

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



TEMA DE INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA:

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEBIDO AL AUMENTO DE LA
PRESCRIPCION DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA PANDEMIA COVID 19**

Presentado Por:

Elva Gloria Arias Murillo

Andrea Mercedes Iraheta Martínez

Para Optar al Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

Asesor:

Dra. Celia Yanira Vanegas

San Salvador, 17 Septiembre 2022

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

VICERECTOR ACADEMICO

PHD. RAUL ERNESTO AZCÚNAGA

VICERECTOR ADMINISTRATIVO

ING. JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

ING. FRANCISCO ANTONIO ALARCÓN

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

DECANA

MSC. JOSEFINA SIBRIAN DE RODRIGUEZ

VICEDECANO

DR. SAÚL DIAZ

SECRETARIA

MSC. AURA MARINA MIRANDA DE ARCE

DIRECTOR DE ESCUELA DE POSGRADO

MSC. EDWAR ALEXANDER HERRERA

ADMINISTRADORA ACADÉMICA

MSC. JOSEFA ADILIA MORÁN DE COREA

INDICE

| | |
|---|-----|
| Introducción..... | i |
| 1.Objetivo de investigación..... | iii |
| 1.1 Objetivo primario..... | iii |
| 1.2 Objetivos secundarios..... | iii |
| 2.Glosario..... | iv |
| 3.Descripción del problema..... | 1 |
| 3.1 Historia de los antimicrobianos..... | 1 |
| 3.2 Uso de los medicamentos antimicrobianos..... | 2 |
| 3.3 La resistencia antimicrobiana como problema global..... | 3 |
| 3.4 La necesidad de nuevos antimicrobianos..... | 4 |
| 3.5 Tratamiento empírico..... | 6 |
| 3.6 Mecanismo de resistencia..... | 8 |
| 3.7 Desarrollo de resistencia antimicrobiana..... | 8 |
| 3.8 Desarrollo progresivo de resistencia antimicrobiana a antibióticos utilizados en infecciones comunes..... | 10 |
| 3.9 Uso de antibiótico durante pandemia covid 19..... | 12 |
| 3.10 Resistencia a los antimicrobianos y covid 19..... | 12 |
| 3.11 Coinfección bacteriana respiratoria en covid-19..... | 16 |
| 3.12 Potenciales biomarcadores para guiar el tratamiento antibiótico en covid - 19..... | 17 |
| 3.13 ¿Cuándo no deben administrarse antibióticos en covid-19?..... | 200 |
| 3.14 Estrategia para la prescripción adecuada de antibiótico en covid 19..... | 200 |
| 3.15 Adecuada elección de tratamiento empírico..... | 211 |
| 3.16 Control de foco..... | 222 |
| 3.17 ¿Qué entendemos por de-escalar?..... | 222 |
| 3.18 Acortamiento e interrupción de la terapia antimicrobiana..... | 244 |
| 3.19 Stewardship: integrando estrategias..... | 244 |

| | |
|---|-----|
| 3.20 Impacto de la vacunación contra el covid 19 en la aparición de la resistencia antimicrobiana..... | 266 |
| 3.21 Péptidos y anticuerpos antimicrobianos como fármacos antiinfecciosos ... | 277 |
| 3.22 Estrategia para prescripción adecuada de antibiótico en infección por covid 19 con sobreinfección bacteriana | 28 |
| 3.23 Flujograma de estrategia para prescripción adecuada de antibioticoterapia en neumonía por covid 19..... | 300 |
| 4 Conclusiones | 311 |
| 5.Recomendaciones..... | 32 |
| 6 Anexos..... | 333 |
| 7. Bibliografía | 411 |

INTRODUCCIÓN

En 1928 cuando un científico escocés que trabajaba en Hospital ST. Mary, Londres, Alexander Fleming descubre de manera fortuita la penicilina, observando que un moho que contaminaba uno de sus placas de cultivo ocasionaba la lisis de las bacterias vecinas. Dicho moho pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming llamo a la sustancia antibacteriana penicilina, este primer compuesto natural con actividad antibacteriana supuso un hito en la historia de la medicina y un antes y después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo, su uso apropiado permite salvar muchas vidas. Sin embargo, el empleo indiscriminado eleva los costos de la asistencia sanitaria, provoca la aparición de muchos efectos secundarios, interacciones farmacológicas y estimula la aparición de resistencias bacterianas que convierten en insensibles a fármacos hasta entonces muy valiosos.

La resistencia antimicrobiana es un problema global que afecta tanto a la salud humana como a la sanidad animal, así como a la ganadería, la agricultura, el medioambiente, el comercio y por lo tanto a la economía mundial; si no se logra controlar generara un aumento pronunciado de la pobreza.

La resistencia adquirida es unas de las limitaciones más importantes de la quimioterapia antibacteriana eficaz. La aparición de esta resistencia puede deberse a una mutación de genes residentes o a la adquisición de nuevos genes. Las poblaciones bacterianas resistentes proliferan en zonas donde se utilizan mucho los antimicrobianos, en las que alcanzan una ventaja selectiva sobre las poblaciones sensibles.

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave para la salud pública. Las cepas farmacorresistentes de agentes infecciosos están

repercutiendo de forma devastadora en la lucha contra diversas patologías, causando millones de muertes cada año en todo el mundo.

La pandemia de COVID 19 nos ha dejado en una situación aún más vulnerable frente a las bacterias debido a la sobreutilización del antibiótico por miedo a coinfecciones bacterianas y al uso indiscriminado de antibióticos motivado por la desesperación y por una evidencia científica controvertida y débil.

Al inicio de la crisis sanitaria se realizó un uso excesivo de antibióticos en las hospitalizaciones por la urgencia y la falta de consenso científico, lo que ha supuesto un caldo de cultivo perfecto para empeorar la resistencia de las bacterias a los antibióticos.

Diversos estudios señalan que entre un 30 a 60% de los antimicrobianos utilizados en la unidad de cuidados intensivos son innecesarios, inapropiados o subóptimos.

Un reporte reciente estima que la mortalidad relacionada a la resistencia antibiótica, para el año 2050, ascenderá a 10 millones de personas, si no se toman medidas globales que confronten este problema.

Recomendar esquemas específicos no resulta posible, dado que, la variabilidad de los factores de inducen resistencia a antibióticos resulta en que cada institución de salud deba elaborar políticas y guías clínicas que incluyan propuestas sobre terapias empíricas según su realidad local. Sin embargo, una de las técnicas que ha demostrado mayor eficacia durante la administración de antibióticos en pro de disminuir la formación de resistencia antimicrobiana ha sido el de-escalar, el cual es un proceso que permite, tan pronto como la información microbiológica esté disponible, ajustar el espectro y el número de antimicrobianos al mínimo indispensable para lograr el adecuado control microbiológico del cuadro infeccioso.

1. OBJETIVO DE INVESTIGACION

1.1 Objetivo primario

Identificar la resistencia antimicrobiana de los antibióticos utilizados más frecuentemente durante la pandemia COVID 19, y la repercusión de este problema sobre la salud de la población y la economía global.

1.2 Objetivos secundarios

- Definir los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en COVID 19.
- Determinar el incremento de la resistencia de algunos antibióticos utilizados en infecciones comunes posterior a Pandemia COVID 19.
- Analizar el impacto de la resistencia antimicrobiana sobre la economía global.
- Generar una estrategia que permita al personal médico la prescripción adecuada de antibiótico en pacientes con COVID 19, a fin de evitar resistencia antimicrobiana.

2. GLOSARIO

- **Antibiótico bactericida:** son aquellos que matan a las bacterias comprendidas en su espectro de actividad
- **Antibiótico bacteriostático:** son aquellos que únicamente inhiben el crecimiento bacteriano.
- **Práctica sanitaria adecuada:** cuando se la adopta en situaciones en las que su efectividad haya sido probada, pero también, cuando se evita su uso en aquellas situaciones que hayan demostrado ocasionar más riesgos que beneficios.
- **Resistencia a los antibióticos:** se define como capacidad que tiene una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibiótico que inhibe o matan a otras de la misma especie.
- **La resistencia intrínseca:** es un fenómeno que surge de forma natural, en ausencia de mecanismos de presión de selección antimicrobiana y se caracteriza por ser inherente a una especie en particular.
- **La resistencia adquirida:** es un verdadero cambio de la composición genética, de tal manera que, si una bacteria alguna vez fue sensible a un antimicrobiano, al adquirir resistencia, el fármaco en cuestión deja de ser eficaz.
- **Dosis Diarias Definidas (DDD):** dosis diaria de mantenimiento media prevista para un fármaco, utilizada para su indicación principal en adultos.
- **NAC:** Neumonía adquirida en la comunidad.
- **EU/EEA:** Unión Europea/ Espacio Económico Europeo

3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

3.1 Historia de los antimicrobianos

Desde la antigüedad el ser humano ha utilizado compuestos orgánicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, así por ejemplo los griegos y los indios usaban mohos de algunos quesos y extracto de plantas para tratar infecciones. En Grecia y Serbia el pan mohoso se usaba tradicionalmente para tratar heridas e infecciones. (1)

El primer producto antibacteriano de origen natural fue descubierto en 1888 por E. Freudenreich, al estudiar la piocianasa, un pigmento azul liberado por el bacilo piocianico hoy conocido como *pseudomona aeruginosa*. La liberación de la piocianasa por pseudomona en cultivo impedía el crecimiento de otras bacterias. (1)

No obstante, el desarrollo empírico de los antibióticos y el conocimiento de su mecanismo de acción no llegó hasta el siglo XX. A principios de ese siglo, concretamente en 1909 el científico alemán Paul Ehrlich desarrolló el principio fundamental de la quimioterapia: la toxicidad selectiva que se define como la actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas y sintetizó el primer agente quimioterapéutico el salvarsán (arsénico que salva) un compuesto derivado del arsénico usado para el tratamiento de la sífilis. También acuñó el término de “bala mágica” para referirse a aquellos agentes terapéuticos ideales que actúan de forma específica contra un patógeno en particular sin ocasionar daños en las células del hospedador. (1) Pese a estos antecedentes se considera que la historia de los antibióticos comienza en realidad en 1928 cuando un científico escocés que trabajaba en Hospital ST. Mary, Londres, Alexander Fleming descubre de manera fortuita la penicilina, observando que un

moho que contaminaba uno de sus placas de cultivo ocasionaba la lisis de las bacterias vecinas. Dicho moho pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming llamo a la sustancia antibacteriana penicilina. (2)

Fue en 1939 cuando los investigadores Howard Florey y Ernest Chain desarrollaron métodos para la producción de la penicilina. (1) El descubrimiento de la penicilina que fue el primer compuesto natural con actividad antibacteriana supuso un hito en la historia de la medicina y un antes y después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. A partir de 1944 la penicilina estuvo disponible para el público general. (1)

3.2 Uso de los medicamentos antimicrobianos.

El desarrollo de vacunas y fármacos que previene y curan las infecciones bacterianas es una de las contribuciones más importante del siglo XX a la longevidad y a la calidad de vida humana. Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo, su uso apropiado permite salvar muchas vidas. Sin embargo, el empleo indiscriminado eleva los costos de la asistencia sanitaria, provoca la aparición de muchos efectos secundarios y de interacciones farmacológicas y estimula la aparición de resistencias bacterianas que convierten en insensibles a fármacos hasta entonces muy valiosos.

