

Impacto clínico en la detección oportuna de patógenos ESKAPE en pacientes hospitalizados por COVID-19

Clinical impact on the timely detection of ESKAPE pathogens in patients hospitalized for COVID-19

Llaca-Díaz Jorge¹, Robles-Espino Diana¹, Huerta-López Dayra¹, Casillas-Vega Néstor^{1*}

RESUMEN

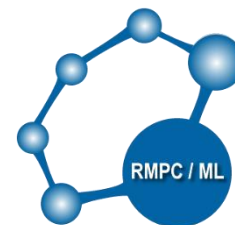
Introducción: El grupo ESKAPE son causantes de infecciones nosocomiales potencialmente mortales entre enfermos críticos. Las infecciones bacterianas secundarias, son un factor de riesgo importante para pacientes con COVID-19.

Objetivo: Determinar la frecuencia de bacterias del grupo ESKAPE en hemocultivos de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se realizó un estudio donde se seleccionaron pacientes con COVID-19 del Hospital "Dr. José Eleuterio González". Las bacterias fueron identificadas mediante cultivo microbiano y MALDI-TOF.

Resultados: Se registraron 116 casos de hemocultivos positivos en pacientes con COVID-19. El 37% (n=43) de los aislamientos correspondieron a bacterias del grupo ESKAPE: *Staphylococcus aureus* (39.5%, n=17), *Pseudomonas aeruginosa* (28%, n=12), *Acinetobacter baumannii* (18.6%, n=8), *Enterococcus faecium* (7%, n=3) y *Klebsiella pneumoniae* (7%, n=3). El 63% (n=73) fueron *Staphylococcus coagulasa* negativa. *S. aureus* resultó en una mayor resistencia a eritromicina y penicilina (82%, n=14); *A. baumannii* fue resistente en 100% (n=8) a amikacina, cefepima y ceftazidima.

Conclusiones: Los *Staphylococcus coagulasa* negativo tuvieron mayor prevalencia en este estudio, se obtuvo mayor frecuencia de *S. aureus*. Se determinó una mayor resistencia en *A. baumannii*. Es importante evaluar la frecuencia de este grupo de bacterias ya que pueden causar infecciones graves en este grupo de pacientes y complicar su tratamiento.



ARTÍCULO ORIGINAL

Revista Mexicana
de **Patología Clínica**
y **Medicina de Laboratorio**

Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2023;
Volumen 70, Número 1

1. Departamento de Patología Clínica, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

CONTACTO

Dr. Néstor Casillas-Vega

Av. Dr. José Eleuterio González 235, Mitrás Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

E-mail: ncasillasv@uanl.edu.mx;
nestor.casillas.vega@hotmail.com

PALABRAS CLAVE

ESKAPE, COVID-19, SARS-CoV-2, patógenos, resistencia antimicrobiana

KEYWORDS

ESKAPE, COVID-19, SARS-CoV-2, pathogens, antimicrobial resistance



Abstract

Introduction: The ESKAPE group is responsible for life-threatening nosocomial infections among critically ill patients. Secondary bacterial infections are an important risk factor for patients with COVID-19.

Objective: To determine the frequency of bacteria of the ESKAPE group in blood cultures of patients hospitalized for SARS-CoV-2.

Material and methods: A study was conducted where patients with COVID-19 were selected from "Dr. José Eleuterio González" Hospital. The bacteria were identified by microbial culture and MALDI-TOF.

Results: There were 116 cases of positive blood cultures in patients with COVID-19. 37% (n= 43) of the isolates corresponded to bacteria of the ESKAPE group: *Staphylococcus aureus* (39.5%, n=17), *Pseudomonas aeruginosa* (28%, n=12), *Acinetobacter baumannii* (18.6%, n=8), *Enterococcus faecium* (7%, n=3) and *Klebsiella pneumoniae* (7%, n=3). 63% (n=73) were coagulase-negative *Staphylococcus*. *S. aureus* resulted in increased resistance to erythromycin and penicillin (82%, n=14); *A. baumannii* was 100% resistant (n=8) to amikacin, cefepime and ceftazidime.

