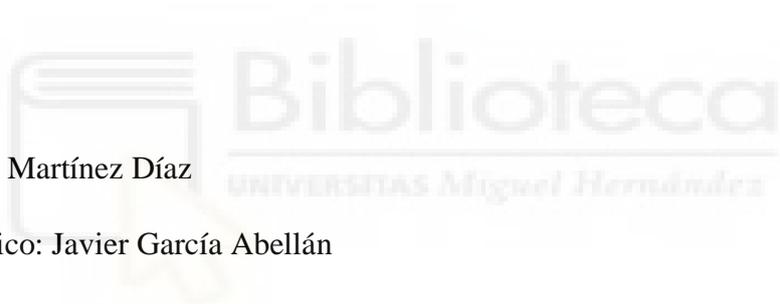


# **IMPACTO DEL USO GENERALIZADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV2**

Autora: Laura Martínez Díaz

Tutor académico: Javier García Abellán



Palabras clave: "antibiotics", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "antimicrobial resistance", "multidrug-resistant organisms".

Resumen:

Este trabajo aborda el incremento en la prescripción de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 y sus consecuencias en la resistencia antimicrobiana (RAM). El estudio surge de la preocupación por el uso indebido de antibióticos en pacientes con COVID-19, lo que ha acelerado la emergencia de microorganismos multirresistentes (MR).

Los resultados principales indican que, durante la pandemia, hubo un aumento significativo en el uso de antibióticos como cefalosporinas, quinolonas y macrólidos, a pesar de que solo un pequeño porcentaje de los pacientes presentaban infecciones bacterianas que justificaran su uso. Este incremento en la prescripción, especialmente en unidades de cuidados intensivos, ha llevado a un preocupante aumento en las tasas de colonización e infección por MR, complicando el manejo clínico y elevando los costos de atención sanitaria.

Como conclusiones, se subrayan la necesidad urgente de desarrollar e implementar estrategias para el uso racional de antibióticos. Esto incluye reforzar los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA), mejorar las medidas de control de infecciones y fomentar la investigación en nuevos antibióticos y alternativas terapéuticas. Los hallazgos de estos estudios son de interés para guiar futuras políticas de salud pública y mitigar la crisis global de resistencia antimicrobiana exacerbada por la pandemia.

Abstract:

This paper addresses the increase in antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic and its consequences on antimicrobial resistance (AMR). The study arises from concerns about the misuse of antibiotics in patients with COVID-19, which has accelerated the emergence of multidrug-resistant (MR) microorganisms.

The main results indicate that, during the pandemic, there was a significant increase in the use of antibiotics such as cephalosporins, quinolones and macrolides, despite the fact that only a small percentage of patients had bacterial infections that justified their use. This increase in prescription, especially in intensive care units, has led to a worrying increase in the rates of colonization and infection by MR, complicating clinical management and raising healthcare costs.

The conclusions highlight the urgent need to develop and implement strategies for the rational use of antibiotics. This includes strengthening antimicrobial use optimization programs (PROA), improving infection control measures and promoting research into new antibiotics and therapeutic alternatives. The findings of this study are crucial to guide future public health policies and mitigate the global antimicrobial resistance crisis exacerbated by the pandemic.

## INDICE:

<b>1</b>	<b><i>Introducción. Justificación del interés científico del tema elegido.</i></b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b><i>Hipótesis.</i></b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b><i>Objetivos.</i></b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b><i>Metodología.</i></b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b><i>Resultados y discusión.</i></b>	<b>10</b>
<b>5.1</b>	<b>Uso de Antibióticos durante la pandemia</b>	<b>11</b>
5.1.1	Principales familias de antibióticos utilizadas	11
5.1.2	Evidencia en las primeras fases de la pandemia y rol de la procalcitonina	12
5.1.3	Clasificación de los Antibióticos Más Empleados Durante la Pandemia_ ¡Error! Marcador no definido.	
<b>5.2</b>	<b>Modificaciones en el patrón de resistencia de los aislamientos Pre y Postpandemia</b>	<b>12</b>
<b>5.3</b>	<b>Análisis del perfil de pacientes con coinfecciones</b>	<b>13</b>
5.3.1	Datos demográficos y características de los pacientes	13
5.3.2	Coinfecciones bacterianas, virales y fúngicas	14
<b>5.4</b>	<b>Impacto ecológico</b>	<b>15</b>
5.4.1	Aislamientos y resistencia en aguas residuales	15
5.4.2	Implicaciones ecológicas del incremento de resistencia en aguas residuales	16
<b>6</b>	<b><i>Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados.</i></b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b><i>Conclusiones.</i></b>	<b>18</b>
<b>8</b>	<b><i>Bibliografía.</i></b>	<b>19</b>
<b>9</b>	<b><i>Anexos:</i></b>	<b>24</b>
9.1	Visto bueno del tutor para la presentación del trabajo.	24
9.2	Autorización de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH.	25

## **1 Introducción. Justificación del interés científico del tema elegido.**

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19, ha tenido un impacto profundo y multifacético en la salud global, afectando no solo a aquellos infectados por el virus, sino también influyendo de manera significativa en la utilización de recursos médicos y en la administración de tratamientos a nivel hospitalario. Entre los muchos desafíos que la pandemia ha presentado, uno de los más críticos ha sido el uso generalizado y, en muchos casos, inapropiado de antibióticos. Este fenómeno ha generado una serie de consecuencias adversas, particularmente en relación con la emergencia y propagación de microorganismos multirresistentes (MR) que se pueden observar en los años posteriores a la misma.

