

## Resistencia a antimicrobianos, la otra cara de la pandemia por SARS-CoV-2

Christian Amauri Méndez-Elizalde, Rogelio Arteaga-Tlecuitl\*

Escuela de Medicina, Universidad Justo Sierra. Ciudad de México, México.

### ABSTRACT

#### Antimicrobial resistance, the other side of the SARS-CoV-2 pandemic

With the emergence of SARS-CoV-2, we have another dimension in the study of bacterial resistance to antibiotics. The overuse of antibiotics, which has become more evident due to COVID-19, has been postulated as one of the riskiest practices in medical practice. The objective of the present work is to show the excessive use of antibiotics caused by the COVID-19 pandemic and its possible repercussion in the increased resistance to antibiotics by different bacterial groups. A systematic and descriptive literature review was conducted using various search engines such as PubMed, ScienceDirect, Medscape and SciELO, among others, over a 5-year timeline (2018-2022). Emphasis was placed on the bacterial groups and antibiotic families implicated in the suspected antimicrobial resistance generated during the pandemic and those that did not meet these characteristics were excluded. A comparison of the percentages of resistance to various antibiotics by priority bacterial groups suggests an increase, in some cases, nearly double, in resistance to some antibiotics; probably generated by the incorrect use of antibiotics during the pandemic. Although the algorithms for the treatment of COVID-19 established in international guidelines clearly establish the avoidance of using antibiotics as a first-line treatment, there are still medical personnel who prescribe antibiotics as first-line treatment, which has probably contributed to the development of antimicrobial resistance.

#### RESUMEN

Con el surgimiento del SARS-CoV-2, se tiene una nueva veta en el estudio de la resistencia bacteriana a los antibióticos. El sobreuso de los antibióticos, que hoy en día es más evidente por la COVID-19,

#### Historial del artículo

Recibido: 13 ene 2023

Aceptado: 15 may 2023

Disponible online: 1 sep 2023

#### Palabras clave

COVID-19, SARS-CoV-2, coinfección, resistencia bacteriana, antimicrobianos

#### Keywords

COVID-19, SARS-CoV-2, co-infection, bacterial resistance, antimicrobials.

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Rogelio Arteaga-Tlecuitl, Academia de Ciencias Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad Justo Sierra. Calzada Ticomán No. 892, Col. Barrio Candelaria,

Alcaldía Gustavo A. Madero, CP 07340 Ciudad de México, México. Teléfono +52 (55) 57478908

E-mail: [rarteaga@ujsierra.com.mx](mailto:rarteaga@ujsierra.com.mx)

<https://revistabiomedica.mx>.

se ha postulado como una de las prácticas más arriesgadas en el actuar médico. El objetivo del presente trabajo es evidenciar el uso excesivo de antibióticos generado por la pandemia de la COVID-19 y su posible repercusión en el aumento de la resistencia a antibióticos por parte de diferentes grupos bacterianos. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática y descriptiva utilizando diferentes motores de búsqueda como PubMed, ScienceDirect, Medscape y SciELO, entre otros, en una línea de tiempo de 5 años (2018-2022). Se hizo énfasis en los grupos bacterianos y las familias de antibióticos implicados en la presunta resistencia antimicrobiana generada durante la pandemia y se descartó a los que no cumplieron con estas características. La comparación de los porcentajes de resistencia a diversos antibióticos por parte de los grupos bacterianos prioritarios sugiere un aumento, en algunos casos cercano al doble, en la resistencia a algunos antibióticos; probablemente generada por el mal uso de estos durante la pandemia. A pesar de que los algoritmos para el tratamiento de la COVID-19 establecidos en guías internacionales claramente señalan evitar el uso de antibióticos en primera instancia, aún existe personal médico que prescribe antibióticos como tratamiento de primera línea, lo que probablemente ha coadyuvado al incremento de la resistencia a antimicrobianos.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos puede deberse a mutaciones en el genoma precursor de una bacteria, así como a la adquisición de ADN externo. Estas mutaciones pueden ocurrir fácilmente en el animal o paciente tratado con el antibiótico, lo cual se refleja potencialmente neutralizando el efecto del antibiótico (1). Desde que Alexander Fleming descubrió la penicilina y advirtió al mundo sobre la resistencia a los antibióticos, la terapéutica médica revolucionó sustancialmente por su uso. A pesar de ello, el empleo indiscriminado y la administración errónea de estos ha causado que la resistencia a los antimicrobianos sea hoy en día una crisis de salud mundial (2).

A mediados del siglo XX se creía que las enfermedades infecciosas se exterminarían, a finales de ese siglo, en la denominada “era de los antibióticos”. La existencia de la terapia antibiótica ha impactado significativamente en la mortalidad, así como en el aumento en la esperanza de vida del ser humano en general. Pero también ha generado que un número cada vez mayor de bacterias sean resistentes a múltiples antibióticos (3). Estas “superbacterias” son capaces de resistir a varias familias de antibióticos, al eludir la mayoría de las terapias empleadas actualmente, esparciéndose alarmantemente, con tasas irregulares de morbilidad/mortalidad. Las infecciones resistentes a antimicrobianos pueden ser provocadas por bacterias gramnegativas, grampositivas o incluso por especies de hongos (4).

