



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Impacto de la Covid-19 en la resistencia antimicrobiana

Alumno: Huéscar Pascual, María Dolores

Tutor: Rodríguez Díaz, Juan Carlos/ Guerrero Gómez, Carmen

JUAN
CARLOS|
RODRIGUEZ|
DIAZ

Firmado digitalmente por JUAN
CARLOS|RODRIGUEZ|DIAZ
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=JUAN CARLOS|RODRIGUEZ|
DIAZ, serialNumber=05267127N,
givenName=JUAN CARLOS,
sn=RODRIGUEZ DIAZ,
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2021.06.18 14:34:42 +02'00'

Curso: 2020/2021

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción: El uso intensivo de antibióticos, tanto en el hospital como en la comunidad, y un mayor empleo de biocidas debido a la COVID-19, podría empeorar la resistencia antimicrobiana. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la pandemia en la resistencia antimicrobiana.

Metodología: Se compararon los porcentajes de sensibilidad de las bacterias aisladas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Morales Meseguer durante el primer año de pandemia (marzo 2020-febrero 2021) con los del año previo. Se utilizó el test chi-cuadrado o test exacto de Fisher para la determinación de la significación estadística. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Resultados: Los porcentajes de sensibilidad no variaron significativamente en grampositivos. La sensibilidad de *Enterobacter cloacae* frente a cefotaxima disminuyó en aislados hospitalarios (77% vs. 63%; $p=0,036$). En *Escherichia coli* disminuyó la sensibilidad frente a amoxicilina-clavulánico (AMC) (81% vs. 65%; $p=0,002$) en aislados de sangre y a piperacilina-tazobactam (TZP) (95% vs. 91%; $p=0,001$) en aislados comunitarios. En *Klebsiella pneumoniae* las diferencias fueron significativas para TZP (91% vs. 73%; $p=0,039$) en sangre, y AMC (85% vs. 79%; $p=0,008$) y TZP (88% vs. 82%; $p=0,008$) en aislados comunitarios. En la Unidad de Cuidados Intensivos se observó un aumento de la resistencia de los Enterobacteriales frente a cefepime (95% vs. 79%; $p=0,007$) y TZP (89% vs. 74%; $p=0,027$).

Conclusiones: No se encontraron variaciones significativas en los porcentajes de sensibilidad para la mayoría de antibióticos estudiados, salvo en los porcentajes frente a los inhibidores de betalactamasas en *E. coli* y *K. pneumoniae*, donde disminuyó significativamente.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, COVID-19, SARS-CoV-2, Análisis retrospectivo.

ABSTRACT / KEYWORDS

Introduction: The intensive use of antibiotics, both in hospital and community settings, along with an increased use of biocides due to the COVID-19 pandemic, could worsen antimicrobial resistance. The objective of this study is to evaluate the impact of the pandemic on antimicrobial resistance.

Methods: Sensitivity percentage and antimicrobial resistance of bacterial strains isolated in the Microbiology laboratory of Morales Meseguer Hospital during the first year of the COVID-19 pandemic (March 2020 – February 2021) were compared with those of the previous year. Chi-squared test and Fisher's exact test were used to determine statistical significance. Significance was considered when $p < 0,05$.

Results: Sensitivity percentage did not vary significantly in gram positive bacteria. The sensitivity of *Enterobacter cloacae* to cefotaxime decreased in hospital isolates (77% vs. 63%; $p=0,036$). For *Escherichia coli*, sensitivity to amoxicillin-clavulanic acid (AMC) decreased in blood isolates (81% vs. 65%; $p=0,002$) and sensitivity to piperacillin-tazobactam (TZP) decreased in community isolates (95% vs. 91%; $p=0,001$). For *Klebsiella pneumoniae*, statistical difference was found for TZP in blood isolates (91% vs. 73%; $p=0,039$), and for both AMC (85% vs. 79%; $p=0,008$) and TZP (88% vs. 82%; $p=0,008$) in community isolates. In the Intensive Care Unit, an increase of the antimicrobial resistance of Enterobacterales to cefepime (95% vs. 79%; $p=0,007$) and TZP (89% vs. 74%; $p=0,027$) was observed.

Conclusions: Significant variation in sensitivity percentage was not found for most of the antimicrobials studied, except for betalactamase inhibitors in *E. coli* and *K. pneumoniae*, in which case the sensitivity percentage decreased significantly.

Keywords: Antimicrobial resistance, COVID-19, SARS-CoV-2, Retrospective analysis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	5
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA.....	6
4.1 Diseño	6
4.2. Sujetos.....	6
4.3. Variables a estudio.....	7
4.4. Análisis de datos	9
4.5. Dificultades y limitaciones.	9
5. ASPECTOS ÉTICOS	9
6. PLAN DE TRABAJO	10
7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS	10
8. PRESUPUESTO.....	11
9. RESULTADOS	11
9.1. Presentación y análisis de los resultados.....	11
9.1.1. Muestras procesadas	11
9.1.2. Incidencia bacteriana	12
9.1.3. Sensibilidad antimicrobiana de los aislados hospitalarios.....	13
9.1.4 Sensibilidad antimicrobiana de los aislados extrahospitalarios.....	15
9.1.5 Incidencia bacteriana y sensibilidad antimicrobiana en aislados de hemocultivos	17

9.1.6 Incidencia bacteriana y sensibilidad antimicrobiana en aislados de pacientes ingresados en UCI	19
9.2. Interpretación de los resultados	21
9.3. Consideraciones finales y conclusiones	24
9.4. Recomendaciones para futuras investigaciones	24
BIBLIOGRAFÍA	25



1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, las infecciones relacionadas con la atención médica son un problema importante de salud pública, y las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MDR) son cada vez más relevantes. Cada año se producen hasta 2.609.911 nuevos casos de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (UE/EEE) (1). En una publicación reciente, se calculó que cada año se producen en la UE 426.277 IAAS causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos (2). En Europa, las muertes atribuibles a estos microorganismos se estimaron en 33.110 por año (2). Al mismo tiempo, la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos está aumentando en todo el mundo, presentando desafíos sustanciales para la prevención y el tratamiento de infecciones bacterianas comunes (3). El grupo más grave de bacterias MDR asociadas con la resistencia a los antimicrobianos (RAM) son las que representan una amenaza particular para los hospitales y las residencias de ancianos; éstos son denominados por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) patógenos 'ESKAPE', que incluyen *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (4). *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) sigue siendo un desafío importante (2) ya que, aunque la prevalencia de MRSA disminuyó ligeramente en Europa (del 18,6% al 17,4%), sigue siendo alta en algunas partes de Europa y en todo el mundo. Por ejemplo, la prevalencia de MRSA es del 0% al 60% en Europa, del 12 al 89% en África y del 10 al 53% en los países del Mediterráneo Oriental (5). Además de MRSA, *Escherichia coli* multirresistente y *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos se están convirtiendo rápidamente en un problema de importancia para la salud pública (6). En Europa, la resistencia combinada a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos aumentó entre 2011 y 2014 en cepas de bacterias gram-negativas, incluidas *Klebsiella pneumoniae* (de 16,7% a 19,6%) y *Escherichia coli* (de 3,8% a 4,8%) (5). El problema de la resistencia a los carbapenémicos en *Enterobacterales* radica en una serie de factores que están favoreciendo su aparición, persistencia y rápida dispersión. El aumento de la prevalencia del transporte fecal y la co-colonización con *Enterobacterales* productores de carbapenemasas (CPE), la dispersión de clones MDR de alto riesgo, la presencia de co-resistencia a otros antimicrobianos, incluida la resistencia a la colistina, y ahora, la aparición de determinantes de resistencia a nuevos β -lactámicos (7). Además, otros

factores pueden estar contribuyendo a la transmisión progresiva de la resistencia, incluidos los viajes, la migración y los factores socioeconómicos (8,9). Estas resistencias se traducen en un mayor costo para la salud y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (10).

A finales de diciembre de 2019, las autoridades de salud pública chinas informaron de varios casos de neumonía de causa desconocida en la ciudad central de Wuhan, en la provincia de Hubei. Poco después, los científicos chinos identificaron un beta-coronavirus no descrito hasta ahora como el posible agente causal. La enfermedad ahora se conoce como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y el virus se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (11). Los coronavirus son virus envueltos de la familia Coronaviridae y poseen ARN monocatenario de sentido positivo como material genético (12). La familia Coronaviridae se divide en cuatro géneros: coronavirus α , β , γ y δ . Los coronavirus α y β pueden infectar a los mamíferos, mientras que los coronavirus γ y δ infectan principalmente a las aves o, a veces, a los mamíferos (13). En los últimos 20 años se han registrado tres brotes, incluido el SARS-CoV en 2003, el MERS-CoV en 2012 y el muy temido COVID-19/SARS-CoV-2 en 2020 (14). Entre las siete cepas asociadas con humanos (Figura 1), la infección con dos α -CoV (HCoV-229E y HCoV-NL63) y dos β -CoV (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) conduce a infecciones leves del tracto respiratorio similares al resfriado común, mientras que la infección con los tres β -CoV altamente patógenos (SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19 / SARS-CoV-2), puede ocasionar una enfermedad grave (13).

