

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioa COVID-19 duten paziente kritikoetan

Errebisio bibliografikoa

Egilea /Autor:

Ibon Lazpita Bayon

Zuzendaria / Director/a:

Elena Sevillano Peña

© 2023, Ibon Lazpita Bayon

Leioa, 2023ko apirilaren 26a / Leioa, 26 de abril de 2023

LABURPENA

Sarrera: Mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak COVID-19 gaixo kritikoetan gerta daitezkeen konplikazioak dira eta COVID-19 pandemia garaian alde zuzenetik infekzio hauekin zegoen arazoa larriagotu egin zen.

Helburuak: Errebisio bibliografiko honen helburu izan zen infekzio hauek osotasunean ikertzea eta horretarako hurrengo helburuak aztertu ziren: mikroorganismoen prebalentziak, jatorria, arrisku faktoreak, prebentzioa, diagnostikoa, erresistentzia mekanismoak eta tratamenduak.

Material eta metodoak: Errebisio bibliografikoa burutu zen 3 datu base desberdinetan (*PubMed*, *ScienceDirect* eta *Cochrane Library*) bilaketa ugari eginez 2023 urteko otsailetik martxora. Guztira 47 artikulua erabili ziren.

Emaitzak: Mikroorganismo ohikoenak *K. pneumoniae* eta *A. baumannii* bakterio gram negatiboak izan ziren. Bakterio hauek antibiotiko erabileraren gehikuntzarekin eta gailu inbaditzaileen erabilerarekin erlazionaturik egon zitezkeen. Prebentzio modura baheketa metodoak hazkuntzen bitartez eta antibioterapia programen hobekuntza erabili zitezkeen. Diagnostikoa burutzeko garapenean zeuden jadanik ohikoak baino azkarragoak ziren metodo diagnostikoak. Kolistina, tigeziklina, daptomizina, zeftazidima/abibaktam eta ekinokandinak tratamendu eraginkorrak izan zitezkeen nahiz eta aldakortasuna egon mikroorganismoen artean. Bakterio askok betalaktamasen sintesia aurkeztu zituzten erresistentzia mekanismo bezala nahiz eta antibiotiko ezberdinen aurkako mekanismo ugari deskribatu ziren. Tratamendu berrien garapena ikerketan zegoen.

Ondorioak: Pandemia garaian COVID-19 gaixoei jasotako antibiotiko kopuru handiak mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak handitu zituen, gram negatiboak batez ere. Erresistentziak eta haien mekanismoak ugariak izan ziren. Beharrezkoak dira antibiotikoen erabilera hobetzea eta tratamendu zein metodo diagnostikoen ikerketan aurrera egitea infekzio hauen maneiu hoberean izateko.

Hitz gakoak: Mikroorganismo multierresistenteak, COVID-19, paziente kritikoak, ZIU.

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
1.1. Antibiotikoekiko erresistentziak.....	1
1.2. COVID-19 gaixotasunaren eragina antibiotikoekiko erresistentzietan.....	6
1.3. Infekzioak eta antimikrobianoekiko erresistentzia zaintza intentsiboetako unitateetan.....	7
2. HELBURUAK.....	9
3. MATERIAL ETA METODOAK.....	9
3.1. Inklusio kriterioak.....	10
3.2. Esklusio kriterioak.....	10
4. EMAITZAK	11
4.1. Mikroorganismo multierresistenteen prebalentzia.....	12
4.2. Jatorriak, arrisku faktoreak eta prebentzioa.....	13
4.3. Diagnostikoa.....	18
4.4. Antibiotikoekiko erresistentziak eta tratamendurako antibiotiko eraginkorrak	19
4.5. Erresistentzia mekanismoak.....	21
4.6. Tratamendu aukera berriak.....	25
5. EZTABAIDA.....	27
6. ONDORIOAK.....	33
7. BIBLIOGRAFIA.....	34

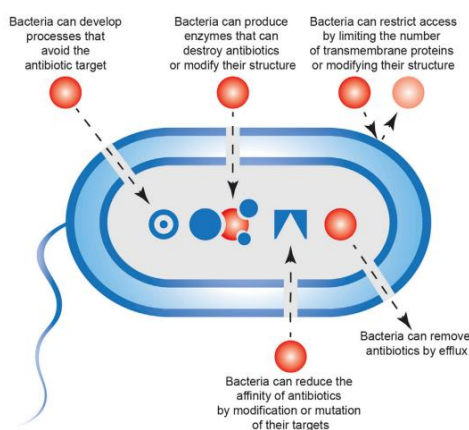
1. SARRERA

1.1. ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIAK

World Health Organization-en (WHO) arabera, antimikrobianoekiko erresistentzia bezala definitzen da bakterioak, birusak, onddoak edota parasitoak denboran zehar aldatu egiten direnean eta farmako hauei erantzuteari uzten diotenean. Ondorioz, mikroorganismo hauek sortutako infekzioak tratatzeko zailagoak bilakatzen dira eta hauen hedapena, larritasuna eta heriotzak gehiagotzen dira (1).

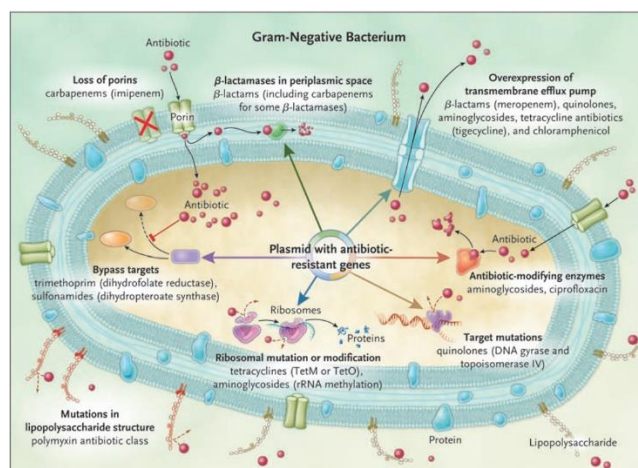
Gero eta patogeno gehiago bilakatu dira antibiotikoeikiko erresistente eta horietako batzuk multierresistentzia fenomenoaz azaltzen dute, hau da, 3 farmako talde baino gehiagoeikiko erresistentzia (2).

Mikroorganismoek hainbat mekanismo bitartez garatu ditzakete erresistentziak. Horien artean aurkitzen dira: antibiotikoen eta diana terapeutikoa diren molekulen arteko lotura oztopatzea; antibiotikoen diana terapeutikoa diren molekulen mutazio edota aldaketak; antibiotikoen ponpaketa zelula barneko gunetik kanpora; mintz plasmatikoko porinen aldaketak edo haien kopurua murriztu, antibiotikoen zelula barneko sarrera zailduz; antibiotikoak aldatu edo suntsitu ditzaketen entzimen sintesia (1. Irudia) (3)



1. Irudia. Mikroorganismoek erresistentziak garatzeko dituzten mekanismo orokorrak. Iturria: (3)

Bakterio gram negatiboek erresistentzia mekanismo ezberdinak dituzte antibiotikoen aurkako erresistentziak edukitzeko. Hainbat erresistentzia mekanismo ezagutzen dira eta bakoitza antibiotiko konkretu batzuen erresistentziarekin erlazionatzen da (**2. Irudia**) (4):



2. Irudia. Bakterio gram negatiboen erresistentzia mekanismoak eta zeintzuk transmititu daitezkeen plasmido bitartez. Iturria: (4)

1. Mintzean aurkitzen diren porina proteina garraiatzaileen galera eta ondorioz gertatzen den antibiotikoen sarrera murriztua. Karbapenemekiko erresistentziarekin erlazionatzen da, imipenemekin hala nola.
2. Betalaktamasa entzimaren presentzia gune periplasmatikokoan. Antibiotiko betalaktamikoak suntsitzen ditu.
3. Antibiotikoen ponpaketa zelula barneko gunetik kanpora burutzen duten proteinen sintesia. Mintz zeharkako ponpa hauek hurrengo antibiotikoak ponpatzeko gai dira: aminoglukosidoak, kinolonak, kloranfenikola, tetriziklinak (tizeziklina) eta betalaktamikoak (meropenem).
4. Antibiotikoetan aldaketak sortzen dituzten entzimen sintesia (ziprofloxazinoa eta aminoglukosidoak).
5. Antibiotikoen diana molekulen aldaketa edo mutazioak. Kinolonen aurkako erresistentziarekin erlazioa, DNA girasa eta IV topoisomerasa molekulen aldaketa bitartez.

6. Proteinen sintesian beharrezkoak diren erribosomen aldaketak (tetriziklinak eta aminoglukosidoak).
7. Aldaketa edo mutazioak lipopolisakaridoen egiturari, polimixina antibiotiko taldearekin loturak prebenituz.
8. “Bypass” metaboliko mekanismoak. Bakterioak entzima erresistente alternatiboak sintetizatzen dituzten antibiotikoek inhibitzen duten bide metabolikoak efekturik eduki ez dezaten. Horren adibide dira dihidrofolato erreduktasa entzima erresistentearen sintesia trimetoprim aurkako erresistentzia sortzeko eta dihidropteroato erresistentearen sintesia sulfonamiden erresistentzia sortzeko.

Mekanismo hauetako batzuk bakterioen artean hedatu daitezke erresistentziak sakabanatuz. Hau gerta daiteke erresistentziarekin lotutako geneak plasmidoetan kokatuta daudenean, adibidez: betalaktamasen geneak, mintz zeharkako ponpen sintesiaren geneak, antibiotikoak aldatzen dituzten entzimen geneak, diana molekulen mutazioak, aldaketa edo mutazio erribosomikoak eta “bypass” mekanismoak (4).

Antibiotikoen eta desinfektatzaileen erabilera handituaren ondorioz erresistentzia mekanismoen eta hortaz, mikroorganismo erresistenteen sorrera sustatzen da, tratamendu antibiotikoen porrota eraginez eta heriotz arriskua handituz. Gutxi gorabehera, horren ondorio diren 700.000 heriotza gertatzen dira urtero munduan eta heriotza kopuru hori hazten ari da. Horietatik, 35.000 heriotza dira urtero mikroorganismo erresistenteei leporatzen zaizkien Ameriketako Estatu Batuetan (AEB). Heriotza kopuru horrek 20 bilioi dolarreko balioa du osasunari erlazionatutako kostuetan. Egoerak hobera egiten ez badu, datuek erakusten dute 2050 urterako erresistentziekin erlazionatutako heriotzak 10.000.000 heriotza/urtero izatera heldu daitezkeela. SARS-CoV-2k eragindako pandemiak egoera hau azkartzeko joera sortu du, antimikrobianoen erabileraren gehikuntzaren ondorio (3).

WHOk 2017an mundu mailan giza osasun mehatxu handienak ziren mikroorganismo erresistenteen zerrenda argitaratu zuen (**1. Taula**). Zerrenda horren helburua bakterio hauen aurkako antibiotiko eta tratamendu berri eraginkorren ikerketa sustatzea da. Garrantzi berezia ematen zaie erresistentzia ugari dituzten bakterio gram-negatiboek, tratatzeko zailak baitira eta erraztasuna dute erresistentzia sortarazten duten geneen

transmisioa burutzeko. Zerrenda horretan lehenengo mailako lehentasunetik hirugarren mailako lehentasunera sailkatzen dira mikroorganismoak. Lehenengo mailako lehentasuneko mikroorganismoak dira premia gehienez tratamendu berriak behar dituztenak, momentuan eskuragarri dauden antibiotiko askori baitira erresistente (5).

1. Taula. Antibioterapia tratamendu berriak aurkitzea beharrezkoa duten mikroorganismo erresistenteak.
Iturria: (5)

Lehentasun maila	Mikroorganismoak	Erresistentziak
Lehenengo maila (kritikoa)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Karbapenem erresistentea
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Karbapenem erresistentea
	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> ...)	Karbapenem erresistentea, Espektr zabaleko betalaktamasa (ESBL)
Bigarren maila (altua)	<i>Enterococcus faecium</i>	Bankomizina erresistentea
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Metizilina erresistentea, bankomizina erresistente osoa edo ertaina
	<i>Helicobacter pylori</i>	Klaritromizina erresistentea
	<i>Campylobacter</i> spp.	Fluorokinolona erresistentea
	<i>Salmonella</i>	Fluorokinolona erresistentea
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Zefalosporina eta fluorokinolona erresistentea
Hirugarren maila (ertaina)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penizilinari ez sentikorra
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampizilina erresistentea
	<i>Shigella</i> spp.	Fluorokinolona erresistentea

Multierresistentzia gertatzen da erresistentzia geneak dituzten plasmidoak edo transposoiak mikroorganismo konkretuetan metatzen direnean edota mikroorganismo batek erresistentzia mekanismo desberdinak garatzen dituenean. Gene bakoitzak farmako konkretu batentzako erresistentzia kodetu dezakete edo kasu batzuetan

hainbat antibiotikoren aurkako erresistentzia eskaini dezakete, adibidez, antibiotiko bat baino gehiago kanporatu dezaketen ponpak kodetuz (2).

