



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“Cambios en los perfiles de resistencia antimicrobiana entre los periodos pre-COVID-19 y COVID-19 en aislamientos de muestras de pacientes de UCI de un hospital general de Lima”

“Changes in antimicrobial resistance profiles between the pre-COVID-19 and COVID-19 periods in isolates of samples from ICU patients from a general hospital in Lima”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y TROPICALES

Nombre del Autor: SUSANA ARMONIA PALMA
CALDERON

Nombre del Asesor: FERNANDO ALONSO MEJIA
CORDERO

LIMA – PERÚ
2022

1. RESUMEN

La pandemia de COVID-19 ha afectado la pandemia paralela de resistencia antimicrobiana. Esto se objetiva en múltiples estudios que demuestran, además del uso incrementado e inapropiado de antibióticos, cambios en los perfiles de resistencia de múltiples especies de bacterias comunes. La situación es preocupante por las consecuencias futuras previstas en términos de mortalidad y en el ámbito económico. En este contexto, es importante conocer la magnitud del impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19 en nuestro medio para así poder implementar y/o reforzar las estrategias de los programas de optimización de antibióticos. **Objetivo :** Comparar los perfiles de resistencia antimicrobiana entre los periodos pre-COVID-19 y COVID-19 en los aislamientos de muestras de pacientes de UCI de un hospital general de Lima. **Material y método:** estudio descriptivo observacional. Se recolectará información de los pacientes de la UCI de adultos con cultivos positivos en muestras de sangre, orina y secreción bronquial en los periodos enero 2019-diciembre 2019(pre-COVID-19) y enero 2021- diciembre 2021(COVID-19). Se obtendrá datos de la especie aislada, fecha de toma, tipo de muestra y código de ingreso, de los registros del Servicio de Microbiología del Hospital Cayetano Heredia. La información de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana se tomará de la información ingresada en el software de laboratorio de la institución. Posteriormente, se comparará la data del periodo pre-COVID-19 versus COVID-19. Este análisis nos permitirá evaluar el impacto que ha

tenido la pandemia de COVID-19 en la resistencia antimicrobiana en nuestra institución.

Palabras clave: perfil de resistencia antimicrobiana, COVID-19, UCI

2. INTRODUCCIÓN:

La pandemia de COVID-19(del inglés, coronavirus disease 2019), declarada como tal en marzo 2020, ha tenido un gran impacto en varios aspectos a nivel mundial.(1,2) Los sistemas de salud, en particular, fueron desbordados por el aumento de pacientes en los hospitales, falta de recursos humanos, falta de disponibilidad de algunas instalaciones como ventiladores, de suministro de oxígeno, además de la interrupción de programas como el de optimización de administración de antibióticos y el de medidas de control de infecciones intrahospitalarias.(1,7) Paralelamente, ya estaba en curso otra pandemia aún mayor: la resistencia antimicrobiana. (3,4,5,6) Reconocida por la OMS (Organización Mundial de la Salud), antes de la actual pandemia de COVID-19, como una de las 10 amenazas más urgentes para la salud global, y referida por muchos autores como «pandemia silenciosa», la resistencia antimicrobiana se cobra la vida de más de 700 000 personas al año.(8) Asimismo, en el 2016 ya había un reporte de Reino Unido que proyectaba que la resistencia antimicrobiana causaría 10 millones de muertes por año para el año 2050, así como un importante impacto económico.(8,9,10)

La COVID-19 y la resistencia antimicrobiana son emergencias sanitarias interactuantes. Si bien algunas medidas preventivas reforzadas durante la pandemia de COVID-19, son también beneficiosas para enfrentar la resistencia antimicrobiana, una consecuencia importante y preocupante de la misma es la potencial diseminación de la resistencia antimicrobiana debido al uso incrementado y frecuentemente inapropiado de antimicrobianos.(11,12) Un estudio retrospectivo en Wuhan, China describió el uso de antibióticos en el 95% de 191 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmada.(13) En Corea del Sur, Jeon y colaboradores mostraron un incremento en el consumo de penicilina con inhibidor de betalactamasa y carbapenémicos tanto en hospitalización general como en UCI durante la pandemia con respecto a antes de la pandemia, así como el aumento de la prevalencia de MRSA(*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), VRE (*Enterococcus* resistente a vancomicina), y CRE (*Enterobacteriaceae* resistente a carbapenémicos). (14)