El empleo racional de los fármacos antibacterianos comprende: (3)

- 1) Entender los mecanismos de acción de los medicamentos, su espectro de actividad, farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, e interacciones.
- 2) Conocer mecanismos subyacentes a la resistencia bacteriana.
- 3) Emplear los esquemas para limitar la resistencia.

Los antibacterianos al igual que todos los antimicrobianos, van dirigidos contra objetivos concretos que no existen en las células de los mamíferos, la meta consiste en limitar la toxicidad para el hospedador, al tiempo que se logra una actividad quimioterapéutica máxima solo contra los microorganismos invasores. Los bactericidas matan a las bacterias comprendidas en su espectro de actividad; los bacteriostáticos únicamente inhiben el crecimiento bacteriano. A pesar que la actividad bacteriostática resulta adecuada para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones, en ocasiones es necesario recurrir a la actividad bactericida para curar a los pacientes con sistema inmunitario alterado (p. ej. Neutropenia) en ciertos focos infecciosos protegidos (p. ej. Endocarditis o meningitis) o en determinadas infecciones. (3)

3.3 La resistencia antimicrobiana como problema global

La resistencia antimicrobiana es un problema global que afecta tanto a la salud humana como a la sanidad animal, así como a la ganadería, la agricultura, el medioambiente, el comercio y por lo tanto a la economía mundial. A nivel económico la relevancia de la resistencia antimicrobiana se refleja en las conclusiones del informe realizado por el banco mundial que hace las siguientes predicciones para el año 2050 si no se toman medidas de carácter urgente: (1)

- Impacto en el PIB: el PIB anual mundial se reducirá un 1.1% en el escenario de la resistencia antimicrobiana y un 3.8% en el alto impacto. El PIB de los países de ingresos bajos se reduciría progresivamente cada año y en el segundo escenario la pérdida para estos países superaría el 5% del PIB en 2050. (1)
- Impacto en la pobreza mundial: la resistencia antimicrobiana generaría un aumento pronunciado de la pobreza. De los 28.3 millones de personas que caería en la pobreza extrema en 2050 en el escenario de resistencia antimicrobiana de alto impacto la gran mayoría 26.2 millones viviría en

países de ingreso bajo. Actualmente el mundo está bien encaminado en términos generales para eliminar la pobreza extrema (calculada en función de un umbral de 1.90 dólares al día) a más tardar en 2030, dado que se está aproximando a la meta de lograr que menos del 3% de personas vivan en esas condiciones, esa meta que está a punto de conseguirse podría volverse inalcanzable debido a la resistencia antimicrobiana. (1)

- Impacto en los costes de salud; en 2050 el aumento en los costes de salud a nivel mundial podría variar entre 300000 millones y más de 1 billón de euros al año (España). (1)
- Otro de los elementos de alta relevancia en los cuidados intensivos son los costos que involucran las intervenciones. Al explorar este punto, los reportes muestran un resultado favorable al seguir pacientes en los cuales se procedió a de-escalar en la terapia antibiótica. El menor gasto observado no parece estar relacionado con el menor precio de fármacos de espectro más reducido, más bien correspondería a una disminución general en relación con disposición de los clínicos a de-escalar, esto es la menor severidad de la condición de base y la mejoría clínica. Accesoriamente, el registro de estadía entre quienes fueron de-escalados, mostró estancias más cortas tanto en UCI como a nivel hospitalario global, situación que reduce ostensiblemente costos sanitarios para la cohorte observada. (1)

3.4 La necesidad de nuevos antimicrobianos.

La mayoría de los antibióticos actualmente disponibles se descubrieron entre 1940 y 1960. Sin embargo, a mediados de la década de 1960, la tasa de identificación de estructuras nuevas y eficientes había disminuido drásticamente.

Hasta la década de 1980 la falta de nuevos descubrimientos de antimicrobianos se compensaba con el estudio farmacológico y la optimización de los antibióticos existentes. En particular, se investigó ampliamente el estudio de los mecanismos bioquímicos que describen tanto la acción de los fármacos sobre sus dianas como la resistencia asociada. Esta era estuvo definida por la obtención de un gran número de derivados optimizados a través de la síntesis y modificación química de antibióticos existentes con actividades mejoradas y espectros más amplios. (4)

En la década de 1990, una nueva ola de resistencia ha resultado en proyectos significativos para identificar nuevas clases de moléculas con la capacidad antibiótica. Este descubrimiento se basó en el diseño racional de moléculas, plataformas de análisis genómico y química combinatoria, junto con herramientas computacionales. Sin embargo, la carrera por generar nuevos antibióticos por parte de las empresas farmacéuticas se abandonó más tarde. El principal motivo fue la nula permeabilidad de los nuevos compuestos obtenidos, que les impedía atravesar la pared bacteriana para ejercer sus actividades antibióticas. Durante la evolución, las herramientas moleculares necesarias para desarrollar un mecanismo de resistencia siempre han ido acompañadas de la capacidad natural de los microorganismos para generar resistencia. Por lo tanto, podríamos predecir que eventualmente surgirán nuevos mecanismos de resistencia en respuesta al uso de antibióticos de última generación. Una de las principales preocupaciones de los microbiólogos y las autoridades de enfermedades infecciosas es el aumento continuo de la resistencia y la rápida propagación entre las cepas de un microorganismo y la falta de antibióticos efectivos. (4)

El desarrollo y la fabricación de nuevos antimicrobianos es un proceso largo. Pueden pasar más de 10 años desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo antibiótico. Esto, sumado al hecho de que las bacterias pueden desarrollar mecanismos de resistencia que los inutilizan, los hace poco atractivos

para la industria farmacéutica. Además, en esta baja rentabilidad influiría la posibilidad de comercializar antibióticos genéricos diez años después de su introducción en el mercado. (5)

Debido a las dificultades actuales para obtener nuevas clases de antibióticos, nos acercamos a una situación de incapacidad para controlar las infecciones. Si no se desarrollan nuevos medicamentos, se espera que las muertes por resistencia a los antibióticos superen los 10 millones por año para 2050. (5)

En la actual pandemia de COVID-19, el enfoque de la industria farmacéutica ha sido desarrollar vacunas y antimicrobianos efectivos contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, no debemos olvidar la necesidad de nuevos antimicrobianos, ya que es probable que aumente la aparición de resistencia antimicrobiana, lo que afectará la morbilidad y la mortalidad por COVID-19. Por lo tanto, se debe promover cualquier estrategia antimicrobiana para encontrar nuevas estructuras de anti-infecciosos más eficientes. Los compuestos con un amplio espectro de acción y menos resistencia son particularmente deseables. (6)

3.5 TRATAMIENTO EMPIRICO

El tratamiento empírico se justifica cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso lo requiera. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento, debe obtenerse la muestra para realizar el examen microscópico y facilitar la definición del tratamiento y para que el laboratorio microbiológico trate de aislar e identificar el agente etiológico y realice las pruebas de sensibilidad a los antibióticos pertinentes. En la actualidad, el uso de técnicas rápidas de laboratorio ha permitido acortar el tiempo que toma el diagnóstico etiológico de la infección, lo cual facilita cambiar del tratamiento empírico al tratamiento dirigido y, por lo tanto, reducir el esquema inicial. (7)

Cuanto antes se inicie el tratamiento con el antimicrobiano adecuado, mayor será la posibilidad de beneficiar al paciente y a su comunidad. En relación con el paciente, la evaluación de la acción terapéutica del antibiótico seleccionado se basa en parámetros clínicos y de laboratorio, entre ellos, la curva térmica, los signos y síntomas específicos dependientes de la enfermedad infecciosa, el recuento leucocitario, el nivel de procalcitonina y otros marcadores de infección. (7)

Altas tasas de resistencia antimicrobiana pueden conducir a altas tasas de mortalidad; es por eso que se necesita una política específica de uso de antibacterianos de las instituciones y las unidades de cuidados intensivos para controlar este problema; se requieren auditorías periódicas para monitorear el cumplimiento de estas pautas. En un entorno hospitalario, la sensibilidad a los antibióticos y los patrones de resistencia antimicrobiana deben ser considerados para comenzar antibióticos empíricos en casos severos. (8)

Al destacar el impacto de diagnóstico rápido y oportuno de COVID-19 en cuanto al uso de antibióticos, descubrieron que los pacientes que no recibieron antibióticos empíricos tenían más probabilidades de haber tenido una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) COVID 19 con resultado en <1 día en comparación con aquellos que recibió antibióticos empíricos (64,9% frente al 76,4%). Además, la proporción de los pacientes que reciben antibióticos empíricos disminuyó con el tiempo a medida que aumentó la proporción de pruebas. (9)

Por tanto, los programas de administración de antimicrobianos deben concentrar sus esfuerzos en aumentar pruebas para identificar pacientes con COVID-19 y potencialmente, prevenir antibióticos con prescripción innecesaria. (9)

3.6 MECANISMO DE RESISTENCIA

La resistencia antimicrobiana es la habilidad de los microorganismos para resistir a la acción de uno o más antimicrobianos (10). Actualmente, se reconoce como un fenómeno natural. La resistencia constituye un problema de salud pública creciente en todo el mundo y es consecuencia del proceso de selección natural, como producto de mutaciones ocurridas al azar en la población bacteriana (o por la adquisición de mecanismos de resistencia por transferencia desde otras bacterias resistentes) debido a la presión selectiva del antibiótico. (7)

Algunas bacterias poseen resistencia intrínseca a determinados grupos de antibacterianos (p. ej. Los anaerobios obligados a los aminoglucósidos y las gram negativas a las vancomicinas) además, las bacterias que son por lo común sensibles a los antibacterianos pueden adquirir resistencia. La resistencia adquirida es una de las limitaciones más importantes de la quimioterapia antibacteriana eficaz.

La aparición de esta resistencia puede deberse a una mutación de genes residentes o a la adquisición de nuevos genes. Los nuevos genes que intervienen en la resistencia suelen pasar de célula a célula en elementos genéticos móviles como los plásmidos, los transposones y los bacteriófagos. Las poblaciones bacterianas resistentes proliferan en zonas donde se utilizan mucho los antimicrobianos, en las que alcanzan una ventaja selectiva sobre las poblaciones sensibles. (3)

3.7 Desarrollo de resistencia antimicrobiana.

A partir de 1944 la penicilina estuvo disponible para el público general y su aparición fue acompañada por una publicidad arrolladora. La penicilina se utilizó indiscriminadamente en distintos productos de venta libre, desde pastillas para

garganta hasta ungüentos nasales y cremas cosméticas; este uso descontrolado favoreció el desarrollo de resistencia creciente contra la penicilina, dado que el uso apropiado o no de los antibióticos determina la aparición o la selección de gérmenes resistentes. (1)

La resistencia a los antibióticos se define como capacidad que tiene una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibiótico que inhibe o matan a otras de la misma especie. Es la forma que tienen las bacterias de sobrevivir ante la exposición a un medio hostil. (1)

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave para la salud pública. Las cepas farmacorresistentes de agentes infecciosos están repercutiendo de forma devastadora en la lucha contra diversas patologías, causando millones de muertes cada año en todo el mundo.