Los antibióticos son fundamentales para tratar infecciones bacterianas, pero su uso excesivo y mal dirigido puede favorecer el desarrollo de resistencia antimicrobiana (RAM). Durante la pandemia, el temor a infecciones secundarias o coinfecciones y la presión de tratar a pacientes críticos llevaron a un aumento significativo en el consumo de antibióticos (fundamentalmente cefalosporinas, quinolonas y macrólidos). Este TFM titulado "Impacto del uso generalizado de antibióticos durante la pandemia por SARS-CoV-2" se propone una revisión sistemática de las investigaciones realizadas hasta la fecha a partir de la literatura científica publicada sobre las repercusiones de este fenómeno, centrándose en el ámbito de los microorganismos multirresistentes, las colonizaciones e infecciones por MR en pacientes hospitalizados, y el consumo de antibióticos, apoyándose en datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras fuentes bibliográficas relevantes.

En primer lugar, la resistencia antimicrobiana es uno de los principales desafíos de la medicina moderna ya que la OMS ha identificado la RAM como una de las diez principales amenazas a la salud pública mundial<sup>1</sup>. El uso inadecuado de antibióticos es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de resistencia. Durante la pandemia de COVID-19, hubo un incremento significativo en la prescripción de antibióticos, tanto para tratar infecciones secundarias como, erróneamente, para tratar la COVID-19 misma, a pesar de ser una enfermedad viral. Aunque solo el 8% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaron coinfecciones bacterianas que requerían antibióticos, tres de cada cuatro pacientes, aproximadamente el 75% fueron

tratados con antibióticos. La tasa más alta de uso de antibióticos se observó entre pacientes con COVID-19 grave o crítico, con un promedio mundial del 81%<sup>2</sup>.

Con ello, el uso extendido de antibióticos ha acelerado la emergencia y diseminación de microorganismos multirresistentes. Estudios recientes han mostrado un incremento en las tasas de colonización e infección por MR en pacientes hospitalizados complicando significativamente el manejo clínico de estos pacientes, aumentando la morbimortalidad y los costos asociados al tratamiento.

En concreto, los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI), son particularmente vulnerables a las infecciones por MR debido a factores como la ventilación mecánica prolongada, el uso de catéteres, y la administración de múltiples antibióticos de amplio espectro, habiéndose observado un aumento de las tasas de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria causadas por MR.

La OMS clasifica los antibióticos según la clasificación AWaRe<sup>3</sup> (Acceso libre, Observación, Restringidos), de acuerdo con el riesgo de resistencias antimicrobianas. Preocupantemente, se ha objetivado que los antibióticos considerados en "Observación", con mayor potencial de resistencia, fueron los más recetados a nivel mundial. Con esto, destaca la necesidad urgente de desarrollar e implementar nuevas estrategias para el uso racional de antibióticos. Esto incluye la promoción de prácticas basadas en evidencia para la prescripción de antibióticos, la mejora en las medidas de prevención y control de infecciones, y el fomento de la investigación en nuevos antimicrobianos y alternativas terapéuticas.

Este TFM tiene una relevancia significativa debido a la magnitud del problema y sus implicaciones para la salud pública como ha notificado recientemente la OMS. Al investigar el impacto del uso generalizado de antibióticos durante la pandemia por SARS-CoV-2, se podrán sospechar patrones de resistencia inducidos y factores críticos propios del paciente o de la microbiota hospitalaria que contribuyen a la RAM. Los hallazgos de este estudio pueden informar posibles tendencias en la práctica clínica que optimicen el uso de antibióticos, optimicen el manejo de infecciones por MR y, en última instancia, colaboren a largo plazo en una posible reducción de la carga de la resistencia antimicrobiana en los sistemas de salud.

## **2 Hipótesis.**

El presente estudio formula una única hipótesis de partida, vinculada directamente con el objetivo principal de la investigación y que es la siguiente:

*HI. Durante la pandemia por SARS-CoV-2, el uso generalizado de tratamientos antimicrobianos como cefalosporinas, quinolonas o macrólidos en pacientes con neumonías de origen viral sin sobreinfección bacteriana, ha contribuido significativamente al desarrollo y selección de cepas bacterianas multirresistentes, lo que se traduce en un aumento de la prevalencia de resistencia antimicrobiana en la población general.*

## **3 Objetivos.**

El objetivo principal de la investigación es:

*Analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre el impacto del uso generalizado de antibióticos durante la pandemia por SARS-CoV-2, centrándose en la emergencia y propagación de microorganismos multirresistentes, la incidencia de colonizaciones e infecciones por estos patógenos en pacientes hospitalizados, y las tendencias en el consumo de antibióticos.*

En el desarrollo de la investigación se alcanzarán los siguientes objetivos secundarios como hitos intermedios y que permiten una aproximación secuencial al objetivo principal:

1. Revisión del consumo de antibióticos:
  - Evaluar las tendencias en la prescripción y el consumo de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 a nivel global.
  - Identificar los tipos de antibióticos más comúnmente utilizados en el tratamiento de pacientes con COVID-19.
2. Impacto en la resistencia antimicrobiana:
  - Investigar la relación entre el uso intensivo de antibióticos y la emergencia de microorganismos multirresistentes durante la pandemia.
  - Analizar los cambios en las tasas de resistencia antimicrobiana en diferentes entornos hospitalarios (pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos) y regiones geográficas.
3. Colonización e infecciones en pacientes hospitalizados:

- Determinar la incidencia de colonizaciones e infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes hospitalizados con COVID-19.
  - Evaluar los factores de riesgo asociados a la colonización e infección por MR en el contexto de la pandemia.
4. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y medidas de control de infecciones:
- Investigar los avances en el desarrollo de nuevos antimicrobianos y alternativas terapéuticas tras la pandemia.
  - Analizar las políticas y directrices emitidas por organismos de salud, como la OMS, sobre el uso de antibióticos.