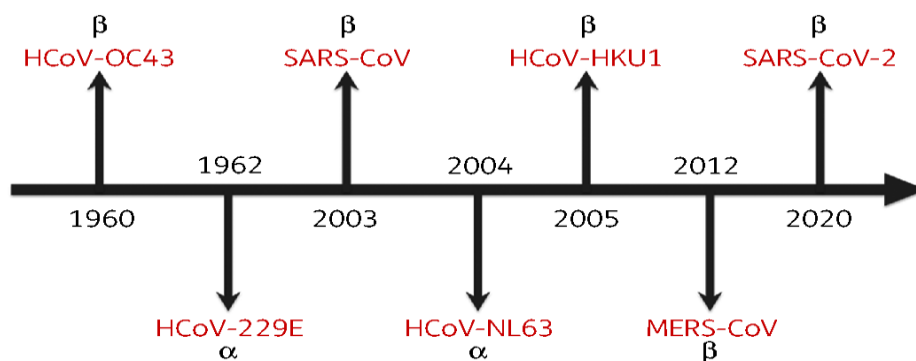


Figura 1. Cronología de las cepas graves de coronavirus humanos (15).

La pandemia de Covid-19 fue declarada por la OMS el 12 de marzo de 2020. En ese momento, la enfermedad se estaba propagando rápidamente desde la primera detección del SARS-CoV-2 en Wuhan (16). En un número significativo de personas infectadas, la infección por SARS-CoV-2 conduce a una enfermedad leve del tracto respiratorio superior o incluso a una infección "subclínica" asintomática. Sin embargo, las estimaciones publicadas indican que la tasa de hospitalización es superior al 8%, aunque puede llegar al 20% en el grupo de mayor riesgo (mediana de edad de 72 años). Una proporción significativa de pacientes hospitalizados requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 50% para los pacientes ventilados (17).

Algo sorprendente es la referencia limitada a coinfecciones y superinfecciones no virales en pacientes con COVID-19. Esta brecha de conocimiento es desconcertante considerando la extensa evidencia clínica, respaldada por estudios mecanicistas en modelos animales, que demuestran que las infecciones virales respiratorias predisponen a los pacientes a coinfecciones y superinfecciones bacterianas. De hecho, la mayoría de las muertes en la pandemia de influenza de 1918 se debieron a una infección bacteriana posterior y se hicieron observaciones similares durante las últimas tres pandemias de influenza del siglo XX (18).

Otro aspecto importante que no ha recibido la atención necesaria es el impacto del SARS-CoV-2 sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM). A nivel mundial, la pandemia de SARS-CoV-2 se ha superpuesto a la pandemia que ya estaba en curso, la de las bacterias multirresistentes. En la mayoría de los países europeos, entre el 15% y el 50% de las cepas bacterianas son resistentes, al menos, a un grupo de antimicrobianos, y la resistencia combinada a varios grupos de antimicrobianos es frecuente, por lo que es probable que el amplio tratamiento empírico con antibióticos tenga un efecto limitado sobre las infecciones hospitalarias. En este escenario, casi todos los pacientes con COVID-19 grave se tratan con antibióticos, que pueden tener una eficacia limitada. Hay evidencia clínica que sugiere que este uso inadecuado de antibióticos empíricos de amplio espectro podría estar asociado con una mayor mortalidad, al menos en el caso de la sepsis (19).

Son varias las causas que hacen pensar que el SARS-CoV-2 pudiese estar contribuyendo a empeorar la situación actual. En primer lugar, en el ámbito hospitalario se ha hecho

un uso intensivo de antibióticos en pacientes con COVID-19 para eliminar posibles sobreinfecciones bacterianas. El uso de antibióticos en los pacientes con COVID-19 es considerablemente alto: el 71,9% (IC del 95%: 56,1 a 87,7%) de los pacientes con COVID-19 han recibido antibióticos. Es importante destacar que el 74% de los antibióticos prescritos fueron fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación (20). Los pacientes enfermos en estado crítico con COVID-19 ingresados en el hospital, especialmente en la UCI, sufren infecciones nosocomiales bacterianas o fúngicas con mayor frecuencia (21). Los pacientes con factores de riesgo subyacentes como edad avanzada, enfermedades sistémicas previas, ventilación mecánica y estancia hospitalaria prolongada son más propensos a estas complicaciones (22). Además, las infecciones bacterianas secundarias pueden ocurrir como consecuencia de las infecciones respiratorias virales, estando asociado con altas tasas de mortalidad y morbilidad en los pacientes afectados (23). También se han usado algunos antibióticos como terapia combinada o alternativa para tratar a pacientes de COVID-19, como es el caso de la azitromicina empleada en combinación con hidroxiclороquina (24).

Por otro lado, el confinamiento podría haber contribuido a una disminución en el número de visitas médicas y, por tanto, a una disminución de las prescripciones de antibióticos. Sin embargo, la telemedicina parece haber ocasionado un efecto contrario aumentando la prescripción de los mismos y empeorando, posiblemente, la resistencia antimicrobiana (25). Los datos del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra revelaron que, a pesar de una disminución del 50% de las citas presenciales durante los primeros cinco meses de pandemia (del 1 de abril al 31 de agosto de 2020), las prescripciones de antibióticos aumentaron en más de un 6% (26).

Se sabe mucho menos sobre los mecanismos y el grado de resistencia bacteriana a los biocidas de lo que se sabe sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos. En este sentido, la palabra 'biocidas' se refiere a compuestos con actividad antiséptica, desinfectante o conservante (27). Debido a la actual pandemia de COVID-19, el uso de biocidas ha aumentado enormemente en entornos privados, comunitarios y hospitalarios. Curiosamente, las prácticas de higiene mejoradas que involucran biocidas, pueden en realidad reducir la transmisión de patógenos resistentes a los antimicrobianos que se encuentran en nuestras manos, pero paradójicamente, pueden al mismo tiempo seleccionar patógenos resistentes a los antimicrobianos, lo que tiene un impacto desconocido en la RAM global (28,29). Además, el uso intensivo de desinfectantes de

superficies y limpiadores domésticos contribuye a una mayor concentración de estas sustancias en las plantas de tratamiento de aguas residuales, alterando el ecosistema normal y favoreciendo potencialmente la aparición de RAM debido a la presión selectiva relacionada con los biocidas (30).

Son varios los estudios que han aportado datos y apoyan esta hipótesis de partida sobre el posible impacto del SARS-CoV-2 en la resistencia antimicrobiana. Un estudio retrospectivo de Italia encontró que la incidencia de colonización por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos aumentó del 6,7% en 2019 al 50% en marzo-abril de 2020 (31). En Wuhan, China, demostraron que en 159 cepas de bacterias aisladas de 102 pacientes hospitalizados con COVID-19 con infecciones bacterianas secundarias adquiridas, *Acinetobacter baumannii* fue el patógeno más común (35,8%; n=57), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (30,8%; n=49) y *Stenotrophomonas maltophilia* (6,3%; n=10) (32). Otro estudio retrospectivo en una UCI francesa encontró que 26 pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI por insuficiencia respiratoria aguda se consideraron coinfectados con una bacteria patógena, y dos aislamientos eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación y cinco a amoxicilina/ ácido clavulánico (33). También se observaron cinco casos de pacientes críticos con COVID-19 con infecciones secundarias, en los que *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*, todas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), se consideraron los patógenos causantes (34). Por último, en Francia se informó de un brote de *Escherichia coli* productora de NDM-5 que involucró a seis pacientes con COVID-19 en una UCI de 12 camas (35).

2. HIPÓTESIS

El uso intensivo de antibióticos en el ámbito hospitalario en pacientes con COVID-19, el aumento de la prescripción de antibióticos en atención primaria, y un mayor empleo de biocidas, ha ocasionado un incremento en la resistencia a los antimicrobianos en los microorganismos aislados en las muestras recibidas en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario Morales Meseguer. Debido al cambio del modelo de atención sanitaria por la llegada de la pandemia, se ha producido una disminución en la incidencia de aislamientos en el laboratorio.

3. OBJETIVOS

- Objetivo principal: analizar el impacto de la pandemia por COVID-19 en la resistencia a los antimicrobianos, basándonos en los datos de sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos causantes de infecciones aislados en las muestras recibidas en el Servicio de Microbiología desde el comienzo de la pandemia (marzo 2020) hasta febrero de 2021.

- Objetivos específicos:

- Estudiar si hay modificaciones en la incidencia de los aislamientos bacteriológicos diagnosticados en el laboratorio comparándolos con el año previo.
- Determinar si hay diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad de los microorganismos aislados en muestras de pacientes hospitalarios y extrahospitalarios comparándolos con el año previo.
- Analizar las variaciones de sensibilidad en ambos años en los microorganismos causantes de bacteriemias y en aquellos procedentes de muestras de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño

Diseño transversal descriptivo retrospectivo realizado en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario Morales Meseguer durante el periodo de marzo 2020 a febrero de 2021.