El uso persistente de antibióticos ha provocado la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) y ampliamente resistentes a fármacos (XDR), que hacen que incluso los medicamentos más eficientes ya no lo sean. Las siglas eskape incluyen seis patógenos que exhiben resistencia a múltiples fármacos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) también ha incluido los patógenos eskape en la lista de 12 bacterias contra las que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos, por lo que es importante que se difunda el conocimiento acerca de este grupo de bacterias al personal del área de la salud para que se tomen medidas contra ellos. (11)

3.8 Desarrollo progresivo de resistencia antimicrobiana a antibióticos utilizados en infecciones comunes.

El porcentaje de resistencia antimicrobiana en bacterias de infecciones humanas muestran grandes variaciones, por ejemplo según un estudio realizado en 29 países de la Unión Europea, en el periodo de 2014 a 2020, se observó: *Enterococcus faecium* para el cual el porcentaje de la resistencia a la vancomicina aumentó del 9 % en 2014 al 17% en 2020; el porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos continuo aumentando del 8% en 2014 al 10% en 2020. (12)

Los niveles de resistencia a los antibióticos en las bacterias comúnmente responsables de las infecciones asociadas a la atención médica siguen siendo altos. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *K. pneumoniae* y resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* y Especies de *Acinetobacter* reciben porcentajes de resistencia media ponderada de la población de la UE/EEE de 2020 del 34 %, 18 % y 38%, respectivamente. (12) (ANEXO 2 y 3).

En un estudio realizado en 42 hospitales españoles, se analizaron todos los aislados de *K.pneumoniae* recogidos de sangre entre 2010-2014, aportaron información durante los cinco años. Solo se incluyó el primer aislamiento por paciente y año. Los antibióticos que se someten a vigilancia en *K. pneumoniae* son: cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, tobramicina, amikacina, ciprofloxacina e imipenem. (13)

Entre 2010 y 2014 EARS-Net España registró en total 7.140 aislados de *K. pneumoniae* procedentes de hemocultivo. La distribución anual fue: 1.198 aislados en 2010, 1.251 en 2011, 1.509 en 2012, 1.578 en 2013 y 1.604 en 2014. El aumento de aislados de los dos últimos años fue debido a la incorporación de dos grandes hospitales universitarios que aportaron un número elevado de aislamientos. Globalmente la distribución por edades fue: 534 (7,5%) aislados se

obtuvieron de pacientes de 0 a 14 años de edad; 2.545 (35,6%) en pacientes de 15 a 64 años y 4.061(56,9%) en pacientes de 65 años o más. (13) La resistencia a antibióticos lactámicos en los 7.140 Aislamientos fue: amoxicilina ácido clavulánico 23,3%, Cefotaxima 15,8%, Ceftazidima 13,7%, piperacilina-tazobactam 13,1%, imipenem 1,7%. El antibiótico no -lactámico Que presentó una mayor resistencia fue cotrimoxazol (22,4%), Seguido de ciprofloxacina (20,1%), Tobramicina (14,1%), Gentamicina (10,4%) y amikacina (1,9%). (13)

Escherichia coli es una bacteria gram negativa frecuentemente aislada en sangre y asociada a infecciones de vías urinarias, peritonitis espontánea y postquirúrgica, infección de piel y tejidos blandos. (13).En 2014 el porcentaje medio ponderado de la población de UE/EEE para la resistencia a la aminopenicilina fue del 57,1 %, fluoroquinolonas 22,4 %, cefalosporina de tercera generación 12.0 %, aminoglucosidos 9.8%, carbapenemicos 0.1% (12)

Klebsiella pneumoniae es una bacteria colonizadora frecuente del tracto gastrointestinal, también se puede encontrar en piel, orofaringe y vías aéreas superiores. Los porcentajes medios ponderados de la población de UE/EEE de resistencia en K. pneumoniae a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, han aumentado significativamente entre 2011 y 2014. (13). La media ponderada de la población de la Unión Europea mostró una tendencia significativamente creciente de resistencia a fluoroquinolonas de 24,5% en 2011 al 27,4 % en 2014, cefalosporinas de tercera generación 23.6 % en 2011 a 28.0% en 2014, aminoglucosido 20.1 % en 2011 a 23.1 % en 2014, carbapenemicos de 6.0 % en 2011 a 7.3 % en 2014. (12)

Pseudomona auriginosa es una bacteria oportunista en humanos es una causa importante de infección en pacientes hospitalizados con enfermedad localizada o deterioro sistémico, comúnmente asociada a neumonía hospitalaria

(asociada a ventilación invasiva) e infección del tracto urinario, en infecciones de la piel como foliculitis y otitis externa en nadadores, así como también en unidad de quemados. La media ponderada de la población de la Unión Europea mostró una tendencia significativamente creciente de resistencia a piperazilina tazobactan del 16,0 % en 2011 al 16,9 % en 2014, carbapenemico 16.8 % en 2011 a 18.3 % in 2014, y una disminución con fluoroquinolona de 22.1 % en 2011 a 19.4 % en 2014. (12)

3.9 USO DE ANTIBIÓTICO DURANTE PANDEMIA COVID 19.

El año 2020 será recordado por la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de más de 10 millones de casos y más de 500,000 muertes solo en la primera mitad del año, que recibió una atención política y social sin precedentes. (14)

Esta crisis global de salud pública debe servir para llamar la atención también sobre otras epidemias silenciosas, como la resistencia a los antimicrobianos (RAM), que se considera responsable de 700 000 muertes en todo el mundo anualmente, 230 000 de ellas por tuberculosis multirresistente. (14)

En un análisis retrospectivo de 191 pacientes con COVID-19 (Wuhan, China), el 95% de los pacientes recibieron antibióticos, mientras que el 21% fueron tratados con agentes antivirales. Un estudio aparte estimó que alrededor del 8% de los pacientes con COVID-19 presentaban coinfección bacteriana. (15)

3.10 Resistencia a los antimicrobianos y COVID 19.

La pandemia de COVID 19 ha complicado la batalla contra la amenaza mundial de las superbacterias. Al inicio de la crisis sanitaria se realizó un uso excesivo de antibióticos en las hospitalizaciones por la urgencia y la falta de consenso

científico, lo que ha supuesto un caldo de cultivo perfecto para empeorar la resistencia de las bacterias a los antibióticos. A pesar del lanzamiento de varias vacunas, muchos países aún luchan contra los brotes en curso. (1)

En medio de la pandemia, el personal médico ha aprendido mucho sobre la enfermedad y los tratamientos han cambiado continuamente a medida que surge más evidencia de una extensa investigación, en particular, el papel de antibióticos para el tratamiento de COVID-19 ha seguido cambiando, y la importancia de la administración antimicrobiana se enfatiza cada vez más. (16)

La pandemia de COVID 19 nos ha dejado en una situación aún más vulnerable frente a las bacterias debido a la sobreutilización del antibiótico por miedo a coinfecciones bacterianas y al uso indiscriminado de antibióticos motivado por la desesperación y por una evidencia científica controvertida y débil. Al comienzo de la pandemia algunos estudios sugerían que la azitromicina podía ser útil para el tratamiento de la COVID 19 por su supuesto efecto antiviral. La urgencia y la desesperación por tratar a los pacientes afectados por el SARS COV 2 motivaron el empleo masivo de la azitromicina en muchos lugares del mundo, aunque su respaldo científico era muy débil. (1)

Los grandes y rigurosos ensayos clínicos (como el estudio RECOVERY) mostraron varios meses después que el uso indiscriminado de azitromicina no mejoró la evolución de la enfermedad ni la supervivencia en los pacientes con COVID 19. La mayor parte de los antibióticos empleados en personas afectadas por la COVID 19 se administraron a pacientes que no los necesitaban. (1)

Un artículo publicado en la revista *British Medical Journal* en noviembre de 2020 alertaba de que la desinformación sobre cómo tratar la COVID 19 y la idealización del efecto de los antibióticos para esta enfermedad habían contribuido al abuso de antibióticos y que esto a su vez podía explicar por qué se estaba observando un 10% de aumento de resistencia a varios tipos de antibióticos en una misma institución sanitaria comparados con el año 2019. (1)

Al día de hoy no se cuenta con una terapia antiviral específica, esta situación ha presionado al clínico a ofrecer terapias farmacológicas alternas cuyo beneficio puede ser opacado por sus riesgos. Desde el inicio de la pandemia se popularizó la administración de antibióticos empíricos en diversos protocolos de tratamiento en todo el mundo para el manejo del COVID-19. La evidencia actual muestra una incidencia escasa de coinfecciones bacterianas, incluso en cuadros severos. Administrar un antibiótico de forma incorrecta cuando no se tiene indicación sustentada en estudios clínicos se asocia con efectos nocivos importantes, como incremento en la mortalidad. (17)

Es altamente probable que, con el advenimiento de la tele consulta, donde el profesional sanitario no puede auscultar al paciente, la prescripción de antibióticos no haya sido la adecuada. Es importante aclarar que una práctica sanitaria se considera adecuada cuando se la adopta en situaciones en las que su efectividad haya sido probada, pero también, cuando se evita su uso en aquellas situaciones que hayan demostrado ocasionar más riesgos que beneficios. (18)

Un estudio comparativo de cuatro hospitales universitarios en Corea del Sur realizado con antibióticos fácilmente propensos a la resistencia y la prevalencia de bacterias Multidrogoresistentes (MDR) durante la pandemia de COVID-19 (marzo de 2020 a septiembre de 2021) en comparación con el período pre pandemia (marzo de 2018 a septiembre de 2019) demostró: (19)

- Consumo total de penicilina inhibidores de β -lactamasa fue de 115,78 Dosis Diarias Definidas (DDD)/1000 pacientes-día en UCI antes de la pandemia; y durante la pandemia se prescribieron 122,53 DDD/1000 pacientes-día UCI; Se observó aumento del 5,8% en UCI.
- El consumo de vancomicina en la UCI disminuyó un 4% de 49,35 DDD/1000 pacientes-día en el período pre pandemia a 47,37 DDD /1000 pacientes-día durante la pandemia.

Por el contrario, el consumo total de carbapenémicos aumentó un 12,1 % en la UCI de 123,99 DDD/1000 paciente-día en el período pre-pandemia a 139.0 DDD /1000 pacientes-día en período pandémico, mostrando el aumento en el consumo de antibióticos en ambas localidades.