#### **4 Metodología.**

Una vez formulados los objetivos principales y secundarios de la investigación, se llevó a cabo la selección de la metodología de investigación. Ésta es una revisión sistemática. Se trata pues de un análisis metódico de documentos científicos de calidad contrastada relacionados con el objetivo principal de la investigación. Para realizarla se han tenido en cuenta los siguientes elementos:

– **Bases de datos y fuentes:**

- Utilizar bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, entre otras.
- Revisar informes y publicaciones de organismos de salud internacionales como la OMS, CDC, ECDC, y otros relevantes.

– **Términos de búsqueda (términos MeSH):**

"antibiotics", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "antimicrobial resistance", "multidrug-resistant organisms", "hospitalized patients", "antibiotic consumption", "infection control", y "healthcare costs".



La metodología seguida queda resumida en la figura adjunta:

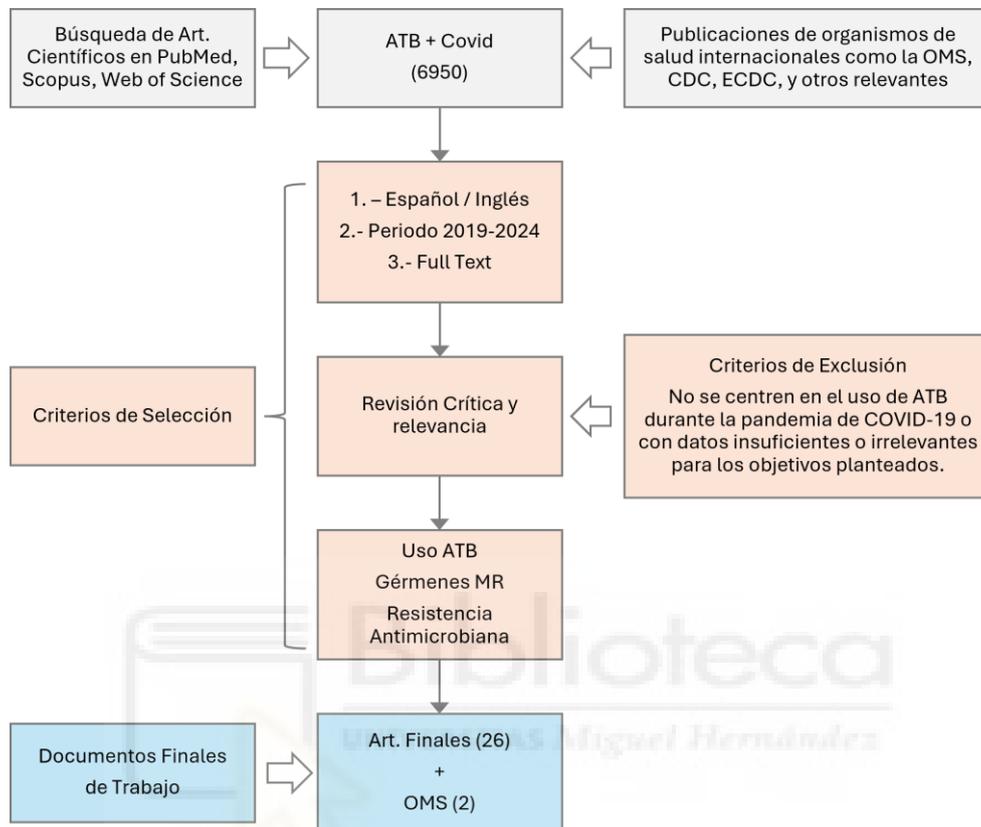


Figura 1: Metodología de trabajo. Fuente: elaboración propia

Con objeto de facilitar el trabajo de gestión documental se ha utilizado el gestor de referencias como Mendeley para organizar y gestionar los estudios seleccionados.

## 5 Resultados y discusión.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la fase de revisión bibliográfica y la discusión de estos. Se han agrupado atendiendo a los siguientes hitos:

- Uso de Antibióticos durante la pandemia
- Modificaciones en el patrón de resistencia de los aislamientos Pre y Postpandemia.
- Análisis del perfil de pacientes con coinfecciones.
- Impacto ecológico

## 5.1 Uso de Antibióticos durante la pandemia

### 5.1.1 Principales familias de antibióticos utilizadas

Durante la pandemia por COVID-19, se observó un incremento significativo en el empleo de antibióticos, especialmente en entornos hospitalarios frente a la prescripción ambulatoria<sup>3</sup>. Este hecho se debe al temor inicial a coinfecciones bacterianas en los pacientes infectados por SARS-CoV2, a pesar de que la etiología viral de la enfermedad inicialmente no justificaba su uso<sup>4</sup>. Las principales familias de antibióticos en las que se objetivó un aumento en su prescripción incluyen:

