

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



Influencia de la pandemia Sars-CoV-2 en la evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

AUTOR: FUSTER HERNÁNDEZ, CARMEN.

TUTOR: RODRÍGUEZ DÍAZ, JUAN CARLOS.

Departamento y Área: Microbiología.

Curso académico 2022 – 2023.

Convocatoria de Junio.

COIR: TFG.GME.JCRD.CFH.230112

Contenido

1. Resumen/Abstract.	3
2. Introducción, hipótesis y objetivos.	5
3. Material y métodos.	10
4. Resultados.	13
5. Discusión.	17
6. Conclusiones.	19
7. Referencias bibliográficas.	19



1. Resumen/Abstract.

RESUMEN.

Introducción. La resistencia antibiótica es un problema de salud global y supone una grave amenaza para nuestro sistema sanitario. Nuestro estudio se centra en *Pseudomonas aeruginosa*, un patógeno Gramnegativo, aerobio, ubicuo y oportunista que es responsable de una gran cantidad de infecciones nosocomiales. Gracias a sus factores de virulencia y sus mecanismos de resistencia supone un patógeno de riesgo prioritario. Nuestra hipótesis se basa en que el uso de antibióticos durante la pandemia Sars-Cov-2 pudo generar un aumento de la resistencia de esta bacteria a una serie de fármacos estudiados.

Material y métodos. Estudio de cohortes, longitudinal y retrospectivo, en el cual se estudió un grupo de pacientes que presentaron una infección invasiva por *P. aeruginosa*, en el periodo de tiempo de 2016 a 2022, en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUA). Se dividió a los pacientes en dos grupos, el grupo prepandemia (n= 246) y el grupo postpandemia (n= 195), separados por el inicio de la pandemia que es considerada en factor de riesgo. La variable estudiada es la resistencia de cada uno de los fármacos y el grupo expuesto al factor de riesgo es el grupo postpandemia. Posteriormente se comparó la resistencia de cada fármaco entre ambos grupos para observar si existían diferencias significativas.

Resultados. De los nueve fármacos estudiados, se encontró un aumento de la resistencia estadísticamente significativo en tres de ellos: la Amikacina experimentó un aumento de su resistencia un 8.1% ($p= 0.007$, $OR= 2.06$ (1.15-3.67)), la Gentamicina sufrió un aumento del 10.1% ($p= 0.008$, $OR= 1.79$ (1.11-2.907)) y la Tobramicina un aumento del 9.3% ($p= 0.001$, $OR=2.45$ (1.36-4.4)).

Conclusiones. Nuestro estudio revela que la pandemia ha podido influir en el aumento de la resistencia debido al aumento del uso de antibióticos, aunque son necesarios más estudios

específicos sobre el tema. Es de vital importancia la vigilancia de la resistencia antimicrobiana y la implementación de medidas que controlen el problema.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, *Pseudomonas aeruginosa*, fármacos antibióticos, Sars-Cov-2, pandemia.

ABSTRACT.

Introduction. Antibiotic resistance is a global health problem and represents a serious threat to our healthcare system. Our study focuses on *Pseudomonas aeruginosa*, a gram-negative, aerobic, ubiquitous, and opportunistic pathogen that is responsible for many nosocomial infections. Due to its virulence factors and resistance mechanisms, it is a pathogen of priority risk. Our hypothesis is that the use of antibiotics during the Sars-Cov-2 pandemic could generate an increase in the resistance of this bacterium to some drugs.

Material and methods. Cohort study, longitudinal and retrospective, in which a group of patients who presented an invasive infection by *P. aeruginosa*, was studied in the period from 2016 to 2022, at the Dr. Balmis University General Hospital of Alicante (HGUA). Patients were divided into two groups, the prepandemic group (n= 246) and the postpandemic group (n= 195), separated by the onset of the pandemic, which is considered the risk factor. The variable studied is the resistance in each drug and the group exposed to the risk factor is the postpandemic group. Subsequently, the resistance of each drug was compared between both groups to see if there were significant differences.

Results. Of the nine drugs studied, a statistically significant increase in resistance was found in three of them: Amikacin experienced an increase in resistance of 8.1% (p= 0.007, OR= 2.06 (1.15-3.67), Gentamicin suffered an increase of 10.1% (p= 0.008, OR= 1.79 (1.11-2.907) and Tobramycin 9.3% (p= 0.001, OR=2.45 (1.36-4.4).