Mikroorganismo multierresistente horietako batzuk ia antibiotiko guztiei egin dira erresistente. Horren adibide dira metizilinari erresistente diren *Staphylococcus aureus* (MRSA) andui batzuk, ez direnak soilik metizilinari erresistente, baita beste farmako batzuei ere, horien artean: kloranfenikola, makrolidoak, tetraziklinak, aminoglukosidoak eta linkosamidak. Beste adibide dira gaur egun azaleratzen ari diren ia eskuragarri dauden antibiotiko guztiekiko erresistenteak diren bakterio gram negatiboak, adibidez: *Pseudomonas aeruginosa* eta *Acinetobacter baumannii* andui panerresistenteak. Andui hauek desinfektatzaileei erresistenteak ere izan daitezke eta ospitaleetan infekzio foku konstante bat izan daitezke, infekzio nosokomialak sortuz (2).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) erakundearen arabera, *Escherichia coli* da bakterio erresistente prebalenteena eta bere atzetik joango lirateke: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* eta *P. aeruginosa*. *E. coli* munduan bakteremia gehien sortzen duen bakterio erresistentea ere bada eta isolatutako bakterio hauen %40 inguru hirugarren belaunaldiko zefalosporinei erresistenteak dira. Karbapenem aurkako erresistentziak aldiz altuagoak dira hurrengo bakterioetan: *K. pneumoniae* (%7.9), *P. aeruginosa* (%16.5) eta *Acinetobacter spp.* (%32). Erresistentzia tasa hauek handitzeko joera epidemiologikoa dute, kezkarria kontuan hartuta karbapenemak azkenengo aukera terapeutiko bezala erabili ohi izan direla paziente kritikoetan azken denboran (6).

Bakterio gram positiboen artean MRSA da bakteriorik arruntena Europako zaintza erakundearen arabera. Mundu mailan, bakterio hau penizilinekiko erresistentzien %24.9ren erruduna den arren, WHOren arabera bakterio honen intzidentziaren beherapena egon da azken hamarkadetan. Hala ere, ez da berdina gertatu errenta baxu eta ertaineko herrialdeetan, non intzidentziak gora egin duen. Honen kontra, beste gram positibo erresistente batzuek eragindako infekzioen gorakada ikusten ari da Europako herrialde batzuetan (Grezian, Portugalen, Espainian, eta Italian) eta Hego Amerikako beste herrialde batzuetan, hala nola, bankomizinari erresistente diren *Enterococcus spp.* (VRE), *Enterococcus faecium* besteak beste (6).

Onddoen artean, mundu mailan azaleratzen ari diren *Candida* spp andui erresistenteak dira kezkarik handienetarikoa, konkretuki, *Candida auris*. Onddo hau mehatxu larri bezala aitortu du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) erakundeak eta 32 herrialde baino gehiagotan agertu da. Bere sakabanatzeko eta antimikotikoei erresistentziak sortzeko botere altuari gehituta, heriotza tasa altuekin erlazionatzen da. Infekzio hau pairatzeko arrisku gehiago dute sabel kirurgia jaso duten pazienteek eta aurretik infekzio erresistenteak sufritu dituzten gaixoeak (6).

1.2. COVID-19 GAIJOTASUNAREN ERAGINA ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIAN

COVID-19 gaixotasunak eragindako pandemiak mundu mailako osasunean ezarri zuen presioa zela eta, aurretik mikroorganismo multierresistenteen diagnostikoan eta jarraipenean erabiltzen ziren baliabide asko COVID-19 gaixoen diagnostikoan eta jarraipenean erabili behar izatea suposatu zuen. Horrek, mikroorganismo multierresistenteen programak bigarren mailako lehentasunera igarotzea eragin zuen eta organismo hauen erresistentzien ikerketa eta bigilantzia programa asko eten egin ziren (7). Hori dela eta, esan daiteke SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemiak aurretik mikroorganismo erresistenteekin zegoen mundu mailako osasun arazoa handitu duela (3).

COVID-19ren pandemiak antimikrobianoen preskripzioan eta antimikrobianoekiko erresistentzian eduki duen inpaktua gai oso eztabaidatua bihurtzen ari da (8), eta autore batzuek COVID-19aren aurretik jada antibiotikoekiko erresistentzien arazoari “pandemia isila” deitzen zioten (3).

AEBko “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC) erakundeko txosten berri batek antibiotikoen erresistentzien aurka egiteko borrokan egin diren aurrerapenak galdu egin direla erakutsi du. Ospitaleetan bakarrik, mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzio zein hildakoak %15 igo dira 2020an 2019rekin konparatuz, kontuan izanik hauetako asko saihegarriak izan daitezkeela (9).

2020an ospitaleratutako populazioa desberdina izan zen pandemia aurreko urteekin konparatuz. Ospitaleek gainezka egin zuten gaixo kopuru handiekin, egonaldiak

luzeagoak izan ziren eta arnasgailu eta kateter bezalako gailu inbaditzaileen beharra eta luzapena handiagoa izan zen. Honi gehitu behar zaio garai horretan gertatu ziren babes pertsonalerako ekipamendu eskasia, arazoak laborategi horniketan eta langile kopuru murriztua. Guztia hau kontuan edukiz, osasun langileek arazoak izan ahal zituzten infekzio nosokomialen prebentziorako estrategia eraginkorrek ezartzerako orduan. Ondorioz, infekzio nosokomialen arriskua handitu zen eta horrekin batera antibiotikoen erresistentzien arriskua (9).

CDC datuek erakutsi dute COVID-19 kasuak ospitaleetan igotzen hasi ziren ahala, antibiotikoen erabilerak ere gora egin zuela. Ikerketek erakutsi dute maiz antibiotikoak ematen hasten zirela hasieratik COVID-19gatik ospitaleratutako gaixoetan, nahiz eta bakterioek eragindako infekzioak pertsona gutxi edukitu. Kontuan hartu beharra dago pandemia hasieran arazoak zeudela COVID-19 gaixoen maneu egokia aukeratzeko eta komunitatetik hartutako bakterio pneumoniak eta COVID-19 gaixotasuna desberdintzeko. Hori dela eta, 2020ko martxotik 2020ko urrirarte, COVID-19 gaixotasunarekin ospitaleratutako pazienteen %80 inguruk antibiotikoak jaso zituzten. Gutxi gorabehera, ospitaleratutako pazienteen erdiak zeftriaxona jaso zuten, zein azitromizinarekin batera ematen zen gehienetan (9).

1.3. INFEKZIOAK ETA ANTIMIKROBIANOEKIKO ERRESISTENTZIA ZAINZA INTENTSIBOETAKO UNITATEETAN

Zaintza intentsiboetako unitateak (ZIU) askotan du infekzio nosokomialekin zerikusia. Honen arrazoi dira unitate honetan aurkitzen den populazio zaugarria, populazio honetan egiten diren prozedura multzoa eta paziente hauetan erabiltzen diren gailu inbaditzaileak. Azken hauek gorputzerako babesleak diren hesi anatomikoen osotasuna urratzen dute (gernu zundaketa, bentilazio mekanikoa, sarbide baskularrak ...) infekzio arriskua handituz. Horretaz gain, infekzioak erraztu ditzaketen hainbat farmako eman ohi dira ZIUan, adibidez, pneumoniak erraztu ditzaketen ezul eta irenste erreflexuak murrizten dituzten farmakoak (lasaigarri eta muskulu erlaxatzaileak) edota bakterio mikrobiota ez patogenoa aldatzen duten estres ultzeren profilaxian erabiltzen diren antibiotikoak. Hori dela eta, ZIU populazioak infekzio nosokomial tasa altuenetarikoa du (pazienteen %30-20). Azken honek inpaktu izugarria du pazienteen morbi-mortalitatean eta baita ospitaleetako kostu ekonomikoan (10).

Infekzio nosokomial batzuk mikroorganismo multierresistenteek sortutakoak izaten dira. ZIU bereziki infekzio multierresistenteen sorrera eta gordailu garrantzitsua bilakatu da, izan ere, mikroorganismo multierresistenteen sorrera askotan farmako antimikrobianoen gehiegizko erabilerarekin erlazionatzen da eta ZIUetako pazienteen >%60 antibiotikoak jasotzen dituzte (10).

Gerta daiteke tratamendu antimikrobianoen erabileraren ondoren mikroorganismoek mutazioak jasatea eta erresistentziak sortzea. Adibidez, zefalosporinak eta kinolonak tratamendu bezala erabili ostean, gerta daiteke antibiotiko hauen aurka babesa ematen duten mutazioak gertatzea. Modu honetan mikroorganismo sentikorrek hil egiten dira eta erresistenteak ohikoak bihurtzen dira (10).

Gorputzeko mikrobiotan mikroorganismo multierresistenteak egon daitezke, baina hauen hazkuntza mugaturik dago erresistentziarik ez duen mikrobiota onuragarri edo ez patologikoagatik. Antimikrobiano terapiekin mikrobiota onuragarri honen suntsiketa eman daiteke, farmakoari sentikorrek baitira. Hori dela eta, leku gehiago uzten dute mikroorganismo multierresistenteen hazkuntzarako eta organismo erresistente hauek mikrobiotan gailendu daitezke, mikrobiota multierresistente bat sortuz (10).

Beraz, gero eta paziente gehiago dira mikroorganismo multierresistenteen eramaile, antimikrobianoen erabilera zabalduagatik. Hori dela eta, gaur egun ZIUra sartzen diren pazienteetatik ehuneko handiago bat da mikroorganismo hauen eramaile. Horrek ZIUra mikroorganismo hauen sarrera handitu dezake eta ondorioz ZIU mikroorganismo hauentzako gordailu bilakatu. Gainera, desinfektatzaileen kontrako erresistentziak izan ditzakete. Horri, ZIUko osasun langileek transmisio bektore bezala jardun ahal dutela gehitzen bazaio, pazienteak hainbat andui erresistente motaz kutsatu daitezke eta mikroorganismoek gero eta erresistentzia gehiago garatu edo metatu ditzakete, tratatzeko oso zailak izan daitezkeen infekzioak eraginez (10).

Edozein infekzio ondo kontrolatzen ez bada mikroorganismoen sakabanaketa eman daiteke. Beraz, gaixoen isolamendua, fomiteen transmisioen prebentzioa eta babes pertsonalerako ekipamenduen erabilera bezalako kontrolak garatzen ez badira, berdina gerta daiteke mikroorganismo multierresistenteek sortutako infekzioetan eta erresistentziak sakabanatzeko arriskua dago (10).

Azkenengo hamarkadetan ikusi da ZIUn detektatzen diren mikroorganismo batzuek antibiotiko konkretu batzuekiko erresistentziak garatzeko erraztasun handiagoa dutela, hala nola, bankomizina, imipenem, hirugarren belaunaldiko zefalosporinak eta zain barneko fluorokinolonak. Beste antibiotiko batzuk aldiz, nahiz eta hainbat hamarkadetan erabili ez dituzte ia erresistentziarik eragiten. Honen adibide da kolistina, beste irtenbiderik ez dagoenean erabiltzen den farmakoa (10).

2. HELBURUAK

WHOk aitortu duen moduan, mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak osasun arazo mundiala bilakatu dira azken urteetan. Honi aurre egiteko, mundu mailan hainbat estrategia eta plan sortu ziren baina SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemiak bertan behera utzi zituen egindako aurrera pausu asko.

Gradu Amaierako Lan (GRAL) honen helburu nagusia mikroorganismo multierresistenteen azterketa COVID-19 paziente larrietan egitea izan zen, COVID-19 pandemiak zer eragin eduki zuen aztertzeke, errebisio bibliografiko bat eginez hainbat bilaketa bidez aurkitutako iturri zientifikoaren informazioa aztertuz eta antolatuz, ondorio batera heltzeko. Horretarako, hurrengo bigarren mailako helburuak aztertu ziren:

- Mikroorganismo multierresistente prebalenteenak identifikatzea.
- Infekzioen jatorria, arrisku faktoreak eta ondorioz prebentzioa aztertzea.
- Erresistentzia mekanismo nagusiak identifikatzea.
- Mikroorganismo hauen metodo diagnostikoak aztertzea.
- Infekzioen antibiotiko sentikortasunak, erresistentziak eta tratamendu posibleak ikertzea.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Errebisio bibliografiko hau burutzeko beharrezkoa izan zen informazioa 3 datu baseren bilaketetatik lortu zen: *PubMed*, *ScienceDirect* eta *Cochrane Library*. Informazio bilaketa hau 2023 urteko otsailetik martxora burutu zen. Hurrengoak izan ziren hitz gakoekin egindako bilaketetan emaitza moduan azaldutako ikerlanak aukeratu ahal izateko inklusio zein eskusio kriterioak.

3.1. INKLUSIO KRITERIOAK

- Testu edo artikulua osoa eskuragarri izatea dohainik.
- Datu baseen bilatzailean jarritako hitz gakoekin agertutako artikulua izatea.
- Ingelesez edota gaztelera idatzitako artikulua izatea.
- COVID-19 gaixotasuna zuten paziente larriak agertzea: ZIUn ingresatuak batez ere.
- Mikroorganismo multierresistenteak agertzea.
- GRAL honetan aztertu nahi ziren helburuekin bat datozen artikulua izatea.