Entre los factores relacionados al aumento en el consumo de antibióticos durante la pandemia de COVID-19, están algunas de las características de la COVID-19 como el desarrollo de sepsis, la elevación de PCR(proteína C reactiva) y los hallazgos radiológicos, los cuales dificultan la distinción entre COVID-19 severa e infecciones secundarias bacterianas.(1) En este contexto, es importante saber las frecuencias de coinfección y sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19; éstas varían según la población estudiada. (15) Nebreda-Mayoral y colaboradores, en un estudio observacional retrospectivo, encontraron que, de 712 pacientes, 5% (39/712) se clasificaron como coinfección y 11% (80/712) se clasificaron como sobreinfección. (16) En un metaanálisis, se encontró una frecuencia de coinfección de 3.5% y de

sobreinfección bacteriana de 14.3%.(17) En otro metaanálisis, se observó que la tasa de coinfección bacteriana era mayor en pacientes de UCI (unidad de cuidados intensivos) que en pacientes de hospitalización general(14% vs. 4%)(18) La guía ESCMID COVID-19, ante la evidencia insuficiente en cuanto a la evaluación del uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 y coinfección o infección secundaria, y debiéndose por lo tanto aplicar los principios generales de la optimización de antibióticos, recomienda no prescribir de rutina antibióticos en estos pacientes, a menos que se sospeche o confirme coinfección o sobreinfección.(19)

Pese a que el tema sigue en debate, la información disponible sugiere que, en general, la coinfección bacteriana es infrecuente en pacientes hospitalizados con COVID-19(18); sin embargo, la proporción aumenta en pacientes críticamente enfermos y se asocia a mayor mortalidad en estos pacientes. Se debería entonces contextualizar cada caso, tomando en cuenta la sospecha clínica, secreciones purulentas, elevación de marcadores.(15) En este contexto, se resalta el uso frecuentemente innecesario de antibióticos sin tomar en cuenta el tipo de paciente, su probabilidad de coinfección o de infección secundaria, además de otros datos clínicos y paraclínicos.

La afectación de la resistencia antimicrobiana por la pandemia de COVID-19 ha sido objetivada por varios autores. Saini y colaboradores condujeron un estudio en el que evaluaron el patrón de resistencia antimicrobiana en agentes bacterianos aislados, comparando los periodos pre-COVID-19(marzo 2019 a diciembre 2019) y COVID-19(marzo 2020 a diciembre 2020). Observaron que *E. coli* fue menos susceptible a cefalosporinas de 3^o generación y a trimetoprim-sulfametoxazol ; *Klebsiella*

pneumoniae fue menos susceptible a aminoglicósidos, fluoroquinolonas e imipenem ; *Pseudomonas aeruginosa* fue menos susceptible a aminoglicósidos y cefalosporinas de 3° generación ; *Acinetobacter baumannii* fue menos susceptible a cefalosporinas de 3° generación y a imipenem. (1) En otro estudio, López y colaboradores compararon la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos de alta prioridad (*S. aureus*, *E. faecium*, *A. baumannii* complex, *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, y *Escherichia coli*) en 2 periodos : 2019 versus 2020. Encontraron, en muestras de hemocultivo, incremento de resistencia a oxacilina(15.2% vs. 36.9%), clindamicina(24.8 vs 43.3%) y eritromicina 25.7% vs. 42.8%) para *S. aureus* así como a imipenem(13% vs. 23.4%) y meropenem(11.2% vs. 21.4%) para *Klebsiella pneumoniae*. De forma similar, se observó aumento de resistencia para *E. coli* y no fermentadores.(20)

Como puede notarse en los estudios mencionados, la pandemia de COVID-19 se ha acompañado de aumento de la resistencia antimicrobiana. En ese sentido, es importante conocer la magnitud del impacto que ha tenido en nuestro contexto para así poder implementar y/o reforzar las estrategias de los programas de optimización de antibióticos.

El presente proyecto pretende evaluar los cambios en la resistencia antimicrobiana en aislamientos de muestras provenientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos de un hospital general de Lima durante la pandemia de COVID-19.