Conclusions. Our study reveals that the pandemic has been able to influence increased resistance due to increased use of antibiotics, although more specific studies on the subject are needed. Surveillance of antimicrobial resistance and the implementation of measures to control the problem are vital.

Keywords: antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic drugs, Sars-Cov-2, pandemic.

2. Introducción, hipótesis y objetivos.

Resistencia a antibióticos.

La resistencia a los antibióticos generada por las bacterias se está convirtiendo en una grave amenaza para los sistemas sanitarios globales y la salud de la población, según la Organización mundial de la salud (OMS) (1). Ésta supone un reto a gran escala en todo el mundo, cobrando especial importancia en países de ingresos medios-bajos, donde los recursos sanitarios son limitados y el uso de antibióticos está menos controlado. Las bacterias no entienden de fronteras, por lo que la gran crisis de resistencia a antibióticos debe catalogarse como una crisis mundial.

La resistencia es el resultado de eventos evolutivos acumulados y está aumentando la dificultad para prevenir y tratar infecciones bacterianas.

Los patógenos tienen resistencia desde siempre, de forma natural, mucho antes de que el ser humano comenzara a producir y utilizar antibióticos de forma masiva para tratar las infecciones (2).

Es importante conocer los tipos de resistencias que existen. La resistencia natural de un patógeno a una sustancia, denominada resistencia intrínseca, es su capacidad para eludir los

efectos de dicha sustancia mediante mecanismos propios que llevan siendo parte de su naturaleza desde siempre (3).

El siguiente tipo de resistencia que presentan las bacterias es la adaptativa. Ésta es desarrollada por el patógeno como resultado de una mutación de tipo adaptativo que la favorece y por lo tanto perdura en el tiempo, generando un fenotipo nuevo, adaptado y con la nueva resistencia. En estas mutaciones intervienen factores ambientales en los que podría incluirse el uso de antibióticos, por ejercer una presión sobre la selección natural. Cabe mencionar que este tipo de resistencia puede ser reversible, si el estímulo cesa. Un ejemplo de este tipo de resistencia es la formación de biofilms (4).

Por último, existe otro tipo de resistencia que es la resistencia adquirida. Esta resistencia se adquiere por transmisión de genes externos entre las bacterias. Es decir, el gen que codifica los mecanismos por los que se genera una resistencia es capaz de moverse por el genoma e insertarse en plásmidos. Estos plásmidos son capaces de intercambiarse entre bacterias, tanto entre patógenos como con las bacterias de la flora del hospedador (2).

***Pseudomonas aeruginosa* como patógeno.**

El patógeno en el que se centra nuestro estudio es *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Esta bacteria es un bacilo Gramnegativo, aerobio, flagelado y ubicuo. Se encuentra en numerosos ambientes dada su gran adaptabilidad al medio y su capacidad para resistir tanto a otros microorganismos como a las condiciones ambientales. Es un importante patógeno humano, con numerosos factores de virulencia y alta tasa de resistencia. Puede vivir como comensal en su huésped o, en determinadas circunstancias, convertirse en patógeno y causar enfermedad. Por ello se dice que es un patógeno oportunista. (5)

Sus principales mecanismos de resistencia intrínseca son las bombas de eflujo, la baja permeabilidad de la membrana a causa de alteración de algunas porinas como OprD, la síntesis de enzimas que inactivan los fármacos (B-Lactamasas, Carbapenemasas), y la modificación de las propias dianas contra las que actúan los fármacos (3).