4.2. Sujetos

Se realizó el estudio en los porcentajes de sensibilidad de aquellas muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología en las que se detectaron aislados bacterianos desde el comienzo de la pandemia (marzo de 2020) hasta febrero de 2021, comparándose con los porcentajes de sensibilidad de los aislados bacterianos analizados en el año 2019. No se calculó tamaño muestral ya que se decidió el análisis de todo el registro disponible. Sólo

se incluyó en el estudio el primer aislado de cada paciente, independientemente del sitio anatómico de recogida o perfil de sensibilidad antibiótica.

❖ Los criterios de inclusión fueron:

- Especies de bacterias con al menos 30 aislados/año.
- Aislados que incluyesen su correspondiente susceptibilidad antimicrobiana.
- Aislados que estuviesen verificados e interpretados por el personal facultativo de microbiología.

❖ Los criterios de exclusión fueron:

- Muestras referidas a estudios de vigilancia.
- Muestras ambientales.
- Muestras no humanas.

4.3. Variables a estudio

Los datos se obtuvieron de la base de datos almacenada en el programa informático utilizado en el Servicio de Microbiología (GestLab). Este programa informático recoge todos los datos de susceptibilidad antimicrobiana de aquellos aislados realizados en los sistemas automatizados empleados por el laboratorio.

Los sistemas automatizados empleados fueron MicroScan® WalkAway 96 Plus (Beckman Coulter) y Vitek® 2 (BioMérieux). Los puntos de corte que se emplearon para interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad fueron los publicados ese año por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST).

❖ En un primer análisis, para evaluar el número de muestras trabajadas en ambos periodos de estudio, se elaboró una base de datos con las siguientes variables:

- Mes de extracción de la muestra, variable cualitativa nominal.
- Número de muestras recibidas en ese mes, variable cuantitativa discreta.
- Presencia (marzo 2020-febrero 2021) o ausencia (2019) de COVID-19, variable cualitativa dicotómica: COVID-19 o no COVID-19.

❖ En el análisis posterior, para analizar la etiología y realizar la comparación de los porcentajes de sensibilidad de los aislados a estudio, se emplearon las siguientes variables microbiológicas:

- Fecha de llegada de la muestra al laboratorio, variable cuantitativa. Secundariamente se creó una variable cualitativa dicotómica: ausencia o presencia de COVID-19.
- Tipo de muestra recibida, variable cualitativa nominal. Secundariamente, se creó otra variable cualitativa nominal para reagrupar estas muestras: orinas, sangre, tracto respiratorio inferior, líquidos, biopsias y heridas/abscesos.
- Procedencia, variable cualitativa nominal. Posteriormente, se creó otra variable cualitativa dicotómica: muestra hospitalaria o muestra extrahospitalaria.
- Nombre del microorganismo aislado, variable cualitativa nominal. Se creó otra variable cualitativa nominal: bacilos gramnegativos Enterobacteriales, bacilos gramnegativos no fermentadores o cocos grampositivos.
- Susceptibilidad antibiótico, variable cualitativa dicotómica: sensible o resistente. En la Tabla 1 se describen los diferentes antibióticos para los que se calculan los porcentajes de sensibilidad según tipo de microorganismo aislado.

Tabla 1. Antibióticos seleccionados según tipo de microorganismo

Microorganismo	Enterobacteriales	Pseudomonas aeruginosa	Estafilococos	Enterococos
Antibióticos	Ampicilina	Piperacilina-tazobactam	Penicilina	Ampicilina
	Amoxicilina-ácido clavulánico	Ceftazidima	Oxacilina	Vancomicina
	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	Eritromicina	Teicoplanina
	Cefotaxima	Imipenem	Clindamicina	Linezolid
	Ceftazidima	Meropenem	Vancomicina	Gentamicina
	Cefepime	Ciprofloxacino	Teicoplanina	Estreptomina
	Ertapenem	Gentamicina	Linezolid	Levofloxacino
	Imipenem	Tobramicina	Gentamicina	Fosfomicina
	Meropenem	Amikacina	Tobramicina	
	Ciprofloxacino		Cotrimoxazol	
	Cotrimoxazol		Levofloxacino	
	Gentamicina		Fosfomicina	
	Tobramicina		Rifampicina	
	Amikacina			
	Fosfomicina			

4.4. Análisis de datos

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 24 (IBM ®). Se realizó la estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas en una primera fase, utilizándose para las variables continuas la media \pm la desviación estándar ya que seguían una distribución normal. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante las frecuencias y sus porcentajes.

Se comprobó si las variables cuantitativas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon las medias de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal mediante la prueba t de Student. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher. En todas las situaciones se consideró asociación estadística aquella en la que el valor de la p resultó ser inferior a 0.05 ($p < 0.05$).

4.5. Dificultades y limitaciones.

Al considerar únicamente el primer aislado de cada paciente, no se tuvo en cuenta los nuevos episodios de infección causados por la misma especie y diferente fenotipo de resistencia, ni tampoco se tuvo en cuenta la aparición de resistencias durante el curso de la infección.

Las tasas de sensibilidad antimicrobiana dependen de las prácticas locales de recogida de muestras, por lo que su valor puede estar comprometido si las muestras clínicas son poco representativas de las infecciones de una población determinada.

Los datos referentes a la Unidad de Cuidados Intensivos pueden no reflejar con absoluta certeza la realidad de dicha Unidad. Ello se debe a las dificultades para asignar los resultados a dicha unidad propias del sistema informático disponible.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por la Unidad de Docencia y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer. No fue necesaria la firma de consentimiento informado al tratarse de un estudio retrospectivo y

no desprender ninguna información particular que pudiera permitir la identificación de los pacientes. Se trabajó sobre una base de datos con contraseña, sin incluir nombres o apellidos de los pacientes.

6. PLAN DE TRABAJO

El proyecto de investigación comenzó en mayo de 2020, cuando surgieron las primeras hipótesis sobre la repercusión que la pandemia podría estar teniendo en la resistencia antimicrobiana. Durante los dos primeros meses de 2021 se realizó una búsqueda bibliográfica del tema. En los dos meses siguientes, marzo y abril de 2021, se empezó a elaborar el protocolo, partiendo de la bibliografía seleccionada, se establecieron unas variables a estudiar, una hipótesis y unos objetivos, y se elaboró la introducción con la justificación del interés científico en el tema. En mayo de 2021 se solicitó la aprobación de los organismos pertinentes para iniciar la recogida de datos y se llevó a cabo el análisis estadístico de los mismos. La redacción de los resultados y del resto del trabajo finalizó en el mes de junio de 2021. El trabajo será presentado oralmente ante un tribunal en julio de 2021.

El autor del presente trabajo fue María Dolores Huéscar Pascual, encargada de la búsqueda bibliográfica, la recogida de datos, el análisis estadístico y el posterior desarrollo. Los tutores del mismo fueron Juan Carlos Rodríguez Díaz y Carmen Guerrero Gómez, quienes contribuyeron al diseño del estudio y revisaron posteriormente los resultados y redacción.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

La realización de las comparaciones de los datos acumulados de sensibilidad con años previos tiene un importante valor epidemiológico y clínico ya que permiten conocer variaciones en las tendencias de sensibilidad a los antimicrobianos. Si se confirma que la llegada de la pandemia está ocasionando un aumento en la resistencia a los antibióticos, este proyecto podría apoyar el desarrollo urgente de intervenciones de contingencia por los profesionales de la salud para mitigar el impacto potencial de la pandemia en las tasas y la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos.

8. PRESUPUESTO

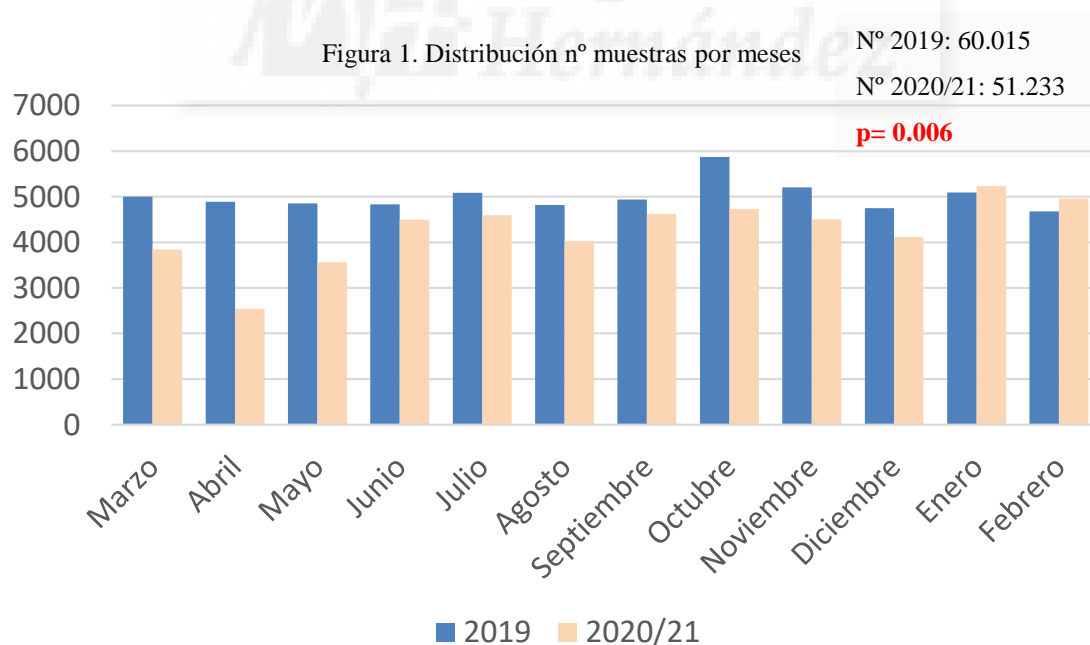
En este estudio, ni el investigador principal ni sus colaboradores precisaron de aportación económica. Se emplearon los ordenadores y aulas del servicio de Microbiología del HGUMM para la recogida de datos, pero no fue necesario realizar un gasto económico en cuanto al uso de impresoras u otro material de ofimática. Para el análisis de datos se utilizó el software informático SPSS, facilitado gratuitamente por la Universidad Miguel Hernández.

