

TRABAJO FIN DE GRADO

Uso de antibióticos durante la pandemia de la COVID-19: impacto sobre las resistencias bacterianas

María del Mar Rodríguez García



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Tutor: Eduardo Pérez Roth

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética

San Cristóbal de La Laguna, junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS: UN PROBLEMA DE SALUD GLOBAL	5
1.2. PANDEMIA DE LA ENFERMEDAD COVID-19 CAUSADA POR EL VIRUS SARS-CoV-2	6
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVOS GENERALES	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1. COINFECCIONES Y SUPERINFECCIONES	9
<i>4.1.1. Incidencia en pacientes con SARS-CoV-2</i>	9
4.2. PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PANDEMIA	12
<i>4.2.1. Prescripción de antibióticos en los centros hospitalarios</i>	14
<i>4.2.2. Prescripción de antibióticos en atención primaria</i>	17
4.3. UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA EN PACIENTES COVID-19	20
4.4. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	22
<i>4.4.1. Prevalencia de resistencia a los antibióticos</i>	22
5. CONCLUSIONES	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26

Resumen

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha desplazado a la actual pandemia de bacterias multirresistentes, siendo frecuente la administración de antibióticos en pacientes hospitalizados con COVID-19. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer cómo se ha llevado a cabo la prescripción de antibióticos durante la pandemia, así como el posible impacto que ha tenido su utilización sobre la prevalencia de las resistencias bacterianas. El uso de antibióticos en los pacientes COVID-19 se ha visto respaldado por la experiencia de coinfecciones bacterianas en las pandemias anteriores de influenza. Sin embargo, se ha visto que con el virus SARS-CoV-2 las coinfecciones bacterianas son menos frecuentes. La administración de antibióticos en pacientes COVID-19 críticos ha sido elevada en el ámbito hospitalario y se ha observado un incremento paralelo de las resistencias a los antibióticos. Concretamente, la azitromicina ha experimentado un incremento llamativo en su prescripción. Dicho incremento se justifica por los resultados de estudios previos en los que se estableció que la azitromicina tenía actividad antiviral, inmunomoduladora y antiinflamatoria. Aunque se ha observado un incremento global en las resistencias bacterianas durante la pandemia, no se ha podido establecer una relación directa entre el incremento en la prescripción de antibióticos y el incremento de dichas resistencias. Otros factores podrían haber contribuido al incremento observado.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, resistencia antibiótica, superinfección bacteriana, coinfección bacteriana.

Abstract

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has displaced the current pandemic of multiresistant bacteria, with the administration of antibiotics being frequent in hospitalized patients with COVID-19. In this work, a bibliographic review has been carried out with the aim of knowing how the prescription of antibiotics has been carried out during the pandemic, as well as the possible impact that their use has had on the prevalence of bacterial resistance. The use of antibiotics in COVID-19 patients has been supported by the experience of bacterial co-infections in previous influenza pandemics. However, it has been seen that with the SARS-CoV-2 virus, bacterial co-infections are less frequent. Antibiotic administration in critically ill COVID-19 patients has been high in the hospital setting and a parallel increase in antibiotic resistance has been observed. Specifically, azithromycin has experienced a striking increase in its prescription. This increase is justified by the results of previous studies in which it was established that azithromycin had antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory activity. Although a global increase in bacterial resistance has been observed during the pandemic, it has not been possible to establish a direct relationship between the increase in the prescription of antibiotics and the increase in said resistance. Other factors could have contributed to the observed increase.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, antibiotics resistance, bacterial superinfection, bacterial coinfection.

1. Introducción

1.1. Resistencia bacteriana a los antibióticos: un problema de salud global

En el siglo XX se estableció el inicio de la era antibiótica con la introducción del primer antibiótico en la práctica clínica, la penicilina, perteneciente al grupo de los β -lactámicos. Sin embargo, pocos años después comenzaron a detectarse bacterias resistentes a este antibiótico. Seguidamente, en los años 60, aparecen casos aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Pseudomonas* resistentes a la gentamicina. En los años 70 se incrementa la resistencia a la ampicilina y en los 90 aparecen *Enterococcus* resistentes a la vancomicina. (Figura 1)⁽¹⁾

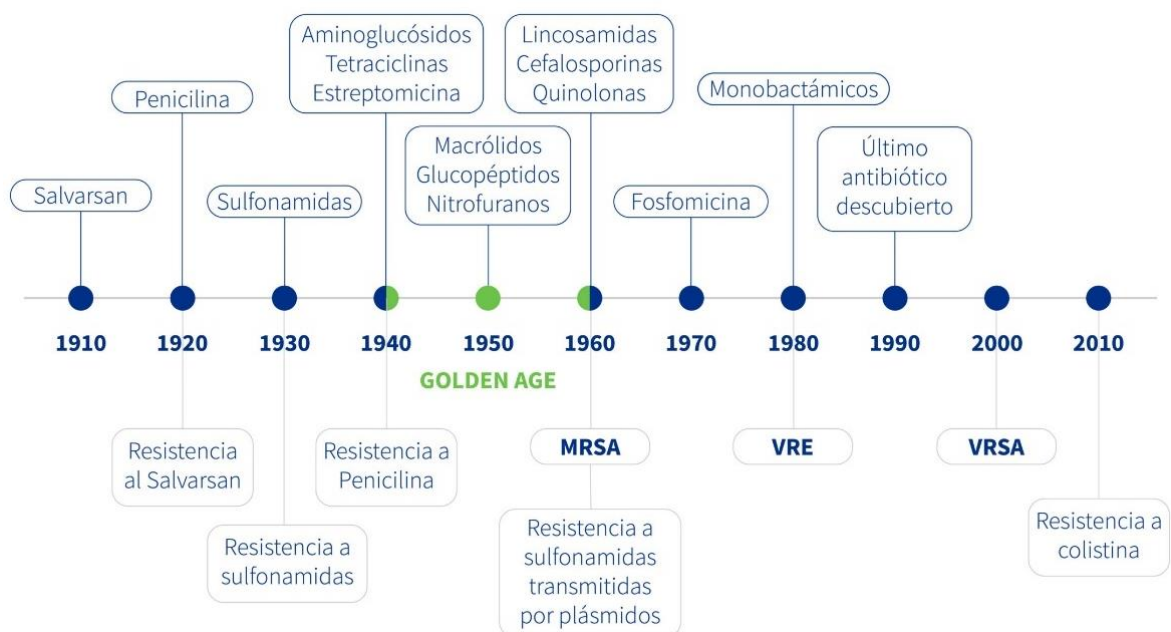


Figura 1. Relación temporal entre la introducción de nuevas familias de antibióticos y la aparición de la resistencia a los mismos. MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VRE: Enterococos resistentes a la Vancomicina; VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. La época dorada (golden age) corresponde al descubrimiento de una gran cantidad de antibióticos en muy poco tiempo durante el cual se utilizaron en exceso. <https://aboutsmallruminants.com/es/historia-antibioticos-cronologia/>

La resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública, dado que las infecciones causadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre la llegada de una era postantibiótica debido a la escasez de opciones terapéuticas ante estas infecciones.⁽²⁾ De este modo la OMS ha advertido que ninguno de los 43 antibióticos que se encuentran en fase de desarrollo clínico resuelve el problema de las resistencias bacterianas.⁽³⁾

Todos los antimicrobianos de uso común se han visto afectados por el surgimiento de las superbacterias. El término “superbacterias” describe cepas virulentas de bacterias que se han convertido en resistentes a varios antibióticos simultáneamente. Según datos recientes, a nivel mundial, la resistencia a los antimicrobianos es responsable de unas 700.000 muertes al año y, concretamente 25.000 muertes en la Unión Europea.⁽⁴⁾

Unas de las causas que han llevado al incremento de bacterias multirresistentes es el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos. Según distintos estudios, entre un 30% y 50% de los tratamientos con antibióticos llevados a cabo en los hospitales se realizan de manera incorrecta. Concretamente, en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) entre el 30 - 60% de los antibióticos prescritos son innecesarios, inadecuados o utilizados de una manera que no es la óptima.⁽²⁾

1.2. Pandemia de la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2

La COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus (SARS-CoV-2) y comienza en Wuhan (China) en diciembre de 2019. En marzo de 2020 la OMS declara la pandemia debido a la infección por el SARS-CoV-2.⁽⁵⁾

La pandemia del SARS-CoV-2 se ha superpuesto a la actual pandemia de bacterias multirresistentes. Esta ha afectado negativamente a la investigación de nuevos antimicrobianos y vacunas para otras enfermedades infecciosas, ya que solo se ha puesto el foco en la COVID-19.⁽⁶⁾

La infección por SARS-CoV-2 puede dar lugar a insuficiencia respiratoria aguda, a menudo requiriendo hospitalización. Los enfermos críticos de COVID-19 presentan un mayor riesgo de adquirir infecciones bacterianas secundarias, principalmente debido a que dichos pacientes pueden ser hospitalizados por periodos largos de tiempo y ser sometidos a ventilación mecánica y otros procedimientos invasivos. En estos pacientes suele ser frecuente la administración de antibióticos,⁽⁵⁾ cuya justificación parece basarse en la experiencia con las infecciones secundarias y coinfecciones bacterianas en la influenza pandémica o estacional.

Obtener evidencias sólidas sobre la coinfección bacteriana en pacientes COVID-19 es de vital importancia para garantizar el uso racional de antibióticos y evitar así las consecuencias negativas que su uso excesivo pueda provocar.⁽⁷⁾

2. Objetivos

2.1 Objetivos generales

Se planteó realizar una revisión bibliográfica para determinar el impacto que ha tenido la pandemia COVID-19 en la problemática de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer el impacto que la pandemia COVID-19 ha tenido en la prescripción de antibióticos durante la misma, y concretamente, en los pacientes con COVID-19, así como las causas de utilización de dichos antibióticos.
- Analizar la evolución global de los datos de resistencia a los antibióticos desde el inicio de la pandemia, y concretamente en las bacterias recolectadas a partir de pacientes infectados con SARS-CoV-2.
- Determinar si existen evidencias científicas robustas que relacionen la prescripción de antibióticos durante la pandemia con un incremento de la resistencia frente a los mismos.

3. Metodología

Para la realización del siguiente trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, utilizando el motor de búsqueda PubMed, Mendeley (Elsevier), Google Académico, EBSCOhost. Del mismo modo se consultaron páginas web de diferentes organismos oficiales como la OMS y el Plan Nacional frente a la resistencia a los Antibióticos (PRAN).

Inicialmente, se consultaron una serie de artículos que constituyeron la base de información con la que se redactó la introducción del trabajo. Seguidamente, se llevó a cabo la búsqueda de información orientada al objetivo principal del trabajo. Se tuvieron en cuenta artículos científicos publicados entre 2020 y 2022 y escritos tanto en inglés como en español. Para la búsqueda de artículos se emplearon diferentes combinaciones de palabras clave: “antibiotics and COVID-19”, “azitromycine and COVID-19”, “antibiotics resistance”, “COVID-19 and bacterial coinfection”, entre otras. Se evaluaron los títulos de los artículos, y en ocasiones, los resúmenes, con el fin de identificar y seleccionar únicamente aquellos de libre acceso que se encuadraran dentro de los objetivos del trabajo.

Adicionalmente, se consultó la bibliografía incluida en los artículos seleccionados para revisar artículos complementarios que fueran de interés y que no habían sido localizados en las búsquedas iniciales empleando los criterios antes comentados.

4. Resultados y discusión

4.1. Coinfecciones y superinfecciones

A nivel clínico, es muy importante diferenciar entre los términos co-infección e infección secundaria o superinfección. Se denominan coinfecciones a aquellas que se encuentran presentes en el paciente en el momento del ingreso hospitalario, mientras que las infecciones secundarias o superinfecciones son aquellas asociadas a la asistencia sanitaria derivadas de la atención al paciente durante la hospitalización.

Las coinfecciones bacterianas son una complicación frecuente de las infecciones virales del tracto respiratorio, como es el caso de la gripe, lo que conlleva un peor pronóstico y mayores tiempos de hospitalización. En 2009 durante la pandemia provocada por el virus H1N1 se notificó una prevalencia del 18-30% de pacientes con coinfección bacteriana.

Según los escasos datos recopilados de las infecciones previas causadas por los coronavirus SARS-CoV-1 y MERS-CoV los pacientes con COVID-19 están en riesgo de sufrir co-infecciones, así como de adquirir infecciones secundarias durante su hospitalización, especialmente aquellos que sufren una COVID-19 severa y cuya estancia en el hospital se pueda prolongar.⁽⁸⁾

4.1.1. Incidencia en pacientes con SARS-CoV-2

Conocer la incidencia de coinfecciones y superinfecciones bacterianas es fundamental para llevar a cabo una correcta utilización de los antibióticos, así como un adecuado tratamiento de los pacientes. Diferentes estudios han analizado la incidencia, los factores de riesgo y la etiología de las mismas en la COVID-19.