3.2. ESKLUSIO KRITERIOAK

- Testu edo artikulua osoa eskuragarri ez izatea.
- Ingelesa edo gaztelera ez ziren hizkuntza batean idatzita egotea.
- Bilaketa ezberdinetan agerturiko artikulua berbera izatea.
- COVID-19 pandemiari buruz hitz egitea baina ez ordea COVID-19 gaixoei buruz.
- Ospitale ingurugiroan ohikoak ez ziren mikroorganismoei buruz hitz egitea.
- GRAL honetan aztertu nahi ziren helburuekin bat ez zetozen artikulua izatea.

Informazio bilaketa **2. Taulan** ageri diren hitz gakoekin egin zen. “Free Full Text” filtroa erabili zen *PubMed* datu basean eta “Open access & Open archive” filtroa *ScienceDirect* datu basean.

Guztira 4339 emaitza lortu ziren bilaketa eta datu base guztien artean. Inklusio eta eskusio kriterioak kontuan eduki ondoren, 4339 emaitza horietatik hurrengo artikulua kopuruak aukeratu ziren: 40 artikulua *PubMed* datu baseatik, 7 *ScienceDirect* datu baseatik eta 1 *Cochrane Library* datu baseatik. Aukeraturiko artikuluetako bat errepikaturik zegoen bi datu baseren artean eta beraz guztira 47 artikulua desberdin erabili ziren errebisio bibliografiko hau burutzeko.

2. Taula. *PubMed*, *ScienceDirect* eta *Cochrane Library* datu baseetan egindako bilaketak eta lorturiko erreferentziak.

Hitz gakoak/Datu baseak	<i>PubMed</i>		<i>ScienceDirect</i>		<i>Cochrane Library</i>	
	Artikulu kopuru totala	Artikulu aukeratuak	Artikulu kopuru totala	Artikulu aukeratuak	Artikulu kopuru totala	Artikulu aukeratuak
(COVID-19) and (Multidrug resistance) and (Critical)	91	31	320	5	0	0
(COVID-19) and (Carbapenemase)	64	1	122	1	0	0
(COVID-19) and (ESBL)	40	2	138	0	0	0
(COVID-19) and (<i>Enterobacteriaceae</i>)	364	3	191	0	3	0
(COVID-19) and (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	155	3	260	1	1	0
(COVID-19) and (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	253	0	674	0	4	0
(COVID-19) and (MRSA)	169	0	316	0	2	1
(COVID-19) and (VRE)	24	0	119	0	0	0
(COVID-19) and (<i>Candida</i>)	326	0	703	0	8	0

4. EMAITZAK

Azken hiru urteetan eta pandemia hasi zenetik, artikulu ugari argitaratu dira COVID-19 gaixo kritikoek jasandako mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak deskribatzen. Horietatik 47 izan dira aukeratuak errebisio honen helburuak aztertu ahal izateko.

4.1. MIKROORGANISMO MULTIERRESISTENTEEN PREBALENTZIA

COVID-19 gaixo kritikoek jasan zituzten infekzioen 1/3 inguru izan ziren mikroorganismo multierresistenteek eragindakoak (11, 12) eta intzidentzia 30/1000 kasu paziente/egun ingurukoa izan zen (13). Hu S et al.-ek (12), ingresaturiko COVID-19 gaixoen %42ak mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioen bat izan zutela ikusi zuten. Horretaz gain, ZIUn ingresaturiko COVID-19 pazienteen eta ez COVID-19 pazienteen arteko konparaketa eginez, COVID-19 pazienteek mikroorganismo multierresistenteen infekzio tasa altuagoa zutela nabarmendu zuten.

Aztertu ziren ikerketak kontuan hartuz, *Klebsiella* (*K. pneumoniae* batez ere) eta *A. baumannii* izan ziren bakterio ohiko edo prebalenteenak (**3. Taula**). Hala ere, kontuan hartu beharra dago (14-18) ikerketetan soilik bakterio gram negatiboak aztertu zirela. Pasero D et al.-ek (19) ordea, gram negatiboen artean *A. baumannii* eta *P. aeruginosa* izan zirela prebalenteenak ondorioztatu zuten. Gram positiboetan ordea, *E. faecium* izan zen bakterio prebalenteena.

Onddoei dagokienez, Chowdhary A et al.-en (20) ikerketan ZIUn ingresaturiko pazienteen %2.5ak kandidemia jasan zutela ikusi zen eta %68a *C. auris* multierresistenteak eragindakoak izan ziren. *C. auris* izan zen andui ohikoena, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* eta *Candida krusei* anduien aurretik.

Pasero D et al.-en (19) esanetan, infekzio leku ohikoenak bentilazio mekanikoari loturiko arnas infekzioak eta kateterrei loturiko bakteriemiak izan ziren. COVID-19 paziente larrietan emandako bakteriemia kasuen %58a mikroorganismo multierresistenteek eraginak izan ziren, bakterio prebalenteenak *K. pneumoniae* eta *Enterococcus* spp. (bankomizina erresistentea) izanik (21, 22). Moreno J et al.-en (23) ikerketan bentilazio mekanikoari erlazionatutako pneumonietatik %31 inguru izan ziren mikroorganismo multierresistenteek eragindakoak eta *Klebsiella* izan zen isolatutako bakterio nagusia.

3. Taula. COVID-19 paziente kritikoek jasandako infekzio multierresistenteen eragileak izan ziren bakterioen kopurua ikerlan desberdinetan. “Negritaz” ikerketa bakoitzean ohikoenak izan zirenak. (11) ikerketan *Klebsiella* generoa ikertu zen arren, gainerako ikerketetan *K. pneumoniae* aztertu zen. Iturriak: (11, 14-18, 24-26).

	(11) n=272 Italia	(14) n=82 AEB*	(15) n=129 SA*	(16) n=34 Brasil	(17) n=98 Qatar	(18) n= 1623 India	(24) n=24 Mexiko	(25) n=22 India	(26) n=551 Txina
<i>Klebsiella</i>	25 (%9)	-	48 (%37)	-	23 (%24)	204 (%13)	5 (%21)	8 (%36)	265 (%46)
<i>A. baumannii</i>	19 (%7)	24 (%29)	34 (%26)	22 (%65)	-	205 (%13)	14 (%58)	4 (%18)	237 (%43)
<i>E. coli</i>	18 (%7)	31 (%38)	24 (%19)	-	12 (%12)	108 (%7)	-	2 (%9)	3 (%1)
<i>P. aeruginosa</i>	34 (%12)	27 (%33)	11 (%9)	2 (%6)	7 (%7)	-	5 (%21)	3 (%14)	49 (%9)
<i>S. aureus</i>	83 (%31)	-	-	-	-	11 (%1)	-	1 (%5)	6 (%1)
<i>Enterococcus</i> spp.	29 (%11)	-	-	-	-	23 (%1)	-	1 (%5)	-

*Laburbildurak: AEB (Ameriketako Estatu Batuak), SA (Saudi Arabia).

4.2. JATORRIAK, ARRISKU FAKTOREAK ETA PREBENTZIOA

Bonazzetti C et al.-en (27) arabera, ZIUn ingresaturiko COVID-19 paziente kritikoen konplikazio bezala kontuan hartu beharko lirateke infekzio sekundarioak, mikroorganismo multierresistenteek eragindakoak barne. Bogossian EG et al.-ek (13) adierazi zuten ZIUn pazienteen kontaktuen %23-53an mikroorganismo multierresistenteen transmisioa gertatu zitekeela. Teorikoki, COVID-19ren ZIU maizago desinfektatzen zen ingresuen artean eta gainera COVID-19 pazienteek jasaten zuten isolamenduak zirela eta mikroorganismo multierresistenteen transmisioen beharakada espero zitekeen nahiz eta hori ez zen gertatu (13).

COVID-19 pazienteen %70ak baino gehiagok antibiotiko bat edo gehiago jaso zituzten gaixotasunean zehar nahiz eta %10 inguruk soilik izan frogatutako koinfekzioen bat (12, 21, 28). Grasselli G et al.-en (11) ikerketan, ZIUra sartu ziren COVID-19 gaixoen %68ak espekto zabaleko antibiotikoak jasotzen hari ziren (**8. Taulan** erabili ziren antibiotikoak adierazita) eta soilik %8ak izan zuen egiaztatutako koinfekzioen bat. Antibiotikoen erabilera hain handiak erresistentzia zein multierresistentziak eragiteko arrisku handia suposatu zuen (12, 13) eta espekto zabaleko antibiotikoekiko esposizioa arrisku faktore ezaguna zen jadanik

mikroorganismo multierresistenteen infekzioak zein kolonizazioak garatzeko (17, 29). Izan ere, Son H-J et al.-ek (30) zioten aurretiko antibiotikoen erabilerak mikrobiota normalean egon zitezkeen bakterio erresistenteen selekzioa burutu zezakeela. Hori dela eta, Grasselli G et al.-en (11) ustez eztabaidagarria zen espektro zabaleko antibiotikoen bidez egindako profilaxia jakinda geroago izandako infekzioen 1/3 inguru multierresistenteak zirela. O'Toole RF-ek (31) aipatu zuen gida batzuek zuzenean ez zutela antibioterapia profilaktikoa gomendatzen koinfekzio bat susmatu ezean. Langford BJ et al.-ek (32) zioten ordea kasu bakoitza indibidualizatu egin beharko litzatekeela aurrekariak, egoera klinikoa, arrisku faktoreak... kontuan hartuz. Aldiz, Pasero D et al.-ek (19) aipatu zuten antibioterapia programa egoki batek infekzio multierresistenteen aurka faktore babeslea izan zitekeela. Honen aurrean, Aurilio C et al.-en (33) esanetan beharrezkoa izan zitezkeen antibioterapien programen hobekuntza infekzioen prebentzio zein tratamenduan eta baita antibiotiko berrien ikerkuntza.

4. Taula. COVID-19 pazienteek ZIUn jasotako antibiotikoak. Iturria: (11)

ZIUn erabilitako antibiotikoak	Ingresuan	Infekzio lagina batu bitartean	Tratamendu enpiriko moduan	Patogenoa identifikatu ostean
3. eta 4. belaunaldiko zefalosporinak	%51	%7	%7	%10
Betalaktamikoa/ betalaktamasa inhibitzailea	%24	%10	%12	%14
<i>Pseudomona</i> aurkako fluorokinolonak	%22	%3	%2	%6
Linezolid	%3	%6	%9	%11
Glikopeptidoak	%3	%4	%8	%9
<i>Pseudomona</i> aurkako karbapenem	%3	%6	%9	%12
Beste batzuk (metronidazol, linkosamidaak, anti-tuberkulosoak...)	%22	%3	%1	%5
Gaixo kopurua guztira	534	272	280	588

Grasselli G et al.-ek (11) zioten COVID-19 pandemiak eragindako ZIU ingresu masiboek, ZIU esperientziarik ez zuten osasun langile asko unitate honetan lan egitera bultzatu zituztela. ZIU esperientzia falta honek, Bogossian EG et al.-ek (13) ondorioztatu zuten bezala, bakterio multierresistenteen transmisioa ekiditeko beharrezkoak ziren prebentzio neurriak ondo bete ez izatea eta ondorioz kolonizazio zein infekzioen kantitatea igotzea eragin izan zuen. Horretaz gain, Baiou A et al.-ek (17) osasun langileen gehiegizko lan karga eta “burn out” sindromea infekzioen kontrol neurrien betemenduaren porrotarekin erlazionatu zituzten, kontuan izanik fenomeno hauek oso sarriak izan zirela pandemia garaiaren hasieran.

Patel A et al.-ek (14) egiaztatu zuten babes pertsonalerako ekipamenduaren edota eskularraren aldatze tasa baxua paziente desberdinekin jardun ostean, bakterio gram negatibo multierresistenteak transmititzeko arrisku faktorea izan zela. Baita babes pertsonalerako ekipamendu materialen eskasia (17). ZIU gela bakoitzeko paziente bat baino gehiago egotea eta pazienteen artean distantzia txikia egotea ere arrisku faktorea zela ikusi zen (14). Hau ikusita, pazientearen kontaktuaren prebentzioa logikoa zirudien arren ikerketa batzuek zioten ez zela guztiz eraginkorra bakterio gram negatibo multierresistenteen transmisioa prebenitzeko (13, 17). Honen harira ikusi zen ingresaturiko pazienteen kopurua handituz zihoala, prebentzio neurriekiko atxikidura jaitsi egiten zela (13, 17). Gainera, eskularraren gehiegizko erabilera esku higie baxuarekin erlazionatu zen (17). Honi begira, Howard-Jones AR et al.-ek (34) uste zuten garrantzitsua izan zela gram negatibo multierresistenteen agerraldien antzemate goiztiarra burutzea. Honela, agerraldi bakoitzari konponbidea eman ahal izateko neurriak ahalik eta arinen ezartzea lortzen zen, hala nola: berrerabili egiten zen materialaren desinfekzio trinkoa, eskuen garbiketa (34), eskularru aldaketa pazienteen artean sustatzea eta gela bakoitzeko paziente bakar baten egonaldia ziurtatzea (14).