9. RESULTADOS

9.1. Presentación y análisis de los resultados

9.1.1. Muestras procesadas

El número total de muestras recibidas en el laboratorio de microbiología para diagnóstico bacteriológico durante el periodo de marzo de 2020 hasta febrero de 2021 fue de 51.233, mientras que en el año 2019 fue de 60.015 ($p=0.006$) (Figura 1).



Durante el periodo de pandemia se trabajaron 28.361 muestras procedentes de pacientes hospitalarios para diagnóstico microbiológico, siendo esta cifra en el año 2019 de 32.067 ($p=0.012$). Mientras que en el periodo marzo 2020-febrero 2021 se recibieron 22.872

muestras de pacientes extrahospitalarios, en el año 2019 se recibieron 27.948 (**p=0,009**). La media del número de muestras recibidas a lo largo de los meses, en ambos periodos del estudio, así como su desviación estándar, se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de variables cuantitativas respecto al año de estudio

	2019	2020/2021	Valor de <i>p</i>
Muestras hospitalarias			0,012
Media	2672,25	2363,42	
DE	204,35	330,50	
Muestras extrahospitalarias			0,009
Media	2329,00	1906,00	
DE	181,77	450,09	
Muestras totales			0,006
Media	5001,25	4269,42	
DE	312,86	719,09	

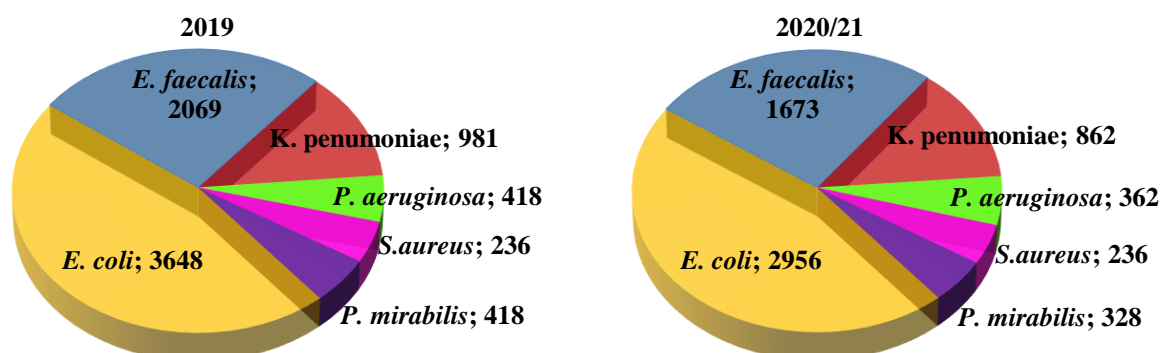
*Distribución normal, prueba T de Student. DE: desviación estándar.

Del total de muestras trabajadas durante el periodo de estudio (51.233), se incluyeron (sólo un aislado por paciente y año) 3433 aislados procedentes de pacientes hospitalarios y 4022 procedentes de pacientes extrahospitalarios. En el año 2019, con un total de 60.015 muestras, se incluyeron 3879 aislados de muestras procedentes del hospital y 5219 aislados de muestras de pacientes extrahospitalarios.

9.1.2. Incidencia bacteriana

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* y *S. aureus* en los dos periodos de estudio (Figura 2).

Figura 2. Microorganismos más frecuentemente aislados.



Se observó una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de aislados de *Salmonella* spp. en muestras hospitalarias (52 aislados vs. 25; **p=0,010**) y de *Streptococcus pneumoniae* tanto en muestras hospitalarias (50 aislados vs. 10; **p=0,001**) como extrahospitalarias (11 aislados vs. 2; **p=0,040**). Por el contrario, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de *Citrobacter freundii* en muestras procedentes del hospital (17 aislados vs. 30; **p=0,020**) y extrahospitalarias (9 aislados vs. 16; **p=0,038**) (Tabla 3).

Tabla 3. Microorganismos más frecuentes aislados según procedencia y año.

Microorganismos	Hospital		Extrahospitalaria	
	2019	2020/21	2019	2020/21
Bacilos Gram-negativos				
<i>Escherichia coli</i>	1648 (42%)	1398 (41%)	2000 (38%)	1558 (39%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	372 (10%)	365 (11%)	609 (12%)	497 (12%)
<i>Proteus mirabilis</i>	177 (5%)	156 (5%)	241 (5%)	172 (4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	92 (2%)	89 (3%)	87 (2%)	67 (2%)
<i>Morganella morganii</i>	77 (2%)	66 (2%)	139 (3%)	93 (2%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	58 (1%)	60 (2%)	77 (1%)	63 (2%)
<i>Salmonella</i> spp.	52 (1%)	25 (1%)*	44 (1%)	38 (1%)
<i>Citrobacter koseri</i>	45 (1%)	53 (2%)	72 (1%)	75 (2%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	40 (1%)	35 (1%)	52 (1%)	42 (1%)
<i>Serratia marcescens</i>	35 (1%)	27 (1%)	18 (<1%)	16 (<1%)
<i>Citrobacter freundii</i>	17 (<1%)	30 (1%)*	9 (<1%)	16 (<1%)*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	285 (7%)	253 (7%)	133 (3%)	109 (3%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20 (1%)	19 (1%)	6 (<1%)	8 (<1%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16 (<1%)	13 (<1%)	9 (<1%)	3 (<1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	50 (1%)	41 (1%)	-	-
Cocos Gram-positivos				
<i>Staphylococcus aureus</i>	236 (6%)	193 (6%)	136 (3%)	101 (3%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	512 (13%)	519 (15%)	1557 (30%)	1154 (29%)
<i>Enterococcus faecium</i>	97 (3%)	81 (2%)	19 (<1%)	8 (<1%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50 (1%)	10 (<1%)*	11 (<1%)	2 (<1%)*

*Comparación de porcentajes con significación estadística (p<0,05).

9.1.3. Sensibilidad antimicrobiana de los aislados hospitalarios

En nuestro medio, todas las enterobacterias presentaron un porcentaje de sensibilidad a los carbapenémicos del 100%. El porcentaje de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido en *E. coli* fue igual al del año previo (9% vs. 9%), mientras que en *K. pneumoniae* se observó un incremento de estas cepas (10% vs. 13%). Carbapenémicos seguido de amikacina fueron los antibióticos que mostraron un mayor porcentaje de sensibilidad (100% y 97% respectivamente). Exceptuando en *Proteus mirabilis*, los porcentajes de sensibilidad en aminoglucósidos fueron superiores al 90%. En

P. aeruginosa, los antibióticos más activos fueron imipenem y meropenem con un porcentaje de sensibilidad del 94%, y la sensibilidad a todos los antibióticos betalactámicos fue superior al 90%. No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad de los microorganismos estudiados, excepto en la sensibilidad de *E. cloacae* frente a cefotaxima (77% vs. 63%; $p=0,036$) (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de sensibilidad de bacterias gramnegativas aisladas en pacientes hospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021

Aislado	N° 2019/20	AMP	AMC	TZP	CTX	CAZ	FEP	ERT	IMI	MER	CIP	SXT	GEN	TOB	AK	FOS
<i>E. coli</i>	1648	41	82	93	90	91	91	100	100	100	74	72	90	89	97	97
	1398	44	81	95	91	92	91	99	100	100	73	73	91	89	97	96
<i>K. pneumoniae</i>	372		80	84	90	88	90	99	100	100	86	87	95	94	99	80
	365		77	81	86	85	87	99	100	100	83	83	94	91	100	78
<i>P. mirabilis</i>	177	55	88	100	94	98	95	100		100	63	58	75	76	94	73
	156	53	87	99	90	96	95	100		100	58	57	75	78	92	75
<i>E. cloacae</i>	92			81	77	77	83	84	100	100	91	91	98	98	99	71
	89			74	63*	67	78	79	100	100	92	94	94	93	99	71
<i>K. oxytoca</i>	58		80	84	88	91	88	100	100	100	83	90	93	91	100	77
	60		89	92	93	95	92	100	100	100	93	97	97	98	98	79
<i>M. morgani</i>	77			99	90	90	99	100		100	62	64	82	84	99	31
	66			97	89	89	98	100		100	67	68	92	92	100	29
<i>C. koseri</i>	45		100	100	99	100	99	100	100	100	100	100	98	98	100	100
	53		94	98	96	96	98	100	100	100	94	96	98	98	100	100
<i>K. aerogenes</i>	40			78	75	75	95	100	100	100	90	98	100	100	100	88
	35			80	66	66	91	97	100	100	83	89	97	97	100	86
<i>P. aeruginosa</i>	273			93		93	88		90	90	80		81	94	88	
	253			94		94	94		94	94	85		87	97	92	

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TZP: piperacilina/tazobactam; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; ERT: ertapenem; IMI: imipenem; MER: Meropenem; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; GN: gentamicina; TO: tobramicina; AK: amicacina; FOS: fosfomicina. *Comparación de porcentajes de sensibilidad con significación estadística ($p < 0,05$).