Según un metaanálisis reciente, el porcentaje de pacientes COVID-19 con coinfección bacteriana al momento del ingreso fue del 3,5%, considerándolo una complicación poco frecuente. Sin embargo, este porcentaje es mayor entre los pacientes que ingresan a la UCI, pudiendo alcanzar valores del 30%. Por otro lado, la prevalencia de las infecciones secundarias varía entre el 4-22%, pudiendo ser mayor al 45% entre los pacientes ingresados en la UCI.⁽⁸⁾

En los primeros meses de 2020 se compararon las características clínicas de 476 pacientes, con infección por SARS-CoV-2, en tres ciudades distintas de China. Los pacientes críticos tuvieron el porcentaje más alto de superinfección bacteriana (34,5%), seguido por los pacientes severos (8,3%) y moderados (3,9%). En el primer y segundo

grupo la mayoría recibió antibióticos, mientras que en el tercer grupo se administraron más antivirales.⁽⁵⁾

En otro estudio realizado en el hospital Tenon, París, se tomaron 20 muestras del tracto respiratorio dentro de las primeras 48 horas del ingreso en la UCI de 101 pacientes con COVID-19. Doce muestras fueron positivas para, al menos, un patógeno. Ocho muestras resultaron negativas, incluyendo 6 pacientes que habían recibido antibióticos antes de ingresar en la UCI. *Staphylococcus aureus* fue el principal microorganismo responsable de la mitad de las infecciones bacterianas de aparición temprana. Las superinfecciones de aparición tardía fueron diagnosticadas 7,5 días después en 48 pacientes, siendo principalmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.⁽⁹⁾

Según estos estudios podemos concluir que cuanto más crítico sea el estado de los pacientes COVID-19 más frecuentes son las superinfecciones y la administración de antibióticos.

En España, entre febrero y abril de 2020, se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional de los pacientes COVID-19 ingresados durante más de 48 horas en el hospital Clinic de Barcelona. De un total de 989 pacientes, 72 tuvieron 88 infecciones microbiológicas confirmadas: 74 bacterianas, 7 fúngicas y 7 virales. Las coinfecciones adquiridas en la comunidad fueron poco comunes (3,1%), principalmente causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus*. Un total de 51 superinfecciones, principalmente causadas por *P. aeruginosa* y *Escherichia coli*, se diagnosticaron en 43 pacientes (4,7%). En este estudio se concluye que las coinfecciones y superinfecciones en pacientes hospitalizados con COVID-19 son escasas. Sin embargo, cuando están presentes, pueden causar enfermedades graves con peores resultados.⁽¹⁰⁾

Posteriormente se publica un estudio llevado a cabo en el mismo hospital, que se enfoca en los datos obtenidos en un año completo (febrero 2020-febrero 2021) centrándose en la incidencia de las coinfecciones bacterianas en pacientes COVID-19 hospitalizados (**Tabla 1**).⁽¹¹⁾

Tabla 1. Epidemiología de coinfecciones bacterianas documentadas en 102 pacientes hospitalizados con COVID-19 ¹¹

	n/N (%)
Coinfección bacteriana documentada	102/1125 (9.1%)
<i>S. pneumoniae</i>	81/102 (79%)
<i>S. aureus</i>	7/102 (6.8%)
<i>Haemophilus influenza</i>	7/102 (6.8%)

Dicho estudio concluye que las coinfecciones bacterianas son una complicación relativamente común en pacientes COVID-19, diagnosticada en el 10% de los adultos hospitalizados. ⁽¹¹⁾

En la **Tabla 2** se presentan los resultados de otros estudios detallados en los que se notifica la incidencia de coinfecciones y superinfecciones en pacientes COVID-19 hospitalizados.

Tabla 2. Casos de coinfecciones y superinfecciones en pacientes COVID-19. Las superinfecciones tienen mayor prevalencia frente a las coinfecciones, aún así el uso de antibióticos es excesivo para estos datos.

	Autor	Nº pacientes positivos / Nº pacientes totales	Observaciones
	<i>Goyal et al.</i>	19/338	
Coinfección bacteriana	<i>Wang et al.</i>	5/69	<i>Incluye Candida albicans, Enterobacter cloacae y Acinetobacter baumannii</i>
	<i>Zhou et al.</i>	28/191	
Infección secundaria	<i>Pickens et al.</i>	28/179	Los 179 pacientes requerían ventilación mecánica. Concluye que el uso de antibióticos en pacientes intubados es excesivo.

4.2. Prescripción de antibióticos durante la pandemia

Durante la pandemia de influenza del año 2009, la coinfección bacteriana se estableció como un factor pronóstico de una peor evolución del estado clínico de los pacientes. Esto llevó a recomendar la terapia antibiótica empírica para pacientes con sospecha de neumonía por influenza.⁽¹²⁾ Quizás, la OMS se apoyó en esos hallazgos para recomendar el uso de una terapia antibiótica en los casos de neumonía en pacientes COVID-19. Además, la falta de datos de prevalencia de co-infecciones bacterianas en las primeras etapas de la pandemia, así como el riesgo potencial de sufrir superinfecciones podría contribuir a incrementar el consumo de antibióticos en pacientes COVID-19.

Asimismo, el desconocimiento en cuanto al uso de los antibióticos y el miedo hacia la infección por el SARS-CoV-2 ha tenido un impacto directo en el mayor acceso a los antibióticos de venta libre, sobre todo en países de ingresos medios y bajos. Se ha notificado que, hasta el 68,9% de los pacientes COVID-19 han sido tratados con antibióticos siendo los más frecuentemente utilizados la azitromicina y la ceftriaxona.⁽¹³⁾

Langford *et al.*⁽¹⁴⁾ llevaron a cabo un metaanálisis y estimaron la prevalencia y los factores asociados a la prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 en todos los entornos de atención médica (hospital y comunidad). Se incluyeron 35.263 pacientes, 30.623 fueron evaluados para prescripción de antibióticos, de los cuales 19.102 (62,4%) recibieron al menos un antibiótico. Dicho metaanálisis valoró una prevalencia de prescripción de antibióticos del 74,6%. En cuanto al tipo de antibiótico, las fluoroquinolonas, los macrólidos, los inhibidores de β -lactámicos/ β -lactamasas y las cefalosporinas fueron los más prescritos (**Figura 2**).

En general, la prescripción fue alta en todos los entornos de atención médica. Además, fue elevada en los grupos de mayor edad y en aquellos con mayor gravedad de la enfermedad (**Tabla 3**). Según el estudio de Langford *et al.*⁽¹⁴⁾ las tasas de coinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2 se encuentran entre 6,1% y 8%. Lo que sugiere que una gran parte de las prescripciones fueron innecesarias.