Hoy en día, la etiología de la resistencia a antimicrobianos tiene muchos factores asociados, incluyendo regulaciones inadecuadas e inexactitud en el empleo de esos, falta de conocimiento que conduce al uso indebido de antibióticos, así como su empleo para promover el crecimiento del ganado y las aves y el *marketing* en línea que facilita la disponibilidad ilimitada de antibióticos. Los antibióticos matan a bacterias sensibles, pero propician la permanencia de los patógenos resistentes que se reproducen y prosperan a través de la selección natural (5).

Con el surgimiento del SARS-CoV-2, se tiene una nueva veta en el estudio de la resistencia bacteriana a los antibióticos. A finales de diciembre de 2019, los centros de salud de Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron sobre un sector de pacientes que presentaban neumonía de origen desconocido. Estos pacientes manifestaban síntomas de neumonía viral, como fiebre, tos y malestar torácico; y entre las manifestaciones graves se encontró disnea e infiltración pulmonar bilateral. La alta eficiencia de transmisión del SARS-CoV-2 y la continuidad de viajes internacionales permitieron una acelerada propagación mundial de la COVID-19. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó oficialmente el brote global de la COVID-19 como una pandemia (6).

La infección bacteriana secundaria, es una complicación común y peligrosa en pacientes hospitalizados por la COVID-19, que tiene una incidencia entre el 10 y el 15%. Como ejemplo de su alta mortalidad se puede citar el estudio realizado entre el 29 de diciembre de 2019 y el 31 de enero de 2020 por Zhou y cols. en el Hospital de Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan dónde de un total de 191 pacientes, 54 murieron y de los 137 sobrevivientes a la infección viral, 28 (15%) presentaron una infección secundaria. De estos últimos, 27 murieron a causa de dicha infección (96%) y sólo un paciente sobrevivió (7).

Debido a que al inicio de la pandemia no se contaba con ensayos clínicos controlados sobre el uso de antibacterianos en pacientes con la COVID-19, se recomendó el uso de agentes antimicrobianos de forma empírica para eliminar cualquier bacteria en pacientes graves (8).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2021 (9) la contingencia sanitaria impactó de forma directa sobre la resistencia a los antibióticos debido al abuso de estos como profilaxis y tratamiento para la infección por SARS-CoV-2, esto último provocado principalmente por un flujo de información incorrecta y excesiva. La directora general de la OPS señaló que el aumento de infecciones resistentes a los antimicrobianos se debe, probablemente, a “un uso sin precedentes de antimicrobianos para tratar la COVID-19” y que, en la región de las Américas, más del 90% de los pacientes hospitalizados recibieron un antibiótico; sin embargo, solo en el 7% estaba justificado su uso.

Aunque los antibióticos se consideran un tratamiento ineficaz para la COVID-19, los médicos los han recetado a pacientes sospechosos o confirmados (10). Durante la pandemia, el 75% de los adultos que presentaban alguna comorbilidad recibieron como tratamiento un antimicrobiano sin el debido aislamiento del patógeno y en una tercera parte de estos casos el antibiótico fue el inapropiado para el agente causal (11).

El uso indiscriminado de los antibióticos, que hoy en día es más evidente por la COVID-19, se ha postulado como una de las prácticas más riesgosas

en el actuar médico. Las principales directrices de salud a nivel mundial, a inicios de la pandemia, recomendaban el tratamiento antibiótico empírico en la neumonía adquirida en la comunidad; actualmente se desmotiva a seguir este tratamiento. A pesar de esto, se sigue viendo en la práctica diaria prescripción de antibióticos como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes en cualquier nivel de atención (12). El presente trabajo plantea preocupaciones sobre el uso excesivo de antibióticos generado por la pandemia de la COVID-19 y las consecuencias asociadas con la resistencia bacteriana.

### **Respuesta global**

El surgimiento de la pandemia originada por el SARS-CoV-2, ha representado una carga importante sobre los sistemas de atención médica, de la cual se ha necesitado una respuesta inmediata sin precedentes para contener la propagación de la infección y salvaguardar a los más vulnerables. Se han adaptado políticas de control de infecciones para garantizar el aislamiento de los pacientes con una probable infección por el SARS-CoV-2; socialmente se ha generado una mayor conciencia sobre la higiene personal, la de manos y el uso adecuado del equipo de protección personal (13). Estas políticas de emergencia implementadas para responder a la infección por el SARS-CoV-2, trajeron consigo mejoras en la disminución de la propagación de otras infecciones, como enfermedades respiratorias infecciosas (influenza estacional, enfermedad neumocócica invasiva y tuberculosis), en comparación con otros años. No obstante, se ha registrado mayor incidencia de resistencia microbiana, lo cual se traduce como una reacción al uso desmedido que se le ha otorgado a los antimicrobianos durante la actual contingencia por la COVID-19 (14).