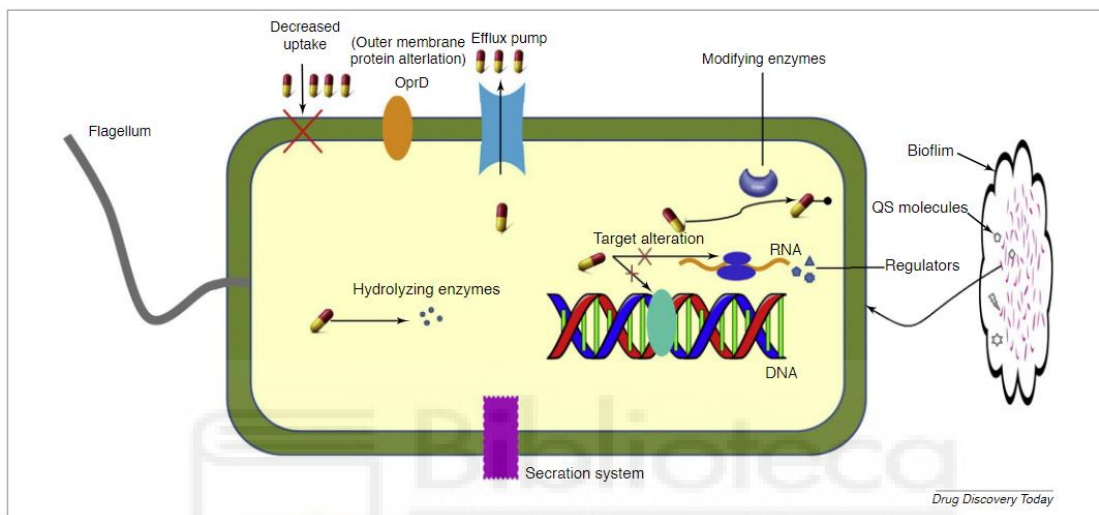


Figura 1. Mecanismos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* (3).

Aunque puede infectar individuos sanos, es común que este patógeno infecte individuos inmunocomprometidos y sea protagonista de las infecciones nosocomiales, siendo responsable del 10 % de éstas (5).

Es causante de neumonía asociada a ventilación mecánica, infección de pie diabético, infecciones asociadas a catéter y colonización de pacientes con fibrosis quística, entre otras. Además, si no es tratada correctamente, puede establecer una infección crónica a modo de biofilm, siendo mucho más difícil de erradicar (6).

Los biofilms son comunidades bacterianas que crecen en una matriz extracelular formada principalmente por polisacáridos. La formación de biofilms contribuye a la resistencia a los

antibióticos y además también las protege frente al sistema inmune del hospedador, debido a que dificulta la penetración del fármaco (7).

Otro mecanismo que cabe mencionar en la virulencia de *P. aeruginosa* es la molécula QS, “Quorum Sensing”. Esta molécula constituye un sistema de comunicación intercelular que permite a las bacterias adherirse y comunicarse y cobra vital importancia en la formación de biofilms (3).

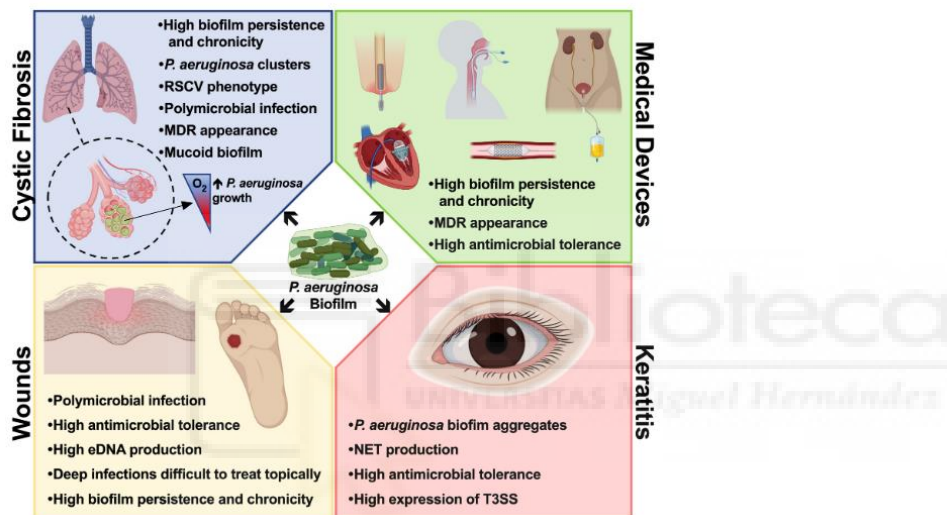


Figura 2. Características principales de los biofilms formados por *P. aeruginosa*. Observamos que causan infección a través de la formación de los biofilms en fibrosis quística, en la queratitis, en pie diabético y mediante la colonización de dispositivos médicos (7).

Gracias tanto a su virulencia como a sus características adaptativas, *P. aeruginosa* es un microorganismo alarmantemente resistente. La OMS lo clasifica como patógeno de riesgo prioritario, dentro del grupo de patógenos denominado “ESKAPE”, junto a *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Enterobacter cloacae*. Estos microorganismos lideran las infecciones nosocomiales y la resistencia que generan es la

adquirida. Estos patógenos contienen en su genoma genes que codifican varios tipos de resistencia, y plásmidos capaces de intercambiarse con el resto de los microorganismos.

También generan especial preocupación aquellos patógenos resistentes a Carbapenémicos (3).

Existen diversos mecanismos de resistencia a Carbapenémicos, pero el que más preocupa es la producción de carbapenemasas, ya que, también altera la actividad de otros agentes antipseudomónicos comúnmente usados como Ceftazidima, Cefepima y Piperacilina-Tazobactam (8).

Un informe de la *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2015* indicó que, en la mayoría de los países europeos, la resistencia a *P. Aeruginosa* es frecuente (>10% de infecciones), que el 13,7% de las cepas de *P. aeruginosa* es resistentes a más de 3 fármacos y que el 5% a más de 5 fármacos, es decir, multidrogorresistentes (MDR) (3).

Las recomendaciones de tratamiento de *Pseudomonas Aeruginosa* según *Infectious Disease Society of America (IDSA)*, son diferentes en función del foco y el área demográfica en la que nos encontremos, debido a que en cada zona es más frecuentes un tipo de resistencia que otra.

Cuando se dispone de los resultados del antibiograma las recomendaciones son usar un tratamiento dirigido en monoterapia si la bacteria es sensible a uno de los fármacos de primera línea, en este caso un betalactámico clásico o nuevo. Si no fuera posible, el régimen se basa en el uso de un Aminoglucósido o Colistina, en combinación con otro fármaco.

Cuando las opciones previas se agotan, se dispone de dos antibióticos, Ceftolozano-Tazobactam y Ceftazidima-Avibactam, que demuestran una alta actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* Multidrogorresistente (PA-MDR) y frente a las cepas productoras de Carbapenemasas. Dos nuevos antibióticos, Cefiderocol e Imipenem-Relebactam, poseen resultados prometedores. (4)

Uso de antibióticos en la pandemia Sars-CoV-2.

La pandemia Sars-CoV-2 supuso un antes y un después en la gestión sanitaria global y puso de manifiesto la fragilidad del sistema la hora de manejar las enfermedades infecciosas (9).

Algunas bases de datos demuestran que más del 90% de los pacientes ingresados por Sars-CoV-2 recibieron profilaxis antibiótica, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos (10).

Lo que impulsó de antibióticos fue la gravedad de la enfermedad, el temor a la sobreinfección bacteriana y la selección equivocada del antimicrobiano (11).

Existen pocos estudios aún sobre la pandemia, pero se piensa que la coinfección bacteriana no suele superar el 10% de pacientes afectados por el virus (10).

Nuestra hipótesis se basa en que el uso de antibióticos en las plantas hospitalarias durante la pandemia Sars-CoV-2 ha generado aumento de la resistencia a los fármacos antimicrobianos.

Con mi estudio, mi objetivo es demostrar dicho aumento en una serie de fármacos, a pequeña escala, en un grupo de pacientes ingresados en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante.

3. Material y métodos.

Diseño: estudio de cohortes, longitudinal y retrospectivo, en el cual se estudió un grupo de pacientes que presentaron una infección invasiva por *P. aeruginosa*, en el periodo de tiempo de 2016 a 2022, en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUA).

A partir de los datos del sistema de información en microbiología de HGUA (Gestlab), incluimos en el estudio a los pacientes en los cuales se aisló el patógeno en muestras biológicas estériles, durante su ingreso. Se entiende por muestra biológica estéril sangre, líquido cefalorraquídeo,

líquido abdominal, malla quirúrgica, prótesis valvular, prótesis articular, líquido pleural y biopsia. Las muestras no estériles (esputo, heridas, biopsias cutáneas, etc.) no se incluyeron ya que éstas suelen estar colonizadas por bacterias altamente resistentes. Las muestras estériles, sin embargo, demuestran que la infección es invasiva.

- Criterios de inclusión: ser mayor de 18 años con una infección por *P. aeruginosa* aislada en una muestra estéril en el HGUA durante el periodo de tiempo de 2016 a 2022.
- Criterios de exclusión: la minoría de edad, las muestras no estériles o aquellas provenientes de otros hospitales.

Muestra final: 441 individuos para el estudio.

Grupos estudiados: se dividió a los pacientes en dos grupos.

- Grupo prepandemia: pacientes tratados desde enero de 2016 a marzo de 2020, compuesto por un total de 246.
- Grupo postpandemia: pacientes tratados desde abril de 2020 a septiembre de 2022, compuesto por 195. Este grupo se considera el grupo expuesto al supuesto factor de riesgo, que es la pandemia.

Todos los pacientes del estudio fueron hospitalizados por cualquier motivo y en ellos fue aislada *P. aeruginosa* durante su ingreso, no necesariamente siendo el motivo del ingreso una infección por Sars-CoV-2. La pandemia es el punto de corte temporal de nuestro estudio para dividir los dos grupos, que se sitúa exactamente el día 3 de marzo de 2020, y se considera el inicio de la exposición.

La variable estudiada es la resistencia a cada uno de los fármacos y el aumento de ésta es considerada “enfermedad”. Se ha considerado a los pacientes expuestos, aquellos tratados después del comienzo de la pandemia Sars-Cov-2, es decir el grupo postpandemia. Por lo

tanto, consideramos haber sido tratado después de la pandemia un factor de riesgo para sufrir un aumento de la resistencia a los antibióticos.

La sensibilidad y la resistencia a los fármacos se establece mediante el CMI (concentración mínima inhibitoria), que es la concentración más baja necesaria para inhibir el crecimiento de una bacteria. Los valores numéricos del CMI los establecen las guías microbiológicas para interpretar los antibiogramas, y son diferentes dependiendo de los fármacos.

Los fármacos estudiados han sido Amikacina, Ceftazidima, Cefepima, Ciprofloxacino, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Tobramicina y Piperacilina/Tazobactam.

Con respecto a los sitios de hospitalización, hemos usado muestras de pacientes de todas las unidades y hemos hecho una distinción entre hospitalización clínica, quirúrgica y de alto riesgo, para observar la procedencia de los pacientes. Sin embargo, la comparación de los datos se ha realizado de forma global entre el grupo prepandemia y el grupo postpandemia, sin tener en cuenta la procedencia intrahospitalaria, ya que la muestra hubiera quedado escasa de haber comparado los resultados en base a la planta de hospitalización.

Como hospitalización clínica entendemos las unidades de hospitalización tradicionales: Cardiología, Neumología, Reumatología, etc. Como quirúrgica, las plantas de servicios quirúrgicos: Traumatología, Otorrinolaringología, Cirugía torácica, Cirugía General etc. Por último, hemos clasificado como alto riesgo a la Unidad de Cuidados Intensivos y Reanimación. Podemos observar la distribución en el gráfico 1.



Gráfico 1. Porcentaje de pacientes procedentes de cada grupo de unidad de hospitalización. Observamos que la mayoría de las muestras proceden de unidades de hospitalización clínica y además siguen una distribución similar en ambos grupos.

Análisis estadístico.

Lo que hicimos fue calcular el porcentaje de sensibilidad y el de resistencia de cada fármaco en cada grupo, y posteriormente, compararlos para estimar si existía alguna diferencia entre el grupo prepandemia y el grupo postpandemia, fármaco por fármaco. Los valores de sensibilidad intermedia no se han estudiado por ser estos despreciables y no estar presentes en la mayoría de los fármacos.

Para el análisis estadístico hemos usado una tabla de dos por dos y calculado el p-valor y los Odds Ratio mediante la prueba Chi cuadrado, para observar si existen diferencias significativas entre las proporciones comparadas, utilizando el programa Open Epi.

4. Resultados.

Los datos a continuación descritos se encuentran en la Tabla 1.

Las variables comparadas son la sensibilidad y la resistencia. La sensibilidad intermedia no se ha estudiado, ya que no modifica la variable estudiada. El motivo de incluirlo en la tabla es aclarativo para que cuadren los porcentajes, ya que estos están incluidos en la muestra total.