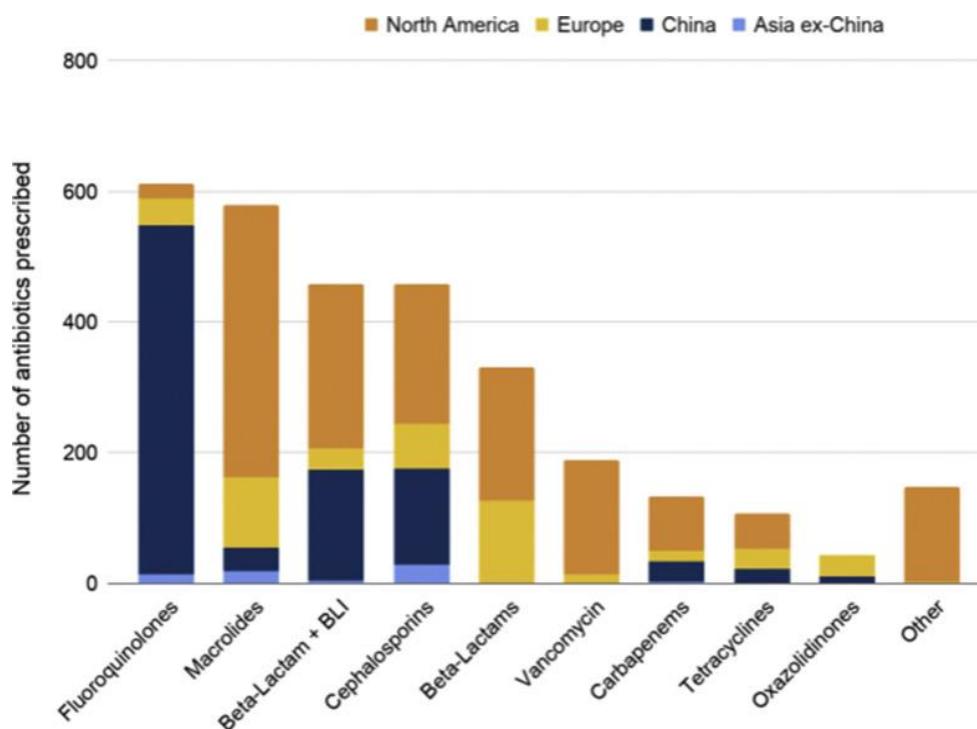


Figura 2. Tipos de antibióticos prescritos en pacientes con COVID-19 por región. En China los antibióticos más prescritos son las fluoroquinolonas, β -lactámicos asociados a BLI y cefalosporinas, mientras que en Europa predominan los macrólidos y β -lactámicos. En norte América sin embargo se observa una amplia utilización de distintos tipos de antibióticos. BLI, inhibidor de β -lactamasas. ¹⁴

Tabla 3. Prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 por región, grupo de edad, ámbito sanitario y fecha de finalización del estudio. ¹⁴

Prescripción de antibióticos	Total pacientes	Prevalencia	Prescripción de antibióticos	Total pacientes	Prevalencia
Región			Ámbito/ gravedad		
Europa	5.574	63,1	Hospitalizados/ ambulatorio	4.062	59,3
Norteamérica	2.152	64,8	Entorno hospitalario	25.594	74,8
China	20.587	76,2	UCI	967	86,4
Oriente Medio	93	86	Fecha		
Este/Sudeste Asiático	2.177	87,5	Enero	3.240	85,8
Edad			Febrero	10.410	79,4
Niños	387	38,5	Marzo	6.142	69,4
Adultos	17.955	83,4	Abril	7.552	62,6
			Mayo	3.215	71,4

4.2.1. Prescripción de antibióticos en los centros hospitalarios

La administración de antibióticos en pacientes COVID-19 ha tenido una alta prevalencia en atención hospitalaria, incluso sin notificación de infecciones bacterianas.

En un ensayo de cohorte retrospectivo, se analizaron 191 pacientes con COVID-19 en dos hospitales de Wuhan. Un total de 181 pacientes fueron tratados con antibióticos y 41 con antivirales.⁽⁵⁾ En otro análisis en Wuhan, se notificó que el 71% de los pacientes estaba recibiendo antibióticos y solo el 1% presentaba coinfección bacteriana.⁽¹³⁾ Otro estudio en Estados Unidos señala que el 67% de los 242 pacientes recibieron antibióticos. De ese porcentaje el 72% no tenía un origen claro de infección bacteriana.⁽¹⁵⁾

Del mismo modo, se han llevado a cabo estudios sobre el uso de antibióticos de manera general durante el periodo de la pandemia. En el Hospital Universitario de Bellvitge (Cataluña) se compararon los datos del consumo de antibióticos entre 2019 y 2020 (desde el 1 de enero al 30 de abril). Se determinó que el uso fue similar en enero y febrero tanto de 2019 como de 2020. Con el avance de la pandemia, el consumo de antibióticos se incrementó. Durante el primer pico en marzo de 2020, el uso de amoxicilina/clavulánico aumentó rápidamente. Sin embargo, durante el segundo pico en abril de 2020 se observa una elevación significativa de la prescripción de antibióticos de amplio espectro. En este estudio se percibe un fenómeno bifásico que se asocia con 2 momentos específicos de la pandemia: el primer momento corresponde a la cobertura empírica de todos los casos de neumonía por COVID-19 y una alta tasa de ingreso hospitalario; el segundo momento corresponde a una acumulación de ingresos en UCIs de pacientes con enfermedades más graves, probablemente correspondiendo con un aumento de infecciones nosocomiales.⁽¹²⁾

El consumo de antibióticos en España muestra un máximo en los meses de invierno, presentando un pico en enero (**Figura 3**).⁽¹⁶⁾ Según las estadísticas del PRAN (Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos) el uso de antibióticos aumenta en el primer trimestre de 2020 observándose el pico en marzo (**Figura 4**).⁽¹⁷⁾