### **Atención en los tres niveles de salud**

En el primer nivel de atención se atienden los casos leves y moderados, los cuales no requieren hospitalización, en la gran mayoría el aislamiento puede ser en casa o en instalaciones asignadas para la COVID-19 (15). Este nivel de atención

es fundamental, ya que lleva a cabo una parte fundamental asociado directamente con el control de la pandemia: actividades de tamizaje, trazabilidad y aislamiento; además de la implementación de los planes nacionales de vacunación contra el SARS-CoV-2 (16). Los pacientes críticos se deben referir a un segundo o tercer nivel de atención o áreas especializadas, donde se les pueda brindar el soporte que estos requieren (15).

### Coinfección bacteriana en la COVID-19

Se establece una coinfección al identificar otros patógenos respiratorios en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico de esta infección (17). Las coinfecciones bacterianas y virales se identifican principalmente en el tracto respiratorio y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la prevalencia, incidencia y características de la infección bacteriana secundaria a la infección por el SARS-CoV-2 aún no se comprende del todo (18).

Wan y cols. en 2020 (19), evidenciaron que la proteína C reactiva y la procalcitonina en pacientes graves fueron significativamente más altas que en pacientes con enfermedad leve, pero los resultados del cultivo bacteriano no mostraron crecimiento después de 5 días de cultivo aeróbico y anaeróbico, lo que sugiere que, aunque los factores inflamatorios aumentaron, no hubo una infección bacteriana significativa. Los autores demostraron que los marcadores inflamatorios serológicos pueden aparecer elevados en pacientes con la COVID-19 sin que se demuestre una coinfección bacteriana.

El diagnóstico de una coinfección es complejo, el paciente puede adquirir la infección bacteriana previamente a la infección viral o puede contraerla posteriormente incluso en un entorno hospitalario (20). Se estima que aproximadamente el 72% de los pacientes con la COVID-19 han sido tratados con antibióticos de amplio espectro, principalmente quinolonas para prevenir la coinfección y sobreinfección bacteriana (21).

En el metaanálisis realizado por Musuuza y cols. en 2021 (17), donde incluyeron 118 artículos, encontraron que el 19% de los pacientes con la

COVID-19 resultaron positivos a una coinfección por otros patógenos y el 24% tuvieron superinfecciones. Los resultados indican que aquellos pacientes que presentan una coinfección o superinfección tienen un mayor riesgo de fallecer en comparación con aquellos que solo tienen una infección por el SARS-CoV-2.

### Microorganismos comúnmente aislados

Li y cols. en 2021, (8) aislaron 159 cepas de bacterias de un total de 102 pacientes, a partir de muestras de esputo, aspirado endotraqueal, líquido de lavado broncoalveolar, sangre y orina, siendo las gramnegativas las principales, representando el 85.5%. Las tres principales bacterias identificadas en infecciones secundarias fueron *Acinetobacter baumannii* (35.8%), *Klebsiella pneumoniae* (30.8%) y *Stenotrophomonas maltophilia* (6.3%).

En un estudio retrospectivo monocéntrico, llevado a cabo por Contou y cols. (22) en Argenteuil, Francia, durante el periodo del 13 de marzo al 16 de abril de 2020, el cual abarcó a todos los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda asociada al SARS-CoV-2, ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)-COVID-19, observaron que, de un total de 92 pacientes, 26 fueron considerados como coinfectados por alguna bacteria patógena a su ingreso a la UCI. Entre los coinfectados, se aislaron un total de 32 bacterias mediante cultivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las principales bacterias aisladas fueron *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (38.4%), *Haemophilus influenzae* (26.9%), *Streptococcus pneumoniae* (23%), Enterobacteriaceae (19.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.6%), *Moraxella catarrhalis* (3.8%) y *Acinetobacter baumannii* (3.8%).

Mahmoudi (10), realizó un estudio transversal en los hospitales Nahavand y Hamedan, ambos ubicados en Irán, durante el periodo del 17 de febrero al 20 de octubre de 2020. Se tomaron hemocultivos y muestras de aspirado endotraqueal a pacientes con la COVID-19; las bacterias se aislaron e identificaron por métodos microbiológicos estándares como la siembra en medios de cultivo agar sangre y agar MacConkey. De los 340 pacientes

incluidos, 43 (12.46%) fueron confirmados con infecciones bacterianas secundarias. Las bacterias más comúnmente aisladas en ambos tipos de muestra incluyeron especies de *Klebsiella* (25.6%), *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (20.9%), *Escherichia coli* (16.3%), *Staphylococcus aureus* (14%), especies de *Enterobacter* (11.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (9.3%) y *Streptococcus pneumoniae* (2.3%).