- **Macrólidos:** La azitromicina fue uno de los antibióticos más prescritos durante la pandemia. Su uso se justificaba por sus supuestas propiedades antiinflamatorias y antivirales, a pesar de la falta de evidencia robusta que apoyara su eficacia en el tratamiento del COVID-19<sup>5</sup>.
- **Cefalosporinas de tercera y cuarta generación:** Ceftriaxona y cefepime fueron ampliamente utilizadas, especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>6</sup>, debido a su amplio espectro de acción y su efectividad contra bacterias gramnegativas en el tratamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica o sepsis bacteriana<sup>7</sup>.
- **Carbapenémicos:** Meropenem e imipenem, utilizados principalmente para tratar infecciones graves causadas por patógenos multirresistentes en pacientes ingresados en UCI<sup>7,8</sup>, también experimentaron un aumento en su uso durante la pandemia, particularmente en casos de coinfección bacteriana en pacientes críticos<sup>6</sup>.
- **Glucopéptidos:** Vancomicina y teicoplanina, han sido otros antibióticos críticos para el tratamiento de infecciones graves por bacterias grampositivas como el MRSA, siendo ampliamente administrados en pacientes con sospecha de coinfección bacteriana.
- **Aminoglucósidos:** Amikacina y gentamicina, aunque con mayor toxicidad, se utilizaron en combinación con otros antibióticos para tratar infecciones graves, especialmente en pacientes críticos.
- **Quinolonas:** Levofloxacin y ciprofloxacino fueron frecuentemente utilizados por su eficacia contra infecciones del tracto respiratorio y del tracto urinario<sup>9</sup>, aunque su uso generalizado incrementó el riesgo de resistencia.

De forma sorprendente, la pandemia de COVID-19 también vio el resurgimiento de algunos antibióticos que habían caído en desuso o que en la actualidad su uso estaba delimitado a otras indicaciones como fueron las tetraciclinas, y en concreto la doxiciclina

como parte de los regímenes empíricos para el tratamiento de coinfecciones bacterianas y su posible efecto inmunomodulador.

En última instancia, los antimaláricos como la cloroquina e hidroxiclороquina, aunque no son antibióticos en el sentido estricto, fueron ampliamente utilizadas en las primeras etapas de la pandemia basados en hipótesis de que podrían reducir la carga viral y la inflamación. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que su uso no solo era ineficaz sino también potencialmente dañino.

### 5.1.2 Evidencia en las primeras fases de la pandemia y rol de la procalcitonina

En las primeras fases de la pandemia, el uso de antibióticos fue generalizado debido a la incertidumbre sobre la naturaleza del COVID-19 y la falta de herramientas diagnósticas rápidas para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales. Los primeros estudios observacionales publicados describieron que una proporción significativa de pacientes hospitalizados con COVID-19 recibieron antibióticos a pesar de no tener una infección bacteriana confirmada. Este hecho fue motivado por el temor a coinfecciones bacterianas, que históricamente han sido comunes en infecciones virales respiratorias como la gripe<sup>7</sup>. Sin embargo, la procalcitonina, un biomarcador utilizado para distinguir entre infecciones bacterianas y virales, jugó un papel crucial con el paso de los meses, ya que la evidencia demostró que niveles bajos de procalcitonina en pacientes con COVID-19 podían ayudar a guiar la decisión de suspender los antibióticos en ausencia de una coinfección bacteriana confirmada<sup>10</sup>.

### 5.2 Modificaciones en el patrón de resistencia de los aislamientos Pre y Postpandemia

El impacto del uso masivo de antibióticos durante la pandemia se reflejó en un aumento significativo de la resistencia antimicrobiana en diversos patógenos<sup>11</sup>, particularmente en entornos hospitalarios y, más específicamente, en UCI<sup>12</sup>. El patrón de resistencia varió considerablemente según el entorno clínico, con las UCI mostrando las tasas más altas de resistencia debido a la alta presión selectiva de los antibióticos utilizados, el uso frecuente de dispositivos invasivos<sup>13</sup> y la prolongación de la duración del tratamiento. Por ello, las UCI fueron los principales focos de desarrollo de resistencia, especialmente para patógenos multirresistentes como *A. baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>14,15</sup>. En comparación, las plantas generales de hospitalización mostraron menores tasas de

resistencia, aunque las infecciones nosocomiales con *E. coli* y *Enterococcus spp.* también vieron un aumento en la resistencia a los antibióticos, aunque en menor escala.

Los datos revisados de varios estudios muestran que las bacterias gramnegativas y grampositivas, junto con ciertos hongos, desarrollaron altos niveles de resistencia durante este período:

- *Acinetobacter baumannii*: Este patógeno mostró un notable aumento en la resistencia a los carbapenémicos, con estudios reportando tasas de resistencia que alcanzaron hasta un 90% en ciertos hospitales durante la pandemia.
- *Klebsiella pneumoniae*: La resistencia a los carbapenémicos también aumentó significativamente en *K. pneumoniae*, lo que condujo a un incremento en el uso de colistina y otros antibióticos de reserva, aunque con resultados clínicos variables debido a la toxicidad de estos fármacos.
- *Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA)*: La prevalencia de infecciones por MRSA aumentó en algunos estudios, especialmente en UCI, donde la presión selectiva causada por el uso intensivo de glicopéptidos contribuyó a este incremento.