- La prevalencia de *Estafilococo aureus* resistente a metilina (MRSA) en muestras clínicas fue de 6,27 casos de infección/1000 paciente-día en UCI antes de la pandemia. Durante la pandemia, la prevalencia de MRSA en UCI disminuyó a 4,30 casos de infección/1000 pacientes-día. De acuerdo con el análisis de regresión lineal, MRSA tendió a disminución antes de la pandemia en las muestras clínicas de la UCI. Sin embargo, la prevalencia de MRSA en salas no UCI aumentó.
- La prevalencia de *Enterococo* resistente a vancomicina en muestras clínicas fue de 1,51 casos de infección/1000 paciente-día en UCI antes de la pandemia. Aumentó significativamente durante la pandemia a 26,7%.
- La prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos en muestras clínicas fue de 1.03 casos de infección/1000 pacientes-día en UCI en periodo pre pandémico, presentando aumento significativo durante pandemia en muestras de vigilancia, la prevalencia de las salas no uci aumentó de 0,52 casos infección /1000 pacientes-día en período pre pandémico a 0,73 casos de infección/1000 pacientes-día en período de pandemia ; sin embargo no se observaron cambios significativos con las muestras de la UCI. (19)

Los resultados mostraron que Enterobacterias aisladas de los pacientes con COVID-19 tuvieron mayor resistencia al cotrimoxazol (74%), piperacilina (67,5%), ceftazidima (47,5%), y cefepima (42,5%); todos los aislados fueron susceptibles a amikacina (100%) y vancomicina (100%), pero las tasas de Resistencia a oxacilina, eritromicina y clindamicina fueron sobre 90%; otra posible amenaza es la amplia aplicación de agentes biocidas para la desinfección personal y ambiental en entornos no sanitarios. (20)

3.11 Coinfección bacteriana respiratoria en COVID-19.

Coincidente con el inicio de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), los estudios han demostrado índices más altos de utilización hospitalaria de antibióticos generales, de amplio espectro y de espectro reducido. En este problema de enfermedades clínicas infecciosas, Vaughn y colegas revisaron la utilización de antibióticos y las tasas de coinfección bacteriana para pacientes hospitalizados con COVID-19 en 38 hospitales en Michigan que estaban inscritos en un programa multi-institucional estatal, destinada específicamente a mejorar la atención de los pacientes hospitalizados con COVID-19; se reportó que de 1705 pacientes ingresados con COVID-19, el 56,6% recibió terapia antibiótica empírica, a pesar de que solo el 3,5% tenía coinfección bacteriana documentada. (9)

Un estudio reciente en unidades de cuidados intensivos (UCI) en 88 países mostraron que aunque sólo el 54% de los pacientes tenían sospecha o confirmación de coinfección bacteriana, 70% de ellos habían recibido al menos un antibiótico, ya sea como tratamiento o como profilaxis antimicrobiana. (20)

Se han realizado múltiples estudios que, en conjunto, aportan una aproximación al comportamiento de las coinfecciones bacterianas pulmonares y COVID-19. Según metanálisis realizado 2020 que incluyó 3800 pacientes, donde se reportó una tasa de coinfección bacteriana respiratorio total del 7% en todos los pacientes

hospitalizados y el 14% en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), concluyendo que la coinfección bacteriana implica 5.82 veces mayor riesgo de mortalidad. En este mismo estudio se identificaron como agentes más frecuentes: *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), *Haemophilus influenzae* (12%). (21)

El cuadro clínico es reconocido como la principal razón por la que se inicia el tratamiento antibiótico; sin embargo, en la mayoría de los casos éstos no son necesarios debido a la baja tasa de coinfección bacteriana. Los antibióticos prescritos para el tratamiento empírico son variables; entre los más administrados se encuentra la ceftriaxona, azitromicina, vancomicina, quinolonas, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam; A nivel intrahospitalario, existen reportes que han descrito peores resultados con la administración de antibióticos (21)

Hay evidencia en modelos animales de que la alteración de la micro biota intestinal por cursos de antibióticos de incluso 3 días, puede alterar la inmunidad celular, específicamente a los linfocitos T-CD8+, predisponiendo a mayor severidad de la enfermedad ocasionada por algunos virus incluyendo el COVID-19. Se puede alterar el equilibrio de la micro biota intestinal, favoreciendo la proliferación de hongos oportunistas, como *Cándida albicans*, *C. auris* y *Aspergillus flavus*. Otra afección cuya tasa de incidencia puede aumentar durante la actual pandemia por la administración de antibióticos es la infección por *Clostridium difficile*. (21)

3.12 POTENCIALES BIOMARCADORES PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN COVID -19

Contar con biomarcadores que puedan discernir entre infección viral e infección bacteriana es decisivo para detener la administración masiva e indiscriminada de

antibióticos que prevalece en nuestro medio.

En la pandemia por COVID-19 la ventilación mecánica invasiva ha sido un recurso utilizado frecuentemente para tratar el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), lo que ocasiona riesgo de adquirir neumonía asociada con el ventilador (NAV). En múltiples ocasiones, el clínico se enfrenta al reto de discernir entre una neumonía asociada con el ventilador o mera actividad viral del SARS-CoV-2 que cursa con leucocitosis, neutrofilia marcada, fiebre y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa. Los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico y pronóstico de un síndrome infeccioso y neumonía son: procalcitonina, proteína C reactiva, proadrenomedulina y más recientemente la calprotectina y la proteína MxA. (21)

- **Procalcitonina:** Las concentraciones de procalcitonina se incrementan con las infecciones bacterianas, pero son relativamente bajas en infecciones virales; por tanto, puede utilizarse para distinguir entre una y otra.

En neumonías no relacionadas con SARS-CoV-2, este biomarcador tiene sensibilidad del 55% y especificidad del 76% para distinguir un origen bacteriano de uno viral. (21)

Los niveles de procalcitonina no parecen sufrir modificación a menos que exista una coinfección de origen bacteriano. El abordaje terapéutico para casos de neumonía a nivel hospitalario propuesto por lineamientos MINSAL recomienda antibioticoterapia si procalcitonina es mayor a 2 ng/ml y/o hay alta sospecha infección bacteriana secundaria. (22)

- **Proteína C reactiva (PrCR):** es un biomarcador de inflamación, infección y daño tisular. La relación entre la PrCR y el COVID-19, reportándose que los pacientes con una PrCR mayor de 41.8 mg/L tuvieron más probabilidades de padecer una enfermedad grave y fallecer.

Cuando un resultado de procalcitonina es menor que el de la PrCR, debe sospecharse una infección viral. Hasta el momento, la PrCR es un marcador pronóstico y de severidad; no obstante, su uso en la distinción de COVID-19 con y sin infección bacteriana sigue sin ser claro. (21)

- **Proadrenomedulina:** Los pacientes con proadrenomedulina superior a 1.2 nmol/L parecen tener mayor probabilidad de evolución intrahospitalaria desfavorable que aquellos con valores más bajos. Hasta el momento, no se han realizado estudios que apoyen su uso en COVID-19 ni que reporten su capacidad de discernir entre una coinfección bacteriana y actividad inflamatoria. (21)
- **Calprotectina:** se libera en el momento que se activan los neutrófilos durante la inflamación. En un estudio realizado en marzo de 2020 se observó que los valores de calprotectina en sangre fueron más elevados en infecciones bacterianas (por *Mycoplasma* sp, tonsilitis, *S. pneumoniae*) que en infecciones virales. La calprotectina se mostró discretamente superior a la procalcitonina para detectar bacterias que ocasionan infección de las vías respiratorias. (21)
- **Proteína MxA:** Se ha demostrado que la producción de proteína MxA en células sanguíneas periféricas es un marcador clínicamente sensible y específico de la infección viral. Las infecciones virales aumentan específicamente las concentraciones de MxA, mientras que los virus tienen solo un aumento modesto en las concentraciones de PrCR o procalcitonina. (21)

3.13 ¿CUÁNDO NO DEBEN ADMINISTRARSE ANTIBIÓTICOS EN COVID-19?

En base en las recomendaciones de las guías internacionales sobre la decisión de iniciar o no la administración de antibióticos en pacientes con COVID-19, es posible sugerir no prescribirlos tomando en cuenta las siguientes condiciones:

- A. PCR positiva a SARS-CoV-2.
- B. Imagen del tórax consistente con COVID-19, radiografía o tomografía axial computada.
- C. Linfopenia, leucocitosis discreta, ambas consistentes con neumonía por COVID-19.
- D. Muestras de microbiología pulmonares negativas (cultivos, antígenos urinarios).

Si existe certeza de que las manifestaciones clínicas se deben a infección por SARS-CoV-2, no debe iniciarse antibiótico; solo deben prescribirse de manera empírica cuando haya hallazgos altamente sugerentes de infección bacteriana, como: cuenta de neutrófilos elevada en sangre, consolidación lobar o que se documente infección extrapulmonar. (21)

3.14 ESTRATEGIA PARA LA PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE ANTIBIÓTICO EN COVID 19.

El uso de antimicrobianos es muy frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde, a menudo, su indicación es innecesaria, inapropiada o subóptima, contribuyendo a la selección y diseminación de cepas bacterianas resistentes. Esto ha hecho necesario el desarrollo de diversas estrategias para reducir su consumo, como son el de-escalar la terapia y reducir la duración de los esquemas antibióticos. (23)

La adscripción a estos planteamientos disminuye el uso de antimicrobianos de amplio espectro y acorta su uso con similar eficacia. El uso de guías clínicas,

esquemas de administración y dosificación adecuados para garantizar la obtención de los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos y el apropiado control del foco infeccioso, debiesen implicar resultados óptimos preservando altos rangos de seguridad, con el menor costo en términos de presión selectiva de los antimicrobianos. (23)

Diversos estudios señalan que entre un 30 a 60% de los antimicrobianos utilizados en las unidades de cuidados intensivos son innecesarios, inapropiados o subóptimos. Esto ha contribuido, en forma importante, al aumento de la resistencia a antibióticos; estudios de corte epidemiológico, han objetivado que el desarrollo y diseminación de cepas bacterianas multiresistentes impacta más allá de los límites de las unidades de pacientes críticos, alcanzando a todos los servicios hospitalarios. (23)

Un reporte reciente estima que la mortalidad relacionada a la resistencia antibiótica, para el año 2050, ascenderá a 10 millones de personas, si no se toman medidas globales que confronten este problema. (23)

Por lo anterior, ha sido necesario el desarrollo de diversas estrategias para optimizar el uso de antibióticos y con ello mejorar los resultados clínicos, disminuir la presión selectiva sobre cepas de bacterias, reducir los efectos adversos y controlar los costos. (23)

3.15 Adecuada elección de tratamiento empírico

La elección inicial de antimicrobianos en el contexto de una UCI, habitualmente, implica una decisión que muchas veces ocurre sin toda la información requerida. La aproximación a esta problemática obliga a que el intensivista considere elementos como la epidemiología local, el foco infeccioso sospechado, los agentes más frecuentemente involucrados en él. Los factores del hospedero resultan fundamentales en este proceso. (23)

Elementos como comorbilidades y condiciones que involucren riesgo de portación de organismos multirresistentes (uso previo de antimicrobianos, hospitalización o procedimientos invasivos recientes, residentes de unidades de larga estancia, entre otros), deben ser explorados y considerados al momento de definir la terapia. De igual manera, la elección del fármaco implica conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, que permitan asegurar su concentración óptima en el sitio de infección. (23)

Recomendar esquemas específicos no resulta posible, dado que, la variabilidad de los factores mencionados resulta en que cada institución de salud deba elaborar políticas y guías clínicas que incluyan propuestas sobre terapias empíricas según su realidad local. (23)

3.16 Control de foco

Existen ciertos cuadros clínicos donde identificar y controlar el foco infeccioso, de manera oportuna, es tanto o más importante que iniciar rápidamente la terapia o establecer el espectro y dosis de antimicrobianos. Desbridar, drenar, remover un cuerpo extraño, permitirá restablecer la fisiología normal y lograrlo en forma precoz tendrá implicaciones en términos pronóstico. Además, muchas veces, permitirá la obtención oportuna y representativa de muestras microbiológicas. Con ello se facilitará el desarrollo de las estrategias tendientes a mejorar el uso de los antibióticos en UCI, como son el de-escalar y el utilizar esquemas acortados de terapia. (23)

3.17 ¿Qué entendemos por de-escalar?

El de-escalamiento se asoció con: reducción del uso de antimicrobianos de amplio espectro, disminución del número de antibacterianos y menor duración de la terapia. Leone et al. Utilizó el concepto de “antibiótico principal” para referirse a un β -lactámico de espectro extendido que, en concomitancia con otro fármaco destinado al tratamiento del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

(SAMR) y un “antimicrobiano acompañante” (aminoglucósidos, fluoroquinolona o macrólido), definiría una aproximación antimicrobiana empírica inicial.