Aurreko atalarekin bat eginez, Tiri B et al.-en (35) ikerketan ikusi zen nahiz eta osasun langileek higie neurriak errespetatu eta babes pertsonalerako ekipamendua erabili, COVID-19 gaixo kritikoen ZIU batean karbapenem erresistentea zen *K. pneumoniae*aren tasa COVID-19 aurreko garaian (2019) %5 izatetik %50era igaro zela 2022ko martxotik apirilera Italiako ospitale batean. Kontextu honetan, ikusi zen

pronazioa behar izan zuten COVID-19 paziente larrien kolonizazio tasa %67koa izan zela eta pronazioa behar izan ez zituzten pazienteena aldiz %37koa. Bakterio gram negatiboak denbora luzea biziraun dezakete hainbat gainazalean eta nahiz eta eskularruak erabili, esku kontaminazioa gerta daiteke %1- %4.5 kasuetan. Pazienteak pronatzeko 4-5 osasun langile beharrezkoak izan ohi zirela kontuan hartuta, gaixoaren kontaktu zuzena askoz ere handiagoa zen gaixoak pronatzeko beharra bazuen eta errazagoa zen beraz osasun langileen kontaminazioa eta pazienteen arteko transmisioa. Horrek azaldu zezakeen kolonizazio tasa altuagoa paziente pronatuetan (35). Hau ikusita, Emeraud C et al.-en (36) ikerketan hurrengo neurriak eraginkorrak izan zitezkeela ikusi zen *K. pneumoniae* erresistente baten agerraldiaren kontrolerako: babes pertsonalerako ekipamendu eta gel hidroalkoholikoaren erabilerari buruz kontzientziatu, lixiba bidezko gainazal garbiketa eta osasun zein ez-osasun langileen edukazioa. Karbapenem erresistentea den *K. pneumoniae*ri buruz hitz eginez, Falcone M et al.-en (37) ikerketan ikusi zen bakterio honen ondeste kolonizazioa zuten pazienteetan, COVID-19 gaixotasun larria izatekotan, gram negatibo honek eragindako bakteriemia jasateko arriskua handiagoa zela, kontuan harturik %48.3 inguruko hilkortasuna aurkezten zuela.

Gailu inbaditzaileei dagokienez, gernu kateterren, zain zentral kateterren eta bentilazio mekanikoaren erabileraren eta bakterio gram negatibo multierresistenteen isolamenduaren arteko erlazioa ikusi zuten hainbat autorek (16, 17, 19, 30). Montrucchio G et al.-en (38) ikerketako COVID-19 gaixoen ZIUan karbapenem erresistentea den *A. baumannii*ren agerpen igoera eman zen. Konkretuki intzidentzia ratioa 5.5-7.5 inguru igo zen Italiako hainbat ZIUan eta igoera hau “Extracorporeal membrane oxygenation” (ECMO) bezalako gailu inbaditzaileekin erlazionatu zen. Azken bakterio honen intzidentziaren igoera, pandemiari begira aldeztu aurretik gutxi prestatutako ZIUekin eta pazienteen lekualdaketa ugariekin ere erlazionatu zen Montrucchio G et al.-en ustez (38). Horretaz gain, Eckardt P et al.-en (39) ikerketan ZIUan erabilitako ekipamenduaren desinfekzio eskasak eta esku higie atxikidura baxuak karbapenem erresistentea den *A. baumannii*ren kolonizazioa eragin zezaketela ZIU langileetan ikusi zen, transmisio nosokomiala erraztuz. Gram negatibo honen prebentzio modura hainbat autorek ikusi zuten nahiz eta osasun langileek uniformeari kaparen bat gehitu, ingurugiroaren zein gainazalen desinfekzioa burutu, eskularruak

maiz aldatu... agerraldiak ezin zitezkeela kontrolatu babes pertsonalerako ekipamendua janzten ez bazen eta ekipamendu hau pazienteen kontaktu ostean aldatzen ez bazen (39, 40). Beste iturri batzuek bai eman zioten berebiziko garrantzia esku higienerari eta gehiegizko antibiotikoen erabilera ekiditeari (karbapenem taldeko antibiotikoei batez ere), babes pertsonalerako ekipamenduen erabilerari gehituta (28, 41). Kontuan hartu beharra dago Ceparano M et al.-en (42) esanetan karbapenem bezalako antibiotikoen gehiegizko erabilerak *A. baumannii* multierresistenteen selekzioa burutu zezakeela pazienteen mikrobiotan eta bakterio honen kolonizazioa arrisku faktore bezala kontsideratu zen ZIUn ingresaturiko COVID-19 gaixoetan. Eckardt P et al.-en (39) ikerketan ZIU pazienteetan modu aktiboan hazkuntza bahetze metodoak egitea eraginkorrak zirela ikusi zen mikroorganismo multierresistenteen detekzio goiztiarren (infekzio larriak eta transmisioa gertatu aurretik). Torunda batekin aho mukosaren lagina hartzea eta esponja batekin larruazalaren lagina hartzea aldi berean, bahetze metodo eraginkorra zela ikusi zen %99 sentikortasunarekin *A. baumannii* karbapenem erresistentearen detekzio goiztiarren. Guztia kontuan harturik, Boral J et al.-en (43) esanetan *A. baumannii* multierresistentearen prebentzio eta maneian beharrezkoak izan ziren talde multidisziplinarren parte hartzea, komunikazioa eta edukazioa.

Hainbat autorek IL-6 aurkako antigorputz monoklonala den Tocilizumab-ek eta kortikoesteroideak COVID-19 gaixoetan bakterio multierresistenteen agerpenarekin erlaziorik zuten ikertu zuten (17, 30, 44-46). Tocilizumab, MRSA bezalako bakterio multierresistenteek eragindako infekzioak garatzeko arrisku faktorea izan zitekeela ikusi zen Kumar T et al.-en (44) ikerketako COVID-19 paziente larrietan. Hala ere, beste ikerketa batzuetan ikusi zen ez zegoela erlaziorik Tocilizumab hartzearekin COVID-19 gaixotasun larrian eta mikroorganismo multierresistenteen isolamenduarekin (17, 45). Horretaz gain, Baiou A. et al.-ek (17) emaitza moduan jaso zuten bakterio gram negatibo multierresistenteen isolamenduak ez zuela erlaziorik erakutsi kortikoideen erabilerarekin, kontuan izanik dexametasona bezalako kortikoideek bai erakutsi zutela hilkortasun murrizketa COVID-19 paziente larrietan. Hala ere, Son H-J et al.-ek (30) erlazio estatistikoki esanguratsua ikusi zuten mikroorganismo multierresistenteen eta kortikoideen erabileraren artean. Konkretuki, kortikoideak arrisku faktore moduan deskribatu ziren *A. baumannii* multierresistenteaz

kolonizaturiko pazienteek bakterio honek eragindako infekzioa jasateko Russo A et al.-en ikerketan (46).

De Macedo V et al.-en (16) ikerketan bakterio gram negatibo multierresistenteen infekzioa ezaugarri kliniko jakin batzuekin ere erlazionatu zen, hala nola, gizezkoa izatea eta oxigeno desaturazioa izatea. Horretaz gain, aurretik izandako ospitale ingresuak ere arrisku faktore bezala jo ziren.

Chowdhary A et al.-ek (20) espezifikoki kandidemia sufritzeko arrisku faktoreak ikertu zituzten, kontuan izanda lan honetan aztertutako infekzio gehienak *C. auris* multierresistenteak sorturikoak izan zirela: ingurugiro kontaminazioa, osasun langileen higiene neurri eta transmisio prebentzio neurri eskasak, pazienteen alde aurretiko gaixotasun kronikoak (giltzurrun gutxiegitasun kronikoa eta diabetes mellitus), kortikoideak jaso izatea eta bentilazio mekanikoa behar izatea besteak beste.

4.3. DIAGNOSTIKOA

Gaur egungo ospitaleetako mikrobiologia laborategi askotan, espezieen identifikazio mikrobiologikoa lagin klinikoak agar desberdinetan haziz burutu izan ohi zen. Ondoren, hazitako kolonien identifikazioa egiteko, MALDI-TOF metodoa (masa espektrometria) edota mikroskopia behaketa (*Aspergillus* spp. bezalako mikroorganismoen kasua) bezalako teknikak egin izan ohi ziren patogenoen identifikazioa burutzeko. Sentikortasun patrioiak aztertzeke diska difusio bezalako teknikak burutzen ziren “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) metodologia jarraituz edota VITEK bezalako sistema automatizatuak erabiliz (47).

Charalampous T et al.-ek (47) gaur egun erabili ohi den metodoa metagenomika klinikoarekin konparatu zuten. Horretarako, nanoporoen sekuentziazioa erabili zuten lagin klinikoetan zeuden mikroorganismoen genomaren irakurketa burutzeko. Modu honetan, lagin klinikoan detektatutako genomaren $\geq 1\%$ patogeno konkretu batena bazen, hori kontsideratu zuten infekzioaren agente etiologiko bezala. Ondoren, genomaren erresistentzia geneak bilatzen zituzten patogenoaren erresistentzia patrioiak aurreikusteko. %92ko sentsibilitatea eta %82ko espezifitatea erakutsi zuten bakterio zein onddoen identifikazioan ZIUn ingresatutako COVID-19 pazienteen infekzio

sekundarioen detekzioan. Gai izan ziren gainera, espektro zabaleko betalaktamasak zein karbapenemasak *Enterobacterales* taldeko patogenoetan identifikatzeko eta plasmidoen transferentzia frogatzeko. Diagnostiko hau 8 ordu inguruko denboran egiteko potentziala zuen ikertzaileen arabera.

Paz V et al.-ek (48) PCR mekanismoak erabiltzen zituzten BioFire® FilmArray® pneumonia panelen erabilgarritasuna ikertu zuten bakterio superinfekzioetan. Panel hauek pneumoniak sor ditzaketen 26 mikroorganismo mota identifikatzeaz gain, hurrengo erresistentzia geneak detektatu zituzketen 3 orduko tartean: *bla_{KPC}*, *bla_{VIM}*, *bla_{CTX-M}*, *bla_{OXA-48-LIKE}*, *bla_{NDM}*, *bla_{IMP}*, *mecA/C* eta *MREJ*. Ikerketa honek %99.9ko balio prediktibo negatiboa eta %66.7ko balio prediktibo positiboa erakutsi zuen infekzioen detekzioan. Balio prediktibo negatibo honek antibioterapia enpirikoa ekiditea baimendu zuen kasuen %61ean. Gainera, %80ko korrelazioa ikusi zen kultibo eta diska difusio metodoak ematen zuen sentikortasun patroien eta PCR mekanismoek ematen zuten sentikortasun patroien artean.

Timbrook TT et al.-ek (49) zioten BioFire® bezalako pneumonia panelek bakterioen koinfekzioen diagnostikoan eta sentibilitateen azterketan tresna garrantzitsuak bilakatu zitezkeela kultibo metodoak izan ditzakeen mugak gaindituz, hala nola, beharrezkoa duen denbora.

Bianco G et al.-ek (50) jadanik karbapenemasen detekzio genetikoa gomendatu zuten hazkuntza eta antibiograma metodoen aurretik, batez ere, KPC mutazioak ohikoak diren lurraldeetan.

4.4. ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIAK ETA TRATAMENDURAKO ANTIBIOTIKO ERAGINKORRAK

COVID-19 gaixoen infekzio sekundarioen erantzule izan ziren mikroorganismoen erresistentzien patroien azterlana egin zen. Horretarako, ikerlan desberdinetan agerturiko bakterio gram negatiboak (**5. Taula**) eta gram positiboak (**6. Taula**) ikertu ziren, taulen bitartez bakterio espezie bakoitzean antibiotiko desberdinen sentikortasunak aztertuz.

5. Taula. Antibiotiko desberdinen aurrean sentikorrek ziren bakterio gram negatiboen andui ehunekoak (%). Sentikortasunaren arabera antibiotikoak 4 taldetan sailkatu dira: (>%75), (%75-%50), (%50-%25) eta (<%25). Iturriak (15, 18, 24).