- Amikacina: este fármaco presentó en el grupo prepandemia una sensibilidad del 83.7% y en el grupo postpandemia un valor de 76.9%. Esto se traduce en un aumento de su resistencia un 8.1%, siendo estadísticamente significativa y supone que sea 2.06 veces más probable que exista resistencia contra este fármaco en el grupo postpandemia en relación con el grupo prepandemia.
- Ceftazidima: en el grupo prepandemia, este fármaco presentaba una sensibilidad del 83.3%. Experimentó un descenso de esta del 9%, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.
- Ciprofloxacino: este fármaco, a pesar de poseer la tasa de resistencia más elevada en ambos grupos, y experimentar un aumento de esta del 7.6%, la diferencia no es estadísticamente significativa.
- Cefepima: este antibiótico sufre también un aumento de la resistencia de 7.2% en el grupo expuesto, pero no es una diferencia estadísticamente significativa.
- Gentamicina: este fármaco presentaba en el grupo prepandemia una resistencia de 17.5% y sufrió un aumento del 10.1%, con una resistencia final de 27.6%. Este es el aumento más notable de todo el estudio y estadísticamente significativo. Esto se traduce en que es 1.7 veces más probable que la *P. aeruginosa* sea resistente a la Gentamicina en el grupo postpandemia en comparación con el grupo prepandemia.

- Imipenem: este antibiótico experimenta un aumento de su resistencia 7.2% partiendo en el grupo prepandemia de una resistencia del 20% y resultando en el grupo postpandemia en un 27.2%. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.
- Meropenem: de nuevo este fármaco no experimenta una diferencia estadísticamente significativa, a pesar de apreciarse un aumento de su resistencia del 6.9%.
- Tobramicina: en este caso, el aumento de su resistencia es del 9.3% siendo esta variación estadísticamente significativa. Esta variación va de una resistencia inicial de 8.2% en el grupo prepandemia a una resistencia final de 17.5% en el grupo postpandemia.
- Piperacilina/Tazobactam: este último fármaco estudiado y experimenta un aumento de su resistencia del 3.3% aunque la variación no es estadísticamente significativa.

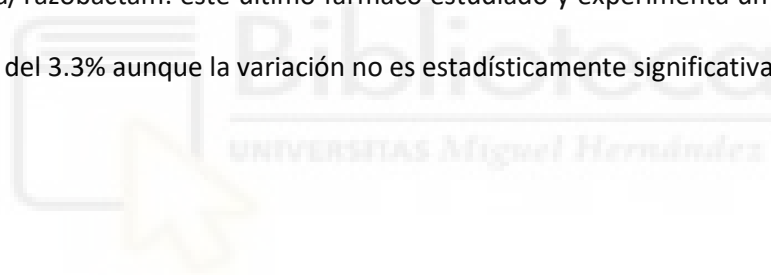


Tabla 1

Resultados de la actividad de cada antimicrobiano.

Fármacos	Sensibles	Intermedios	Resistentes	Total	p-valor*	Odds-Ratio (IC)*
<i>Amikacina</i>					0.007	2.06 (1.15-3.67)
Prepandemia	206 (83.7%)	18 (7.3%)	22 (8.9%)	246		
Postpandemia	150 (76.9%)	12 (6.1%)	33 (17%)	195		
<i>Ceftazidima</i>					0.043	1.527 (0.94-2.44)
Prepandemia	205 (83.3%)	0	41 (16.7%)	246		
Postpandemia	145 (74.3%)	6 (3.0%)	44 (22.7%)	195		
<i>Ciprofloxacino</i>					0.042	1.45 (0.95-2.23)
Prepandemia	188 (76.4%)	2 (0.9%)	56 (22.7%)	246		
Postpandemia	136 (69.7%)	0	59 (30.3%)	195		
<i>Cefepima</i>					0.036	1.54 (0.96-2.47)
Prepandemia	205 (83.3%)	0	41 (16.4%)	246		
Postpandemia	149 (76.4%)	0	46 (23.6%)	195		
<i>Gentamicina</i>					0.008	1.79 (1.11-2.907)
Prepandemia	203 (82.5%)	0	43 (17.5%)	246		
Postpandemia	113 (72.4%)	0	43 (27.6%)	156**		
<i>Imipenem</i>					0.039	1.49 (0.95-2.32)
Prepandemia	196 (79.6%)	1 (0.4%)	49 (20%)	246		
Postpandemia	142 (72.8%)	0	53 (27.2%)	195		
<i>Meropenem</i>					0.03	1.58 (0.97-2.58)
Prepandemia	195 (79.2%)	14 (5.7%)	37 (15.1%)	246		
Postpandemia	143 (73.3%)	9 (4.6%)	43 (22%)	195		
<i>Tobramicina</i>					0.001	2.45 (1.36-4.4)
Prepandemia	226 (91.8 %)	0	20 (8.2 %)	246		
Postpandemia	161 (82.5%)	0	35 (17.5 %)	195		
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>					0.19	1.25 (0.76-1.96)
Prepandemia	201 (81.7%)	0	45 (18.3%)	246		
Postpandemia	153 (78.4%)	0	42 (21.6%)	195		

Chi cuadrado (95% IC, p-valor<0.05).