Conclusions: Coagulase-Negative *Staphylococcus* were more prevalent in this study and *S. aureus* was more frequently obtained. Greater resistance was determined in *A. baumannii*. It is important to evaluate the frequency of this group of bacteria as they can cause serious infections in this group of patients and complicate their treatment.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la detección de patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*) tiene un impacto clínico por la posibilidad de la coinfección con el virus SARS-CoV-2, esto resulta crucial para pacientes que se encuentran en estado crítico de salud o que tienen sistemas inmunológicos debilitados; estos pacientes pueden ser más susceptibles a desarrollar infecciones bacterianas secundarias mientras están infectados con el virus SARS-CoV-2. Las coinfecciones por este grupo de bacterias puede complicar la

atención médica de los pacientes, los tratamientos, causar tiempos prolongados de atención médica con graves repercusiones económicas y, en el peor de los casos, pueden conducir a la muerte de los pacientes.^{1,2,3}

La Organización Mundial de la Salud declaró que la resistencia a los medicamentos se ha convertido en un grave problema de salud pública, hecho que se debe a su creciente impacto en la morbilidad, la mortalidad y costos de atención.⁴ Estos patógenos son conocidos por su resistencia a múltiples antibióticos, lo que dificulta el manejo de estas infecciones. Estas infecciones se encuentran entre las causas más prevalentes de infecciones potencialmente mortales y su capacidad para adquirir y diseminar la resistencia a los antimicrobianos es bien conocida^{5,6}; y se estima que la capacidad de estos microorganismos para evadir los antibióticos será la causa de más de 10 millones de muertes anuales de pacientes en todo el mundo para 2050.^{7,8}

La resistencia antimicrobiana es una consecuencia de la evolución natural y de los procesos de adaptación de las bacterias.⁹ La falta de métodos de diagnóstico rápido para identificar bacterias patógenas en entornos clínicos ha dado lugar al uso innecesario de antibióticos de amplio espectro, desarrollando mecanismos de resistencia frente a oxazolidinonas, lipopéptidos, macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, β -lactámicos, combinaciones de inhibidores de β -lactámicos- β -lactamasa y antibióticos que son la última línea de defensa, incluyendo carbapenémicos, glicopéptidos y polimixinas clínicamente desfavorables.¹

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp* mediante espectrofotometría de masas, y el análisis de pruebas de susceptibilidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal realizado en el Laboratorio de Bacteriología del Departamento de Patología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, Nuevo León.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico positivo para COVID-19 mediante prueba de PCR, procedentes de la sala de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA). La información se obtuvo a partir de los datos clínicos de los pacientes, de enero a noviembre del 2021.

Las muestras sanguíneas utilizadas fueron obtenidas de forma aséptica mediante venopunción y procedente de catéter intravascular. En primer instancia se realizó la identificación mediante técnicas de tinción, las cuales nos permitieron proporcionar información inicial para diferenciar bacterias Gram positivas (*Enterococcus* y *Staphylococcus*) de Gram negativas (*Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Enterobacter*). Posterior a ello, se realizó la identificación de las bacterias mediante la utilización de botellas de hemocultivo específicas en el sistema VersaTREK y la inoculación en medios de cultivo microbiológicos tradicionales, esto para promover el crecimiento bacteriano; las muestras se incubaron en condiciones controladas de temperatura y CO₂. Se realizó la identificación mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight), a partir de las colonias de las placas, estas se sometieron a extracción y se procesaron en el MALDI-TOF (Bruker Biotyper Microflex LT/SH MALDI-MS System); las colonias se analizaron y generaron un perfil de masas único, y mediante un software se comparó este perfil con una base de datos de referencia para identificar la bacteria.

Para las pruebas de susceptibilidad se utilizaron paneles de pruebas antimicrobianas específicas para determinar la respuesta de las bacterias a una variedad de antibióticos mediante el sistema MicroScan Walkaway. Los resultados de las pruebas se interpretaron de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R (V 4.2.2) (<https://www.r-project.org/>).