### Uso de antibióticos durante la pandemia de COVID-19

En una revisión sistemática realizada por Al-Hadidi y cols. en 2021 (23), analizaron 141 artículos publicados entre noviembre de 2019 y diciembre de 2020, y encontraron que de un total de 28,093 pacientes de los estudios combinados, en promedio el 58.7 % recibió algún antibiótico. El uso de antibióticos varió del 1.3 al 100 %, y sólo el 9.9 % de los artículos informaron menos del 50 % de su uso; en niños el empleo fue de 57% y aún menor en mujeres embarazadas (34.5%). Se utilizaron más de 40 antimicrobianos diferentes en el tratamiento de pacientes con la COVID-19 entre ellos: cefalosporinas, azitromicina, moxifloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam, levofloxacino, linezolid, vancomicina, amoxicilina/clavulánico, teicoplanina, carbapenem, amoxicilina, cefepima, tigeciclina, cefoperazona/sulbactam, cefixima, penicilina, doxiciclina, fluoroquinolonas, imipenem/cilastatina, clindamicina, amikacina, gentamicina, trimoxazol, sulfametoxazol/trimetoprima, ampicilina/sulbactam, flucloxacilina, ceftazidima/tazobactam, cefotaxima, ceftarolina fosamilo, ceftizoxima sódica, meropenem/vancomicina, piperacilina/sulbactam, tazobactam, espiramicina, tobramicina, claritromicina, ampicilina, tetraciclina, polimixina y metronidazol. En el 75.4% de los artículos no se registraron coinfecciones bacterianas, a pesar del alto porcentaje de prescripción de antimicrobianos. Lo anterior indica que la mayoría de los antimicrobianos fueron prescritos sin el debido aislamiento del patógeno; por otro lado, se observa que en una tercera parte de los casos el

antibiótico fue el inapropiado para el agente causal (11).

De acuerdo con la guía publicada por la OMS, sobre el manejo clínico de la COVID-19, publicada el 25 de enero de 2021 (24), no se recomienda administrar, como tratamiento ni profilaxis, antibióticos a pacientes con sospecha o confirmados con la COVID-19 leve o moderada, a menos que haya sospecha clínica de infección bacteriana. En esta misma guía también se especifica que, antes de iniciar un tratamiento antibiótico en pacientes con la COVID-19 grave o en estado crítico, se debe de hacer hemocultivo, incluso, si se ha iniciado tratamiento con antibióticos antes de la toma de la muestra y en la solicitud de laboratorio se deben de anotar los antibióticos que se administraron.

### Resistencia bacteriana

Cuando las bacterias evolucionan para escapar de los efectos de los antibióticos se le conoce como resistencia a los antibióticos. Esto inicia a través de una variedad de mecanismos, los cuales incluyen los siguientes:

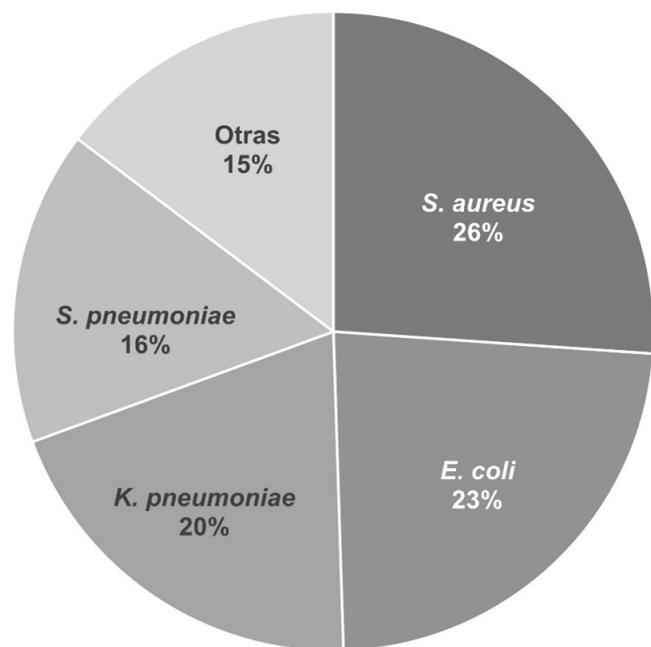
A) Cambio genético: el ADN de las bacterias puede alterarse y cambiar la producción de proteínas, lo que conlleva a modificaciones en diferentes enzimas y receptores bacterianos, lo que se traduce en que las bacterias no sean reconocidas por los antibióticos.

B) Transferencia de ADN: las bacterias comparten factores genéticos con otras bacterias y trasladan el ADN resistente a través de transferencia horizontal de genes mediante plásmidos (25).

### Resistencia bacteriana pre-COVID-19

Un estudio publicado en 2022 por los colaboradores de la resistencia a los antimicrobianos (Autor corporativo) (26), considerado uno de los más completos sobre la resistencia antimicrobiana (AMR, por sus siglas en inglés), estimó que, en 2019, antes de la pandemia, las muertes relacionadas con la resistencia bacteriana en infecciones de las vías respiratorias inferiores sumaron más de 1.5 millones a nivel mundial, catalogándolo como el síndrome infeccioso más grave. Entre los patógenos relacionados con muertes por resistencia a antibióticos, se reconocen a seis como prioritarios:

*Staphylococcus aureus* (26.1%), *Escherichia coli* (23.4%), *Klebsiella pneumoniae* (19.9%), *Streptococcus pneumoniae* (15.9%), *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Juntos, estos patógenos, fueron responsables del 95% de muertes atribuibles a la AMR, en todo el mundo (Figura).