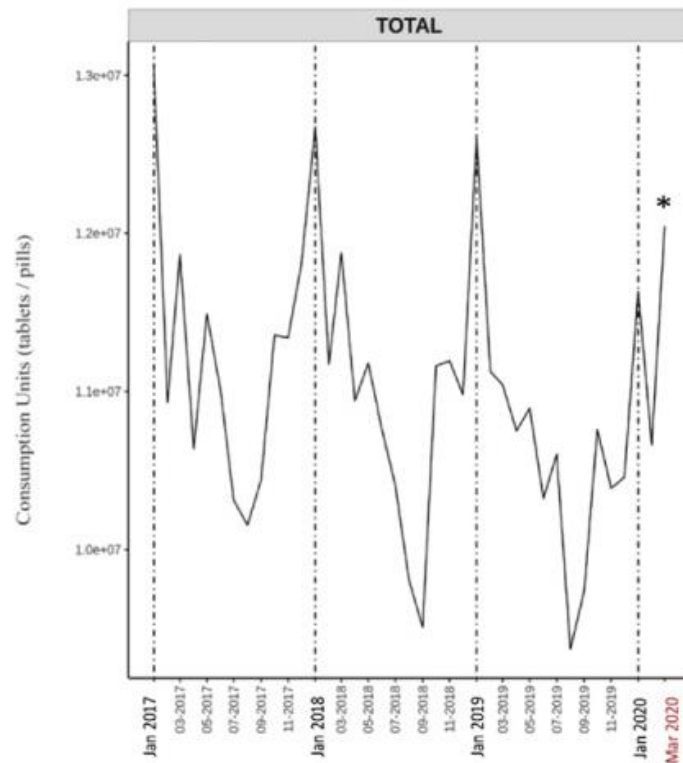
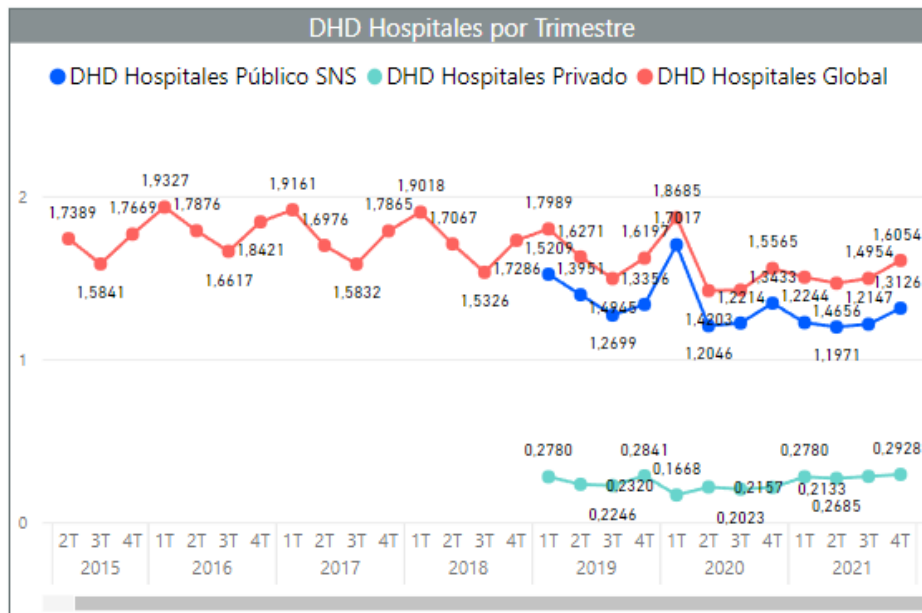


Figura 3. Uso de antibióticos en hospitales de España desde enero de 2017 hasta el 31 de marzo de 2020. El consumo de antibióticos es mayor durante los meses de invierno presentando un pico en enero. El uso total intrahospitalario de antibióticos muestra un pico en marzo de 2020 durante la COVID-19.¹⁶

Es especialmente llamativo el gran incremento que experimentó la azitromicina, un macrólido de amplio espectro, notificándose que su uso aumentó un 400% más que en febrero de 2020 y más del 320% que en enero de 2019 (**Figura 5**).

Igualmente, en marzo de 2020, otros antibióticos vieron aumentado su consumo como la doxiciclina (517%), la ceftriaxona (204%), el cefditoreno (261%) o el linezolid (189%).⁽¹⁶⁾

A



B

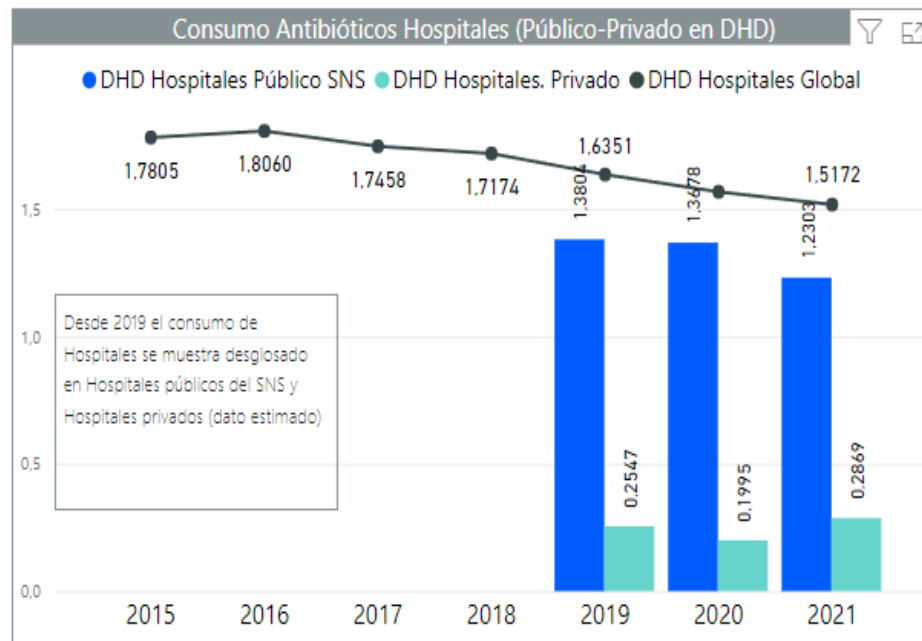


Figura 4. Consumo de antibióticos en hospitales de España. A: consumo de antibióticos por trimestre desde 2015 hasta 2021. B: consumo de antibióticos anual desde 2015 hasta 2021. DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día. ¹⁷ La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de la OMS.