Los autores describieron “de-escalar” como reemplazar el antimicrobiano principal por uno de menor espectro, suspendiendo los antibióticos acompañantes y la terapia anti SAMR de no ser éstas necesarias. (23)

Un aspecto adicional y relevante en términos del proceso de de-escalamiento es comprender qué significa amplio espectro o espectro reducido. Un grupo francés exploró esta temática, intentando llegar a un consenso y elaboró una clasificación de los betalactámicos de acuerdo con su espectro e impacto ecológico (23) (ANEXO 5).

De esta forma, se entiende de-escalamiento como el proceso que permite, tan pronto como la información microbiológica esté disponible, ajustar el espectro y el número de antimicrobianos al mínimo indispensable para lograr el adecuado control microbiológico del cuadro infeccioso.

Los factores asociados con una actitud clínica tendiente al de-escalamiento son: disponer de información microbiológica consistente (hemocultivos positivos, muestras invasivas del tracto respiratorio u otros), terapia antibiótica empírica inicial apropiada, uso de antimicrobianos empíricos de amplio espectro, uso de antibióticos según guías clínicas en pacientes neutropénicos, terapia empírica con múltiples antimicrobianos combinados, bajas puntuaciones o variaciones favorables en scores de severidad de la enfermedad (al inicio de terapia, al de-escalar y al quinto día de tratamiento) y resolución clínica en el momento de la toma de la decisión. (23)

Por el contrario, infecciones por agentes multiresistentes, procesos polimicrobianos, múltiples infecciones concomitantes e infecciones graves sin agente identificado (por ejemplo, infecciones intraabdominales) se asociaron a mayor probabilidad de no de-escalar o incluso, ampliar el espectro. (24)

3.18 Acortamiento e interrupción de la terapia antimicrobiana

Revisados los resultados del de-escalamiento, pareciera que más allá de la reducción en el espectro y la suspensión de antimicrobianos inadecuados y acompañantes, acortar las terapias y su interrupción oportuna impactaría, en mayor grado, en la reducción de la presión selectiva y el consiguiente daño ecológico, sin alterar los resultados clínicos esperados en el tratamiento de las infecciones, independiente de la condición de gravedad subyacente. (23) (ANEXO 7)

En el enfrentamiento de pacientes críticos diseñar estudios que permitan dilucidar su utilidad, colisiona con una cultura que promueve esquemas extensos en cuanto a espectro y tiempo de uso. Para este grupo de pacientes, el seguimiento con biomarcadores, específicamente procalcitonina, ha permitido acortar significativamente la duración de la terapia antibiótica en UCI con reducción de la mortalidad. Esto, más que demostrar la utilidad de los biomarcadores, ha puesto en evidencia que la menor duración posible de una terapia antiinfecciosa resulta segura incluso en pacientes severamente enfermos. (23)

Es posible sugerir que la conducta esperable en el enfrentamiento de pacientes gravemente enfermos e infectados debe asegurar el balance entre una terapia efectiva y de corta duración, con las implicancias ya descritas en términos de presión selectiva y daño ecológico. Para ello, la utilización de protocolos activos de suspensión de antimicrobianos, con o sin biomarcadores, ha demostrado ser eficaz en su instauración (23) (ANEXO 8)

3.19 Stewardship: integrando estrategias

Una solución propuesta por diversos autores a este problema ha sido el desarrollo de lo que actualmente conocemos como stewardship, concepto que

sin una traducción literal implica la responsabilidad de cuidar y organizar algo que no es propio. (23)

A mayor ahondamiento que permita facilitar su comprensión, la definición de stewardship de antibióticos corresponde a un conjunto de intervenciones que contemplan múltiples dimensiones, todas ellas consideradas como “buenas prácticas en el uso de antimicrobianos”. Esta aproximación contempla dimensiones que componen un Programa de Optimización de Antibióticos (PROA), denominación que recibe, en la práctica y en su fase operativa el stewardship.

Los PROA se componen de cuatro ámbitos esenciales: ¿qué hacer?, ¿cómo hacerlo?, ¿por qué se hace? y ¿quién lo hace? A manera de ejemplo del ¿cómo hacerlo?, podemos mencionar estrategias de cómo los profesionales de la salud adoptan estas intervenciones: en forma persuasiva (educación, retroalimentación, uso de guías terapéuticas) o de manera restrictiva (prescripción con aprobación previa u órdenes de suspensión automáticas).

Otra de las características claves de los PROA es que corresponde a una aproximación multidisciplinaria, es este el caso la dimensión del ¿quién lo hace?, que involucra, particularmente en pacientes críticos, la comparecencia de distintos profesionales como los farmacéuticos clínicos, microbiólogos, infectólogos, epidemiólogos especialistas en control de infecciones e intensivistas. De igual manera, es relevante a los efectos del éxito de las medidas de ajuste de la terapia antibiótica, la identificación rápida del microorganismo causal, situación que se ha visto facilitada por la incorporación de nuevas opciones diagnósticas. (23)

La implementación de un PROA en cuidados intensivos implica, además de lo expuesto, reconocer los cambios fisiopatológicos que ocurren en los pacientes críticos, haciendo de la participación de los intensivistas, una pieza fundamental en su diseño. (23)

La incorporación de estos programas logra un uso adecuado de los antimicrobianos mediante la integración de las dimensiones descritas, que resulta en un uso apropiado en tiempo, espectro, indicación, dosis y llegada al sitio de infección adecuada, así como menor duración posible de la terapia propuesta. En este sentido se debe tener en cuenta también que los cambios fisiopatológicos en los pacientes graves obligan a considerar que las dosis habituales pueden resultar inapropiadas por exceso o déficit, situación que ha posicionado a conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) y al monitoreo de niveles plasmáticos de antimicrobianos como elementos claves a considerar en relación con la prescripción de estos medicamentos. (23)

3.20 IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL COVID 19 EN LA APARICIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

El uso de vacunas puede minimizar la resistencia a los patógenos, objetivo de la vacunación. Las vacunas son una herramienta importante en la prevención de infecciones y han tenido un impacto positivo en la reducción del uso de antibióticos y el desarrollo de resistencia a los antibióticos. La vacunación previene enfermedades infecciosas y sus complicaciones; es fácil, barato y salva vidas. (25)

Las vacunas convencionales pueden reducir las cargas virales, disminuyendo así la transmisión posterior. La protección de la vacuna es doble: protege a la persona inoculada para prevenir la infección, y por otro lado, puede proteger a las personas del entorno, incluso a aquellas que no son inmunes a la enfermedad, ya que la persona inmunizada no puede propagar la infección, un concepto denominada “inmunidad de rebaño”. (25)

3.21 PÉPTIDOS Y ANTICUERPOS ANTIMICROBIANOS COMO FÁRMACOS ANTIINFECCIOSOS

El tratamiento antiinfeccioso se basa en el principio de dirigirse a las vías moleculares que causan la infección pero que no impiden el crecimiento bacteriano. Ante la escasez de nuevos antibióticos, los péptidos antimicrobianos y los anticuerpos específicos están ganando atención como agentes antiinfecciosos derivados de la naturaleza con un gran potencial clínico. (26)

Los péptidos antimicrobianos (AMP) y los anticuerpos juegan un papel importante en la defensa contra microorganismos extraños y son parte de la inmunidad innata y adquirida, respectivamente. Ambos tienen menor capacidad para generar resistencia en los microorganismos diana y pueden administrarse junto con otros antibióticos o compuestos antimicrobianos. Los péptidos antimicrobianos son un medio rápido y no específico para combatir una amplia variedad de bacterias, hongos, virus e incluso protozoos. (27)

Los anticuerpos específicos son macromoléculas esenciales para los sistemas inmunitarios adaptativos de todos los vertebrados. Los glóbulos de defensa también son importantes productores de AMP, donde forman parte de los mecanismos efectores no oxidativos contra patógenos potenciales. (27)

Los AMP se sintetizan principalmente en tejidos epiteliales expuestos regularmente a ataques microbianos como la piel, el intestino y los pulmones. En el cuerpo, los AMP se sintetizan hasta cien veces más rápido que los anticuerpos y con un costo metabólico mucho menor, se pueden almacenar en altas concentraciones, están disponibles para una acción inmediata y se liberan o producen cuando las células son estimuladas por el contacto con microorganismos. Sin embargo, los anticuerpos solo reconocen un único agente infeccioso, y aunque las mutaciones de ese agente pueden hacer que el

anticuerpo sea inútil, esto no afecta a otros agentes similares y no contribuye a la propagación de la resistencia. (28)

Frente a un mercado en el que se puede acceder a antibióticos baratos y eficaces, la fabricación de AMPS y anticuerpos para aplicaciones biomédicas presenta limitaciones inherentes; tales como alto costo de producción, condiciones de almacenamiento y dosis para administración. (28) (ANEXO 9).

En el contexto de la COVID-19, la prescripción excesiva de antibióticos, el mayor uso de biocidas y el uso agrícola de antibióticos pueden contribuir a la aparición de microorganismos resistentes. Los antibióticos convencionales generalmente se dirigen a las enzimas metabólicas que pueden desarrollar resistencia selectivamente, mientras que los AMP y los anticuerpos matan los microbios o neutralizan los patógenos infecciosos, lo que hace inherentemente más difícil que los organismos desarrollen resistencia. Pueden considerarse plantillas seguras y eficaces para la generación de futuros antimicrobianos. (28)

3.22 ESTRATEGIA PARA PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE ANTIBIÓTICO EN INFECCIÓN POR COVID 19 CON SOBREENFECCIÓN BACTERIANA

Unos de los propósitos de la estrategia mundial para la lucha contra la resistencia microbiana está relacionada con el desarrollo de antibióticos nuevos, la inversión de fondos de los estados, y la búsqueda de nuevas variantes de prevención y tratamientos menos propensos a la rápida resistencia microbiana. (29) (ANEXO 10)