**Figura.** Porcentaje de muertes atribuibles a AMR. Distribución porcentual de muerte ocasionada por las especies bacterianas más relevantes. En la categoría “otras” se encuentran en conjunto las especies *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En un estudio retrospectivo se determinó la AMR de diferentes agentes patógenos gramnegativos. *E. coli* mostró una resistencia a los carbapenémicos  $\leq 3\%$  y la amikacina exhibió una buena actividad ( $\leq 2\%$  de resistencia). La resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación fue superior al 50%, mientras que las tasas de resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol fueron superiores al 60%. *Klebsiella spp.* alcanzó el 12.5% de resistencia a los carbapenémicos, seguida de *Enterobacter spp.* que mostró resultados similares a la resistencia a carbapenémicos y menor resistencia a cefalosporinas de tercera generación (hasta un 44.8%), comparado con *E. coli*. *P.*

*aeruginosa* tuvo resistencia a carbapenémicos hasta un 40% y hasta un 19.1% para piperacilina-tazobactam. *A. baumannii* tuvo tasas superiores al 50% de resistencia para cefepima, ciprofloxacina, meropenem y piperacilina-tazobactam, mientras que tobramicina y gentamicina mostraron tasas inferiores al 44% (27).

Berhe y cols. en 2021 (28), en un estudio sistemático encontraron que *E. coli*, tenía una tasa de resistencia para: trimetoprima-sulfametoxazol del 59%, ceftriaxona del 38%, ciprofloxacina del 26%, piperacilina-tazobactam del 44% y cefepima del 25%. *P. aeruginosa* tuvo una resistencia a la: ciprofloxacina del 20%, cefepima del 56%, gentamicina del 27%, piperacilina-tazobactam del 33% y meropenem del 39%; mientras que *K. pneumoniae* tuvo resistencia para: trimetoprima-sulfametoxazol del 66%, ceftriaxona del 56%, piperacilina-tazobactam del 52%, cefepima del 56% y meropenem del 14%. En una revisión sistemática y metaanálisis elaborada por Muhie en 2019 (29), que incluyó 33 estudios y 16,271 pacientes, cerca del 30% de los estudios provienen de la región de Addis Abeba y de cinco regiones adicionales de Etiopía (Amhara, Harar, Oromía, SNNPR y Tigray), en los cuales se detectó la existencia de *E. coli*. En 10 de los estudios reportaron un total de 3,132 cultivos bacterianos, siendo *E. coli* la responsable del 25.7%, y se observó que el 43.4% de los aislados exhibieron una resistencia a ceftriaxona, 33.2% a ciprofloxacino y 29.3% a norfloxacino, mientras que en otros cinco estudios se detectó la presencia de *S. aureus*, en un total de 2,557 aislamientos, encontrándose resistencia del 35.3% a ceftriaxona, del 20.5% a ciprofloxacino y del 43.5% a norfloxacino.

### Resistencia bacteriana post-COVID-19

Li y cols. en 2020 (8), realizaron un estudio retrospectivo en el cual recolectaron historias clínicas de pacientes que habían sido ingresados, con diagnóstico de la COVID-19, en el *Wuhan Union Hospital*, entre el 27 de enero y el 17 de marzo de 2020. Se incluyeron 1,495 pacientes de los cuáles 102 habían adquirido infecciones

bacterianas secundarias y 49% de ellos fallecieron durante la hospitalización. Se aislaron 159 cepas de bacterias de infecciones secundarias, siendo las especies predominantes *A. baumannii* (35.8%), *K. pneumoniae* (30.8%) y *S. maltophilia* (6.3%). Las tasas de resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii* y *K. pneumoniae* fueron del 91.2 y 75.5%, respectivamente. El 100% de los *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina y no se identificaron estafilococos coagulasa negativos ni resistencia a la vancomicina.