		(>%75)	(%75-%50)	(%50-%25)	(<%25)
(15)	KP* N=48	Tigeziklina (%83)	Amikazina (%59) Kolistina (%57)	Meropenem (%46) Lebofloxazino(%42) Amoxizilina/klabulanikoa (%27)	Zefalotin (%19) Ampizilina/sulfabaktam (%6)
	AB* N=34	Kolistina (%98)	----	----	Gentamizina (%20) Amikazina (%17) Tigeziklina (%12)
	PA* N=11	Kolistina (%93) Zeftazidima (%80) Amikazina (%80)	Imipenem (%73) Gentamizina (%73) Lebofloxazino (%60)	Aztreonam (%36)	Kloranfenikola (%20) Nitrofurantoina (%15) Ampizilina (%13)
	EC* N=24	Kolistina (%100) Meropenem (%100) Tigeziklina (%100) Amikazina (%100)	Zefatazidima (%69) Aztreonam (%65) Lebofloxazino (%65)	Kloranfenikola (%33)	---
(18)	EC* n=108	Netilmizina (%100) Fosfomizina (%100) Tigeziklina (%99) Kolistina (%93) Kloranfenikola (%80) Amikazina (%79)	Nitrofurantoina (%63) Gentamizina (%57) Doripenem (%56) Meropenem (%50)	Imipenem (%39) Zeftazidima/abibaktam (%33) Kotrimoxazol (%28) Ampizilina/sulbaktan (%25)	Aztreonam (%19) Zefepime (%17) Zeftriaxona (%14) Amoxizilina/klabulaniko (%14) Ziprofloksazino (%3)
	KP* n=204	Kolistina (%83)	Kloranfenikola (%65)	Zeftazidima/abibaktam (%44) Tigeziklina (%40) Fosfomizina (%33) Amikazina (%32) Ertapenem (%30)	Imipenem (%15) Meropenem (%15) Nitrofurantoina (%14) Amoxizilina/klabulaniko (%10) Ziprofloksazino (%1)
	PA* n=52	Zeftazidima/abibaktam (%100) Kolistina (%90)	Zefepime/tazobaktam (%68) Aztreonam (%66) Amikazina (%53) Kotrimoxazol (%50)	Imipenem (%43) Ziprofloksazino (%38) Piperazilina/tazobaktam (%35)	Tigeziklina (%12)
	AB* n=205	Kolistina (%83)	Tigeziklina (%68)	Minoziklina (%42)	Amikazina (%17) Doripenem (%2) Piperazilina/tazobaktam (%2) Ziprofloksazino (%2)
(24)	PA* N=19	Kolistina (%100)	Gentamizina (%74) Amikazina (%69) Zeftazidima/abibaktam (%63) Meropenem (%53)	Imipenem (%47) Lebofloxazino (%47) Piperazilina/tazobaktam (%47)	---
	AB* N=14	Kolistina (%100) Tigeziklina (%100)	---	---	Tetraziklina (%21) Ampizilina/sulfabaktam (%21) Meropenem (%7)

*Laburbildurak: KP (*K. pneumoniae*), AB (*A. baumannii*), PA (*P. aeruginosa*), EC (*E. coli*).

6. Taula. Antibiotiko desberdinen aurrean sentikorrak ziren bakterio gram positiboen andui ehunekoak (%). Sentikortasunaren arabera antibiotikoak 4 taldetan sailkatu dira: (>%75), (%75-%50), (%50-%25) eta (<%25). Iturria (18).

	(>%75)	(%75-%50)	(%50-%25)	(<%25)
<i>E. faecium</i> (n=23)	Tigeziklina (%100) Daptomizina (%100) Benzilpenizilina (%100) Linezolid (%86) Ziprofloxazino (%80)	Teikoplanina (%64) Bankomizina (%60)	Kloranfenikola (%33)	Gentamizina (%19) Tetraziklina (%14) Nitrofurantoina (%14)
<i>S. aureus</i> (n=11)	Bankomizina (%100) Tigeziklina (%100) Nitrofurantoina (%100) Gentamizina (%100) Daptomizina (%100) Kloranfenikola (%100)	Klindamizina (%64)	Eritromizina (%40) Oxazilina (%36) Zefoxitina (%36)	Ziprofloxazino (%9)

Onddoetan, *Candida* spp. izan zen gehien aztertutako mikroorganismoa. Katoch O et al.-ek (18) aztertutako *Candida* spp. generoko anduiek %100ko sentikortasuna erakutsi zuten mikafunginari eta kaspofunginari. Flukonazola izan zen sentikortasun gutxien erakutsi zuen antifungikoa nahiz eta %69.2ko sentikortasuna erakutsi. Chowdhary A et al.-en (20) ikerketan aztertu ziren *C. auris* andui guztiak izan ziren flukonazolari erresistente (“minimum inhibitory concentration” (MIC) > 32 mg/L). %60a 5-fluorozitosinari zen erresistente (MIC > 32 mg/L), %40a B anfoterizinari (MIC > 2 mg/L) eta %30a borikonazolari (MIC > 2mg/L). Guztira, %70a ziren multierresistenteak: %40a 2 antifungiko talderi zen erresistentea (azolak + 5-fluorozitosina edo azolak + B anfoterizina) eta %30a 3 talderi zen erresistente (azolak + B anfoterizina + 5-fluorozitosina). Hala ere, onddo guztiak ekinokandinei sentikorrak zirela ikusi zen. *Candida albicans* eta *Candida tropicalis* andui batzuk ere aztertu ziren baina ez zituzten erresistentzia nabarmenik erakutsi.

4.5. ERRESISTENTZIA MEKANISMOAK

Aztertutako lanetan betalaktamasen sintesia gehien deskribatu zen erresistentzia mekanismoa izan zen, gram negatiboetan batez ere (7. Taula). Karbapenem, zefalosporinak, penizilinak, azido klavulaniko, tazobaktam... bezalako antibiotikoen

aurkako erresistentzia ematen dituztenak, hainbat gene desberdinetan kodifikaturik daudenak (18).

Aurretik aipaturiko Katoch O et al.-ek (18) *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* eta *A. baumannii* bezalako bakterio gram negatiboen betalaktamasa geneak ikertu zituzten. Ikusi zen espektro zabaleko betalaktamasak (ESBL) izan zirela betalaktamase artean ohikoenak, karbapenemasekin eta AmpC-rekin jarraituz (18). Lehenengo artean *bla*_{TEM} genea izan zen ohikoena (%54.2) eta *bla*_{SHV} aldiz bigarren ohikoena (%27.3) nahiz eta *bla*_{CTX-M} ere nahiko ohikoa izan (18). Karbapenemasetan ordea *bla*_{NDM} eta *bla*_{OXA} izan ziren ohikoenak. AmpC geneak aldiz hiruretatik prebalentzia txikienekoak izan ziren, kontuan izanik hauen barruan *bla*_{CITM} eta *bla*_{DHAM-1 eta -2} izan zirela prebalenteenak.

Literaturan, erresistentziak eta haien mekanismoak bakterio konkretu batean aztertzerakoan, *K. pneumoniae* gram negatiboan deskribatu ziren hainbat artikulutan (34, 36, 37, 51). Ghanizadeh A et al.-ek (52) zioten bezala, mekanismo ezberdinez lortu ditzake antibiotikoekiko erresistentziak (karbapenem aurrean adibidez): aurretik aipaturiko espektro zabaleko betalaktamaseko ekoizpena, mintz lipidikoaren iragazkortasun aldaketak, antibiotikoen ponpaketa zelula barneko gunetik kanpora burutzen duten proteinen sintesia eta porinen aldaketak.

Howard-Jones AR et al.-ek (34) ZIU batean COVID-19 pazienteetan tratatzeko zailak izan ziren *K. pneumoniae* anduiak isolatu zituzten 7 pazienteetan. “Single Nucleotide Polymorphism” ikerketa eginez, kasuen klonaltasuna detektatu zuten eta beraz pazienteen arteko transmisioa gertatu zela ondorioztatu zuten probabilitate altuaz. Hurrengo antibiotikoekiko erresistentzia fenotipoa aurkeztu zuten: amoxizilina/klabulanikoa, piperazilina/tazobaktam, ampizilina, zeftriaxona, zeftazidima, zefepime, aztreonam, ziprofloxazino, trimetoprima eta gentamizina (soilik andui batek erakutsi zuen gentamizinari sentikortasuna MIC < 1 mg/L). Meropenemekiko erresistentzia ere detektatu zuten (MIC > 32 mg/L) eta erresistentzia geneen ikerketan *bla*_{OXA-48} genea kodetzen zuen plasmidoa aurkitu zuten. Horretaz gain, guztiek erakutsi zuten aminoglukosidoen aurka erresistentzia ematen duen *aac* (3)-IId genea eta *bla*_{CTX-M-15} espektro zabaleko betalaktamasa genea. Gainera, guztietan “stop” kodoi goiztiar bat aurkitu zen kanpo mintz lipidikoko porina bat

kodetzen duen *ompK35* genean. *ompK36* genean aldiz aspartato aminoazido bakar baten insertzioa aurkitu zen hirugarren “loop”ean. Azkeneko bi modifikazio hauek porinetan dute eragina, mintz zelularren iragazkortasuna murriztuz eta karbapenem aurkako erresistentziak garatuz. Tratamendu modura aukera gutxi aurkeztu ziren, soilik sentikortasuna erakutsiz zeftazidima/abibaktam-eri (0,25-1,5 mg/L MIC) eta amikazinari (MIC < 2 mg/L) (34).

7. Taula. Bakterio gram negatibo bakoitzean agertu ziren betalaktamasa ohikoenen (karbapenemasak eta ESBL) ehunekoak. Iturriak: (18, 24, 34, 36, 37)

		Karbapenemasak					ESBL				
		NDM	OXA	KPC	IMP	VIM	TEM	SHV	CTX-M	PER	VEB
(18)	<i>A. baumannii</i> N=101	%54	%25	%3	0	0	%35	%7	%10	%30	%2
	<i>E. coli</i> N=59	%48	%37	%37	%2	%3	%71	%8	%29	0	0
	<i>K. pneumoniae</i> N=106	%62	%25	%24	%3	%1	%75	%62	%43	%1	0
	<i>P. aeruginosa</i> N=29	%45	%31	%3	0	0	%31	%14	%14	0	%7
(24)	<i>A. baumannii</i> N=14	0	%43	0	-	%14	-	-	-	-	-
	<i>P. aeruginosa</i> N=6	0	-	0	-	%100	-	-	-	-	-
	<i>E. coli</i> N=1	%100	-	0	-	0	-	-	-	-	-
(34)	<i>K. pneumoniae</i> N=7	-	%100	-	-	-	-	-	%100	-	-
(36)	<i>K. pneumoniae</i> N=34	-	%100	-	-	-	%100	-	%100	-	-
(37)	<i>K. pneumoniae</i> N=37	-	%100	-	-	-	%100	-	%100	-	-

Shelenkov A et al-ek (51) ZIUn ingresaturiko COVID-19 pazienteetan 3 *K. pneumoniae* andui isolatu zituzten, guztiak ST395 taldekoak (multierresistentziak izateko arrisku altuko taldea). Andui batek *aph(3')-VLa* genea aurkeztu zuen, zeinek amikazinarekiko erresistentzia kodetzen zuen, IncQ1 plasmidoan. Ikusi zen azken plasmido honek Tn5393 transposoi fragmentuak ere bazituela zeinek aminoglukosidoen aurkako erresistentziak kodetu ahal zituenena (“aminoglycoside-O-phosphotransferase”). Horretaz gain, *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{TEM-1B}*, eta *bla_{OXA-1}* geneak aurkitu ziren IncR plasmidoaren barruan. Kasu honetan, andui guztiek soilik zeftazidima/abibaktamen aurrean erakutsi zuten sentikortasuna. **8. Taulan** laburbiltzen dira erresistentziak aurkeztu zituzten antibiotikoak eta mekanismo genetikoak.

8. Taula. Antibiotikoen erresistentziak sortzen dituzten geneak *K. pneumoniae* multierresistentean.

Erreferentzia: (36, 51)

Ikerketak	Erresistentzia geneak	Antibiotikoak
(36)	<i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i>	Betalaktamikoak
	<i>aac(6')Ib-cr</i>	Kinolonak
	<i>aac(3)-IIa-like</i> , <i>aac(6')Ib-cr</i>	Aminoglukosidoak
	<i>dfrA14-like</i>	Trimetoprima
	<i>catB3-like</i>	Fenikolak
	<i>tetA</i>	Tetraziklina
(51)	<i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{OXA-48}</i> , <i>bla_{SHV-182}</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i>	Betalaktimoak
	<i>oqxAB</i>	Ziproflozazino, leboflozazino
	<i>fosA</i>	Fosfomizina
	<i>dfrA1</i> , <i>sul1</i>	Trimetoprim/sulfametoxazol
	<i>catA1</i>	Kloranfenikol
	<i>Tet(A)</i>	Tetraziklina
	<i>aac(6')-Ib</i> , <i>ant(2')-Ia</i> , <i>ant(3')-Ia</i>	Gentamizina, netilmizina
	<i>aph(3')-Vla</i>	Amikazina

Emeraud C et al.-ek (36) egindako ikerketan Frantziako ZIU batean 34 *K. pneumoniae* isolatu ziren. Nahiz eta anduiak *K. pneumoniae* talde desberdinetakoak izan, guztiek aurkeztu zituzten erresistentzia gene berberak. Andui guztietan *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1B}, *bla*_{OXA-1} eta *aac(6')Ib-cr* geneak aurkitu ziren plasmido batean.

Falcone M et al.-ek (37) Italian egindako ikerketan aldiz, ST147 *K. pneumoniae* 36 andui hiperbirulentoek hurrengo erresistentzia geneak aurkeztu zituzten: *bla*_{OXA-9}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1A}, *aac(6')-Ib*, *aadA1*, *aph(3')-Ia*, *mph(A)*, *sul1*, *dfrA5*, *mph(E)*, *sul2*. Gehienak plasmidoetan kokatuta aurkitu ziren.