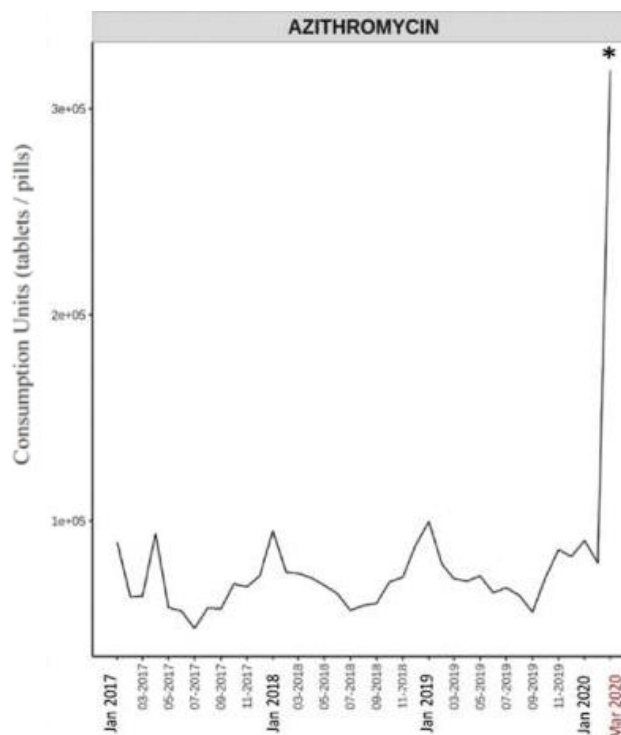


Figura 5. Uso de azitromicina en hospitales de España entre enero de 2017 y marzo de 2020. El consumo intrahospitalario de azitromicina muestra un pico en marzo de 2020 durante la COVID-19. ¹⁶

4.2.2. Prescripción de antibióticos en atención primaria

El consumo de antibióticos en atención primaria ha ido en descenso durante el periodo de COVID-19, a diferencia del consumo en hospitales descrito anteriormente. El confinamiento, el uso de mascarillas, el distanciamiento social y otras medidas de seguridad pueden haber contribuido a la prevención de otras infecciones. La inquietud de los pacientes sobre el uso de los servicios de salud también podría haber reducido la demanda de citas relacionadas con la atención de enfermedades infecciosas. ^(18,19)

En un estudio observacional se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados de COVID-19 entre el 11 de marzo y el 20 de abril de 2020. Se incluyeron 122 pacientes, de los cuales se extrajeron los siguientes datos (**Tabla 4**):

Tabla 4. Pacientes diagnosticados de COVID-19 que requirieron antibioterapia. De los 122 pacientes 96 tuvieron un seguimiento exclusivo en Atención Primaria, mientras que 26 precisaron atención hospitalaria.

Pacientes	Total (n=122)	Seguimiento exclusivo en centro de salud (n=96)	Precisa atención hospitalaria (n=26)
Antibioterapia			
NO	64 (52,5%)	60 (62,5%)	4 (15,4%)
SI	58 (47,5%)	36 (37,5%)	22 (84,6%)

La administración de antibióticos difiere significativamente entre la atención primaria y la hospitalaria. Mientras que solo el 37,5% de los pacientes en centros de salud reciben antibioterapia, en atención hospitalaria lo hace el 84,6%.⁽²⁰⁾

Otros estudios han observado este descenso de manera general durante la pandemia, como es el caso del estudio de Zhu *et al.*⁽¹⁸⁾ que llevaron a cabo una investigación en Reino Unido sobre la prescripción de antibióticos en atención primaria. Durante los 11 meses que duró el estudio se observó una tendencia descendente en el consumo de antibióticos en contraposición a un aumento de los casos de COVID-19 (**Figura 6**).

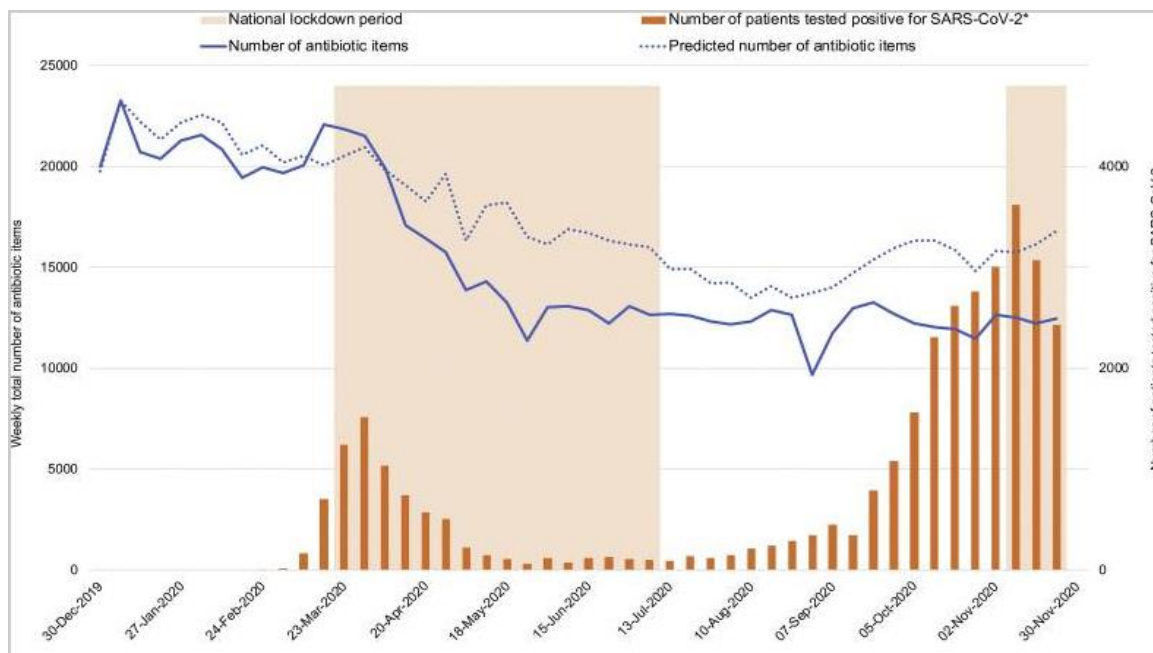


Figura 6. Prescripción semanal de antibióticos en atención primaria y casos positivos de COVID-19 entre enero y noviembre de 2020 en el noroeste de Londres. Se observa una tendencia decreciente en el número de prescripciones tras la implantación del confinamiento en marzo de 2020.¹⁸

En otro estudio realizado en Andalucía se comparó el uso de antibióticos en la comunidad en el primer y segundo trimestre de 2019 y 2020. Del mismo modo que el estudio descrito anteriormente, los autores encontraron que el uso general de antibióticos en la comunidad disminuyó en el periodo COVID-19 (**Figura 7**). La reducción fue significativamente mayor durante el segundo trimestre, lo cual también se puede observar entre la mayoría de grupos de antibióticos (**Tabla 5**)⁽¹⁹⁾

Esta observación en Andalucía podría extrapolarse a España, puesto que los datos concuerdan con lo dispuesto en la web del PNRA (**Figura 8**).⁽¹⁷⁾