En un estudio llevado a cabo en el año 2022 por López y cols. (11) en el cual se analizaron datos proporcionados por 46 centros: 40 laboratorios de base hospitalaria que comprendían cinco institutos nacionales, 11 hospitales de especialidades, 17 hospitales generales y siete hospitales maternoinfantiles o pediátricos, además de seis laboratorios externos de la Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (INVIFAR) correspondientes al año 2019 (pre-pandemia) y 2020 (pandemia), con respecto a susceptibilidad antibacteriana de microorganismos críticos y de alta prioridad (*S. aureus*, *E. faecium*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli*) provenientes de diferentes muestras, como sangre, orina y de lavado bronquial y aspirado traqueal. En un análisis comparativo entre los segundos semestres de 2019 y de 2020, se encontró un aumento en la AMR en diferentes muestras de sangre: *S. aureus* mostró un incremento significativo (datos analizados con la prueba de chi-cuadrada,  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa) en la AMR a oxacilina (15.2 vs. 36.9%), eritromicina (25.7 vs. 42.8%) y clindamicina (24.8 vs. 43.3 %), y *K. pneumoniae*, registró un aumento en la AMR a imipenem (13 vs. 23.4%) y meropenem (11.2 vs. 21.4%). También se detectó un aumento en la AMR a ampicilina (67.8 vs. 85.5%) y tetraciclina (64 vs. 88.9%) en *E. faecium* en todas las muestras. *E. coli*, mostró AMR a cefepima (52.6 vs. 54.9%), meropenem (2.7 vs. 3.4%), levofloxacino (57.9 vs. 79.1%) y gentamicina (39.2 vs. 39.6%), mientras que en *P. aeruginosa* registró AMR a piperacilina-tazobactam (21.3 vs. 33.3%), cefepima (23.7 vs.

38.6%), imipenem (35.1 vs. 52.9%), meropenem (27.1 vs. 44.2%), ciprofloxacina (22.3 vs. 42.2%), levofloxacina (27.9 vs. 38.5%) y gentamicina (21.5 vs. 32.2%). Todos estos hallazgos indican una preocupante tendencia al aumento de AMR en los microorganismos evaluados en el período de estudio.

Sharifipour y cols. en 2020 (30), examinaron un total de 19 pacientes positivos a la COVID-19 ingresados en la UCI de dos hospitales de referencia por coronavirus en Qom, Irán 58 % hombres y 42 % mujeres. Todos los pacientes fueron positivos a infección bacteriana, en el 90% se encontró *A. baumannii* y en el 10% a *S. aureus*. En las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se observó una resistencia del 100% de los aislados de *A. baumannii* a todos los antibióticos evaluados, excepto a la colistina con una resistencia del 52%.

Bahçe y cols. en 2022 (31), analizaron en un hospital de Turquía los resultados de los cultivos de aspirado endotraqueal (ETA) de pacientes hospitalizados en la UCI, entre primero de abril de 2019 y el 31 de marzo de 2020 (pre-pandemia) y los cultivos de ETA de pacientes de la UCI-COVID-19 entre el primero de abril de 2020 y el 31 de marzo de 2021 (post-pandemia). Los cultivos de 73 (7.5%) de 971 pacientes hospitalizados pre-pandemia tuvo un total de 119 crecimientos significativos. Post-pandemia, hubo 87 crecimientos significativos en los cultivos de 67 (11.1%) de 602 pacientes hospitalizados. Los microorganismos causales más prevalentes en muestras de ETA pre-pandemia fueron *A. baumannii* (28.5%), *K. pneumoniae* (22.6 %), *P. aeruginosa* (15.9 %), *S. aureus* (6.7 %), *E. coli* (7.5 %) y *Candida spp.* (5.0 %). Mientras que *A. baumannii* (54.0 %), *K. pneumoniae* (10.3 %), *P. aeruginosa* (6.8 %), *E. faecium* (8 %) y *Candida spp.* (13.7%) fueron los microorganismos causales más comunes en las muestras de ETA de la UCI-COVID-19. En las muestras de la UCI pre-pandemia, las tasas de resistencia a la amikacina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron del 44.1, 46.2 y 21.1 %, respectivamente; en cambio, las tasas de resistencia a meropenem fueron del 100, 65 y 31.6%, respectivamente. Las

tasas de resistencia a la colistina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron del cero, 9.5 y 5.3 %, respectivamente. Las tasas de resistencia de *S. aureus* fueron del 37.5% para oxacilina, 75% para penicilina, 28.5% para eritromicina, 12.5% para clindamicina, cero% para vancomicina, 25% para ciprofloxacina, 20% para levofloxacina, 20% para tetraciclina, 12.5% para gentamicina, y para daptomicina y linezolid no hubo resistencia. Las tasas de resistencia a amikacina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en muestras de UCI fueron 63.8, 44.4 y 50%, respectivamente mientras que las tasas de resistencia a meropenem fueron 100, 71.4 y 50%, respectivamente. Las tasas de resistencia a la colistina en *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron del cero, 42.9 y 16.7%, respectivamente. Se observó un aumento en las tasas de resistencia a los antibióticos en las cepas de *A. baumannii* después de la pandemia, a excepción de la tigeciclina. Se encontró una diferencia significativa (prueba de chi-cuadrada,  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente

significativa) en el aumento de resistencia solo para tobramicina entre estos antibióticos. La tasa de resistencia a la tigeciclina por otro lado fue del 17.6% antes de la pandemia y disminuyó al 2.2% después de la pandemia. Cuando se compararon las tasas de resistencia para *K. pneumoniae*, se observó un aumento para gentamicina, colistina, meropenem, ertapenem, amoxicilina-clavulánico, piperacilina tazobactam, ciprofloxacina, tigeciclina y cefepima después de la pandemia. Se detectó un aumento en las tasas de resistencia en las cepas de *P. aeruginosa* después de la pandemia, excepto para el imipenem. Se encontró una diferencia significativa (prueba de chi-cuadrada,  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa) en el aumento de la resistencia de ceftazidima y levofloxacino. En la tabla se sintetiza la información generada por diversos autores y la anteriormente descrita respecto a los datos cuantitativos de resistencia a diferentes antibióticos antes de la pandemia y durante el desarrollo de esta para las principales especies bacterianas.