Todos los aislados grampositivos estudiados fueron sensibles a los glicopéptidos excepto un aislado de *E. faecium*. El porcentaje de resistencia a teicoplanina en estafilococos coagulasa negativo fue de 24% en 2019 y de 26% en el periodo de pandemia. En linezolid, este porcentaje fue de un 13% y de un 11 % respectivamente. El porcentaje de resistencia a oxacilina en *S. aureus* fue del 19% en ambos periodos. No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad a los distintos antimicrobianos ambos periodos de estudio (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de sensibilidad de bacterias grampositivas aisladas en pacientes hospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021

	N° 2019/20	AMP	PEN	OXA	ERI	CD	VAN	TEI	LZD	GEN	TO	HLSTR	SXT	LEV	FOS	RD
<i>S. aureus</i>	236		7	81	52	71	100	100	100	96	88		98	83	97	99
(global)	193		5	81	61	77	100	100	100	95	87		98	85	98	99
SASM	190		7	100	57	72	100	100	100	97	94		99	94	99	99
	154		6	100	67	79	100	100	100	96	94		100	97	99	96
SARM	46		0	0	33	65	100	100	100	91	63		91	35	85	96
	37		0	0	38	68	100	100	100	92	57		89	35	92	97
<i>S. epidermidis</i>	54		0	26	26	59	100	76	89	48	43		61	37	76	43
	46		0	20	20	41	100	74	87	37	33		57	28	74	41
<i>E. faecalis</i>	512	100					100	100	99	60		67		66	95	
	526	100					100	100	99	66		72		64	97	
<i>E. faecium</i>	97	19					100	100	99	42		18		12	95	
	81	9					98	98	100	56		30		15	95	
<i>S. pneumoniae</i>	50															
	10															

AMP: ampicilina; PEN: penicilina; OXA: oxacilina; ERI: eritromicina; CD: clindamicina; Van: vancomicina; TEI: teicoplanina; LZD: linezolid; GEN: gentamicina/gentamicina alta concentración en *E. faecalis*; TO: tobramicina; HLSTR: estreptomicina alta concentración; SXT: cotrimoxazol; LEV: levofloxacin; FOS: fosfomicina; RD: rifampicina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

9.1.4 Sensibilidad antimicrobiana de los aislados extrahospitalarios

Se obtuvieron unos mayores porcentajes de sensibilidad a carbapenémicos y amikacina. No se encontró ningún aislado en Enterobacterales con resistencia a carbapenémicos. Exceptuando *P. mirabilis*, la sensibilidad a aminoglucósidos estuvo por encima del 90%. Los porcentajes de BLEE fueron muy similares a los del año previo en *E. coli* (7% vs. 8%) y *K. pneumoniae* (6% vs. 6%). Exceptuando *E. cloacae* y *K. aerogenes*, los porcentajes de sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación fueron superiores al 90%. En el caso de amoxicilina-ácido clavulánico, los porcentajes de sensibilidad también estuvieron por encima del 90% exceptuando *E. coli* y *K. pneumoniae*, obteniéndose en este último aislado una diferencia estadísticamente significativa (85% vs. 79; **p=0,008**). La sensibilidad a piperacilina-tazobactam se mantuvo en porcentajes de sensibilidad superiores al 90% exceptuando en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, obteniéndose una disminución estadísticamente significativa de estos porcentajes en *E. coli* (95% vs. 91%; **p=0,001**) *K. pneumoniae* (88% vs. 82%; **p=0,008**) (Tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje de sensibilidad de bacterias gramnegativas aisladas en pacientes extrahospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

	N° 2019/2020	AMP	AMC	TZP	CTX	CAZ	FEP	ERT	IMI	MER	CIP	SXT	GEN	TOB	AK	FOS
<i>E. coli</i>	2000	44	74	95	93	93	93	99	100	100	70	75	92	92	98	97
	1158	45	73	91*	92	92	92	100	100	100	71	77	93	92	99	96
<i>K. pneumoniae</i>	600		85	88	94	93	94	100	100	100	90	90	97	96	99	93
	497		79*	82*	93	93	94	100	100	100	90	91	97	95	99	77
<i>P. mirabilis</i>	241	56	96	100	97	99	97	100		100	61	55	72	73	92	65
	172	59	93	100	97	99	98	100		100	65	59	74	73	94	71
<i>E. cloacae</i>	87			78	70	71	80	86	100	100	87	87	99	98	98	68
	67			84	73	75	90	88	100	100	96	93	97	99	100	67
<i>K. oxytoca</i>	77		88	92	99	99	99	99	99	99	95	97	99	99	100	73
	63		97	98	100	100	100	100	100	100	95	94	98	98	100	67
<i>M. morgani</i>	139			88	94	92	93	99		100	90	90	97	96	98	78
	93			95	90	90	98	100		100	87	86	93	91	100	70
<i>C. koeri</i>	72		99	99	99	99	99	100	100	100	100	100	100	100	100	99
	75		97	100	99	99	99	100	100	100	97	99	100	100	100	96
<i>K. aerogenes</i>	52			90	90	91	90	100	100	100	98	100	100	100	100	88
	42			90	81	79	98	100	100	100	93	95	100	98	98	86
<i>Salmonella spp.</i>	44	64	93	100	100	100	100	100	100	100	93	91				
	38	71	95	100	100	100	100	100	100	100	89	100				
<i>P. aeruginosa</i>	133			95		94	92		92	86	79		84	95	85	
	109			96		96	93		96	90	87		89	98	93	

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TZP: piperacilina/tazobactam; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; ERT: ertapenem; IMI: imipenem; MER: Meropenem; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; GN: gentamicina; TO: tobramicina; AK: amicacina; FOS: fosfomicina. *Comparación de porcentajes de sensibilidad con significación estadística ($p < 0,05$).

Todos los aislados grampositivos estudiados fueron sensibles a glicopéptidos. El porcentaje de resistencia a oxacilina en *S. aureus* fue del 15% en 2019 frente al 21% en el periodo de pandemia. No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad a los distintos antimicrobianos de ambos años (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje de sensibilidad de bacterias grampositivos aisladas en pacientes extrahospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

Aislados	N° 2019/20	AMP	PEN	OXA	ERI	CD	VAN	TEI	LZD	GEN	TO	HLSTR	SXT	LEV	FOS	RD
<i>S. aureus</i>	136		7	85	58	81	100	100	100	93	90		84	84	98	97
	101		7	79	51	75	100	100	100	93	83		88	80	98	97
<i>E. faecalis</i>	1157	100					100	100	99	79		81		85	97	
	1154	100					100	100	99	78		84		86	96	

AMP: ampicilina; PEN: penicilina; OXA: oxacilina; ERI: eritromicina; CD: clindamicina; Van: vancomicina; TEI: teicoplanina; LZD: linezolid; GEN: gentamicina/gentamicina alta concentración en *E. faecalis*; TO: tobramicina; HLSTR: estreptomicina alta concentración; SXT: cotrimoxazol; LEV: levofloxacino; FOS: fosfomicina; RD: rifampicina.

9.1.5 Incidencia bacteriana y sensibilidad antimicrobiana en aislados de hemocultivos

El número de bacteriemias clínicamente significativas fue el mismo en los dos periodos. *E. coli*, estafilococos coagulasa negativo, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* fueron los agentes causales más frecuentes de bacteriemia en ambos periodos. No se produjeron cambios significativos en las proporciones de la mayoría de los distintos microorganismos aislados. Durante la pandemia se detectaron más episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* con respecto al año previo (3% vs. 4%), aunque este incremento no fue estadísticamente significativo. Por el contrario, disminuyeron de forma estadísticamente significativa las bacteriemias causadas por *S. aureus* (8% vs. 5%; $p=0,028$) y *S. pneumoniae* (3% vs. 1%; $p=0,004$) (Tabla 8).