Los estudios comparativos que analizaron los patrones de resistencia antes y después de la pandemia muestran una tendencia general hacia un aumento en la resistencia antimicrobiana, siendo más pronunciado en los patógenos que causan infecciones nosocomiales y en aquellos que afectan a pacientes inmunocomprometidos<sup>16</sup>. Por ejemplo, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación era un problema emergente que se mantenía controlado con los PROAs. Sin embargo, la sobreutilización de las mismas llevó a un aumento significativo en la resistencia, precipitado por la interrupción de los PROAs debida a la sobrecarga de los sistemas de salud.

### 5.3 Análisis del perfil de pacientes con coinfecciones

#### 5.3.1 Datos demográficos y características de los pacientes

Durante la pandemia de COVID-19, un número significativo de pacientes hospitalizados desarrollaron coinfecciones bacterianas, virales o fúngicas, lo que complicó el manejo clínico y aumentó la mortalidad. A continuación, se detalla el perfil demográfico y las características de estos pacientes basado en los estudios revisados:

- Edad: La mayoría de los pacientes que desarrollaron coinfecciones eran mayores de 60 años con un mayor riesgo en aquellos con comorbilidades crónicas.

- Género: Aunque la incidencia de COVID-19 fue similar entre hombres y mujeres, los hombres tendieron a tener una mayor probabilidad de desarrollar coinfecciones, posiblemente debido a diferencias inmunológicas y mayor prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo.
- Comorbilidades: Los pacientes con comorbilidades, especialmente aquellos con diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades hematológicas crónicas y enfermedades cardíacas, presentaron un mayor riesgo de coinfecciones<sup>17</sup>. Estas comorbilidades no solo aumentan la susceptibilidad a infecciones, sino que también complican el tratamiento y la recuperación.
- Estancia hospitalaria: La duración prolongada de la estancia hospitalaria, particularmente en unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>18</sup>, fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de coinfecciones. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva durante períodos extendidos fueron especialmente vulnerables a infecciones nosocomiales.
- Unidad de ingreso: La mayoría de los casos de coinfecciones se observaron en pacientes ingresados en UCI, donde la alta densidad de pacientes críticos y el uso frecuente de dispositivos invasivos aumentaron el riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria<sup>18</sup>.

### 5.3.2 Coinfecciones bacterianas, virales y fúngicas<sup>2</sup>

#### 5.3.2.1 Coinfecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas fueron las coinfecciones más comunes observadas en pacientes con COVID-19, especialmente aquellas causadas por bacterias multirresistentes:

- Bacterias Gramnegativas: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los patógenos bacterianos más frecuentemente aislados<sup>14,15</sup>.
- Bacterias Grampositivas: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) fue otro patógeno común en coinfecciones, especialmente en pacientes ingresados en UCI que requerían ventilación mecánica.

#### 5.3.2.2 Coinfecciones virales

Aunque menos comunes que las bacterianas, las coinfecciones virales también se presentaron en pacientes con COVID-19, aumentando la complejidad del manejo clínico

sobre todo aquellas coinfecciones con *virus de la influenza* y otros virus respiratorios, como el *virus respiratorio sincitial* (VRS), que fueron documentadas en varios estudios, especialmente durante la temporada de gripe. Estas coinfecciones agravaron la gravedad de la enfermedad y llevaron a un aumento en la mortalidad.

### 5.3.2.3 Coinfecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas, aunque menos frecuentes, presentaron un desafío particular debido a la alta mortalidad asociada y la limitada disponibilidad de tratamientos antifúngicos efectivos:

- **Aspergilosis Invasiva:** *Aspergillus spp.* fue el hongo más comúnmente asociado con coinfecciones en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos con enfermedades respiratorias crónicas o inmunosupresión. La aspergilosis invasiva fue especialmente prevalente en UCI, donde se asoció con altas tasas de mortalidad.
- **Candidiasis:** Las infecciones por *Candida spp.*, particularmente *Candida auris*, también fueron observadas, principalmente en pacientes críticos con múltiples comorbilidades.

## 5.4 Impacto ecológico

El uso masivo e indiscriminado de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo no solo en la resistencia antimicrobiana, sino también en el medio ambiente. Los residuos de antibióticos y bacterias resistentes que se liberan en el medio ambiente a través de aguas residuales y otros efluentes están alterando los ecosistemas y exacerbando la propagación de resistencia.

### 5.4.1 Aislamientos y resistencia en aguas residuales

El análisis de aguas residuales y otros sistemas de vigilancia ambiental ha emergido como una herramienta crítica para el monitoreo de la diseminación de bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana (ARGs) durante la pandemia de COVID-19<sup>19</sup>. Varios estudios han demostrado que los residuos farmacéuticos, incluidos los antibióticos, liberados en el medio ambiente a través de las aguas residuales pueden influir en la prevalencia y el aumento de bacterias multirresistentes en la comunidad<sup>20</sup>.

#### 5.4.1.1 Identificación de aislamientos en aguas residuales

Los antibióticos administrados a pacientes con COVID-19, especialmente aquellos que fueron excretados sin metabolizar, terminaron en los sistemas de aguas residuales. A

pesar de los esfuerzos para tratar estas aguas, la presencia de antibióticos y genes de resistencia (ARGs) en efluentes tratados ha sido documentada, lo que representa una amenaza para los ecosistemas acuáticos y terrestres<sup>19</sup>.