RESULTADOS

Durante el periodo de enero a noviembre del 2021 se registraron 116 casos de hemocultivos positivos en pacientes con COVID-19 en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Del total de casos, sólo el 37.1% (n=43) de los aislamientos correspondieron a patógenos del grupo ESKAPE. *Staphylococcus aureus* tuvo mayor prevalencia con un 39.5% (n=17), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* con 28% (n=12), *Acinetobacter baumannii* con un 18.6% (n=8), *Enterococcus faecium* y *Klebsiella pneumoniae* con 7% (n=3).

El 63% (n=73) restante se conforma principalmente de bacterias pertenecientes al grupo de *Staphylococcus* coagulasa negativa, de los cuales predominaron *S. epidermidis* y *S. hominis*.

En cuanto al análisis de susceptibilidad, *S. aureus* presentó una mayor resistencia a antibióticos como eritromicina y penicilina en el 82% (n=14) del total de los aislamientos positivos en comparación con las cepas resistentes a meticilina (MRSA), con un 24% (n=4). Se encontró una alta resistencia en aislamientos de *A. baumannii*, siendo resistentes a amikacina, cefepima y ceftazidima en 100% (n=8).

Sin embargo, tuvieron una buena susceptibilidad a piperacilina-tazobactam, al ser resistentes a este fármaco solo el 12.5% (n=1). En el caso de *P. aeruginosa*, se presentó resistencia a gentamicina 42% (n=5) y al carbapenémico imipenem en un 33% (n=4).

El 100% (n=3) de los aislamientos de *K. pneumoniae* fue resistente a ampicilina y resultaron altamente susceptibles a los carbapenémicos imipenem y carbapenem. *E. faecium* presentó resistencia a ampicilina, ciprofloxacina, penicilina, tetraciclina y vancomicina en el 100% (n=3) de los casos (ver Tabla 1).

TABLA 1: Porcentaje de resistencia y susceptibilidad de patógenos ESKAPE aislados a partir de hemocultivos en pacientes hospitalizados con COVID-19.

| Antibiótico | <i>A.baumannii</i> n = 8 | | | <i>E. faecium</i> n = 3 | | | <i>K. pneumoniae</i> n = 3 | | | <i>P. aeruginosa</i> n = 12 | | | <i>S. aureus</i> n = 17 | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----|----|----------------------------|-----|----|-------------------------------|-----|----|--------------------------------|----|----|----------------------------|----|----|
| | n | %R | %S | n | %R | %S | n | %R | %S | n | %R | %S | n | %R | %S |
| Amikacina | 8 | 100 | 0 | ND | ND | ND | 1 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AMP/Sulbactam | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Ampicilina | ND | ND | ND | 3 | 100 | 0 | 3 | 100 | 0 | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 |
| Cefepima | 8 | 100 | 0 | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | 2 | 17 | 83 | 0 | 0 | 0 |
| Cefotaxima | 6 | 75 | 25 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 1 | 8 | 92 | ND | ND | ND |
| Cefoxitina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | ND | ND | ND | 1 | 6 | 94 |
| Ceftazidima | 8 | 100 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 4 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftriaxona | 6 | 75 | 25 | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Cefuroxima | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 1 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacina | 7 | 87 | 13 | 3 | 100 | 0 | 1 | 33 | 67 | 2 | 17 | 83 | 2 | 12 | 88 |
| Clindamicina | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 9 | 53 | 47 |
| Eritromicina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 14 | 83 | 17 |
| Gentamicina | 7 | 87 | 13 | 2 | 67 | 33 | 0 | 0 | 0 | 5 | 42 | 58 | 0 | 0 | 0 |
| Imipenem | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 |
| Levofloxacina | 7 | 87 | 13 | ND | ND | ND | 1 | 33 | 67 | 0 | 0 | 0 | 5 | 29 | 71 |
| Meropenem | 7 | 87 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 25 | 75 | 0 | 0 | 0 |
| Meticilina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 4 | 23 | 77 |
| Oxaciclina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 6 | 35 | 65 |
| Penicilina | ND | ND | ND | 3 | 100 | 0 | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | 14 | 82 | 18 |
| PIP/Tazobactam | 1 | 12 | 88 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 3 | 25 | 75 | ND | ND | ND |
| Rifampicina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 | 3 | 18 | 82 |
| Tetraciclina | 6 | 75 | 25 | 3 | 100 | 0 | ND | ND | ND | 1 | 8 | 92 | 1 | 6 | 94 |
| Tobramicina | 6 | 75 | 25 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2 | 17 | 83 | ND | ND | ND |
| Trimet/Sulfametoxazol | 7 | 87 | 13 | ND | ND | ND | 1 | 33 | 67 | 1 | 8 | 92 | 2 | 12 | 88 |
| Vancomicina | ND | ND | ND | 3 | 100 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 0 | 0 | 0 |