Tabla 8. Microorganismos más frecuentes aislados en bacteriemias en pacientes hospitalarios.

Microorganismo	2019	2020/21
Enterobacteriales:	249 (49%)	218 (43%)
<i>E. coli</i>	159 (31%)	138 (27%)
<i>K. pneumoniae</i>	42 (8%)	33 (6%)
<i>Enterobacter spp.</i>	12 (2%)	8 (2%)
Otros	36 (7%)	39 (8%)
BGN no fermentadores:	19 (4%)	30(6%)
<i>P. aeruginosa</i>	14 (3%)	20 (4%)
Otros	5 (1%)	10 (2%)
Grampositivos:	206 (41%)	212 (42%)
Estafilococo coagulasa negativo	66 (13%)	79 (15%)
Enterococo	45 (9%)	43 (8%)
<i>S. aureus</i>	41 (8%)	24 (5%)*
<i>S. pneumoniae</i>	17 (3%)	4 (1%)*
Otros	37 (7%)	62 (12%)
Levaduras	19 (4%)	22 (4%)
Anaerobios	14 (3%)	26 (5%)
Total	507	510

*Comparación de porcentajes con significación estadística ($p < 0,05$).

Debido al bajo número de aislados procedentes de este tipo de muestras, los porcentajes de sensibilidad en gramnegativos solo se pudieron estudiar en los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Los datos de estos porcentajes se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Porcentaje de sensibilidad de bacterias gramnegativas aisladas en muestras de sangre de pacientes hospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

Microorganismo	N° 2019/20	AMP	AMC	TZP	CTX	CAZ	FEP	ERT	IMP	MER	CIP	SXT	GN	TO	AK	FOS	BLEE
<i>E. coli</i>	159	40	81	91	87	88	88	100	100	100	60	70	87	84	95	98	12
	138	36	65*	89	88	88	90	100	100	100	63	63	90	88	99	95	10
<i>K. pneumoniae</i>	43		83	91	95	93	95	100	100	100	93	95	100	100	100	88	5
	33		73	73*	88	85	88	100	100	100	85	91	100	97	97	85	12
Enterobacterales	249	29	74	91	88	88	90	100	99	100	69	76	90	87	96	94	9
	218	28	64*	89	88	88	92	100	99	100	68	70	92	90	99	90	9

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TZP: piperacilina/tazobactam; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; ERT: ertapenem; IMI: imipenem; MER: Meropenem; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; GN: gentamicina; TO: tobramicina; AK: ampicilina; FOS: fosfomicina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido. *Comparación de porcentajes de sensibilidad con significación estadística ($p < 0,05$).

No se observaron variaciones significativas para los microorganismos estudiados en los porcentajes de sensibilidad excepto en la sensibilidad de *E. coli* frente a amoxicilina-ácido clavulánico (81% vs. 65%; $p=0,002$), y de *K. pneumoniae* frente a piperacilina-tazobactam (91% vs. 73%; $p=0,039$). En la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en estos microorganismos, no hubo variación significativa. No se detectaron diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad en los microorganismos grampositivos (Tabla 10).

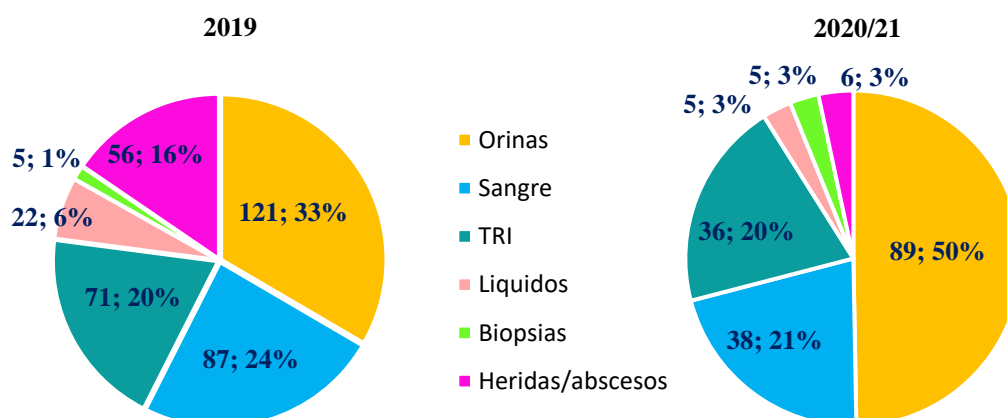
Tabla 10. Porcentaje de sensibilidad de bacterias grampositivas aisladas en muestras de sangre de pacientes hospitalarios en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

Microorganismo	N° 2019/20	AMP	PEN	OXA	ERI	CD	VAN	TEI	LZD	GEN	TO	HLSTR	SXT	LEV	FOS	RD
<i>Enterococcus spp.</i>	45	71					100	100	100	44		47				
	43	70					98	98	95	47		51				

AMP: ampicilina; PEN: penicilina; OXA: oxacilina; ERI: eritromicina; CD: clindamicina; VAN: vancomicina; TEI: teicoplanina; LIN: linezolid; GEN: gentamicina alta concentración; TO: tobramicina; HLSTR: estreptomicina alta concentración; SXT: cotrimoxazol; LEV: levofloxacino; FOS: fosfomicina; RD: rifampicina.

9.1.6 Incidencia bacteriana y sensibilidad antimicrobiana en aislados de pacientes ingresados en UCI

Figura 3. Distribución de muestras procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).



La mitad de las muestras procedentes de la UCI durante la pandemia fueron muestras de orina. Se observó una disminución en el número de muestras procedentes de exudados de herida y abscesos, así como de líquidos estériles. Se mantuvieron en cifras similares al año previo las muestras procedentes del tracto respiratorio inferior y hemocultivos (Figura 3). Los microorganismos más frecuentemente aislados se muestran en la Tabla 11. Los porcentajes de Enterobacteriales, microorganismos no fermentadores y grampositivos se han mantenido estables en ambos periodos.

Tabla 11. Microorganismos más frecuentes aislados en pacientes ingresados en UCI

Microorganismo	2019	2020/21
Enterobacteriales:	68 (30%)	53 (29%)
<i>E. coli</i>	32 (14%)	26 (14%)
<i>K. pneumoniae</i>	14 (6%)	7 (4%)
<i>Enterobacter spp.</i>	10 (4%)	7 (4%)
<i>Proteus spp., Morganella, Providentia</i>	5 (2%)	6 (3%)
<i>Salmonella spp.</i>	1 (1%)	1 (1%)
Otros	6 (3%)	6 (3%)
BGN no fermentadores:	25 (11%)	22 (12%)
<i>P. aeruginosa</i>	12 (5%)	19 (10%)
Otros	13 (6%)	3 (2%)
Grampositivos:	70 (31%)	59 (32%)
Estafilococos coagulasa negativo	13 (6%)	10 (5%)
<i>Enterococcus spp.</i>	26 (12%)	31 (17%)
<i>S. aureus</i>	24 (11%)	8 (4%)*
Otros	7 (3%)	10 (5%)
Levaduras/ Hongos/ Anaerobios	62 (28%)	51 (27%)
Total	225	185

*Comparación de porcentajes con significación estadística ($p < 0,05$).

Escherichia coli y enterococos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de infecciones causadas por *S. aureus* (11% vs. 4%; **p=0,017**).

El número de aislados (<30) procedentes de las muestras de la unidad de cuidados intensivos no permite analizar los datos de sensibilidad de los aislados excepto en enterococos. Para poder obtener más información se agruparon todas las especies bacterianas de Enterobacterales y los datos hallados se muestran en la Tabla 12. Los porcentajes de sensibilidad observados fueron similares para la mayoría de los antibióticos estudiados. Únicamente se observaron diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad de los Enterobacterales frente a piperacilina-tazobactam (89% vs. 74%; **p=0,027**) y cefepime (95% vs. 79%; **p=0,007**). El número de Enterobacterales productores de betalactamasas de espectro extendido fue ligeramente inferior al del año previo (11% vs. 8%).

Tabla 12. Porcentaje de sensibilidad de bacterias gramnegativas aisladas en muestras de pacientes ingresados en UCI en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

Microorganismo	N° 2019/20	AMP	AMC	TZP	CTX	CAZ	FEP	ERT	IMP	MER	CIP	SXT	GN	TO	AK	FOS	BLEE
Enterobacterales	65	17	60	89	83	86	95	99	100	100	74	73	89	87	97	89	11
	53	30	60	74*	72	75	79*	93	100	100	75	72	87	85	96	85	8

Amp: ampicilina; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; TZP: piperacilina/tazobactam; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; ERT: ertapenem; IMI: imipenem; MER: meropenem; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; GN: gentamicina; TO: tobramicina; Ak: amicacina; FOS: fosfomicina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido. *Comparación de porcentajes de sensibilidad con significación estadística (p<0,05).