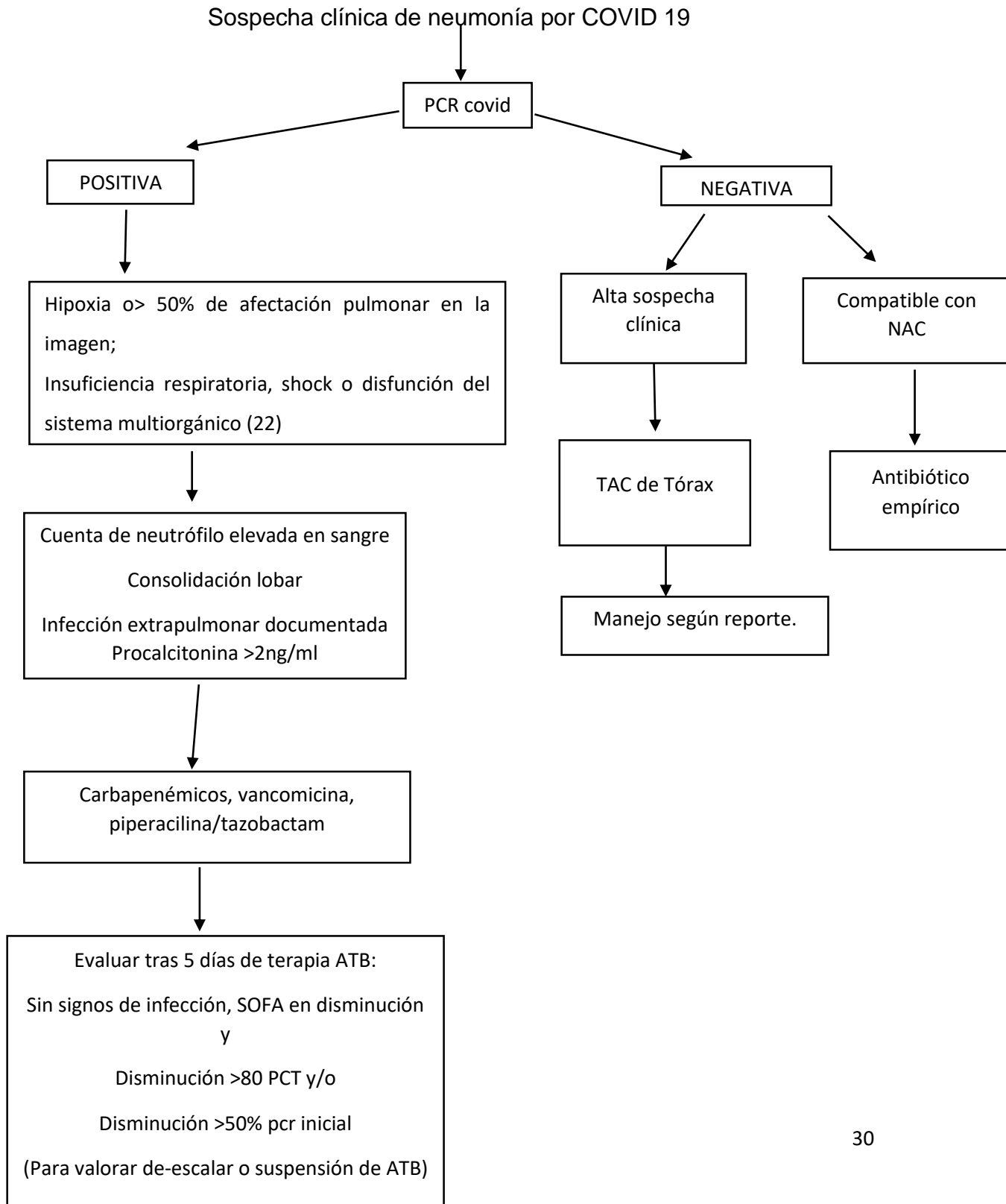
Las fundamentales investigaciones y acciones podrán estar dirigidas a las siguientes áreas:

- Desarrollo de péptidos antimicrobianos, que son sustancias de origen natural o por síntesis químicas con actividad específica contra la

membrana de las células procariota; tal puede ser el caso de las bacteriocinas producidas por casi todas las bacterias, las cuales al ejercer una presión selectiva solo sobre una especie específica tendrían menos tendencia a desarrollar resistencia y se podrían administrar en combinaciones con otros antimicrobianos. (29)

- Uso de nanopartículas como vehículo que traslade las moléculas de los antibióticos directamente al sitio donde ejercerá su efecto farmacológico, de manera que se garantice una mayor concentración del antibiótico en el sitio de acción y evitar la exposición del medicamento a otras bacterias, y con ellos minimizar el riesgo de resistencia. Se han desarrollado también nanopartículas que por sí solas presentan marcados efectos antimicrobianos de amplio uso de bacteriófagos (Virus que infectan las células de las bacterias produciendo lisis de las mismas), los cuales pueden actuar con mayor rapidez y eficiencia que los antibióticos, y su elevada especificidad le permitiría mantener invariable a otras especies bacteriana. (29)
- Desarrollo de probióticos con la finalidad de sustituir a los antibióticos, por la alta capacidad reguladora que estos presentan para la micro biota intestinal, y la capacidad que han mostrado de regular el sistema inmunológico, como es el caso de las nanopartículas de plata. (29)

3.23 Flujograma de estrategia para prescripción adecuada de antibioticoterapia en neumonía por COVID 19.



4 CONCLUSIONES

- Posterior al uso indiscriminado de azitromicina al inicio de la pandemia, se observó que no mejoro la evolución de la enfermedad ni la supervivencia.
- No es factible recomendar un protocolo específico a seguir al momento de tomar la decisión de indicar antibiótico ante la sospecha de infección bacteriana sobreagregada en infección por COVID 19.
- Una técnicas que ha demostrado ser efectiva para prevenir la resistencia antimicrobiana ha sido el de-escalar antibiótico, ante la mejoría clínica del paciente apoyándose incluso de tendencia a normalizar de procalcitonina.
- Para tomar la decisión de iniciar manejo antibiótico en cada paciente con infección por COVID 19 se debe realizar un análisis individual de cada caso, valorando comorbilidades del paciente, uso de antibióticos previos, ingresos previos entre otros factores agregados.
- La mortalidad asociada a COVID 19 aumentara exponencialmente para el 2050 si no se toman medidas para prevenir la resistencia antimicrobiana.

5 RECOMENDACIONES

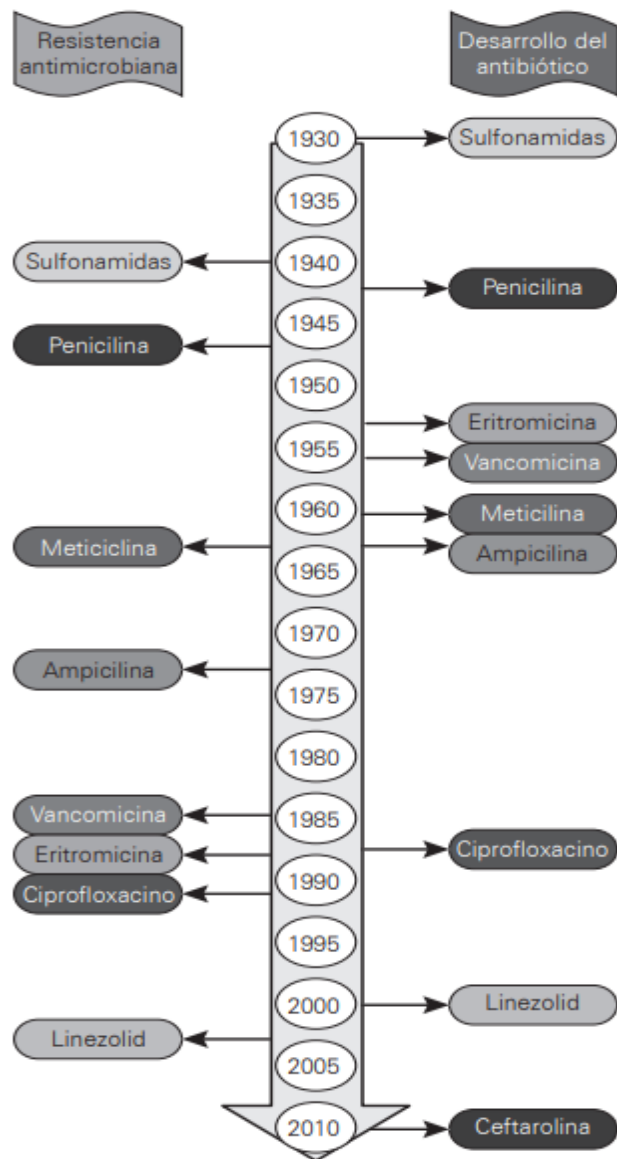
- Evitar ingresos de pacientes que puedan ser manejados ambulatoriamente y planificar el egreso de los pacientes desde el mismo momento de su ingreso para evitar retrasos producidos por situaciones potencialmente gestionables.
- Adecuar los tratamientos antibióticos al microorganismo causante de la infección tan pronto como se lo identifique.
- Evitar el uso de catéteres cuando sea posible o retirar los mismos precozmente y evitar la colocación de sondas transuretrales de manera innecesaria para reducir las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitarias (IRAS). Asimismo, se debería profundizar el cumplimiento de medidas sencillas como el lavado de manos.
- Cumplir con esquema de vacunación propuesto por MINSAL como una medida de prevención de enfermedades que podrían inducir a la utilización de antibióticos.

6 ANEXOS.

Anexo 1

Figura 1.
Avance de la resistencia antimicrobiana a lo largo del tiempo

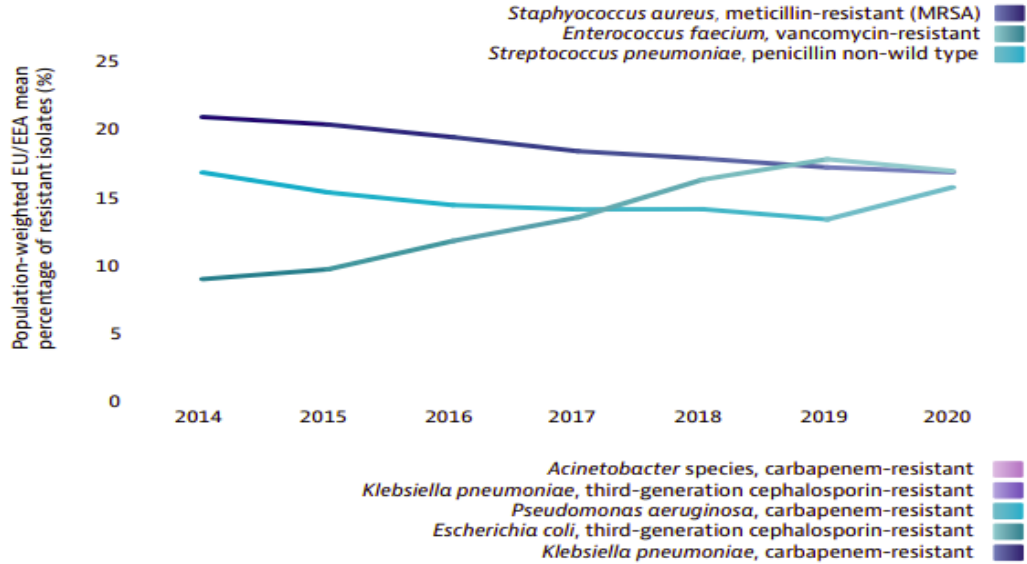
Línea de tiempo comparativa entre creación de antibióticos y el desarrollo de resistencia antimicrobiana



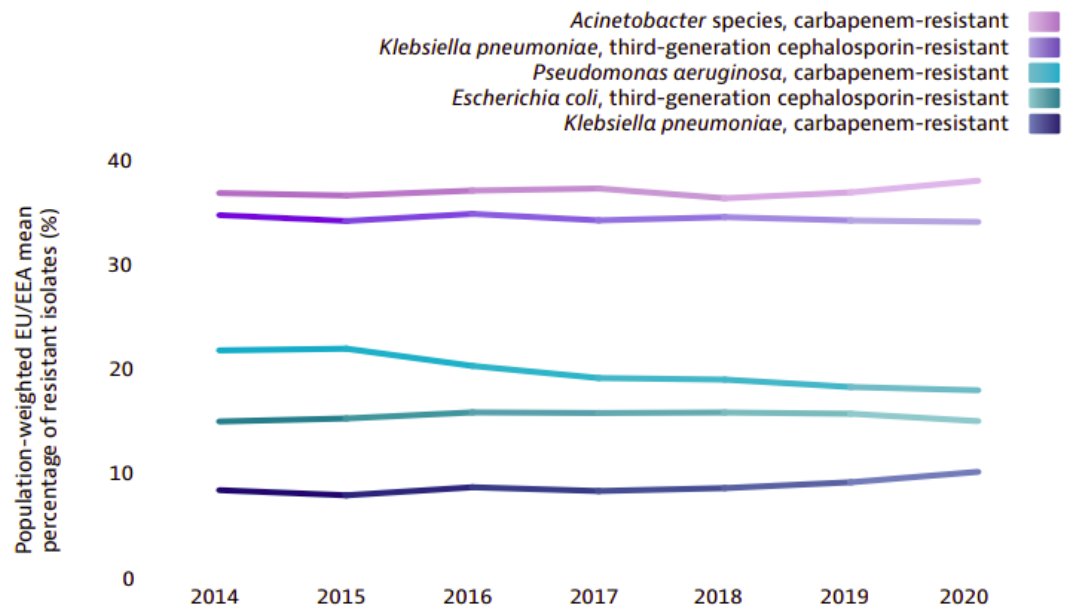
Anexo 2

Figure 5. Antimicrobial resistance remains high and only shows slow changes or remains stable in bacteria commonly responsible for healthcare-associated infections

Population-weighted mean percentage of resistant isolates among bacterial invasive isolates (mostly bloodstream infections), in 29 EU/EEA countries, 2014-2020; Top Panel – Gram-positive bacteria; Bottom Panel – Gram-negative bacteria



Anexo 3



Note: Liechtenstein is not included. The term penicillin non-wild-type refers to *S. pneumoniae* isolates reported by local laboratories as 'susceptible, increased exposure' or resistant to penicillin.

Anexo 4

Table 1: Occurrence and frequency of bacterial species isolated from COVID-19 patients

| Bacteria isolated | Endotracheal aspirate culture N (%) | Blood culture N (%) | Total N (%) |
|---|-------------------------------------|---------------------|----------------|
| <i>Klebsiella</i> spp. | 7 (16.29) | 4 (9.30) | 11 (25.59) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) | 6 (13.95) | 3 (6.98) | 9 (20.93) |
| Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 2 (4.65) | 4 (9.30) | 6 (13.95) |
| <i>Escherichia coli</i> | 6 (13.95) | 2 (4.65) | 8 (18.60) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 (4.65) | 2 (4.65) | 4 (9.30) |
| <i>Enterobacter species</i> | 3 (6.98) | 2 (4.65) | 5 (11.63) |
| Total | 26 (60.47) | 17 (39.53) | 43 (10) |

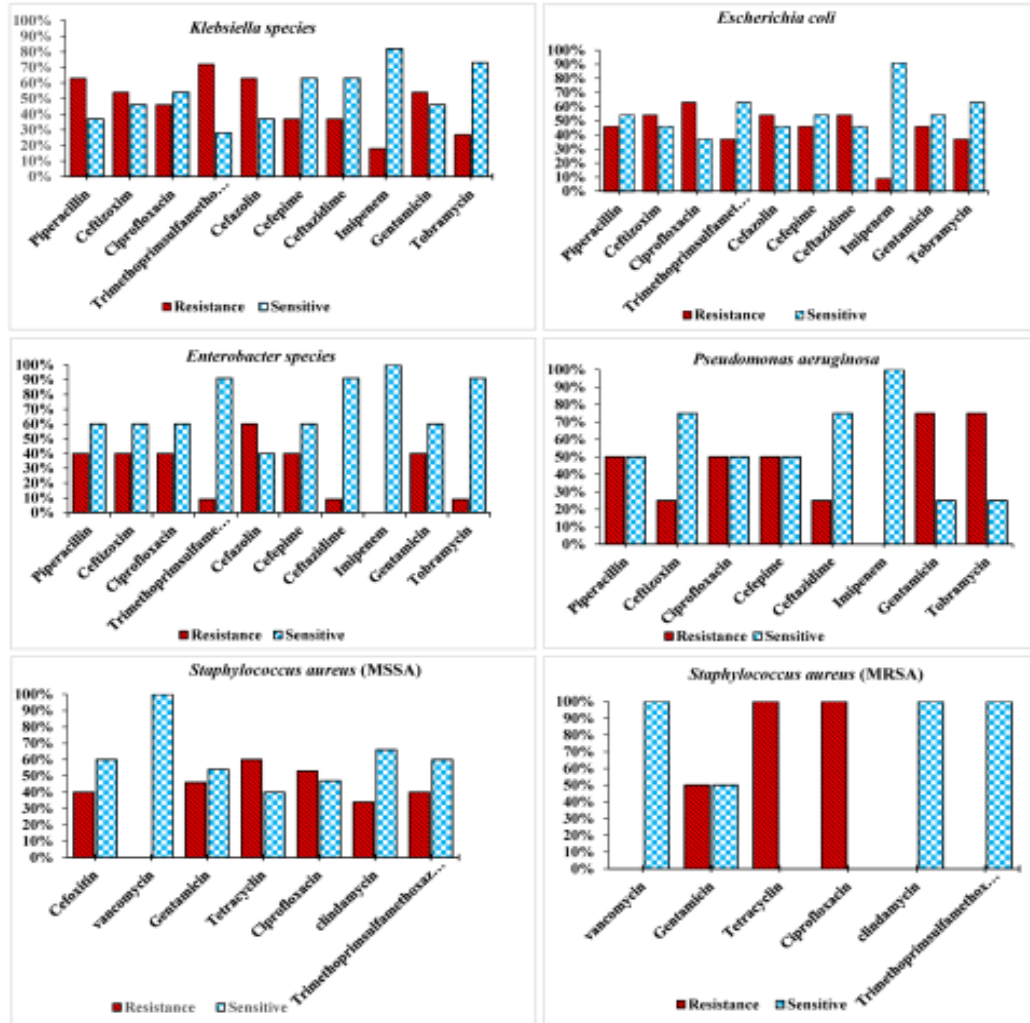


Figure 1: Antimicrobial susceptibility patterns of bacterial strains isolated from COVID-19 patients

Anexo 5

Tabla 1.

Clasificación de los betalactámicos de acuerdo con su espectro e impacto ecológico

| Categoría | Molécula | Proporción acuerdo (%) [*] |
|-----------|---|-------------------------------------|
| 1 | Amoxicilina | 100 |
| 2 | Amoxicilina/clavulámico | 88 |
| 3 | Cefalosporinas 3ª generación | 81 |
| 4 | Piperacilina/tazobactam, cefalosporinas 4ª generación, cefalosporinas antipseudomónicas | 71 |
| 5 | Ertapenem | 81 |
| 6 | ImipenemMeropenem | 85 |

* Indica la proporción de los miembros del Panel de Expertos que estuvieron de acuerdo con las moléculas incluidas en cada categoría de la clasificación. Modificado de Weiss 2015¹⁸.

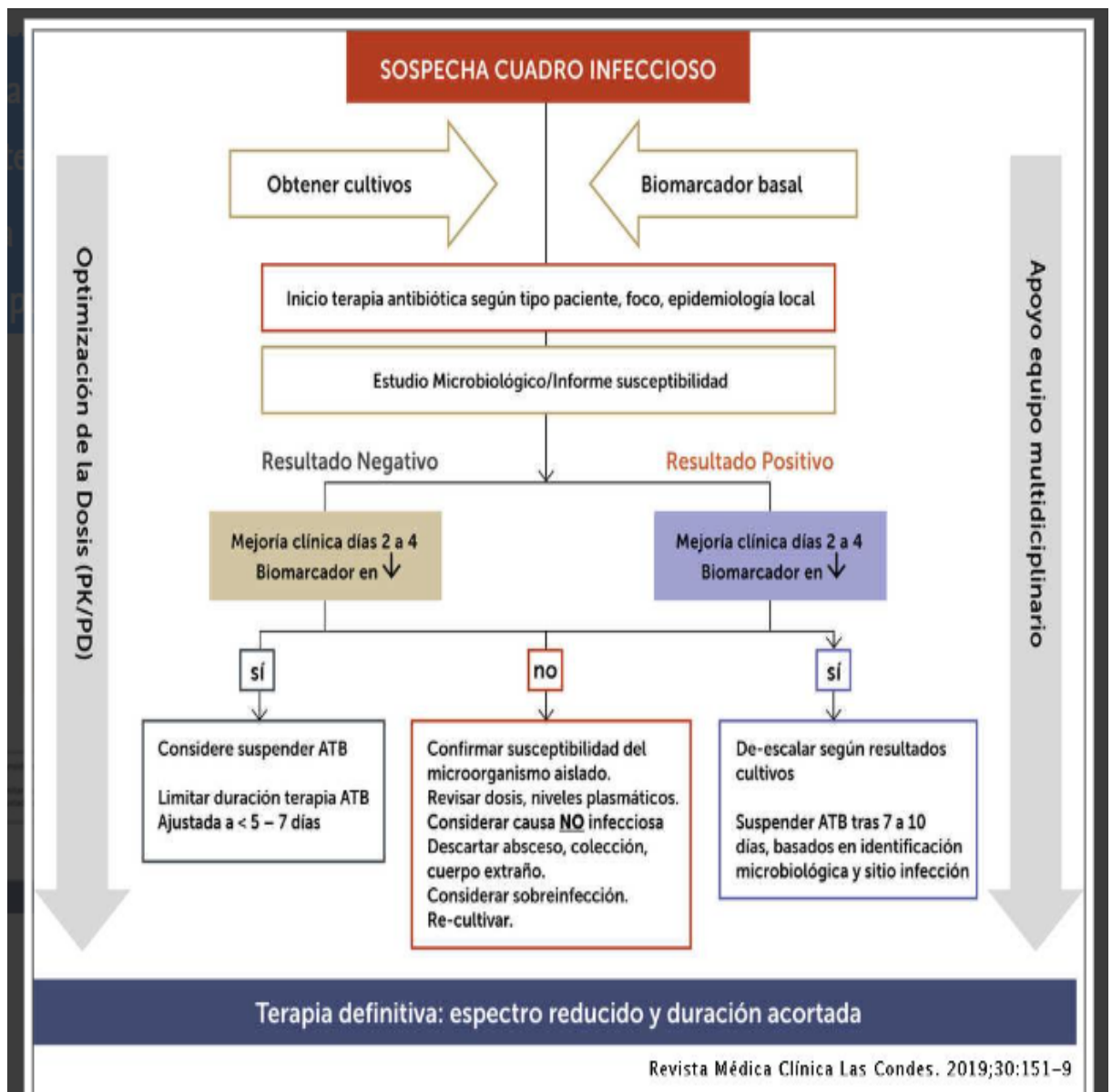
Anexo 6

Tabla 2.