Durante la pandemia, el monitoreo de aguas residuales en diversas regiones reveló un incremento en la prevalencia de bacterias multirresistentes, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa*, así como en la concentración de ARGs como blaCTX-M, qnrS, y sul1. Se observaron tasas elevadas de resistencia a beta-lactámicos y quinolonas en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* provenientes de aguas residuales urbanas<sup>21,22,23</sup>. Los ARGs, especialmente aquellos que confieren resistencia a antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación, fueron detectados en concentraciones crecientes en aguas residuales durante la pandemia<sup>19</sup>.

#### **5.4.1.2 Cambios en la resistencia y aislamientos durante la pandemia**

La pandemia de COVID-19 trajo consigo cambios significativos en la resistencia observada en aislamientos de aguas residuales. Se documentó un aumento en la resistencia a aminoglucósidos, macrólidos y carbapenémicos en bacterias aisladas de aguas residuales. Además, algunas áreas reportaron la detección de bacterias multirresistentes entre las que destaca la detección de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en aguas residuales hospitalarias.

#### **5.4.2 Implicaciones ecológicas del incremento de resistencia en aguas residuales**

El aumento de la resistencia antimicrobiana en aguas residuales tiene profundas implicaciones ecológicas y de salud pública. Las bacterias resistentes y los ARGs pueden ser transmitidos a través de las cadenas tróficas, afectando no solo a las poblaciones humanas sino también a la fauna y flora locales.

##### **5.4.2.1 Diseminación de ARGs en el medio ambiente**

La transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias en el medio ambiente es un proceso facilitado por la presencia de ARGs en aguas residuales, ya que estos pueden integrarse en la microbiota ambiental y ser transferidos a patógenos humanos, complicando el tratamiento de infecciones en el futuro<sup>19</sup>. La liberación continua de residuos de antibióticos en las aguas residuales contribuye a esta propagación y puede ocurrir tanto en ecosistemas acuáticos como terrestres y es una de las principales vías por las cuales las bacterias resistentes se diseminan entre diferentes especies y reservorios,

incrementando el desafío de controlar la resistencia antimicrobiana a nivel global, lo que subraya la necesidad de mejorar los sistemas de tratamiento de aguas residuales para eliminar estos residuos.

#### 5.4.2.2 Impacto en la biodiversidad y ecosistemas acuáticos

La presencia de antibióticos en ríos, lagos y océanos ha afectado la microbiota natural, favoreciendo el desarrollo de bacterias resistentes en estos entornos y poniendo en peligro a especies sensibles. Esto no solo pone en riesgo la vida acuática, sino que también aumenta la posibilidad de que estas bacterias resistentes ingresen a la cadena alimentaria humana al igual que la presencia de los residuos de antibióticos en el agua de riego y en los fertilizantes orgánicos. Esto puede alterar la microbiota del suelo, reducir la fertilidad del suelo y favorecer la selección de bacterias resistentes que pueden transferirse a cultivos y eventualmente a los consumidores.

## 6 Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados.

En el contexto global de la resistencia antimicrobiana (RAM), la pandemia de COVID-19 ha agudizado una crisis que ya había sido identificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales amenazas para la salud pública mundial<sup>24,25</sup>. La OMS ha respondido a esta situación con directrices clave, entre ellas el documento AWARE, que clasifica los antibióticos en tres categorías esenciales (Access, Watch, Reserve) para orientar su uso racional y mitigar la aparición de resistencia<sup>1,2</sup>. Este enfoque es crucial no solo para guiar la práctica clínica, sino también para informar políticas de salud pública a nivel global.

El documento AWARE promueve el uso preferencial de antibióticos de la categoría “Access”, como la amoxicilina, que deberían estar ampliamente disponibles y ser utilizados para prevenir el desarrollo de resistencia<sup>3</sup>. En contraste, los antibióticos de las categorías “Watch” y “Reserve”, que incluyen medicamentos como las cefalosporinas de tercera generación y la colistina, deberían ser utilizados con mayor cautela y reservados para casos graves, respectivamente. Durante la pandemia, el uso de antibióticos en la categoría “Watch” se incrementó considerablemente, lo que subraya la necesidad de reforzar la implementación de las directrices AWARE<sup>26</sup>.

Para mitigar la RAM, la OMS también ha propuesto estrategias globales que incluyen el fortalecimiento de los Programas de Administración de Antimicrobianos (AMS) o Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA), esenciales para

garantizar el uso adecuado de los antibióticos y prevenir la aparición de resistencias. Además, se enfatiza la importancia de la vigilancia y el monitoreo globales, la investigación e innovación en nuevos antibióticos, terapias alternativas y tecnologías de diagnóstico que permitan identificar rápidamente infecciones bacterianas.

El aumento de la RAM a nivel mundial durante la pandemia ha sido impulsado por factores como el uso empírico de antibióticos debido a la falta de herramientas diagnósticas rápidas, la interrupción de los programas de AMS/PROA, y la presión selectiva ejercida por el uso intensivo de antibióticos, especialmente en entornos hospitalarios. Esto ha llevado a un incremento en la proliferación de cepas bacterianas multirresistentes, con regiones como Asia, África y América Latina particularmente afectadas. Por otro lado, entre los patógenos de mayor preocupación se encuentran *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos, *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)<sup>14,15,21,22,23</sup>.

Frente a este panorama, la aplicación efectiva del documento AWARE y el fortalecimiento de las estrategias globales propuestas por la OMS son vitales para controlar y reducir la RAM en el período postpandemia. El desarrollo de nuevos antibióticos, la inversión en investigación y la cooperación internacional son componentes esenciales para enfrentar esta amenaza global. La educación continua de los profesionales de la salud y el monitoreo constante del uso de antibióticos y la aparición de resistencia también son necesarios para ajustar y mejorar las políticas de prescripción a medida que evolucionan los patrones de resistencia<sup>27</sup>.