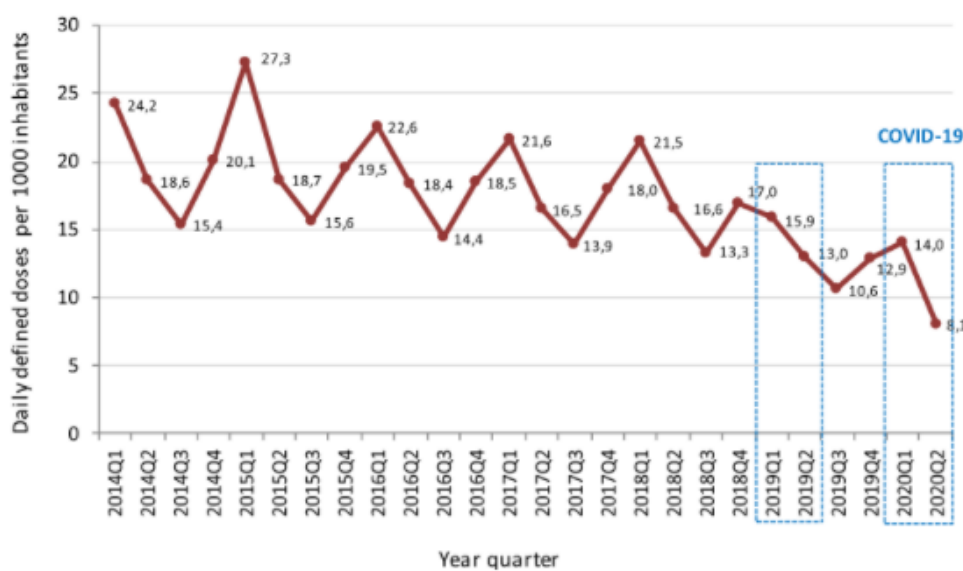


Figura 7. Consumo de antibióticos, expresado como dosis diaria definida por 1000 habitantes, en atención primaria en Andalucía, España, de manera trimestral desde 2014 hasta 2020. En líneas discontinuas se resalta el primer y segundo trimestre de 2019 y 2020. ¹⁹

Tabla 5. Consumo de antibióticos en atención primaria en el sistema de salud pública de Andalucía entre 2019 y 2020. DDD: dosis diaria definida. ¹⁹

Antibióticos	Primer trimestre		Segundo trimestre	
	2019 (DDD)	2020 (DDD)	2019 (DDD)	2020 (DDD)
Total antibióticos	15,77	14,58	12,80	8,10
Tetraciclinas	0,51	0,55	0,45	0,39
Penicilinas	9,34	8,45	7,74	4,54
Otros β -lactámicos	1,32	1,27	1,10	0,83
Sulfonamidas y trimetoprim	0,18	0,20	0,18	0,20
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	2,26	2,11	1,62	0,83
Quinolonas	1,70	1,54	1,25	0,87

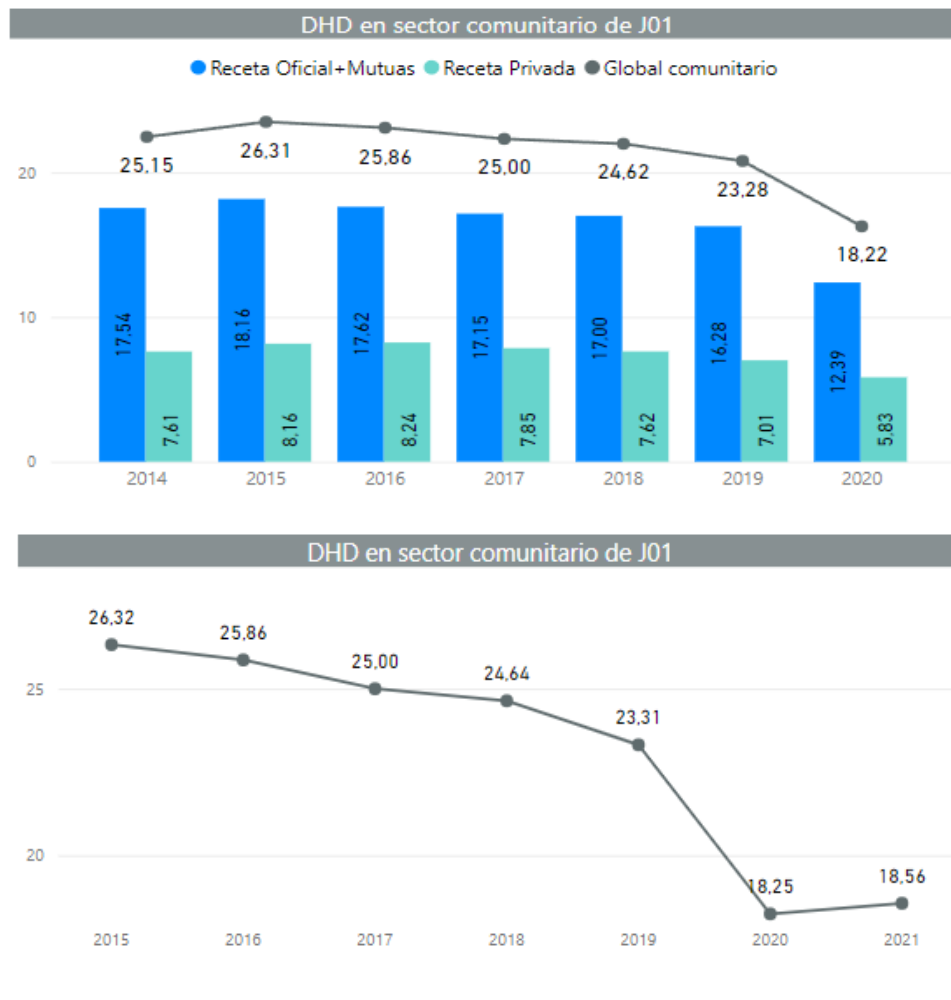


Figura 8. Consumo de antibióticos en sector comunitario en España. Se observa un importante descenso en el consumo de antibióticos en 2020, correspondiendo con el periodo COVID-19.