DISCUSIÓN

La mayoría de los aislamientos bacterianos realizados en hemocultivos de pacientes con COVID-19 en el presente estudio, corresponden a bacterias del grupo *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCN), las cuales durante muchos años se consideraban como contaminantes y no se les daba importancia. Pero en la última década, su papel como patógeno en el torrente sanguíneo ha sido mejor definido. Los mismos SCN que producen frecuentemente bacteriemias primarias o asociadas a catéteres son los responsables de la mayoría de los hemocultivos falsos positivos por contaminación.¹⁰ Para diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación se puede hacer uso de distintos parámetros como el número total de botellas positivas, el tiempo de crecimiento bacteriano y técnicas de biología molecular.

En este estudio, la presencia de SCN en hemocultivos de pacientes con COVID-19, puede deberse a varias razones relacionadas con la intubación y la presencia de dispositivos médicos, como la colonización, ya que los tubos endotraqueales y otros dispositivos pueden actuar como superficies para que las bacterias se adhieran y se multipliquen. Esta colonización de dispositivos puede aumentar el riesgo de que las bacterias ingresen al torrente sanguíneo, lo que se refleja en los hemocultivos; otro factor puede ser la debilidad del sistema inmunológico de los pacientes en situaciones clínicas críticas como COVID-19.¹¹

En esta investigación se detectó que las bacterias más prevalentes fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, similar a lo reportado en otras revisiones a nivel mundial.¹² Se encontró un alto índice de resistencia a los antibióticos probados para *S. aureus* y *A. baumannii*, lo que se asemeja a otras investigaciones realizadas con anterioridad.⁶

Los aislamientos de *A. baumannii* mostraron un mayor nivel de resistencia a todos los antibióticos probados, en comparación a otros estudios; este microorganismo se relaciona principalmente con infecciones intrahospitalarias¹³, la multidrogorresistencia que en este caso se observa evidencia la urgente necesidad de implementar medidas sanitarias para disminuir infecciones relacionadas con el cuidado de la salud, en especial si se trata de pacientes con padecimientos múltiples.

El estudio del grupo de patógenos conocido como ESKAPE ha cobrado importancia en los últimos años, dado su papel en las infecciones de origen intrahospitalario y el incremento de casos donde microorganismos multidrogosresistentes son los protagonistas. La pandemia por COVID-19 puso en manifiesto la importancia que tiene la identificación microbiológica de este grupo de bacterias en casos de pacientes con infección confirmada de SARS-CoV-2.

Los perfiles de susceptibilidad de los patógenos ESKAPE tienen un impacto clínico en términos de opciones de tratamiento limitadas, ya que cuando las bacterias son resistentes a los antibióticos de primera línea, se debe recurrir a opciones menos comunes y, en ocasiones, más tóxicas, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios; mayor morbimortalidad y costos de atención médica ya que los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de su salud y una recuperación más lenta, lo que a menudo resulta en hospitalizaciones prolongadas. El manejo adecuado de estas infecciones requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la prevención, el diagnóstico preciso y el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas.