En resumen, la respuesta global a la RAM, guiada por las directrices de la OMS y el documento AWARE, debe ser un esfuerzo coordinado que abarque tanto la práctica clínica como las políticas de salud pública, con un enfoque en la prevención, la investigación y la innovación para enfrentar los desafíos futuros de la resistencia antimicrobiana.

## **7 Conclusiones.**

El presente trabajo recoge el uso generalizado de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 y refleja el impacto del mismo en la evolución de la resistencia antimicrobiana (RAM). A través del análisis de datos clínicos y bibliográficos, se ha evidenciado un incremento alarmante en la aparición y propagación de microorganismos

multirresistentes, especialmente en entornos hospitalarios, donde la presión por el uso de antibióticos de amplio espectro fue particularmente intensa.

Durante la pandemia hubo un aumento de la tasa de prescripción empírica de antibióticos, motivadas por la incertidumbre clínica y la falta de herramientas diagnósticas rápidas para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales. Todo esto provocó un aumento del consumo de antibióticos y a largo plazo se ha observado una implicación en la selección de cepas resistentes, dificultando el manejo de infecciones nosocomiales.

Los hallazgos de este estudio subrayan la necesidad de implementar estrategias más rigurosas para el uso racional de antibióticos basándose en el fortalecimiento de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA), que juegan un papel crucial en la prevención de la RAM. Asimismo, la monitorización continua del uso de antibióticos y la aparición de resistencias se presenta como una herramienta más accesible para adaptar las políticas de salud pública a los desafíos emergentes.

Finalmente, la pandemia de COVID-19 ha dejado lecciones importantes sobre la gestión de los recursos antimicrobianos y la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos y alternativas terapéuticas. La cooperación internacional y la inversión en investigación son fundamentales para mitigar la crisis global de resistencia antimicrobiana asegurando así la eficacia continua de los tratamientos disponibles y la protección de la salud pública global.

## **8 Bibliografía.**

1. OMS (2019) Resistencia a los antimicrobianos. Citado el 17 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
3. Organización Mundial de la Salud. (2023). Guía AWaRe (acceso, precaución y reserva) de la OMS para el uso de antibióticos: infografías en anexo web.

Organización Mundial de la Salud. <https://iris.who.int/handle/10665/375875> .  
Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4. Peñalva G, Benavente RS, Pérez-Moreno MA, Pérez-Pacheco MD, Pérez-Milena A, Murcia J, et al. Effect of the coronavirus disease 2019 pandemic on antibiotic use in primary care. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(7):1058–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.021>
5. 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* [Internet]. 2020;10(1):119. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
6. Tanwir S, Sabah A, Khatoon A, Afridi FI. Increased antimicrobial resistance against azithromycin during COVID: role of irrational utilization. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2024;74(2):258–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.47391/JPMA.8446>
7. Kreitmann L, Jermoumi S, Vasseur M, Chabani M, Nourry E, Richard J-C, et al. Relationship between COVID-19 and ICU-acquired colonization and infection related to multidrug-resistant bacteria: a prospective multicenter before-after study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023;49(7):796–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-023-07109-5>
8. Piantoni A, Houard M, Piga G, Zebian G, Ruffier des Aimes S, Holik B, et al. Relationship between COVID-19 and ICU-acquired bloodstream infections related to multidrug-resistant bacteria. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023;12(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12071105>
9. Tedeschi S, Sora E, Berlingeri A, Savini D, Rosselli Del Turco E, Viale P, et al. An improvement in the antimicrobial resistance patterns of urinary isolates in the out-of-hospital setting following decreased community use of antibiotics during the COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023;12(1):126. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12010126>
10. Granata G, Cicalini S. The evolving challenge of appropriate antibiotics use in hospitalized COVID-19 patients: A systematic literature review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2024;13(6):545. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics13060545>
11. Önal U, Tüzemen Ü, Kazak E, Gençol N, Souleiman E, İmer H, et al. Effects of COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections, antibiotic resistance

- and consumption rates in intensive care units. *Infez Med* [Internet]. 2023;31(2):195–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.53854/liim-3102-7>
12. \_\_Reffat N, Schwei RJ, Griffin M, Pop-Vicas A, Schulz LT, Pulia MS. A scoping review of bacterial resistance among inpatients amidst the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2024;38:49–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2024.05.010>
  13. Parisini A, Boni S, Vacca EB, Bobbio N, Puente FD, Feasi M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on epidemiology of antibiotic resistance in an intensive care unit (ICU): The experience of a north-west Italian center. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023;12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12081278>
  14. Micheli G, Sangiorgi F, Catania F, Chiuchiarelli M, Frondizi F, Taddei E, et al. The hidden cost of COVID-19: Focus on antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Microorganisms* [Internet]. 2023;11(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11051299>
  15. Abdelaziz Abdelmoneim S, Mohamed Ghazy R, Anwar Sultan E, Hassaan MA, Anwar Mahgoub M. Antimicrobial resistance burden pre and post-COVID-19 pandemic with mapping the multidrug resistance in Egypt: a comparative cross-sectional study. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):7176. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-56254-4>
  16. Amodio E, Pizzo S, Vella G, De Francisci V, Distefano SA, Giambelluca E, et al. Increase of multidrug-resistant bacteria after the COVID-19 pandemic in a major teaching Hospital in Sicily (2018-2021). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2024;63(5):107123. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107123>
  17. Smith DRM, Shirreff G, Temime L, Opatowski L. Collateral impacts of pandemic COVID-19 drive the nosocomial spread of antibiotic resistance: A modelling study. *PLoS Med* [Internet]. 2023;20(6):e1004240. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004240>
  18. Maraia Z, Mazzoni T, Turtora MP, Tempera A, Spinosi M, Vagnoni A, et al. Epidemiological impact on use of antibiotics in patients hospitalized for COVID-19: A retrospective cohort study in Italy. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023;12(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12050912>