Los datos de sensibilidad correspondientes a los aislados grampositivos se muestran en la Tabla 13. Los porcentajes de sensibilidad con significación estadística se debieron al menor número de cepas de *E. faecium* detectadas en el periodo de 2020/21 (13 cepas vs. 3).

Tabla 13. Porcentaje de sensibilidad de bacterias grampositivas aisladas en muestras de pacientes ingresados en UCI en el periodo de 2019 y marzo 2020-febrero 2021.

Microorganismo	N° 2019/20	AMP	PEN	OXA	ERI	CD	VAN	TEI	LZD	GEN	TO	HLSTR	SXT	LEV	FOS	RD
<i>Enterococcus spp.</i>	30	46					100	100	98	42		38		25	96	
	31	90*					100	100	100	74*		71*		58*	100	

AMP: ampicilina; PEN: penicilina; OXA: oxacilina; ERI: eritromicina; CD: clindamicina; VAN: vancomicina; TEI: teicoplanina; LIN: linezolid; GEN: gentamicina alta concentración; TO: tobramicina; HLSTR: estreptomycin alta concentración; SXT: cotrimoxazol; LEV: levofloxacino; FOS: fosfomicina; RD: rifampicina. *Comparación porcentajes sensibilidad con significación estadística (p<0,05).

9.2. Interpretación de los resultados

Durante la pandemia, al igual que en otros hospitales (36,37), se observó una disminución estadísticamente significativa de las muestras recibidas para diagnóstico bacteriológico procedentes tanto del hospital como de la comunidad. Esto fue debido a que los trabajadores de la salud, los recursos esenciales del sistema y el espacio de atención hospitalaria y extrahospitalaria, tuvieron que reorganizarse y reservarse para la atención de los pacientes con COVID-19, lo que llevó a una parada casi completa de los servicios sanitarios y procedimientos electivos no urgentes en muchos países durante el pico de la pandemia (38,39). A pesar de la disminución en el número de muestras, el número de episodios de bacteriemia no disminuyó en nuestro hospital; en 2019 se produjeron 507 episodios de bacteriemia y 510 en el periodo de pandemia.

Analizando la incidencia bacteriana de las muestras hospitalarias y extrahospitalarias, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron, al igual que en el año previo, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* y *S. aureus*. Sin embargo, se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de aislados de *Salmonella* spp. en las muestras procedentes de hospital (52 aislados vs. 25; **p=0.010**). Este hallazgo coincide con el de otras publicaciones, en las que se describe una disminución significativa de infecciones entéricas por *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp., que los autores relacionan con las medidas preventivas aplicadas para reducir la transmisión de COVID-19, incluido el distanciamiento social y el lavado de manos (40,41). La prevalencia de *S. pneumoniae* disminuyó significativamente en muestras procedentes del hospital (50 aislados vs. 10; **p=0.001**) y extrahospitalarias (11 aislados vs. 2; **p=0.040**). Esta disminución se reflejó también en las bacteriemias causadas por este microorganismo (17 aislados vs. 4; **p=0.004**). Al igual que en nuestro estudio, 27 laboratorios de 26 países diferentes, detectaron una reducción significativa de infecciones por *S. pneumoniae* a principios de 2020 (1 de enero a 31 de mayo de 2020) (42). Aunque no hubo ningún cambio en la prevalencia global de *S. aureus*, tanto en muestras procedentes de UCI (24 aislados vs. 8; **p=0.017**) como en los episodios de bacteriemia (41 aislados vs. 24; **p=0.028**), este microorganismo experimentó una disminución significativa. En UCI, esta disminución pudo estar asociada con el menor número de muestras recibidas procedentes de infecciones de piel y partes blandas, ya que este microorganismo es el agente etiológico principal de dichas infecciones. En cuanto a las bacteriemias por *S. aureus*, Wee et al. (2021) también objetivaron una disminución en

las bacteriemias por este microorganismo, aunque dicha disminución se produjo principalmente en los episodios de bacteriemia asociada a la atención sanitaria (43).

La resistencia antimicrobiana es un grave problema de Salud Pública (44). Los carbapenémicos son antibióticos de elección en las infecciones multirresistentes, y su principal mecanismo de resistencia es la producción de carbapenemasas. Por ello, la resistencia debida a la presencia de estas enzimas es tan importante. Según los datos publicados en el Informe AER-EARS del año 2019 (45), en nuestro país, el porcentaje de *E.coli* resistente a carbapenémicos fue del 1,6% y en *K. pneumoniae* fue del 4,4%. Aunque son porcentajes bajos, la realidad es que se han duplicado en los últimos años. Sin embargo, todos los Enterobacterales detectados en nuestro medio, procedentes tanto de muestras hospitalarias como de la comunidad, fueron sensibles a los carbapenémicos.

Los porcentajes de sensibilidad no se modificaron de forma significativa en la casi totalidad de los aislados hospitalarios y extrahospitalarios. En general, todos los aislados de muestras procedentes de la comunidad mostraron porcentajes de sensibilidad ligeramente superiores a los porcentajes de las muestras hospitalarias. No existen aún trabajos publicados en la literatura que nos permitan conocer las repercusiones que ha tenido la pandemia en los porcentajes de sensibilidad en otras instituciones de nuestro país. Únicamente, varios trabajos presentados en el último Congreso de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) analizan los porcentajes de sensibilidad en sus respectivos hospitales, concluyendo no haber encontrado diferencias significativas en la sensibilidad antimicrobiana.

En muestras hospitalarias, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en microorganismos gramnegativos fue menor del 12% exceptuando en *K. aerogenes* y *E. cloacae*, siendo esta última la única especie bacteriana en la que se produjo un aumento estadísticamente significativo de la resistencia (77% vs. 63%; **p=0.036**). No observamos variaciones significativas en el número de cepas BLEE en *E. coli* (9% vs. 9%) ni *K. pneumoniae* (10% vs. 13%) con respecto al año previo. En cuanto a los microorganismos grampositivos, el porcentaje de resistencia a oxilina en *S. aureus* fue de un 19%. Esta cifra ha sido igual a la del año previo y coincide con la publicada en el informe AER-EARS del año 2019 (45).

En muestras procedentes de la comunidad, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en bacilos gramnegativos fue menor del 10%, siendo la mayoría debida a la

producción de betalactamasas de espectro extendido (*E. coli* BLEE 8%; *K. pneumoniae* BLEE 6%). Estos porcentajes no variaron con respecto a los del año previo. Por el contrario, se observó un aumento significativo de la resistencia en *K. pneumoniae* frente a amoxicilina-ácido clavulánico (85% vs. 79%; **p=0.008**) y piperacilina-tazobactam (88% vs. 82%; **p=0.008**). Recientemente se ha descrito un incremento de la resistencia a piperacilina-tazobactam en *K. pneumoniae* debido a la presencia, cada vez más frecuente, de cepas productoras de BLEE que, además, son portadoras de betalactamasas tipo OXA-1. Sin embargo, en nuestro centro no se ha producido un incremento de *K. pneumoniae* BLEE, por lo que pensamos que este aumento podría explicarse por un aumento de cepas portadoras, únicamente, de enzimas tipo OXA-1 (46,47). *E. coli* también mostró una disminución significativa de la sensibilidad frente a piperacilina-tazobactam (95% vs. 91%; **p=0.001**). En cuanto a los microorganismos grampositivos, el porcentaje de resistencia a oxacilina en *S. aureus* fue del 21%, sin que se detectaran diferencias significativas respecto al año previo (15%).

Los agentes causales más frecuentes de bacteriemias fueron *E. coli* y los estafilococos coagulasa negativo en los dos periodos de estudio. El bajo número de aislados detectados en bacteriemias, solo ha permitido analizar los porcentajes de sensibilidad en *E. coli* y *K. pneumoniae*. Estos porcentajes fueron los mismos para todos los antibióticos estudiados, excepto para amoxicilina-ácido clavulánico en *E. coli* (81% vs. 65%; **p=0.002**), y para piperacilina-tazobactam en *K. pneumoniae* (91% vs. 73%; **p=0.039**). El aumento de la resistencia de piperacilina-tazobactam en *K. pneumoniae* podría estar relacionado con el aumento de cepas productoras de BLEE (5% vs. 12%). Como hemos comentado previamente, recientemente se ha descrito la combinación, cada vez más frecuente, de estas enzimas con enzimas tipo OXA-1, que se caracterizan por presentar resistencia a piperacilina-tazobactam (46,47).

El bajo número de aislados en las muestras procedentes de la UCI, nos obligó a analizar todos los Enterobacterales juntos. Estos aislados mostraron tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación mayores que las globales en nuestro hospital. Además, esta mayor resistencia fue estadísticamente significativa con respecto a los valores obtenidos el año previo en cefepime (95% vs. 79%; **p=0.007**), así como en piperacilina-tazobactam (89% vs. 74%; **p=0.027**). Aparentemente, no encontramos ningún motivo que permita pensar cuál ha sido la causa de este aumento de la resistencia. Además, el bajo número de aislados podría estar limitando la precisión de los resultados.