**Tabla.** Comparación del porcentaje de AMR a diferentes antibióticos pre-COVID-19 y post-COVID-19.

Antibiótico	Especie	% Resistencia antimicrobiana Pre-COVID-19	Ref.	% Resistencia antimicrobiana Post-COVID-19	Ref.
Amikacina	<i>A. Baumannii</i>	44.1	(31)	63.8	(31)
	<i>E. coli</i>	2	(27)	6.6	(11)
	<i>Klebsiella spp.</i>	46.2	(31)	44.4	(31)
	<i>P. aeruginosa</i>	21.1	(31)	50	(31)
Ampicilina	<i>Enterococcus faecium</i>	48.5	(11)	68.9	(11)
Carbapenémicos	<i>A. Baumannii</i>	79.4	(11)	91.2	(8)
	<i>E. coli</i>	3	(27)	3.6	(11)
	<i>Klebsiella spp.</i>	12.5	(27)	6.7	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	40	(27)	48.4	(11)
Cefalosporinas	<i>E. coli</i>	3	(27)	56.1	(11)
Cefepima	<i>A. Baumannii</i>	50	(27)	93	(8)
	<i>E. coli</i>	25, 52.6	(28, 11)	54.9	(11)
	<i>Klebsiella spp.</i>	56	(28)	59.5	(11)
	<i>S. aureus</i>	56, 14.8	(28, 11)	21.1	(11)

Ceftriaxona	<i>E. coli</i>	38	(28)	75	(8)
	<i>Klebsiella spp.</i>	56	(28)	83.7	(8)
Ciprofloxacino	<i>A Baumannii</i>	50	(27)	80.3	(11)
	<i>E. coli</i>	26	(28)	71.2	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	20, 13	(28, 11)	20	(11)
Clindamicina	<i>S. aureus</i>	12.5, 24.8	(31, 11)	43.3	(11)
Colistina	<i>A Baumannii</i>	0	(31)	0	(31)
	<i>Klebsiella spp.</i>	9.5	(31)	42.9	(31)
	<i>P. aeruginosa</i>	5.3	(31)	16.7	(31)
Eritromicina	<i>S. aureus</i>	25.7, 28.5	(11, 31)	40.1	(11)
Gentamicina	<i>A Baumannii</i>	44	(27)	68	(11)
	<i>E. coli</i>	39.2	(11)	39.6	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	27, 7.5	(28, 11)	21.1	(11)
	<i>S. aureus</i>	12	(31)	5.8	(11)
Imipenem	<i>Klebsiella spp.</i>	13	(11)	23.4	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	31.4	(11)	35.3	(11)
Levofloxacino	<i>E. coli</i>	57.9	(11)	79.1	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	27.9	(11)	38.5	(11)
	<i>S. aureus</i>	20	(31)	31.4	(11)
Meropenem	<i>A Baumannii</i>	50, 100	(27, 31)	100	(31)
	<i>E. coli</i>	2.7	(11)	3.4	(11)
	<i>Klebsiella</i>	14, 11.2, 65	(28, 11, 31)	21.4, 71.4	(11, 31)
	<i>P. aeruginosa</i>	39, 25, 31.6	(28, 11, 31)	40, 50	(11, 31)
Oxacilina	<i>S. aureus</i>	15.2, 37.5	(11, 31)	36.9	(11)
Penicilina	<i>S. aureus</i>	75	(31)	100	(8)
Piperacilina Tazobactam	<i>A Baumannii</i>	50	(27)	87.4	(11)
	<i>E. coli</i>	44	(31)	9.6	(11)
	<i>Klebsiella spp.</i>	52	(31)	29.7	(11)
	<i>P. aeruginosa</i>	19.1, 33, 16.4	(27, 28, 11)	26.7	(11)
Tetraciclina	<i>Enterococcus faecium</i>	50	(11)	71.8	(11)
	<i>S. aureus</i>	20	(31)	3.8	(11)
Tobramicina	<i>A Baumannii</i>	44	(27)	97.7	(31)
Trimetoprima- Sulfametoxazol	<i>E. coli</i>	60	(27)	62.7	(11)
	<i>Klebsiella spp.</i>	66	(28)	50	(11)

Se muestra en porcentaje la resistencia antimicrobiana a diferentes antibióticos presentada por diversas especies bacterianas, antes y después de la COVID-19, entre paréntesis se señala la referencia

bibliográfica dónde se obtuvo el valor de resistencia antimicrobiana.