3. OBJETIVOS:

Objetivo general :

Comparar los perfiles de resistencia antimicrobiana entre los periodos pre-COVID-19 y COVID-19 en los aislamientos de muestras de pacientes de UCI de un hospital general de Lima

Objetivos específicos:

- Comparar el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021- diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.
- Comparar el perfil de resistencia de *Enterococcus spp* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021- diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.
- Comparar el perfil de resistencia de *Escherichia coli* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021- diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.
- Comparar el perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021- diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.
- Comparar el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021- diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.
- Comparar el perfil de resistencia de *Acinetobacter baumannii* en los periodos pre-COVID-19(enero 2019-diciembre 2019) y COVID-19(enero 2021-

diciembre 2021) en muestras de sangre, orina y secreción bronquial de pacientes de UCI.

4. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño de estudio:

Estudio descriptivo, observacional.

Se recolectará información de los pacientes de la UCI de adultos con cultivos positivos en muestras de sangre, orina y secreción bronquial en los periodos enero 2019-diciembre 2019(pre-COVID-19) y enero 2021-diciembre 2021(COVID-19). Se tomará el periodo COVID-19 en el año 2021, dado el desabastecimiento de insumos para cultivos que hubo en el año 2020 en la institución, lo que podría alterar los datos del estudio. Se obtendrá datos de la especie aislada, fecha de toma, tipo de muestra y código de ingreso, de los registros del Servicio de Microbiología del Hospital Cayetano Heredia. La información de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana se tomará de la información ingresada en el software de laboratorio de la institución. Posteriormente, se comparará la data del periodo pre-COVID-19 versus COVID-19. Este análisis nos permitirá evaluar el impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19 en la resistencia antimicrobiana en nuestra institución.

b) Población:

Pacientes de la UCI de adultos con cultivos positivos en muestras de sangre, orina o secreción bronquial en los periodos enero 2019-diciembre

2019(pre-COVID-19) y enero 2021- diciembre 2021(COVID-19), en el Hospital Cayetano Heredia.

Criterios de inclusión:

Pacientes de la UCI de adultos con cultivos positivos en muestras de sangre, orina o secreción bronquial en los periodos enero 2019-diciembre 2019(pre-COVID-19) y enero 2021- diciembre 2021(COVID-19)

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin registro de cultivos en muestras de sangre, orina o secreción bronquial
- Pacientes con cultivos negativos en muestras de sangre, orina y secreción bronquial
- Pacientes con ≥ 1 aislamiento por muestra
- Pacientes de UCI pediátrica o neonatal

c) Definición operacional de variables:

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Perfil de resistencia de S. aureus	Cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia de S. aureus a oxacilina, eritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, vancomicina	Porcentajes

Perfil de resistencia de <i>Enterococcus</i> spp	Cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia de <i>Enterococcus</i> spp a ampicilina, eritromicina, tetraciclina, vancomicina, gentamicina	Porcentajes
Perfil de resistencia de <i>E. coli</i>	Cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ampicilina, cefoxitina, ceftriaxona, cefepime imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína.	Porcentajes
Perfil de resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, , ceftriaxona, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína.	Porcentajes
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia a ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol.	Porcentajes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cuantitativa	razón	Frecuencia de resistencia a piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime,	Porcentajes

			imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, gentamicina.	
--	--	--	--	--

d) Procedimientos y técnicas :

De los pacientes que cumplan con los criterios de selección, se obtendrán datos como: especie aislada, fecha de toma, tipo de muestra y código de ingreso, de los registros del Servicio de Microbiología del Hospital Cayetano Heredia. La información de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana se tomará de la información ingresada en el software de laboratorio de la institución. Se ingresará por separado para cada especie y muestra en hojas de excel, la información de susceptibilidad a cada antibiótico según la especie, como « resistente »(se considerará resistencia y susceptibilidad intermedia) o « sensible ». Luego de ingresar la totalidad de información en las bases de datos de excel, se procederá al conteo y cálculo de frecuencia expresada en porcentajes. Se hará lo mismo para cada periodo, luego de lo cual, se compararán los porcentajes de ambos periodos.

e) Aspectos éticos del estudio :

Se someterá el presente trabajo de investigación al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se trabajará directamente con datos de los aislamientos y se registrarán los datos en base a los códigos del laboratorio, manteniendo la anonimidad de los pacientes.

f) Plan de análisis :

Se reportarán frecuencias absolutas y relativas.