9.3. Consideraciones finales y conclusiones

Durante la pandemia ha disminuido de forma significativa el número de muestras recibidas. Este hecho ha motivado una disminución en el número de microorganismos aislados, siendo estadísticamente significativa en *Salmonella* spp., *S. pneumoniae* y *S. aureus* causante de bacteriemia y de infecciones en pacientes críticos.

No hemos observado grandes cambios en los porcentajes de sensibilidad de los aislados hospitalarios con respecto al año previo. Sin embargo, en los aislados comunitarios se ha producido una disminución en la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico y de *K. pneumoniae* a amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam.

Durante la pandemia, ha disminuido de forma significativa el número de bacteriemias causadas por *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Las tasas de sensibilidad de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de bacteriemia han sufrido pocas variaciones, afectando únicamente de forma significativa a la sensibilidad de amoxicilina-clavulánico en *E. coli*, y a piperacilina-tazobactam en *K. pneumoniae*.

La sensibilidad de los aislados de la UCI no ha variado significativamente, aunque el bajo número de aislados incluidos limita un análisis preciso de los resultados.

9.4. Recomendaciones para futuras investigaciones

Siguen siendo necesarios futuros estudios. Sería conveniente ampliar nuestro trabajo con los estudios moleculares que permitan demostrar la presencia de los mecanismos de resistencia que, consideramos, son la causa de las variaciones observadas. Por ejemplo, la demostración de la presencia de enzimas OXA en *K. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 1 de octubre de 2016;13(10).
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 de enero de 2019;19(1):56-66.
3. WHO EMRO | Global Action Plan on Antimicrobial Resistance | Antimicrobial resistance | Health topics [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.emro.who.int/health-topics/drug-resistance/global-action-plan.html>
4. WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO. 2017;
5. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 de julio de 2018;18(7):796-811.
6. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 1 de febrero de 2017;17(2):153-63.
7. Sánchez-López J, Cantón R. Current status of ESKAPE microorganisms in Spain: Epidemiology and resistance phenotypes. Vol. 32, *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. NLM (Medline); 2019. p. 27-31.
8. Tosas Auguet O, Betley JR, Stabler RA, Patel A, Ioannou A, Marbach H, et al. Evidence for Community Transmission of Community-Associated but Not Health-Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains Linked to Social and Material Deprivation: Spatial Analysis of Cross-sectional Data. *PLoS Med.* 2016;13(1).

9. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 176-87.
10. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. Vol. 13, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Infect Dis; 2013. p. 1057-98.
11. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med*. 7 de julio de 2020;12(7).
12. Sola I, Almazán F, Zúñiga S, Enjuanes L. Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. Vol. 2, *Annual Review of Virology*. Annual Reviews Inc.; 2015. p. 265-88.
13. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Vol. 23, *Respirology*. Blackwell Publishing; 2018. p. 130-7.
14. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 536-44.
15. Ansari S, Hays JP, Kemp A, Okechukwu R, Murugaiyan J, Ekwanzala MD, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC-Antimicrobial Resist*. 8 de abril de 2021;3(2).
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
17. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 de mayo de 2020;369.
18. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. Vol. 8, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
19. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated

- With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw open*. 1 de abril de 2020;3(4):e202899.
20. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 1 de enero de 2021;27(1):83-8.
 21. Nieuwlaat R, Mbuagbaw L, Mertz D, Burrows LL, Bowdish DME, Moja L, et al. Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin Infect Dis*. 4 de mayo de 2020;72(9):1657-9.
 22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
 23. Wang H, Anthony D, Selemidis S, Vlahos R, Bozinovski S. Resolving viral-induced secondary bacterial infection in COPD: A concise review. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 24. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de julio de 2020;56(1).
 25. Escura Sancho S, Ros Cerro C, Anglès-Acedo S, Bataller Sánchez E, Espuña-Pons M. How did COVID-19 pandemic change the way we attend the patients in an urogynaecological unit. Vol. 47, *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia*. Elsevier Doyma; 2020. p. 111-7.
 26. Armitage R, Nellums LB. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. Vol. 0, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020.
 27. Russell AD. Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: An increasingly important area of investigation. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(4):597-9.
 28. Webber MA, Whitehead RN, Mount M, Loman NJ, Pallen MJ, Piddock LJV. Parallel evolutionary pathways to antibiotic resistance selected by biocide exposure. *J Antimicrob Chemother*. 1 de agosto de 2015;70(8):2241-8.
 29. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Co-occurrence of resistance

- genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*. 17 de noviembre de 2015;16(1).
30. Fouz N, Pangesti KNA, Yasir M, Al-Malki AL, Azhar EI, Hill-Cawthorne GA, et al. The contribution of wastewater to the transmission of antimicrobial resistance in the environment: Implications of mass gathering settings. Vol. 5, *Tropical Medicine and Infectious Disease*. MDPI AG; 2020. p. 33.
 31. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med*. 25 de agosto de 2020;9(9):2744.
 32. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 22 de septiembre de 2020;9(1):1-7.
 33. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. 1 de diciembre de 2020;10(1).
 34. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients with coronavirus disease 2019. Vol. 7, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2020.
 35. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control*. 1 de diciembre de 2020;48(12):1533-6.
 36. El papel del laboratorio de medicina en la crisis de la COVID-19 [Entrevista] | Lab Tests Online-ES [Internet]. [citado 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/news/el-papel-del-laboratorio-de-medicina-en-la-crisis-de-la-covid-19-entrevista>
 37. Especial COVID-19: La transformación de un laboratorio completo al servicio del diagnóstico del SARS-Cov-2 – Ilustre Colegio de Médicos de Guadalajara [Internet]. [citado 14 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.comguada.es/especial-covid-19-la-transformacion-de-un-laboratorio-completo-al-servicio-del-diagnostico-del-sars-cov-2/>

38. Iacobucci G. Covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ*. 18 de marzo de 2020;368:m1106.
39. Rajan N, Joshi GP. COVID-19: Role of Ambulatory Surgery Facilities in This Global Pandemic. *Anesth Analg*. 2020;131(1):31-6.
40. Bassal R, Keinan-Boker L, Cohen D. A significant decrease in the incidence of shigellosis in israel during covid-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2 de marzo de 2021;18(6):1-7.
41. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections - A Time Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2021;72(2):319-22.
42. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Heal*. junio de 2021;3(6):e360-70.
43. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2021;49(4):469.
44. Informe anual 2019-2020 Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos | PRAN [Internet]. [citado 17 de junio de 2021]. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-anual-2019-2020-plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>
45. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. [citado 17 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
46. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2019. p. 932-42.

47. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, Tambyah PA, Lye DC, De PP, et al. Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. *Clin Infect Dis.* 27 de octubre de 2020.



CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. El CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 26/05/2021, Acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Proyecto de Investigación: "IMPACTO DE LA COVID-19 EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA".

Código Promotor: No consta **Código Interno:** EST: 40/21

Promotor: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: Versión Mayo 2021.

Fecha Entrada: 19/05/2021.

Investigador Principal: Dra. M9 Dolores HUÉSCAR PASCUAL. Residente de 2º año de Microbiología y Parasitología. Área VI.

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos, metodológicos y legales.

3º. Por lo que este CEIm/CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 26 de Mayo de 2021



Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEI-CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente).

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

**RELACIÓN DE MIEMBROS DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEI-CEIm)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO "JOSÉ MARÍA MORALES MESEGUER"-ÁREA VI**

Presidenta: Dra. María Dolores Nájera Pérez
Especialista de Farmacia Hospitalaria
Miembro del Comité de Ética Asistencial

Vicepresidente: Dr. Juan Belchí Hernández
Especialista Alergología. Jefe de Sección de Alergia.

Secretaria Técnica: Dra. Ana Aranda García
Especialista de Farmacia Hospitalaria.

Vocales:

Facultativos:

Dr. José Pedro Arribas Ros
Jefe Servicio de Medicina Interna

Dr. Francisco Piqueras Pérez
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología

Dr. José Antonio Macías Cerrolaza
F.E.A de Oncología.

Dra. M^a Luz Amigo Lozano
F.E.A. Servicio Hematología.

Farmacóloga Clínica:

Dra. M^a Peña Bernal Lajusticia

Bioestadísticos de la Universidad Murcia:

D. Diego Salmerón Martínez
D. Julián Jesús Arense Gonzalo

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Miembro Lego-Representante de los pacientes:

D^a. Ana Reviejo Pérez

Licenciadas en Derecho:

D^a. M^a de la Concepción Serrano Jiménez

D^a. Caridad del Toro Iniesta

Miembro del Comité de Ética Asistencial

Profesional de Atención Primaria:

Dr. Pedro Pérez López

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Especialista en Farmacia Hospitalaria:

Dr. José Carlos Titos Arcos

Diplomados Universitarios en Enfermería:

D^a Concepción Giménez Cortes

Facultativos Residentes de Farmacia Hospitalaria excusan su presencia por ser evaluados:

Dra. Sheila Clavijos Bautista.

Dra. Celia Fernández Zamora

Administrativa:

D^a Rosa M^a Moya Guerrero