*Los resultados se han obtenido al comparar la resistencia y la sensibilidad sin incluir los valores intermedios.

** El fármaco Gentamicina no se usó en 39 pacientes, motivo por el cual la muestra en este grupo es menor.

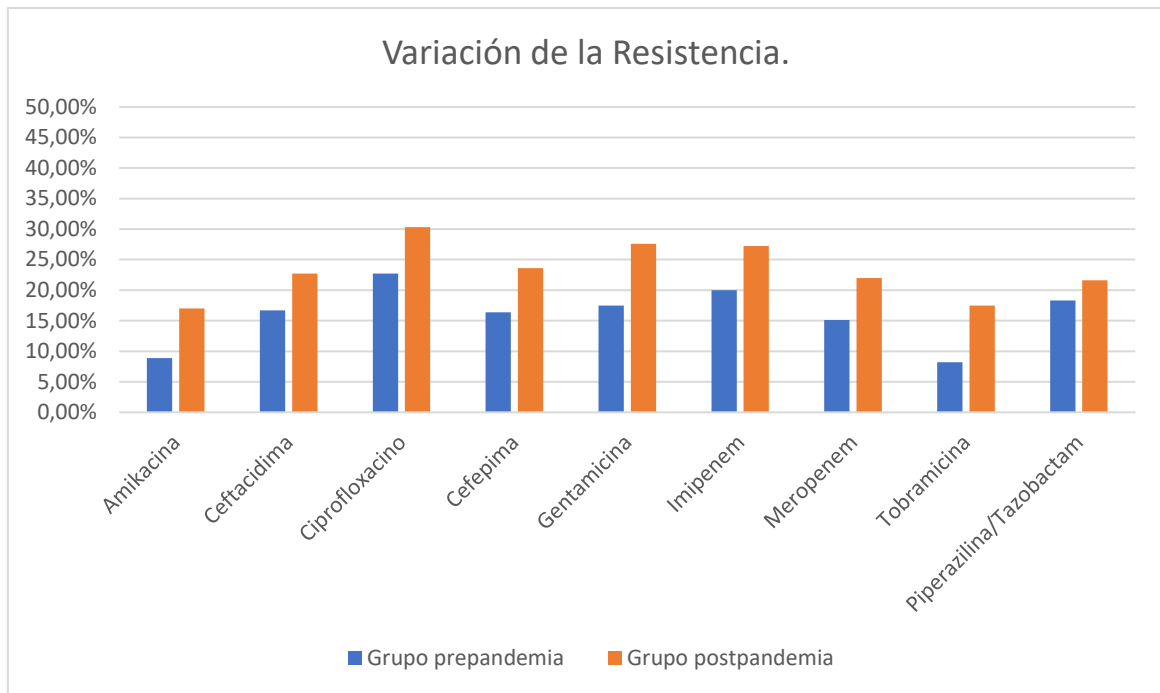


Gráfico 2. Variación del porcentaje de resistencia entre ambos grupos para cada fármaco.

5. Discusión.

Nuestro estudio de cohortes encontró diferencias estadísticamente significativas en tres de los nueve fármacos estudiados. Los fármacos que en la cohorte de pacientes expuestos a la pandemia se ha observado un aumento significativo en la resistencia antimicrobiana en comparación con la cohorte de pacientes no expuestos a la pandemia son la Amikacina, la Gentamicina y la Tobramicina, tres fármacos pertenecientes a la familia de los Aminoglucósidos. Estos tres fármacos eran los que inicialmente presentaban una menor tasa de resistencia y en los que el aumento ha sido más notable.

Con respecto al Imipenem y al Meropenem, la diferencia encontrada no ha sido estadísticamente significativa, aunque quizá lo podría haber sido si el tamaño muestral hubiera sido mayor, ya que los intervalos de confianza son muy próximos a uno en ambos fármacos.

Estos hallazgos sugieren que la pandemia podría ser un factor de riesgo para el aumento de la resistencia antimicrobiana, ya que fue una circunstancia de saturación del sistema sanitario, en la cual se utilizaron gran cantidad de fármacos antibióticos por la gravedad de la enfermedad y el miedo a la sobreinfección bacteriana (11).