Las frecuencias de resistencia a los antibióticos serán comparados entre periodos usando el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se hará en Stata versión 16.0.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. Saini V, Jain C, Singh NP, Alsulimani A, Gupta C, Dar SA, et al. Paradigm shift in antimicrobial resistance pattern of bacterial isolates during the covid-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 7 de agosto de 2021;10(8):954.
2. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care*. octubre de 2020;26(5):433-41.
3. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Kumric M, et al. Implications of covid-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. *Life (Basel)*. 10 de marzo de 2021;11(3):220.
4. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of carbapenem-resistant gram-negatives and candida auris during the covid-19 pandemic in critically ill patients: one step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms*. 3 de enero de 2021;9(1):E95.

5. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen MV, et al. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci OA*. septiembre de 2021;7(8):FSO736.
6. Khor WP, Olaoye O, D'Arcy N, Krockow EM, Elshenawy RA, Rutter V, et al. The need for ongoing antimicrobial stewardship during the covid-19 pandemic and actionable recommendations. *Antibiotics (Basel)*. 14 de diciembre de 2020;9(12):E904.
7. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, et al. Antimicrobial resistance (Amr) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 7 de marzo de 2022;11(1):45.
8. Choudhury S, Medina-Lara A, Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ [Internet]*. 1 de mayo de 2022 [citado 8 de julio de 2022];100(05):295-295A.
9. Rizvi SG, Ahammad SZ. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 10 de febrero de 2022;807(Pt 2):150873.
10. Pierce J, Apisarnthanarak A, Schellack N, Cornistein W, Maani AA, Adnan S, et al. Global antimicrobial stewardship with a focus on low- and middle-income countries. *Int J Infect Dis*. julio de 2020;96:621-9.
11. Seethalakshmi PS, Charity OJ, Giakoumis T, Kiran GS, Sriskandan S, Voulvoulis N, et al. Delineating the impact of COVID-19 on antimicrobial resistance: An Indian perspective. *Sci Total Environ*. 20 de abril de 2022;818:151702.

12. Maugeri A, Barchitta M, Basile G, Agodi A. How covid-19 has influenced public interest in antimicrobials, antimicrobial resistance and related preventive measures: a google trends analysis of italian data. *Antibiotics (Basel)*. 13 de marzo de 2022;11(3):379.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
14. Jeon K, Jeong S, Lee N, Park MJ, Song W, Kim HS, et al. Impact of covid-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics (Basel)*. 18 de abril de 2022;11(4):535.
15. Crespo RZ, Hernández-Garcés H. Coinfection and superinfection in SARS-CoV-2 pneumonia. Two underestimated threats. The need of empirical treatment under debate. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. abril de 2022;40(4):155-7.
16. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]*. abril de 2022 [citado 8 de julio de 2022];40(4):158-65.
17. 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*. diciembre de 2020;26(12):1622-9.

18. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. agosto de 2020;81(2):266-75.
19. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. Clin Microbiol Infect. febrero de 2022;28(2):222-38.
20. 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. marzo de 2022;28(3):338-45.

6. PRESUPUESTO

Nombre /rubro	Unidad	Cantidad	Precio unitario	Subtotal
Personal - recolección de datos	Jornada semanal	12	S/150.00	S/1800.00
Analista datos	Jornada semanal	4	S/150.00	S/600.00
Internet	Pago/mes	4	S/110.00	S/440.00
Depreciación de equipo-computadora	Depreciación/mes	7	S/20.00	S/140.00
Transporte	Pasaje/día	90	S/10.00	S/90.00

TOTAL : S/3070.00

FUENTE : Autofinanciado

7. CRONOGRAMA

Actividad	Jul 2022	Ago 2022	Set 2022	Oct 2022	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023
Elaboración protocolo	X						

Aprobación protocolo		X					
Recolección de datos			X	X	X		
Procesamiento de datos						X	
Análisis de datos						X	
Redacción de resultados							X
Presentación de resultados							X