4.6. TRATAMENDU AUKERA BERRIAK

De Oliveira DMP et al.-ek (53) antibiotiko indartzaileak diren molekulak ikertu zituzten polimixina eta amikazina bezalako antibiotikoen boterea handitzeko. Horrela, ikerketan PBT2 ionoforoen eragina ikusi zen *A. baumannii*ren tetraziklinen aurkako erresistentzia gainditzen in vivo. Ekintza aztertzerakoan, konposatu hauek *A. baumannii*ren burdin ioi intrazelularren homeostasia apurtzea lortzen zutela ikusi zuten, zelula barneko magnesio mailen gutxipena eta zink zein kobre ioien kontzentrazio intrazelularra handituz. Ioien erregulazio falta honen emaitza tetraziklinen aurkako sentikortasuna handitzea zela ikusi zuten. Entsegu klinikoetan PBT2 ionoforoen segurtasuna erakutsi zen gizakien erabileran eta ionoforo hauen gaitasuna erakutsi zen multierresistentea den *A. baumannii*ren aurka tetraziklina taldeko antibiotikoen eragina potentziazteko in vivo.

Sheldon JR et al.-ek (54) Lipocalina-2 (LCN2) molekula ikertu zuten eta honek duen erlazioa *A. baumannii* bakterioekin eta burdin ioi intrazelularrekin. Egiaztatu zuten LCN2 genearen hipoespresioa gertatzen zen kasuetan LCN2 eskasia gerta zitekeela eta erregulazio falta honek *A. baumannii* infekzioen pronostikoa nabarmenki okertzen zuela. Honen gakoa LCN2k burdin eta beste metal bibalenteen erregulazioan parte hartzen zuela ondorioztatu zuten. Kontuan izanik *A. baumannii* burdina beharrezkoa duela bere erreplikazioa burutzeko, ikusi zuten LCN2 defizita gertatzen zen kasuetan LCN2 errekonbinantea emanez gero, *A. baumannii*ren hazkuntza inhibi zitekeela in vitro eta in vivo, ate berriak zabalduz *A. baumannii* multierresistentearen tratamenduan.

Hainbat autorek bakteriofagoen erabilera alternatiba terapeutiko moduan ikertu zuten bakterio gram negatiboen aurka (55, 56, 57). Mohammadi M et al.-ek (56) zioten jadanik ikerketa ugariak erakutsi zutela bakteriofagoak seguruak eta eraginkorrak direla bakterio erresistenteek sorturiko gaixotasunen tratamenduan. Khan A et al.-ek (57) azpimarratu zuten bakteriofago bidezko terapiak COVID-19 gaixoetan agerturiko *A. baumannii* multierresistentearen aurkako kasu batzuetan eraginkortasuna erakutsi zutela. Würstle S et al.-ek (55) ZIU batean ingresaturiko COVID-19 pazienteetatik isolaturiko *Klebsiella* eta *Escherichia* bezalako bakterio gram negatiboen aurkako bakteriofagoak aurkitzea lortu zuten. Bakteriofago hauen genoma ikertzea beharrezkoa izan zuten bakterioekin bateragarriak zirela ikusteko eta akatsik ez egotea ziurtatzeko. Ondoren purifikazio metodoen bitartez terapia modura erabiltzeko prestatu egiten zituzten. Horrela lortu zituzten tratamendurako prest zeuden “*Klebsiella* phage NTUH-K2044-K1-1” eta “*Escherichia* phage LM33_P1” bezalako bakteriofagoak. Mohammadi M et al.-ek (56) aldiz, COVID-19 paziente kritikoen laginetatik lorturiko karbapenemasa ekoizlea zen, kolistinari erresistentea zen eta biofilmak sortzeko gaitasun handia zuen *K. pneumoniae*aren lisia burutzeko eraginkorrak ziren bakteriofagoak isolatzea lortu zituzten, “vB_KshKPC-M” bakteriofagoak hain zuzen.

Khan A et al.-ek (57) zioten, bakterioen lisia burutzeaz gain bakteriofagoek *P. aeruginosa* multierresistentearen antibiotikoekiko sentikortasuna handitu zezaketela. Horren mekanismoa kanpo mintz lipidikoko “M porinak” modifikatuz lor zitezkeen. Ikusi zen gainera efektu sinergikoa bazutela antibiotikoekin batera, izan ere, bakterioek arazo handiagoa zuten bi estimulu hauen elkarketari aurre egiteko eta beraz errazago suntsitu zitezkeen. Horretaz gain, biofilmak degradatzeko boterea ere bazuten, substantzia polimerikoen degradazioa burutzen duten entzimen bitartez. Gainera, bakteriofagoak ondo purifikaturik egonez gero, ez zuten gaixoaren immunitate sistema estimulatu eta beraz ez zuten inflamazio gehigarriarik sortzen. Ez zuten soilik immunitate sistema estimulatu, gainera efektu immunomodulatzailea ere bazuten, bakterio lisi edo opsonizazio bitartez bakterio karga murriztuz eta zitokina proinflamatorioen ekoizpena murriztuz (57).

5. EZTABAIDA

COVID-19k eta mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioaren arteko erlazioa badagoela ikusi da errebisio bibliografiko honetan aztertutako lanen emaitzak ikusita. Lan honen bitartez egiaztatu zen COVID-19 paziente kritikoek maiz jasaten zituztela mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak, eta ZIU beste patologia batengatik ingresaturikoek baino infekzio multierresistenteen tasa altuagoak aurkeztu zituzten (11-12).

Datu kezkarri hauen arrazoa ulertzeko, garrantzitsua da gogoratzea COVID-19 pandemiaren hasieran ospitaleek gainezka egin zutela, batez ere ZIUak. Gainera, COVID-19 gaixotasunaren tratamendu zuzena ez jakiteak antibiotikoen preskripzioa handitzea eragin zuen, eta honek mikroorganismo multierresistenteen agerpen altuaren eta jatorriaren arrazoietakoa bat izan daiteke. Badakigu orain nahiz eta COVID-19 pazienteen %10 inguruk soilik izan koinfekzioen bat, %70ak antibiotikoak jaso zituztela (11, 12, 21, 28). Hauetako asko espektro zabaleko antibiotikoak izan ziren, hala nola, 3. eta 4. belaunaldiko zefalosporinak (9, 11) eta betalaktamikoak betalaktamasa inhibitzaileekin (11). Honek, mikrobiotan egon zitezkeen mikroorganismo multierresistenteen selekzioa burutzen zuen eta erresistentziak sakabanatu egiten ziren (12, 13, 17, 29, 30). Hori dela eta, antibioterapia profilaktikoaren erabilera espektro zabaleko antibiotikoekin gai eztabaidatua izan zen literaturan, batzuk esanez ondo diseinaturik badago onuragarria izan zitekeela (19), beste batzuk esanez soilik koinfekzio susmatuetan eman beharko zitekeela (31) eta beste batzuk kasu bakoitza indibidualizatu egin beharko zitekeela (32).

COVID-19 paziente kritiko askok, arnagailu (bentilazio mekanikoa) eta kateter (zain zentralak, gernu kateterrak...) bezalako gailu inbaditzaileen erabilera luzea behar izan zuten (9). Jadanik, jakina da gailu hauen erabilerak erlazioa erakutsi zuela bakterio gram negatibo multierresistenteen isolamenduarekin (16, 17, 19, 30). Errebisio bibliografiko honetan aztertutako lanetan *Klebsiella* (*K. pneumoniae* batez ere) eta *A. baumannii* infekzio multierresistenteen eragile ohikoenak bezala identifikatu ziren (15-18, 24-26). Bakterio hauek, pandemia garaian oso erabilia izan zen bentilazio mekanikoak eragindako infekzioekin erlazionatu ohi dira eta horrek azaldu dezake mikroorganismo hauen prebalentzia altua garai hartan. Gainera, gram negatibo hauek

pronazio teknikekin (35) eta ECMO bezalako aparailuekin erlazionatu ziren, bereziki COVID-19 paziente kritikoetan erabiliak izan zirenak (38).

COVID-19 paziente kritikoek gailu inbaditzaileen beharra izateaz gain, askotan farmako zehatz batzuen erabilera ere beharrezkoa izan zuten. Horien artean aurkitzen ziren Tocilizumab eta kortikoesteroideak. Biak infekzio multierresistenteen agerpenekin erlazionatu ziren arren (20, 30, 44, 46) kontrakoa zioten iturriak ere badaude literaturan (17, 45). Dena dela, dexametasona tratamendu oso gomendagarria izan zen oxigenoterapia beharrezkoa zuten COVID-19 paziente larrietan, gaixotasunak sortutako gehiegizko inflamazioa eta linfuzito funtzio okerra zuzendu ahal izateko boterea zuelako, biziraupen globala handituz. Horregatik, ahalik eta kontu handienarekin eta denbora tarte ahalik eta laburrenean mantentzea gomendatu zen (30). Hori dela eta, zentzuzkoa zirudien farmako hauen erabilera modu indibidualizatuan eta konturik handienarekin erabiliz, infekzioak gerta liratekeen arriskuaren erantzukizuna gain hartuz.

Ospitaleek gainezka egitea ez zuen soilik gailu inbaditzaileen erabileraren igoera suposatu, baita lan zama eta osasun langileen falta ere (9). Horrek, alde batetik ZIUn esperientziarik ez zuten osasun langileen kontratazioa bultzatu zuen (11). Ondorioz, baliteke mikroorganismo multierresistenteen sakabanaketa ekidin zezaketen prebentzio neurriak ondo ez betetzea, infekzioen gehikuntza eraginez. Bestetik, osasun langileek gehiegizko lan karga eduki zuten eta ondorioz “burn out” bezalako sindromeak agertu ziren eta hori izan zitekeen prebentzio neurriak behar bezala ez betetzearen arrazoia, hala nola, esku higiena burutzea (17). Hori, hasieran gertatu zen material faltari gehituta (babes pertsonalerako ekipamendua, esaterako) ZIUn pazienteekin edukiko kontaktuen %23-53an mikroorganismo multierresistenteen transmisioa gertatu ahal izatearen arrazoietakoa bat izan zitekeen (13). Interesagarria zen Eckardt P et al.-ek (39) planteatutako zaintza-protokoloa, non torunda eta esponjekin aho eta larruazal laginak hartzen zituzten mikroorganismo multierresistenteen kolonizazioak detektatzeko eta horrela, transmisioa edota etorkizuneko infekzioak prebenitzeko.

Honekin lotuta, mikroorganismo erresistenteak azkar detektatzea antibioterapia egokia jartzeko diagnostiko-unitateetan erronka handia izan zen. Errutinan sentikortasun

patroiak aztertzeko 48 ordu izan daitezke beharrezko. Hala ere, pandemia hasierako garaian mikrobiologia laborategiak lanez gainezka egon zitezkeen SARS-CoV-2 birusa detektatzeko PCRak egiten eta baliteke sentikortasun patroien ikerketak atzeratu egin ahal izatea. Sentikortasun patroien ikerketek beharrezkoa zuten denbora luzeak infekzio susmo baten aurrean espektro zabaleko antibioterapia profilaktikoen erabilera sustatzea izan liteke, lagin klinikoan egon zitezkeen patogenoak identifikatu arte, nahiz eta benetan infekziorik ez egon edo patogenoa egotekotan antibiotikoari sentikorra ez izan (honek zekartzan erresistentziak sortzeko arriskuekin).

Hori ikusita, aipagarriak dira Charalampous T et al.-ek (47) eta Paz V et al.-ek (48) egindako aurrerapausuak mikroorganismo multierresistenteak denbora epe laburrean detektatzeko garatutako metodologiak, metagenomikan eta PCRa erabiltzen duten pneumonia paneletan oinarrituta hurrenez hurren. Modu honetan, lehenbailehen erabili zitezkeen patogenoaren eta bere sentikortasun patroien arabeko antibiotiko espezifikoak, espektro zabaleko antibiotikoak ekidinez edo haien erabilera laburtuz eta mikroorganismo multierresistenteen selekzioa saihestuz.

Lan honetan argi geratu zen mikroorganismoek antibiotikoekiko erresistentzia tasa altuak aurkezten zituztela orokorrean. *E. coli* nahiz eta bakterio nahiko ohikoa izan gram negatibo multierresistenteen artean, ez zen bereziki tratamenduan arazo handirik sortu zuen bakterioa izan. %100ean izan zen sentikorra hainbat antibiotikori Said K et al.-en (15) eta Katoch O et al.-en (18) ikerketetan, hala nola, fosfomizinari, netilmizinari, meropenemari, tigeziklinari, amikazinari... Baliteke beraz nahiz eta ohikoa izan praktika klinikoan, bereziki tratamendua aukeratzeko orduan kezka gehien sortzen ez duen patogenoa izatea.