19. Bauer KA, Puzniak LA, Yu KC, Klinker KP, Watts JA, Moise PA, et al. Association of SARS-CoV-2 status and antibiotic-resistant bacteria with inadequate empiric therapy in hospitalized patients: a US multicenter cohort evaluation (July 2019 - October 2021). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023;23(1):490. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08453-z>
20. de Oliveira Santos JV, da Costa Júnior SD, de Fátima Ramos Dos Santos Medeiros SM, Cavalcanti IDL, de Souza JB, Coriolano DL, et al. Panorama of bacterial infections caused by epidemic resistant strains. *Curr Microbiol* [Internet]. 2022;79(6):175. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-022-02875-9>
21. Wang B, Briegel J, Krueger WA, Draenert R, Jung J, Weber A, et al. Ecological effects of selective oral decontamination on multidrug-resistance bacteria acquired in the intensive care unit: a case-control study over 5 years. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022;48(9):1165–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06826-7>
22. Zhao L, Lv Z, Lin L, Li X, Xu J, Huang S, et al. Impact of COVID-19 pandemic on profiles of antibiotic-resistant genes and bacteria in hospital wastewater. *Environ Pollut* [Internet]. 2023;334(122133):122133. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122133>
23. Xu L, Ceolotto N, Jagadeesan K, Standerwick R, Robertson M, Barden R, et al. Antimicrobials and antimicrobial resistance genes in the shadow of COVID-19 pandemic: A wastewater-based epidemiology perspective. *Water Res* [Internet]. 2024;257(121665):121665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2024.121665>
24. Massarine NCM, de Souza GH de A, Nunes IB, Salomé TM, Barbosa MDS, Faccin I, et al. How did COVID-19 impact the antimicrobial consumption and bacterial resistance profiles in Brazil? *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2023;12(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12091374>
25. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, et al. Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: A literature review. *Viruses* [Internet]. 2021;13(11):2110. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v13112110>
26. Hosseini M, Ahmed Hamad M, Mohseni G, Salamy S, Dehghan Tarzjani S, Taati Moghadam M. Prediction of tsunami of resistance to some antibiotics is not far-

- fetches which were used during COVID-19 pandemic. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2023;37(15–16):e24959. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24959>
27. Tomic T, Henman M, Tadic I, Antic Stankovic J, Santric Milicevic M, Bukumiric Z, et al. Immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing: increasing use of Watch antibiotics. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2024;18(4):504–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.19255>
28. Foxlee ND, Taleo SA, Mathias A, Townell N, McIver L, Lau CL. The impact of COVID-19 on knowledge, beliefs, and practices of Ni-Vanuatu health workers regarding antibiotic prescribing and antibiotic resistance, 2018 and 2022: A mixed methods study. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2023;8(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed8100477>



## 9 Anexos:

### 9.1 Visto bueno del tutor para la presentación del trabajo.



#### SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

##### DATOS PERSONALES DEL ESTUDIANTE

Nombre y apellidos: LAURA MARTÍNEZ DÍAZ  
Titulación: MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL  
DNI:44669139B  
Domicilio: C/SANTO TOMAS DE VILLANUEVA 39  
CP y población: 18004 GRANADA  
Correo electrónico: martinezdiaz.laura@gmail.com  
Teléfono: 650260029

##### SOLICITA:

La evaluación y defensa del Trabajo Fin de Master titulado:

IMPACTO DEL USO GENERALIZADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PANDEMIA  
POR SARS-COV2

##### DATOS PERSONALES DEL TUTOR/TUTORES

Nombre y apellidos: JAVIER GARCÍA ABELLÁN  
Correo electrónico: javiergarciaabellan@hotmail.com  
Teléfono: -

##### Observaciones:

JAVIER|  
GARCIA|  
ABELLAN

Firmado digitalmente por JAVIER|GARCIA|ABELLAN  
Fecha: 2024.09.02 12:46:40 +02'00'

Fecha y firma de autorización  
Tutor/Tutores

MARTINEZ|  
DIAZ  
LAURA -  
44669139B

Firmado digitalmente por MARTINEZ DIAZ LAURA - 44669139B  
Fecha: 2024.08.31 14:19:32 +02'00'

Fecha y firma del  
estudiante

SR. DIRECTOR DEL MÁSTER UNIVERSITARIO  
EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD  
INTERNACIONAL

## 9.2 Autorización de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH.



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 20/05/2024

Nombre del tutor/a	JAVIER GARCÍA ABELLAN
Nombre del alumno/a	LAURA MARTÍNEZ DÍAZ
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	IMPACTO DEL USO GENERALIZADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV2
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240519100522
Código de autorización COIR	TFM.MEI.JGA.LMD.240519
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: IMPACTO DEL USO GENERALIZADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV2 ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia