de contar con una muestra considerable, es importante destacar que el tamaño de la muestra no fue comparable con los informes publicados por el laboratorio nacional de referencia. Esto puede haber afectado la capacidad del estudio para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Estas limitaciones deben ser consideradas al interpretar los resultados del estudio y resaltan la necesidad de futuras investigaciones con diseños más robustos y muestras más representativas para obtener conclusiones más sólidas y generalizables.

Conclusión:

En conclusión, el estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en el perfil de resistencia a los antimicrobianos de los diferentes bacilos gram negativos causantes de bacteriemia que fueron analizados. En cambio, si se observó un aumento significativo en la CIM a meropenem en bacteriemias por enterobacterias resistentes a carbapenemes.

En este estudio también se validaron factores de riesgo clásicamente asociados a multirresistencia, al observarse una correlación estadísticamente significativa entre numerosas variables y los episodios de bacteriemia causados por bacilos gram negativos multirresistentes.

Se observó un alto porcentaje de tratamientos antibióticos empíricos incorrectos entre los episodios de bacteriemia por gérmenes multirresistentes y una sobreindicación de tratamiento antibiótico en pacientes que inicialmente cursaban una infección por SARS CoV-2.

Estos resultados subrayan la crucial importancia de llevar a cabo una vigilancia microbiológica activa, incluyendo un análisis detallado de los mecanismos de resistencia que están circulando a nivel local. Además, destacan la necesidad de profundizar en la evaluación de los factores de riesgo asociados con la multirresistencia, con el objetivo de facilitar una gestión efectiva de los antimicrobianos adaptada al riesgo específico de cada situación. Este enfoque permitiría mitigar la mortalidad vinculada a la prescripción de tratamientos antibióticos empíricos inapropiados y contribuiría a frenar el crecimiento de la multirresistencia que ha venido observándose en las últimas décadas.

Bibliografía:

1- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D.L., Rice, L.B., Stelling, J., Struelens, M.J., Vatopoulos, A., Weber, J.T. and Monnet, D.L. (2012), Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection, 18: 268-281. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

2- Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., & Melano, R. G. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes [Latin American consensus to define, categorize, and report multidrug-resistant, extensively drug-resistant, or pandrug-resistant pathogensConsenso latino-americano para definição, categorização e notificação de patógenos multirresistentes, com resistência ampliada ou panresistentes]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, *43*, e65. https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65

3- Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N. Engl. J. Med. 2010;362:1804-1813. doi: 10.1056/NEJMra0904124.

4- Nelson E.R., Hatfield K.M., Wolford H. National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. Clin. Infect. Dis. 2021;72:S17-S26. doi: 10.1093/cid/ciaa1581.

5- World Health Organization 10 Global Health Issues to Track in 2021. [consultado el 16 de mayo del 2022]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021.

6- Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Dr. Carlos G. Malbrán. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Red WHONET Argentina 2010-2022. CABA; 2023

7- Organización Mundial de la Salud. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption, 2016-2018 Early Implementation [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [consultado el 18 de mayo del 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who- amr-amc-report-20181109.pdf

8- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27.

9- Segala, F. V., Bavaro, D. F., Di Gennaro, F., Salvati, F., Marotta, C., Saracino, A., Murri, R., & Fantoni, M. (2021). Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. Viruses, 13(11), 2110. https://doi.org/10.3390/v13112110

10- Mfôdrzycka-DfÖbrowska W, Lange S, Zorena K, DfÖbrowski S, Ozga D, Tomaszek L. Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections in ICU COVID-19 Patients-A Scoping Review. J Clin Med. 2021 May 12;10(10):2067. doi: 10.3390/jcm10102067.

11- Sociedad Argentina de Infectología. Consideraciones para el uso responsable de antibióticos en Covid-19 [Internet]. SADI; 2020 [consultado el 19 de mayo del 2022]. Disponible en: https://www.sadi.org.ar/documentos/documentos-de-posicion/item/1333-consideraciones-para-el-uso-responsable-de-antibiotivos-en-covid-19

12- Ministerio de Salud de la Nación. (2010). Uso de antibióticos en Pacientes con Diagnóstico de SARS COV2. MSAL; 2021 [consultado el 19 de mayo del 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-06/COVID19_Uso_de_antibioticos_en_pacientes_con_SARS_COV2.pdf

13- Pan American Heath Organization (2021). Antimicrobial Resistance, Fueled by the COVID-19 pandemic. https://iris.paho.org/handle/10665.2/55864

14- Centers for Disease Control and Prevention. The Intersection of Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19; 2021 [consultado el 19 de mayo del 2022]. Disponible en: https://www.hhs.gov/sites/default/files/antibiotic-resistance-antibiotic-use-covid-19-paccarb.pdf

15- Sostarich, A. M., Zolldann, D., Haefner, H., Luetticken, R., Schulze-Roebecke, R., & Lemmen, S. W. (2008). Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. Infection, 36(1), 31-35. doi:10.1007/s15010-007-6316-4.

16- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, *40*(5), 373–383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8

17- Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D., & Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 74(12), 2089–2114. https://doi.org/10.1093/cid/ciab1013

18- Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G., Horan, T. C., & Hughes, J. M. (1988). CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*, *16*(3), 128–140. https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3

19- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

20- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 775–787. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289

21- Cano, A., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., Gracia-Ahufinger, I., Pérez-Nadales, E., Causse, M., Castón, J. J., Guzman-Puche, J., Torre-Giménez, J., Kindelán, L., Martínez-Martinez, L., Rodriguez-Baño, J., & Torre-Cisneros, J. (2018). Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *66*(8), 1204–1210. https://doi.org/10.1093/cid/cix991

22- Gudiol, C., Tubau, F., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Cisnal, M., Sánchez-Ortega, I., Duarte, R., Calvo, M., & Carratalà, J. (2011). Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *66*(3), 657–663. https://doi.org/10.1093/jac/dkq494

23- Giannella, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Del Bono, V., Bassetti, M., Lewis, R. E., Losito, A. R., Corcione, S., Saffioti, C., Bartoletti, M., Maiuro, G., Cardellino, C. S., Tedeschi, S., Cauda, R., Viscoli, C., Viale, P., & Tumbarello, M. (2014). Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *20*(12), 1357–1362. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12747

24- Palacios-Baena, Z. R., Giannella, M., Manissero, D., Rodríguez-Baño, J., Viale, P., Lopes, S., Wilson, K., McCool, R., & Longshaw, C. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *27*(2), 228–235. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016

25- National Institutes of Health. (s.f.). COVID-19 Treatment Guidelines. Recuperado el 19 de mayo de 2022, de https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

26- Mandell, G.L., Bennett, J.E., & Dolin, R. (2019). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier.

27- Kang, C.-I., Kim, S.-H., Park, W.-B., Lee, K.-D., Kim, H.-B., Kim, E.-C., ... & Choe, K.-W. (2005). Bloodstream infections caused by gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrobial agents and chemotherapy, 49(2), 760-766.

28- Battle, S. E., Augustine, M. R., Watson, C. M., Bookstaver, P. B., Kohn, J., Owens, W. B., Baddour, L. M., & Al-Hasan, M. N. (2019). Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. Infection, 47(4), 571–578. https://doi.org/10.1007/s15010-019-01277-7

29- Kosai, K., Yamagishi, Y., Hashinaga, K., Nakajima, K., Mikamo, H., Hiramatsu, K., Takesue, Y., & Yanagihara, K. (2020). Multicenter surveillance of the epidemiology of gram-negative bacteremia in Japan. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 26(3), 193–198. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.11.003

30- Mormeneo Bayo, S., Palacián Ruíz, M. P., Moreno Hijazo, M., & Villuendas Usón, M. C. (2021). Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.), 40(4), 183–186. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.01.015

31- Msemburi, W., Karlinsky, A., Knutson, V., Aleshin-Guendel, S., Chatterji, S., & Wakefield, J. (2023). The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. Nature, 613(7942), 130–137. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2

32- Solano-López, J., Zamorano, J. L., Pardo Sanz, A., Amat-Santos, I., Sarnago, F., Gutiérrez Ibañes, E., Sanchis, J., Rey Blas, J. R., Gómez-Hospital, J. A., Santos Martínez, S., Maneiro-Melón, N. M., Mateos Gaitán, R., González D'Gregorio, J., Salido, L., Mestre, J. L., Sanmartín, M., & Sánchez-Recalde, Á. (2020). Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio durante la pandemia de la COVID-19 [Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak]. Revista espanola de cardiologia, 73(12), 985–993. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.023

33- Bhatt, P. J., Shiau, S., Brunetti, L., Xie, Y., Solanki, K., Khalid, S., Mohayya, S., Au, P. H., Pham, C., Uprety, P., Nahass, R., & Narayanan, N. (2021). Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *72*(12), e995–e1003. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1748

34- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *26*(12), 1622–1629. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016

35- Albornoz, E., Menocal, A., Lucero, C., et al. 2022. Complejo Acinetobacter baumanii: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos 2018-2021. Programa nacional de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, red Whonet – Argentina [poster]. En XXII Congreso SADI 2022, Buenos Aires. Recuperado de http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/POSTER-SADI-2022-Red-WHONET-2018-2021.pdf

36- Rapoport, M., Lucero, C., Menocal, A., et al. 2022. Klebsiella pneumoniae: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos 2018-2021. Programa nacional de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, red Whonet – Argentina [poster]. En XXII Congreso SADI 2022, Buenos Aires. Recuperado de http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/POSTER-SADI-2022-Red-WHONET-2018-2021.pdf

37- Lucero, C., Tuduri, E., Menocal, A., et al. 2022. Escherichia coli: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos 2018-2021. Programa nacional de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, red Whonet – Argentina [poster]. En XXII Congreso SADI 2022, Buenos Aires. Recuperado de http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/POSTER-SADI-2022-Red-WHONET-2018-2021.pdf

38- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Losito, A. R., Bartoletti, M., Del Bono, V., Corcione, S., Maiuro, G., Tedeschi, S., Celani, L., Cardellino, C. S., Spanu, T., Marchese, A., Ambretti, S., Cauda, R., Viscoli, C., Viale, P., … ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva) (2015). Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *70*(7), 2133–2143. https://doi.org/10.1093/jac/dkv086

39- Gutiérrez-Gutiérrez, B., Salamanca, E., de Cueto, M., Hsueh, P. R., Viale, P., Paño-Pardo, J. R., Venditti, M., Tumbarello, M., Daikos, G., Cantón, R., Doi, Y., Tuon, F. F., Karaiskos, I., Pérez-Nadales, E., Schwaber, M. J., Azap, Ö. K., Souli, M., Roilides, E., Pournaras, S., Akova, M., … REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators (2017). Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, *17*(7), 726–734. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1

40- Quillici, M. C. B., Resende, D. S., Gonçalves, I. R., Royer, S., Sabino, S. S., Almeida, V. F., Ribas, R. M., & Gontijo Filho, P. P. (2021). Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. *Journal of medical microbiology*, *70*(1), 10.1099/jmm.0.001277. https://doi.org/10.1099/jmm.0.001277

41- Gudiol, C., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Lora-Tamayo, J., Cisnal, M., Duarte, R., Arnan, M., Marin, M., Carratalà, J., & Gudiol, F. (2010). Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *65*(2), 333–341. https://doi.org/10.1093/jac/dkp411

42- Safdar, N., & Maki, D. G. (2004). The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. Intensive care medicine, 30(1), 62–67. https://doi.org/10.1007/s00134-003-2045-z

43- Paul, M., Yahav, D., Fraser, A., & Leibovici, L. (2006). Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 57(2), 176–189. https://doi.org/10.1093/jac/dki448

44- Savage, R. D., Fowler, R. A., Rishu, A. H., Bagshaw, S. M., Cook, D., Dodek, P., Hall, R., Kumar, A., Lamontagne, F., Lauzier, F., Marshall, J., Martin, C. M., McIntyre, L., Muscedere, J., Reynolds, S., Stelfox, H. T., & Daneman, N. (2016). The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort Study. *PloS one*, *11*(5), e0154944. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154944