P. aeruginosa nahiz eta tratatzeko zaila izan zitekeen, Katoch O et al.-en (18) ikerketan %100 izan ziren zeftazidima/abibaktameri sentikor. Said K et al.-en (15) eta Loyola MÁ et al.-en (24) ikerketetan gentamizina eta amikazina aminoglukosidoei nahiko sentikorrak suertatu ziren (%74 eta %80 hurrenez hurren). Beraz, alternatiba terapeutikoak bazituen eta, gainera, ez zen gram negatibo multierresistente oso ohikoa izan. Baliteke historikoki *P. aeruginosa* multierresistenteek eragindako beldurrek sustatu zituzten antibiotikoen bigilantzia programen eraginkortasunaren azterna izatea.

K. pneumoniae ere nahiz eta alternatiba gutxi aurkeztu zituen bakterioa izan, bazituen sentikorrak ziren antibiotiko batzuk. Atentzioa deitu zuen Said K et al.-en (15) ikerketan tigeziklina (%83) eraginkorragoa izatea kolistina baino (%57). Ikerketa hau Saudi Arabian egin zela kontuan harturik, baliteke herrialde horretan tigeziklina berandu erabiltzen hasi zen farmakoa izatea eta beraz oraindik erresistentzia asko garatu ez izana, edota kolistina nahiko erabilia izatea eta beraz erresistentziak altuagoak izatea. Bazeuden gainera Howard-Jones AR et al.-en (34) ikerketan eta Shelenkov A et al.-en (51) ikerketetan *K. pneumoniae* andui multierresistente batzuk ere sentikortasuna erakutsi zutenak zeftazidima/abibaktamen aurrean. Dena dela, aldakortasun handia egon zen herrialde eta ospitaleen arteko sentikortasun patroieta eta garrantzitsua izan zitekeen beraz anduien erresistentzien ikerketak burutzea.

Oso kezkarriak izan ziren *A. baumannii*ren infekzioak tratatzeko aukera terapeutikoak. Nahiz eta Katoch O et al.-en (18) ikerketan eta Loyola MÁ et al.-en (24) ikerketan aztertutako anduek %68-%100eko sentikortasuna erakutsi tigeziklinari, Said K et al.-en (15) ikerketan solik kolistinari erakutsi zioten nolabaiteko sentikortasuna (%98). Gainera, aztertu ziren gram negatibo guztietan, kolistina izan zen ia bakterio guztietan >%75 eraginkortasuna erakutsi zuen antibiotiko bakarra (15, 18, 24). Polimixinen familiako antibiotiko hau duela gutxi berriz erabiltzen hasi den farmakoa da. Baztertutako zegoen sortzen zituen albo efektu larriak zirela eta, hala nola, neurotoxizitate eta nefrotoxizitate potentzialki larriak (58). Ikertutako gaixo asko ZIUn ingresaturik egonda, egoera zaurgarrian egon ohi ziren eta beraz kasu batzuetan onartezinak izan zitezkeen alboko efektu hauek. Hori zela eta, soilik kolistinak eraginkortasun altua erakustea datu kezkarria izan zitekeen, beti ekidin egin beharreko farmakoa delako eta soilik beste aukerarik ez dagoenean baloratu beharko litzateke farmako hau ematea.

E. faecium eta *S. aureus* bezalako gram positiboak sortutako infekzioek, aldiz, bazirudien ez zutela hain erronka handia suposatzen antibiotikoen aukeraketan, %100ean eraginkorrak izanez tigeziklina eta daptomizina bi bakterioetan Katoch O et al.-en ikerketan (beste antibiotiko batzuek gain) (18). Hala ere, gram positiboek eragindako infekzio gutxi gertatu ziren ikerketa horretan eta literaturan gutxi aztertutako patogenoak izan ziren. *Candida* spp. generoko anduiak, *C. auris*

multierresistentea bereziki, ekinokandinei sentikorrek izan ohi zirela ikusi ziren Katoch O et al.-en (18) eta Chowdhary A et al.-en (20) ikerketetan.

Erresistentziak izateko mekanismo genetikoei dagokienez, ugari garatu zituzten bakterioek, mutazio bitartez zein plasmido bidez transmitituz. Gram negatiboetan ikertu ziren erresistentzia mekanismoak orokorrean bat datoz bakterio hauek erakutsi zituzten erresistentzia patroiekin. Gehienbat agertu ziren erresistentzia mekanismoak karbapenemasen eta ESBLen sintesia izan ziren, hauen barruan ohikoenetarikoa izanez (18, 24, 34, 36, 37, 51): *bla_{NDM}*, *bla_{OXA}*, *bla_{KPC}*, *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}* eta *bla_{CTX-M}*. Hauetako batzuk plasmidoetan kodetuta aurkitu ziren (34, 36, 37, 51). Baliteke andui askok betalaktamikoen aurkako erresistentzia aurkeztea eta karbapenemasa eta ESBL geneak plasmidoetan aurkitzearen arteko erlazioa egotea. Izan ere, azken hauek izan ziren erresistentzia mekanismo ohikoenen erantzule. Beraz, posible izan zitekeen anduien arteko erresistentzien transmisioa gertatu ahal izana eta modu honetan erresistentzia geneak pilatzea anduiak multierresistente bilakatuz. Gainera, plasmido hauek espezieen artean transmititzea ere posible izango litzateke, bakterio multierresistente gehiago sortuz. Ondorioz, plasmidoen arteko erresistentzia elkartrukea ZIUn mikroorganismo multierresistenteen jatorri eta sakabanaketaren arrazoi modura jo zitekeen ere. Izugarritzko arazoa izan daiteke hau. Erresistentzia geneak ohiko mikrobiota osasuntsuari transmititu daitezke eta modu honetan mikrobiota multierresistente bat eduki infekzio multierresistenteen arriskua handituz.

Aipatutako moduan, ikerketan *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K pneumoniae* eta *E. coli* karbapenem erresistenteak aurkitu ziren, askok karbapenemak eta ESBL sintetizatzeke gai izan zirenak (18). WHOk bakterio hauek lehenengo mailako lehenetsun moduan sailkatu zituen antibioterapia berrien aurkikuntzako premian 2017an (5). Gainera, azken aukera bezala ematen ziren polimixina eta tigeziklina bezalako antibiotikoei erresistentziak erakutsi zituzten *A. baumannii* anduiak isolatu ziren jadanik. Horren aurka “U.S. Food and Drug Administration” eta “The European Union European Medicines Agency” erakundeek erabaziklina eta zefiderokol bezalako antibiotikoak onartu zituzten gram negatibo honen tratamendurako. Hala ere, erabaziklina soilik egoera konkretu batzuetan erabili zitekeen (sabel barruko infekzioetan eta bentilazioari loturiko pneumonia ez larrietan) eta zefiderokolari erresistente ziren *A. baumannii* anduiak isolatu ziren jadanik (53).

Antibiotiko berri gutxiren garapena dagoen kontextu batean, tratatzeko zailak izan zitezkeen *A. baumannii* multierresistenteetan alternatiba terapeutiko desberdinak ikertu zituzten De Oliveira DMP et al.-ek (53) eta Sheldon JR et al.-ek (54), bakterio honek erreplikatzeko beharrezkoa duen burdin ioien homeostasian eragin zezaketen PBT2 ionoforoak eta LCN2 konposatuen bitartez. Konposatu hauen ikerketak aurrera egiten badu, aldaketa handia suposatu dezakete etorkizun batean alternatiba terapeutiko gutxi dituen *A. baumannii* multierresistentearen tratamenduan. Alde batetik, tetraziklina bezalako antibiotikoen eraginkortasuna bermatu ahalko litzateke eta beste alde batetik, antibiotikoen beharra jaitsi ahal izango litzateke eta ondorioz erresistentzien garapena saihestu.

Etorkizun batean garrantzi handia hartu dezakeen beste alternatiba terapeutikoa bat da bakteriofagoen erabilera. Hauek, bakterioen lisia burutu dezaketen birusak dira eta ingurugiroko edozein lekutan dira ohikoak. Ikerketa ugaritan bakteriofagoek segurtasuna eta eraginkortasuna erakutsi zuten bakterio erresistenteen tratamenduan (56) eta jadanik, COVID-19 pazienteek izandako *A. baumannii* sorturiko infekzio sekundarioak bakteriofagoen bidez tratatzea lortu zen (57). Horretaz gain, *E. coli* eta *K. pneumoniae* aurkako bakteriofagoak ere isolatzea eta purifikatzea lortu ziren tratamendu moduan erabiltzeko (55, 56).

Bakteriofagoen erabilerak abantaila ugari ekar ditzake antibiotikoekin alderatuz. Antibiotikoen sentikortasuna handitzeko boterea izan zezaketela deskribatu zen eta gainera efektu sinergikoa izan zezaketen antibiotikoekin. Bestalde, antibiotikoen zeharkatzeko zailtasunak izan ditzaketen biofilmak hausteko gai izan direla deskribatu da. Bakteriofagoak bakterio batekiko espezifikokoak direnez ez dute gainerako mikrobiota osasuntsuari kalterik egiten. Gainera botere immunomodulatzailea ere badute, bakterioen lisia burutuz zitokina proinflamatorioen ekoizpena murriztea lortzen delako (bakterio karga murriztu egiten zelako) eta modu honetan birika parenkima bezalako ehunek jaso dezaketen kaltea murriztu daitekeelako (57).

Abantaila guzti hauek beraz hautagai erakargarriak bilakatzen dute bakteriofagoen erabilera antibiotikoen aurrean. Bakteriofagoen erabilerak antibiotikoen erabilera prebenitu dezakeela kontuan hartu beharra dago eta antibiotiko gutxiago erabiliz bakterio erresistente gutxiago gailendu daitezke. Hala ere, oraindik finkaturik ez

dagoen tratamendua den arren, badaude ikerketak gutxinaka tratamendu hauen eraginkortasuna erakusten ari direnak eta baliteke hurrengo urteetan aurrerapauso handiak egitea mikroorganismo multierresistenteen tratamenduan.

Kontuan izan beharrekoa da GRAL honek izan zituen mugaketak. Gai oso berria izanik, eskuragarri dagoen informazioa mugatua izan zen eta ikerketa asko lagin txikiekin burututakoak ziren. Honen aurrean, ikerkuntza gehiagoren beharra nabarmentzen eta proposatzen da, mikroorganismo multierresistentei buruzko jakintza anplifikatzeko eta modu honetan COVID-19 gaixo kritikoei kalitate asistentzial hobereana eskaintzeko.

6. ONDORIOAK

- Mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioak kontuan hartu beharreko konplikazioak izan ziren COVID-19 zuten paziente kritikoetan. Hauen barruan, bakterio gram negatiboak izan ziren ohikoenak, bereziki *K. pneumoniae* eta *A. baumannii*. Hauetaz gain, kontuan hartu beharrekoak izan ziren: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus* spp., eta MRSA bakterioak eta *C. auris* onddoa.

- COVID-19 gaixoei jasotako antibiotiko kopuru handiak jo zitezkeen mikroorganismo multierresistenteen agerpen handiaren arrazoietakoa baten modura.

- Infekzioak pairatzeko arrisku faktore bezala deskribatu ziren: gailu inbaditzaileen erabilera, pronazioa, gizonezkoa izatea, oxigeno desaturazioa, aurretiko hainbat ospitale ingresuak eta gaixotasun kronikoak. Tocilizumab eta kortikoide farmakoak ere arrisku faktore modura deskribatu ziren nahiz eta emaitza kontraesankorrek egon. Prebentzio neurri moduan har zitezkeen: antibioterapia programen hobekuntza eta kultibo bidezko baheketak.

- Metagenomika klinikoak eta PCRak andui multierresistenteen erresistentzia patroiak denbora laburragoan burutu zituzketen, antibiotikoen erabilera optimizatuz.

- Tratamendua jartzeko orduan sentikortasun azterketa egitea ezinbestekoa zela ikusi zen. Gram negatibo multierresistenteek erresistentzia tasa baxuenak azaldu zituzten kolistina, tigeziklina eta zeftazidima/abibaktam farmakoen aurka. Gram positiboek erresistentzia tasa baxuak aurkeztu zituzten daptomizina eta tigeziklinaren aurka.

Azterturiko *C. auris* anduiak ekinokandinei sentikorrak izan ziren. Antibiotikoekiko sentikortasunak aldakorrak izan zitezkeen ospitale, lurralde, andui... desberdinen artean.

- Erresistentzia mekanismoak ugariak izan ziren bakterioen artean eta hainbat antibiotikoren aurrean erresistentzia eskaintzen zuten geneak detektatu ziren. Espektror zabaleko betalaktamasak eta karbapenemasak kodetzen zituzten geneak izan ziren maiz deskribaturikoak: *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA}, *bla*_{KPC}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} eta *bla*_{CTX-M}. Hautetako batzuk plasmidoen barruan aurkitu ziren, hedapena erraztuz.

- Tratamendu berrien garapena ezinbestekoa da, batez ere *A. baumannii* multierresistenteen kontra. PBT2 ionoforoak eta LCN2 etorkizunean erabiliak izan daitezke. Bakteriofagoak emaitz onak eman zituzten egindako entseguetan, nahiz eta oraindik garapen bidean egon.