Numerosos estudios hablan sobre un aumento en el uso de terapia antimicrobiana en las plantas de hospitalización de pacientes con la infección por el virus. Una revisión realizada en Seattle revela que el 97% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica recibieron terapia antibiótica, siendo solo el 55% diagnosticados de infección asociada a ventilación (12).

Otro estudio de cohortes realizado en Carolina del Sur desvela que los antibióticos más utilizados fueron aquellos de amplio espectro como las penicilinas antipseudomónicas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los aminoglucósidos (13).

El hecho de que los tres fármacos que experimentan las diferencias más notables sean los Aminoglucósidos puede ser de interés clínico, ya que son una familia de fármacos que se usa ampliamente como antipseudomónicos (4). Quizá fueron estos los que se comenzaron a usar más durante la pandemia ya que el resto de antipseudomónicos ya presentaban resistencia notable antes del comienzo de esta.

Existen pocos estudios que comparen fármacos de forma específica y que tengan validez científica, aunque muchos están de acuerdo en que la crisis sanitaria de la pandemia Sars-CoV-2 ha empeorado otra crisis sanitaria de interés global: la resistencia antimicrobiana (14).

De otro modo, es obvia la necesidad de más estudios que revelen cuales son los factores específicos que condicionan el desarrollo y la evolución de la resistencia antibiótica.

Es importante recordar que la crisis sanitaria que supone la resistencia antibiótica comenzó mucho antes de que estallara la pandemia COVID-19. El uso inadecuado de la terapia

antibiótica, la falta de prevención de las infecciones y la poca consciencia sobre el problema llevan estando presentes durante décadas en nuestra sociedad.

Por lo tanto, es fundamental que se promueva la cultura de la prescripción responsable tanto en la práctica clínica como en la comunidad, y que se implanten medidas de prevención de infecciones como la higiene personal y el saneamiento ambiental.

6. Conclusiones.

Nuestros hallazgos resaltan que la pandemia ha podido influir en el aumento de la resistencia a antibióticos debido al aumento de su uso. Debemos resaltar la importancia de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana y la implementación de medidas de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias, ya que el aumento de la resistencia a antimicrobianos es una amenaza creciente para el sistema sanitario global y para la población y supone, probablemente, el próximo reto a superar.

7. Referencias bibliográficas.

1. Sommer LM, Johansen HK, Molin S. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and adaptation to complex dynamic environments. Vol. 6, *Microbial Genomics*. Microbiology Society; 2020. p. 1–6.
2. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*. 2022 May 1;20(5):257–69.
3. Azam MW, Khan AU. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Vol. 24, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2019. p. 350–9.

4. Díaz Santos E, Mora Jiménez C, del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Med Intensiva*. 2022 Sep 1;46(9):508–20.
5. de Sousa T, Hébraud M, Enes Dapkevicius MLN, Maltez L, Pereira JE, Capita R, et al. Genomic and metabolic characteristics of the pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 1;22(23).
6. Crone S, Vives-Flórez M, Kvich L, Saunders AM, Malone M, Nicolaisen MH, et al. The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS*. 2020 Mar 1;128(3):220–31.
7. Cendra M del M, Torrents E. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and their partners in crime. Vol. 49, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2021.
8. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* – an emerging challenge. Vol. 11, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 811–4.
9. Choudhury S, Medina-Lara A, Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. Vol. 100, *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2022. p. 295-295A.
10. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. Vol. 72, *IUBMB Life*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 2097–111.
11. Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, Gottlieb LB. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Dec 29;5(1).

12. Risa E, Roach D, Budak JZ, Hebert C, Chan JD, Mani NS, et al. Characterization of Secondary Bacterial Infections and Antibiotic Use in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care Med.* 2021 Oct 1;36(10):1167–75.
13. Winders HR, Bailey P, Kohn J, Faulkner-Fennell CM, Utley S, Lantz E, et al. Change in Antimicrobial Use During COVID-19 Pandemic in South Carolina Hospitals: A Multicenter Observational Cohort Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Dec 1;58(6).
14. Barlam TF, Al Mohajer M, Al-Tawfiq JA, Auguste AJ, Cunha CB, Forrest GN, et al. SHEA statement on antibiotic stewardship in hospitals during public health emergencies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022 Nov 14;43(11):1541–52.