Factores asociados a de-escalar terapia antibiótica

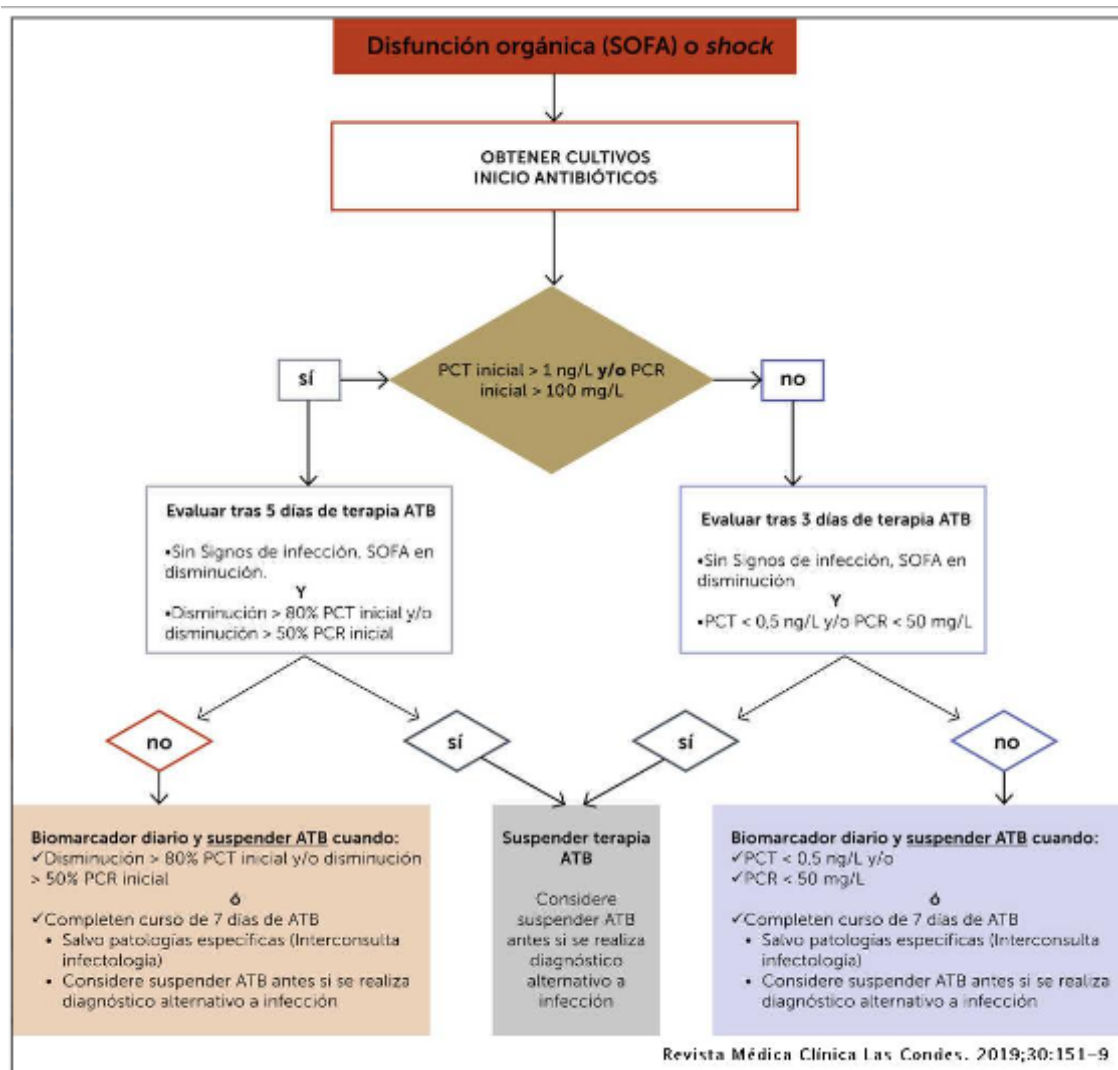
| Que facilitan |
|---|
| Terapia empírica inicial apropiada |
| Terapia empírica de amplio espectro |
| Respetar guías clínicas |
| Tratamiento inicial con múltiples antibióticos “acompañantes” |
| Disponibilidad de cultivos positivos |
| Baja severidad de la enfermedad al: |
| -Basal |
| -Momento de de-escalar |
| -Día 5 de terapia |
| Que dificultan |
| Aislar microorganismo multi-resistente |
| Infecciones polimicrobianas |
| Infección intra-abdominal |

Anexo 7: Algoritmo de decisión frente a paciente que requiere inicio de terapia antibiótica empírica



Anexo 8: Protocolo activo de suspensión de antimicrobianos basado en biomarcadores

Abreviaciones: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; ATB: antibiótico.



Anexo 9

| Feature | Antibiotics | AMP | Antibodies |
|------------------------|---|--|--|
| Cost of production | Low | High | High/moderate |
| Storage conditions | Room temperature | Refrigerated | Refrigerated |
| Administration | Orally (tablets) | Topical/systemically | iv/sc injection |
| Target specificity | Narrow | Broad/narrow | Narrow |
| Resistance | Yes | Difficult | No |
| Structure | Simple, homogeneous, well-characterized | Diverse, homogeneous, well-characterized | Complex, heterogeneous, and less characterized |
| Molecular weight | Low (<1kDa) | <5 kDa | High (>50 kDa) |
| Degree of instability | Low | High | Low |
| Risk of immunogenicity | Low | Low | High |
| Mechanisms of action | Generally specific | Variable or still unknown | Specific |

Anexo 10

Tabla 1

Mecanismos de resistencia a algunos antibióticos

| No. | Tipo de antibióticos (Ejemplos) | Mecanismo de resistencia |
|-----|--|---|
| 1 | Beta Lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenems, Monobactámicos) | Hidrólisis, eflujo, modificación de receptores. |
| 2 | Aminoglucósidos (Gentamicina, Estreptomycin, Espectinomycin) | Fosforilación, acetilación, nucleotidilación, eflujo, modificación de receptores. |
| 3 | Tetraciclinas (Minociclina, Tigeciclina) | Mono oxidación, eflujo, modificación de receptores. |
| 4 | Macrólidos (Eritromicina, Azitromicina) | Hidrólisis, glicosilación, fosforilación, eflujo, modificación de receptores. |
| 5 | Lincosamidas (Clindamicina) | Nucleotidilación, eflujo, modificación de receptores. |
| 6 | Oxazolidinonas (Linezolid) | Eflujo, modificación de receptores. |
| 7 | Fenicoles (Cloranfenicol) | Acetilación, eflujo, modificación de receptores. |
| 8 | Quinolonas (Ciprofloxacina) | Acetilación, eflujo, modificación de receptores. |
| 9 | Pirimidas (Trimetoprim) | Eflujo, modificación de receptores. |
| 10 | Sulfonamidas (Sulfametoxazol) | Eflujo, modificación de receptores. |
| 11 | Rifamicinas (Rifampicina) | Ribosilación del ADP, Eflujo, modificación de receptores. |
| 12 | Lipopéptidos (Daptomicina) | Modificación de receptores. |
| 13 | Péptidos catiónicos (Colistina) | Eflujo, modificación de receptores. |
| 14 | Glicopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina) | Reprogramación de la biosíntesis del péptidoglucano. |

7. BIBLIOGRAFÍA

1. María Teresa Pérez García CEU Universidad Cardenal Herrera. "La pandemia silenciosa: resistencia antibacteriana a los antibióticos" 2021-2022.
2. Laurence L, Brunton. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 13 ed. 2018.
3. Kasper et al. Harrison Tratado de Medicina Interna 20 ed. 2018.
4. Pérez de la Lastra JM, Anand U, González-Acosta S, López MR, Dey A, Bontempi E, Morales delaNuez A. Antimicrobial Resistance in the COVID-19 Landscape: Is There an Opportunity for Anti-Infective Antibodies and Antimicrobial Peptides? 2022J
5. James Mittra, Ann Bruce, Jack W. Scannell & Joyce Tait. Regulatory and market influences on innovation pathways for the development of new antimicrobial drugs, Technology Analysis & Strategic Management. 2021.
6. Anand U, Jakhmola S, Indari O, Jha HC, Chen ZS, Tripathi V, Pérez de la Lastra JM. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. Front Immunol. 2021.
7. Organización Panamericana de la Salud Octava Edición. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022.
8. Zeshan B, Karobari MI, Afzal N, Siddiq A, Basha S, Basheer SN, Peeran SW, Mustafa M, Daud NHA, Ahmed N, Yean CY, Noorani TY. The Usage of Antibiotics by COVID-19 Patients with Comorbidities: The Risk of Increased Antimicrobial Resistance. Antibiotics (Basel). 2021.

9. Furukawa D, Graber CJ. Antimicrobial Stewardship in a Pandemic: Picking Up the Pieces. *Clin Infect Dis*. 2021.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2015.
11. Guevara Díaz, Jorge Alberto Maldonado, Manuel Rojas, Valadez Padilla, Daniel Eduardo, Muro Díaz, Ricardo Matsumoto Palomares, Iván Rikimatsu. Organismos del grupo eskape. Resistencia bacteriana: ENFERMEDADES INFECCIOSAS MICROBIOLOGIA.2021.
12. Joint report by ECDC, EFSA, EMA, and OECD. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA A One Health Response.2022.
13. Belén Aracil-García, Jesús Oteo-Iglesias, Óscar Cuevas-Lobato, Noelia Lara-Fuella, Isabel Pérez-Grajera, Sara Fernández-Romero, María Pérez-Vázquez, José Campos, Grupo español de la European Antimicrobial Resistance Surveillance network. Rápido Aumento de La resistencia a cefalosporinas de 3 A generación, imipenem y de La corresponsidad En 7.140 aislados de *Klebsiella pneumoniae* En hemocultivos (2010-2014).
14. Da Silva Jr. JB, Espinal M, Ramón-Pardo P. Resistencia a los antimicrobianos: tiempo para la acción. *Rev Panam Salud Publica*. 2020.
15. Razzaque MS. Exacerbation of antimicrobial resistance: another casualty of the COVID-19 pandemic? *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021.
16. Park DH, Chang E, Kang CK, Choe PG, Kim NJ, Kim TS, Park WB, Oh MD. A Direct Rapid Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Test Enables Early

Selection of Optimal Antibiotics to Treat Bacteremia in COVID-19 Patients. Infect Chemother. 2021

17. Carlos Adrián Pérez-Martínez, Fernando Padilla-Santamaría, Sergio Alberto Helguera-León, José Jesús Mejía-Cornejo, Brandon Enrique Casados-Rodríguez, Christian Iván Martínez-Abarca, Éder Iván Zamarrón-López, Orlando Rubén Pérez-Nieto. Antimicrobial use and abuse in COVID-19: When is its use justified?. 2021.
18. HIRIS care. Informe sobre resistencia antimicrobiana.2021
19. Jeon K, Jeong S, Lee N, Park MJ, Song W, Kim HS, Kim HS, Kim JS. Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. Antibiotics (Basel). 2022.
20. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. GMS Hyg Infect Control. 2020.
21. Pérez-Martínez. Uso y abuso de antimicrobianos en COVID-19: ¿cuándo está justificado prescribir antibióticos?.2021.
22. Dra. orbelina Palma, Dr. Hector Ramos, Dr Luis Castillo et al. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con COVID-19 MINSAL, Tercera edición. 2022.
23. José Miguel Arancibia, Revista Médica Clínica Las condes. Medicina intensiva, estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos. 2019.
24. Jose Miguel Arancibia. Medicina intensiva, estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos.
25. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). Hum Vaccin Immunother. 2018.

26. E.Pelfrene M.Mura A.Cavaleiro Sanches M.Cavaleri Pelfrene. Monoclonal Antibodies as Anti-Infective Products: A Promising Future? Clin Microbiol Infect. 2019.
27. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. 2021-2022.
28. Pamela D.Garzone, Yow-Ming, C.Wang . Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Development of Biotechnology Products and Large Molecules. In: Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology.; 2022.
29. Yoel López Gamboa, Yoeldis Gamboa Pellicier, Yanet Rodríguez Cantillo, Yanetzi L. Artega Yanez. Resistencia Microbiana a los Antibióticos: un Problema de Salud Creciente. 2022.
30. Furukawa D, Graber CJ. Antimicrobial Stewardship in a Pandemic: Picking Up the Pieces. Clin Infect Dis. 2021.