A pesar de que el uso de antibióticos no es efectivo para el tratamiento de COVID-19, estos fármacos se prescriben en estos casos ante la dificultad de descartar una coinfección o infección bacteriana secundaria, situación que es preocupante dado el uso excesivo de antibióticos y su contribución a la resistencia bacteriana.¹⁴

CONCLUSIONES

El presente estudio aporta información valiosa al evaluar la frecuencia de bacterias ESKAPE que pueden causar infecciones graves en este grupo de pacientes y complicar su tratamiento. El personal médico debe mantener vigilancia para identificar signos y síntomas que sugieran la posible presencia de coinfecciones bacterianas en pacientes afectados por COVID-19, tales como fiebre persistente, dificultad respiratoria, aumento de la producción de secreciones respiratorias y otros indicadores clínicos. En consecuencia, es crucial administrar tratamientos apropiados para prevenir estas complicaciones, los cuales pueden implicar el uso de antibióticos específicos según la bacteria identificada y sus perfiles de resistencia. La prevención, el control de infecciones y la atención médica adecuada son esenciales para abordar esta preocupación en pacientes con COVID-19.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Laboratorio de Bacteriología e Investigación del Departamento de Patología Clínica, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

REFERENCIAS

1. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 May 13;33(3):e00181-19. doi: 10.1128/CMR.00181-19. PMID: 32404435; PMCID: PMC7227449.
2. Masoudifar M, Gouya MM, Pezeshki Z, Eshrati B, Afhami S, Farzami MR, Seifi A. Health care-associated infections, including device-associated infections, and antimicrobial resistance in Iran: The national update for 2018. *J Prev Med Hyg.* 2022 Jan 31;62(4):E943-E949. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.1801. PMID: 35603257; PMCID: PMC9104666.
3. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, Rello J, Klompas M, Depuydt P, Eckmann C, Martin-Loeches I, Povoas P, Bouadma L, Timsit JF, Zahar JR. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022 Jun;70:103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35249794; PMCID: PMC8892223.
4. World Health Organization Health Care without Avoidable Infections. The Critical Role of Infection Prevention and Control.
5. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021 Oct 12;10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310. PMID: 34684258; PMCID: PMC8541462.
6. Benk? R, Gajdács M, Matuz M, Bodó G, Lázár A, Hajdú E, Papfalvi E, Hannauer P, Erdélyi P, Pet? Z. Prevalence and Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Isolated in the Emergency Department of a Tertiary Care Teaching Hospital in Hungary: A 5-Year Retrospective Survey. *Antibiotics (Basel).* 2020 Sep 19;9(9):624. doi: 10.3390/antibiotics9090624. PMID: 32961770; PMCID: PMC7560131.

7. Thompson T. The staggering death toll of drug-resistant bacteria. *Nature*. 2022 Jan 31. doi: 10.1038/d41586-022-00228-x. Epub ahead of print. PMID: 35102288.
8. MacLean RC, San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019 Sep 13;365(6458):1082-1083. doi: 10.1126/science.aax3879. PMID: 31515374.
9. Arbune M, Gurau G, Niculet E, Iancu AV, Lupasteanu G, Fotea S, Vasile MC, Tatu AL. Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases Hospital from South-East of Romania. *Infect Drug Resist*. 2021 Jun 24;14:2369-2378. doi: 10.2147/IDR.S312231. PMID: 34194233; PMCID: PMC8238535.
10. Rodríguez-Vidigal FF, Fajardo Olivares M, Hidalgo Orozco R, Vera Tomé A, Nogales Muñoz N, Muñoz Sanz A. Manejo clínico-microbiológico de los hemocultivos positivos por *Staphylococcus coagulasa* negativos [Clinical-microbiological management of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci]. *Rev Clin Esp*. 2011 May;211(5):247-50. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2011.02.004. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21466882.
11. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, Asoh N, Hamashige N, Abe M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 6;17(1):755. doi: 10.1186/s12879-017-2858-y. PMID: 29212450; PMCID: PMC5719746.
12. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011. PMID: 19035777.
13. Llaca-Díaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2012;58(6):475-81. doi: 10.1159/000346352. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23548324.
14. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33418017; PMCID: PMC7785281.