7. BIBLIOGRAFIA

(1) World Health Organization [Internet]. 2021 [kontsulta, 2022/10/29]. Antimicrobial resistance [10 pantaila ggb]. Erabilgarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

(2) Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. Annu Rev Biochem [Internet]. 2009 [kontsulta, 2022/11/1];78(1): 119-146. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839888/pdf/nihms-183662.pdf>

(3) Mahoney AR, Safaee MM, Wuest WM, Furst AL. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. iScience [Internet]. 2021 [kontsulta, 2022/12/4];24(4):102304. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102304>

(4) Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med [Internet]. 2010 [kontsulta, 2022/12/4];362(19):1804–13. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107499/pdf/nihms296483.pdf>

(5) World Health Organization [Internet]. Ginebra. 2017 [kontsulta, 2022/12/4]. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed; [4 pantaila

ggb]. Erabilgarri: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

(6) Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, et al. Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: A literature review. *Viruses* [Internet]. 2021 [kontsulta, 2022/11/29];13(11):2110. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/v13112110>

(7) Choudhury S, Medina-Lara A, Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2022 [kontsulta, 2022/12/04];100:295-295A. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.21.287752>

(8) Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. COVID-19: Impact on prescribing and antimicrobial resistance. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 [kontsulta, 2022/12/04];34 (Suppl 1):63–8. Eskuragarri: <http://www.doi.org/10.37201/req/s01.19.2021>

(9) Medscape [Internet]. Medscape: Medscape & CDC. 2022 [kontsulta, 2022/10/29]. The impact of COVID-19 on antimicrobial resistance in the United States [10 pantaila ggb]. Erabilgarri: https://www.medscape.com/viewarticle/980034?reg=1#vp_1

(10) Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2011 [kontsulta, 2022/11/13];1:A47. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-47>

(11) Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest* [Internet]. 2021 [kontsulta, 2023/02/02];160(2):454–65. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>

(12) Hu S, You Y, Zhang S, Tang J, Chen C, Wen W, et al. Multidrug-resistant infection in COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2023 [kontsulta, 2023/02/02];86(1):66–117. Erabilgarri: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(22\)00640-5/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(22)00640-5/fulltext)

(13) Bogossian EG, Taccone FS, Izzi A, Yin N, Garufi A, Hublet S, et al. The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive

care units: A monocentric retrospective case control study. *Microorganisms* [Internet]. 2020[kontsulta, 2023/02/02];8(11):1821. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111821>

(14) Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021[kontsulta, 2023/02/02];27(4):1234-1237. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3201/eid2704.204036>

(15) Said K, Alsolami A, Moussa S, Alfouzan F, Bashir A, Rashidi M, et al. COVID-19 Clinical Profiles and Fatality Rates in Hospitalized Patients Reveal Case Aggravation and Selective Co-Infection by Limited Gram-Negative Bacteria. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [kontsulta, 2023/02/02];19(9):5270. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/ijerph19095270>

(16) de Macedo V, Dos Santos G de S, da Silva RN, Caio C, Bastos C, Viacelli E, et al. The health facility as a risk factor for multidrug-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients with COVID-19. *Clinics* [Internet]. 2022[kontsulta, 2023/02/02];77:100130. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100130>

(17) Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect* [Internet]. 2021[kontsulta, 2023/02/02];110:165–71. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.027>

(18) Katoch O, Sharad N, Singh P, Srivastav S, Aggrawal R, Malhotra R, et al. High prevalence of fungal and NDM-OXA producing Gram-negative bacterial superinfections in the second wave of Coronavirus disease 2019 in India: Experience from a dedicated Coronavirus disease 2019 hospital in north India. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2022[kontsulta, 2023/02/02];14(4):154–61. Erabilgarri: http://dx.doi.org/10.4103/jgid.jgid_238_21

(19) Pasero D, Cossu AP, Terragni P. Multi-drug resistance bacterial infections in critically ill patients admitted with COVID-19. *Microorganisms* [Internet]. 2021

[kotsulta, 2023/02/02];9(8):1773. Erabilgarri:
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9081773>

(20) Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill Coronavirus disease patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020[kotsulta, 2023/02/02];26(11):2694–6. Erabilgarri:
<https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>

(21) Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, Kumar D, Midha N, Tak V, et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[kotsulta, 2023/02/02];21:933. Erabilgarri:
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>

(22) Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect”. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020[kotsulta, 2023/03/13];23:290–1. Erabilgarri:
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>

(23) Moreno J, Carvelli J, Lesaux A, Boucekine M, Tonon D, Bichon A, et al. Ventilator acquired pneumonia in COVID-19 ICU patients: A retrospective cohort study during pandemic in France. *J Clin Med* [Internet]. 2023[kotsulta, 2023/02/02];12(2):421. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/jcm12020421>

(24) Loyola MÁ, Durán EM, Cruz C, Márquez LM, Bravata JC, Cortés IA, et al. ESKAPE bacteria characterization reveals the presence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in COVID-19/VAP patients. *Am J Infect Control* [Internet]. 2022 [kotsulta, 2023/02/02];000:1-9. Erabilgarri:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393108/pdf/main.pdf>

(25) Rao CM, Rout P, Pattnaik AP, Singh N, Rajendran A, Patro S. The microbial profile and resistance pattern of pathogens isolated from long COVID pneumonia patients and their correlation to clinical outcome: Our experience from a tertiary care hospital. *Cureus* [Internet]. 2022[kotsulta, 2023/02/02];14(3): e23644. Erabilgarri:
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.23644>

- (26) Sang L, Xi Y, Lin Z, Pan Y, Song B, Li C-A, et al. Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021 [kantsulta, 2023/03/13];10(8):8557–70. Erabilgarri: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-833>
- (27) Bonazzetti C, Giannella M. The controversial bond between COVID-19 and bacterial superinfections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023[kantsulta, 2023/02/02];29(4):411-13. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.023>
- (28) Thoma R, Seneghini M, Seiffert SN, Vuichard Gysin D, Scanferla G, Haller S, et al. The challenge of preventing and containing outbreaks of multidrug-resistant organisms and *Candida auris* during the coronavirus disease 2019 pandemic: report of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak and a systematic review of the literature. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2022[kantsulta, 2023/03/02];11:12. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01052-8>
- (29) Iacovelli A, Oliva A, Siccardi G, Tramontano A, Pellegrino D, Mastroianni CM, et al. Risk factors and effect on mortality of superinfections in a newly established COVID-19 respiratory sub-intensive care unit at University Hospital in Rome. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023[kantsulta, 2023/03/02];23:30. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02315-9>
- (30) Son H-J, Kim T, Lee E, Park SY, Yu S, Hong H-L, et al. Risk factors for isolation of multi-drug resistant organisms in coronavirus disease 2019 pneumonia: A multicenter study. *Am J Infect Control* [Internet]. 2021[kantsulta, 2023/02/02];49(10):1256–61. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.06.005>
- (31) O’Toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021[kantsulta, 2023/03/13];27(12):1772–6. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.001>
- (32) Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* [Internet]. 2023[kantsulta, 2023/03/13];4(3):179–91. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00355-X)

- (33) Aurilio C, Sansone P, Paladini A, Barbarisi M, Coppolino F, Pota V, et al. Multidrug resistance prevalence in COVID area. *Life* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/02/02];11(7):601. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/life11070601>
- (34) Howard-Jones AR, Sandaradura I, Robinson R, Orde SR, Iredell J, Ginn A, et al. Multidrug-resistant OXA-48/CTX-M-15 *Klebsiella pneumoniae* cluster in a COVID-19 intensive care unit: salient lessons for infection prevention and control during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];126:64–9. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.05.001>
- (35) Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med* [Internet]. 2020[konsulta, 2023/02/02];9(9):2744. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/jcm9092744>
- (36) Emeraud C, Figueiredo S, Bonnin RA, Khecharem M, Ouzani S, Leblanc P-E, et al. Outbreak of CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST394 in a french intensive care unit dedicated to COVID-19. *Pathogens* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/03/13];10(11):1426. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/pathogens10111426>
- (37) Falcone M, Tiseo G, Arcari G, Leonildi A, Giordano C, Tempini S, et al. Spread of hypervirulent multidrug-resistant ST147 *Klebsiella pneumoniae* in patients with severe COVID-19: an observational study from Italy, 2020-21. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/03/02];77(4):1140–5. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab495>
- (38) Montrucchio G, Corcione S, Lupia T, Shbaklo N, Olivieri C, Poggioli M, et al. The burden of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU COVID-19 patients: A regional experience. *J Clin Med* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];11(17):5208. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/jcm11175208>
- (39) Eckardt P, Canavan K, Guran R, George E, Miller N, Avendano DH, et al. Containment of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex outbreak in

- a COVID-19 intensive care unit. *Am J Infect Control* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/02];50(5):477–81. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.02.022>
- (40) Apisarnthanarak A, Weber DJ. Strategy to limit multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in a cohort coronavirus disease 2019 (COVID-19) critical care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];43(10):1517–8. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1017/ice.2021.289>
- (41) Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infect Prev Pract* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/03/13];3(1):100113. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100113>
- (42) Ceparano M, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Renzi E, Tufi D, et al. *Acinetobacter baumannii* isolates from COVID-19 patients in a hospital intensive care unit: Molecular typing and risk factors. *Microorganisms* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/13];10(4):722. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040722>
- (43) Boral J, Genç Z, Pınarlık F, Ekinci G, Kuskucu MA, İrkören P, et al. The association between *Acinetobacter baumannii* infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/13];12(1):20808. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25493-8>
- (44) Kumar T, Hart S, Sutter JB. Tocilizumab: Trick or treat in the treatment of Coronavirus disease 2019?. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 [konsulta, 2023/03/20];203(9): A2642. Erabilgarri: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A2642
- (45) Aljuhani O, Al Sulaiman K, Alshabasy A, Eljaaly K, Al Shaya AI, Noureldeen H, et al. Association between tocilizumab and emerging multidrug-resistant organisms in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/02/02];21:1127. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06813-1>
- (46) Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients

hospitalized in intensive care unit. *Infection* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/03/13];50(1):83–92. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>

(47) Charalampous T, Alcolea-Medina A, Snell LB, Williams TGS, Batra R, Alder C, et al. Evaluating the potential for respiratory metagenomics to improve treatment of secondary infection and detection of nosocomial transmission on expanded COVID-19 intensive care units. *Genome Med* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/02/02];13(1):182. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00991-y>

(48) Paz V, D'Agostino ML, Garibaldi F, Orellana R, Paniagua M, Santillán A. Multiplex PCR in the empirical antibiotic treatment of patients with SARS-CoV-2 and bacterial respiratory superinfection. *Infect Prev Pract* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/13];4(3):100227. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2022.100227>

(49) Timbrook TT, Hueth KD, Ginocchio CC. Identification of bacterial co-detections in COVID-19 critically ill patients by BioFire® FilmArray® pneumonia panel: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021[konsulta, 2023/03/13];101(3):115476. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115476>

(50) Bianco G, Boattini M, Bondi A, Comini S, Zaccaria T, Cavallo R, et al. Outbreak of ceftazidime-avibactam resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in a COVID-19 intensive care unit, Italy: urgent need for updated diagnostic protocols of surveillance cultures. *J Hosp Infect* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/03/13];122:217–9. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.02.001>

(51) Shelenkov A, Petrova L, Mironova A, Zamyatin M, Akimkin V, Mikhaylova Y. Long-read whole genome sequencing elucidates the mechanisms of amikacin resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from COVID-19 patients. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];11(10):1364. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101364>

(52) Ghanizadeh A, Najafizade M, Rashki S, Marzhoseyni Z, Motallebi M. Genetic diversity, antimicrobial resistance pattern, and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and

ventilator-associated pneumonia. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [konsulta, 2023/03/13];2021:2347872. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1155/2021/2347872>

(53) De Oliveira DMP, Forde BM, Phan M-D, Steiner B, Zhang B, Zuegg J, et al. Rescuing tetracycline class antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection. *mBio* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];13(1):e03517-21. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1128/mbio.03517-21>

(54) Sheldon JR, Himmel LE, Kunkle DE, Monteith AJ, Maloney KN, Skaar EP. Lipocalin-2 is an essential component of the innate immune response to *Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/02];18(9):e1010809. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010809>

(55) Würstle S, Stender J, Hammerl JA, Vogele K, Rothe K, Willy C, et al. Practical assessment of an interdisciplinary bacteriophage delivery pipeline for personalized therapy of Gram-negative bacterial infections. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022[konsulta, 2023/02/02];15(2):186. Erabilgarri: <https://doi.org/10.3390/ph15020186>

(56) Mohammadi M, Saffari M, Siadat SD, Hejazi SH, Shayestehpour M, Motallebi M, et al. Isolation, characterization, therapeutic potency, and genomic analysis of a novel bacteriophage vB_KshKPC-M against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains (CRKP) isolated from Ventilator-associated pneumoniae (VAP) infection of COVID-19 patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2023 [konsulta, 2023/03/13];22(1):18. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00567-1>

(57) Khan A, Rao TS, Joshi HM. Phage therapy in the Covid-19 era: Advantages over antibiotics. *Curr Res Microb Sci* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/13];3: 100115. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100115>

(58) El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022 [konsulta, 2023/03/13];9(1):868-885. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>