45- Floridia, M., Giuliano, M., Monaco, M., Palmieri, L., Lo Noce, C., Palamara, A. T., Pantosti, A., Brusaferro, S., Onder, G., & Italian National Institute of Health COVID-19 Mortality Group (2022). Microbiologically confirmed infections and antibiotic-resistance in a national surveillance study of hospitalised patients who died with COVID-19, Italy 2020-

2021. *Antimicrobial resistance and infection control*, *11*(1), 74. https://doi.org/10.1186/s13756-022-01113-y

46- Palanisamy, N., Vihari, N., Meena, D. S., Kumar, D., Midha, N., Tak, V., Sharma, A., Bohra, G. K., Kothari, N., Dutt, N., Bhatia, P. K., Garg, M. K., & Misra, S. (2021). Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*, *21*(1), 933. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x

47- Musuuza, J. S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., & Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *16*(5), e0251170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170

48- Patton, M. J., Orihuela, C. J., Harrod, K. S., Bhuiyan, M. A. N., Dominic, P., Kevil, C. G., Fort, D., Liu, V. X., Farhat, M., Koff, J. L., Lal, C. V., Gaggar, A., Richter, R. P., Erdmann, N., Might, M., & Gaggar, A. (2023). COVID-19 bacteremic co-infection is a major risk factor for mortality, ICU admission, and mechanical ventilation. *Critical care (London, England)*, *27*(1), 34. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04312-0

49- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, *395*(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

50- Vaughn, V. M., Gandhi, T. N., Petty, L. A., Patel, P. K., Prescott, H. C., Malani, A. N., Ratz, D., McLaughlin, E., Chopra, V., & Flanders, S. A. (2021). Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *72*(10), e533–e541. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239

51- Patel, T. S., McGovern, O. L., Mahon, G., Osuka, H., Boszczowski, I., Munita, J. M., Garzon, M. I., Salomao, M. C., Marssola, G., Tavares, B. M., Francisco, D. B., Gurgel, A. P. A., Arantes, T., Bori, A., Nogueira, C., Peters, A., Spencer, M., Orellana, C., Barbe, M., Lopez, C., … Lessa, F. C. (2023). Trends in Inpatient Antibiotic Use Among Adults Hospitalized During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Argentina, Brazil, and Chile, 2018-2021. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *77*(Suppl 1), S4–S11. https://doi.org/10.1093/cid/ciad261

52- Deulofeu, F., Cervelló, B., Capell, S., Martí, C., & Mercadé, V. (1998). Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46*(1), 14–18. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01007.x

53- Nielsen, S. L., Lassen, A. T., Kolmos, H. J., Jensen, T. G., Gradel, K. O., & Pedersen, C. (2016). The daily risk of bacteremia during hospitalization and associated 30-day mortality evaluated in relation to the traditional classification of bacteremia. *American journal of infection control*, *44*(2), 167–172. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.09.011

54- Santoro, A., Franceschini, E., Meschiari, M., Menozzi, M., Zona, S., Venturelli, C., Digaetano, M., Rogati, C., Guaraldi, G., Paul, M., Gyssens, I. C., & Mussini, C. (2020). Epidemiology and Risk Factors Associated With Mortality in Consecutive Patients With Bacterial Bloodstream Infection: Impact of MDR and XDR Bacteria. *Open forum infectious diseases*, *7*(11), ofaa461. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa461

55- Msemburi, W., Karlinsky, A., Knutson, V., Aleshin-Guendel, S., Chatterji, S., & Wakefield, J. (2023). The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. Nature, 613(7942), 130–137. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2

56- Solano-López, J., Zamorano, J. L., Pardo Sanz, A., Amat-Santos, I., Sarnago, F., Gutiérrez Ibañes, E., Sanchis, J., Rey Blas, J. R., Gómez-Hospital, J. A., Santos Martínez, S., Maneiro-Melón, N. M., Mateos Gaitán, R., González D'Gregorio, J., Salido, L., Mestre, J. L., Sanmartín, M., & Sánchez-Recalde, Á. (2020). Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio durante la pandemia de la COVID-19 [Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak]. Revista espanola de cardiologia, 73(12), 985–993. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.023