## CONCLUSIONES

La pandemia por la COVID-19 evidenció uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Un fenómeno que, si bien es inherente a los microorganismos y ha sucedido a lo largo de millones de años, en el último medio siglo se ha incrementado de manera desproporcionada y alarmante, principalmente por el uso irracional e indiscriminado por parte de profesionales de la salud y pacientes. A pesar de que los algoritmos para el tratamiento de la COVID-19 establecidos en guías internacionales claramente establecen evitar el uso de antibióticos en primera instancia, aún persiste personal médico que prescribe antibióticos como tratamiento de primera línea, lo que ha coadyuvado al incremento de la resistencia a antimicrobianos por parte de numerosos grupos bacterianos; entre estos se encuentran bacterias consideradas como prioritarias por su alto porcentaje de resistencia a antimicrobianos y por estar relacionadas con una elevada mortalidad. Desde el inicio de la pandemia por la COVID-19 se ha observado una ampliación del rango de resistencia a antimicrobianos por parte de algunas especies bacterianas entre las que podemos mencionar *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Con base en lo anterior resulta imperativo tomar medidas, como la educación a la población en general, sobre la resistencia a los antimicrobianos, un adecuado diagnóstico y la correcta prescripción y uso de los antibióticos por parte de personal médico, con lo cual se podría minimizar el impacto silencioso de esta pandemia sobre la resistencia a antimicrobianos.

## REFERENCIAS

- Larsson DG, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):257-269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x.
- Alcock BP, Raphenya AR, Lau TT, Tsang KK, Bouchard M, Edalatmand A. *et al*. CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 8;48(D1):D517-D525. doi: 10.1093/nar/gkz935.
- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence- Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020 Dec 3;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
- Jorge P, Magalhães AP, Grainha T, Alves D, Sousa AM, Lopes SP, *et al*. Antimicrobial resistance three ways: healthcare crisis, major concepts and the relevance of biofilms. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019 Aug 1;95(8):fiz115. doi: 10.1093/femsec/fiz115.
- Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, *et al*. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018 Oct 10;11:1645-1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *x* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, *et al*. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 22;9(1):153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1.
- OPS. El preocupante impacto de la pandemia de la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana [Internet]. Paho.org. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/22-11-2021-preocupante-impacto-pandemia-covid-19-resistencia-antimicrobiana>
- Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020 Dec 17;15:Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370.
- López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, *et al*. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist*. 2022 Mar;28(3):338-345. doi: 10.1089/mdr.2021.0231.
- PérezMartínez CA, Padilla-Santamaría F, Helguera-León SA, Mejía-Cornejo JJ, Casados-Rodríguez BE, Martínez-Abarca CI, *et al*. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos? *Med Int Méx*. 2021; 37 (6): 1015-1029.
- Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, *et al*. COVID-19 and the potential long-

- term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 1;75(7):1681-1684. doi: 10.1093/jac/dkaa194.
14. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Apr;57(4):106324. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324.
  15. Sosa GJO. Atención de pacientes con COVID-19 en el consultorio médico. *Rev CONAMED.* 2020;25(Suppl: 1):4-14. doi:10.35366/97343.
  16. Bárcena A, F Etienne C. Inicio [Internet]. La prolongación de la crisis sanitaria y su impacto en la salud, la economía y el desarrollo social; 14 de octubre de 2021 [consultado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/47301/1/S2100594\\_es.pdf](https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/47301/1/S2100594_es.pdf)
  17. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170.
  18. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
  19. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):797-806. doi: 10.1002/jmv.25783.
  20. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020 May;1(1):e11. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
  21. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection (CDI): Possible implications for elderly patients. *Anaerobe.* 2020 Aug;64:102233. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233.
  22. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, *et al.* Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.* 2020 Sep 7;10(1):119. doi: 10.1186/s13613-020-00736-x.
  23. Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine HM, Al Thani AA, *et al.* The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. *Microb Drug Resist.* 2021 Dec;27(12):1705-1725. doi: 10.1089/mdr.2020.0619.
  24. Organización Mundial de la Salud. OMS [Internet]. Manejo clínico de la COVID-19; 25 de enero de 2021 [consultado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
  25. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. 2022 Jun 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
  26. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
  27. Garza-González E, Morfin-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, *et al.* A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One.* 2019 Mar 26;14(3):e0209865. doi: 10.1371/journal.pone.0209865.
  28. Berhe DF, Beyene GT, Seyoum B, Gebre M, Haile K, Tsegaye M, *et al.* Prevalence of antimicrobial resistance and its clinical implications in Ethiopia: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Dec 3;10(1):168. doi: 10.1186/s13756-021-00965-0.
  29. Muhie OA. Antibiotic Use and Resistance Pattern in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Microbiol.* 2019 Aug 1;2019:2489063. doi: 10.1155/2019/2489063.
  30. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020 Sep 1;20(1):646. doi: 10.1186/s12879-020-05374-z.
  31. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. *Microb Pathog.* 2022 Mar;164:105409. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105409.