DHD: dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día. J01: antibióticos de uso sistémico.¹⁷

4.3. Utilización de la azitromicina en pacientes COVID-19

La azitromicina fue utilizada como una de las terapias recomendadas contra la COVID-19 junto con la hidroxiclороquina (inmunosupresor) o el remdesivir (antiviral), aun siendo la evidencia científica de su efectividad muy débil.⁽¹⁶⁾

El uso de la azitromicina parecía estar justificado por la presencia de una actividad antiviral en las células epiteliales bronquiales, además de una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora.⁽²¹⁾ Existen estudios preclínicos que establecen que la azitromicina puede ejercer efectos antivirales contra el virus Zika, rinovirus y el virus del Ébola.⁽²²⁾ En el caso del SARS-CoV-2 este efecto podría estar relacionado con la entrada del virus en la célula huésped. Este proceso se ha descrito como la unión de la proteína espiga con el receptor ECA-2 (**Figura 9**). La azitromicina podría interferir en dicha unión debido a su

afinidad con el punto de interacción. No obstante, se requieren estudios experimentales adicionales para confirmar los modos de acción.⁽²³⁾

En algunos estudios experimentales se han demostrado efectos inmunomoduladores de la azitromicina actuando sobre rutas que están involucradas en la producción de citoquinas inflamatorias o en la secreción de mucina, por lo que ha demostrado efectividad en enfermedades como fibrosis quística o EPOC. La tormenta de citoquinas (**Figura 9**) o el síndrome de liberación de citoquinas es una causa importante de mortalidad en la COVID-19, sin embargo, no parecen existir evidencias robustas de que el uso de azitromicina la apacigüe.

Los hallazgos favorables sobre la azitromicina en otras enfermedades virales respiratorias han fomentado la realización de ensayos para evaluar su eficacia en la COVID-19. Sin embargo, la práctica empírica no ha sido respaldada por datos clínicos de buena calidad.^(22,23)

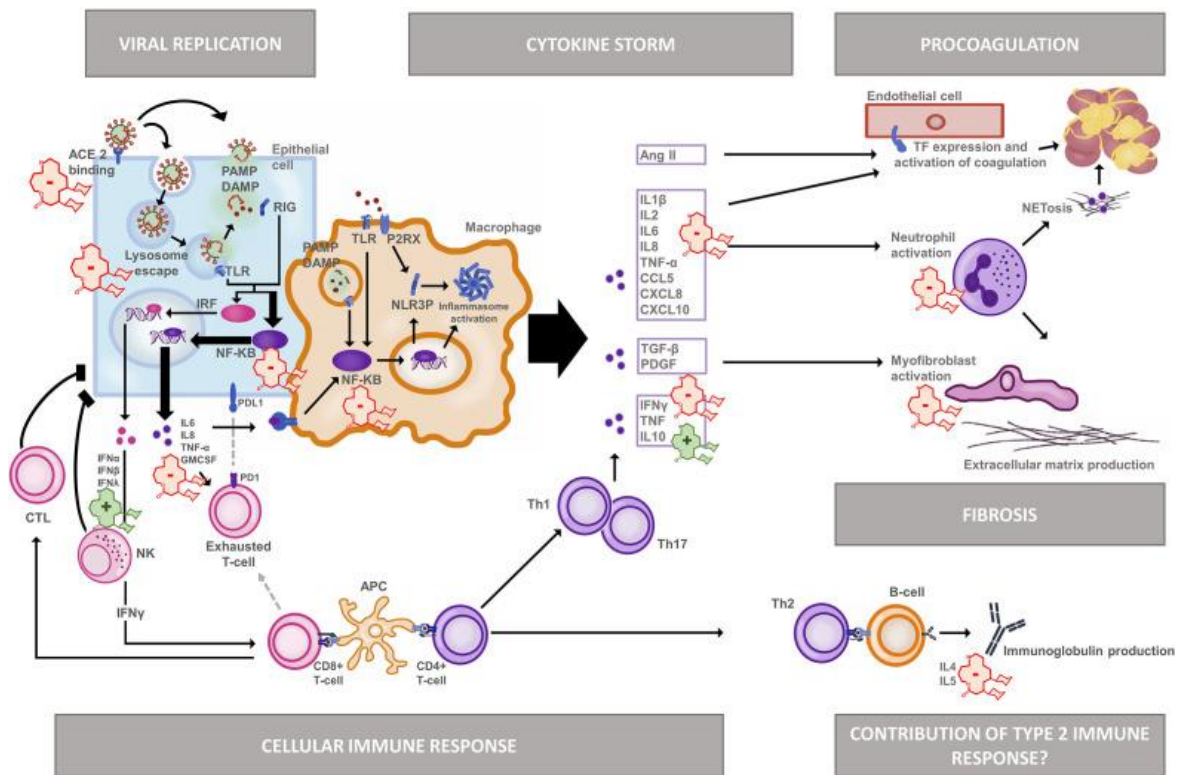
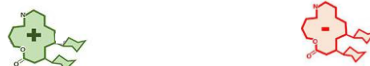


Figura 9. Efectos de la azitromicina en la fisiopatología de la COVID-19, tanto las moléculas virales (PAMP) como las liberadas por el huésped (DAMP) desencadenan vías antivirales. Se promueve la activación de los macrófagos y la liberación de citoquinas proinflamatorias y se suprime una respuesta inmune celular efectiva. En casos graves de COVID-19, esta respuesta inmunitaria desequilibrada provoca la llamada "tormenta de citoquinas". Los neutrófilos son atraídos al sitio de la inflamación. Junto con las células endoteliales activadas contribuyen a la hipercoagulación.

Efectos inmunomoduladores estimulantes e inhibidores de la azitromicina.²³



4.4. Impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia a los antibióticos

Según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) la COVID-19 puede originar una “tormenta perfecta” para la aparición de infecciones resistentes a antibióticos. Así mismo, informa sobre un aumento de las infecciones resistentes de inicio hospitalario y un cambio potencial en las infecciones adquiridas en la comunidad.⁽²⁴⁾

Las posibles causas del incremento de las resistencias pueden ser diversas, por un lado, tenemos el uso incorrecto de los antibióticos y, por otro, el posible descuido en cuanto a la gestión de estos. El alto número de pacientes y la saturación de la sanidad puede haber derivado en un mal seguimiento de estos tratamientos, así como en su prescripción.

4.4.1. Prevalencia de resistencia a los antibióticos

Existen algunos estudios que han demostrado un aumento de bacterias multirresistentes durante la pandemia del SARS-CoV-2. **(Figura 10)**

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro. Según un estudio, la incidencia de colonización por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos aumentó del 6,7% en 2019 al 50% en marzo-abril de 2020. El ensayo establece como posibles causas la alta intensidad de cuidados requeridos, el contacto prolongado de los sanitarios con los pacientes y la presencia de nuevos sanitarios sin experiencia en UCI.⁽²⁵⁾

En Wuhan, China, se aislaron 159 cepas de bacterias de 102 pacientes hospitalizados con COVID-19 siendo *Acinetobacter baumannii* el patógeno más común (35%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (30%) y *Stenotrophomonas maltophilia* (6,3%). Además, la tasa de resistencia a los carbapenémicos fue del 91,2% para *A. baumannii* y 75,5% para *K. pneumoniae*.⁽²⁵⁾

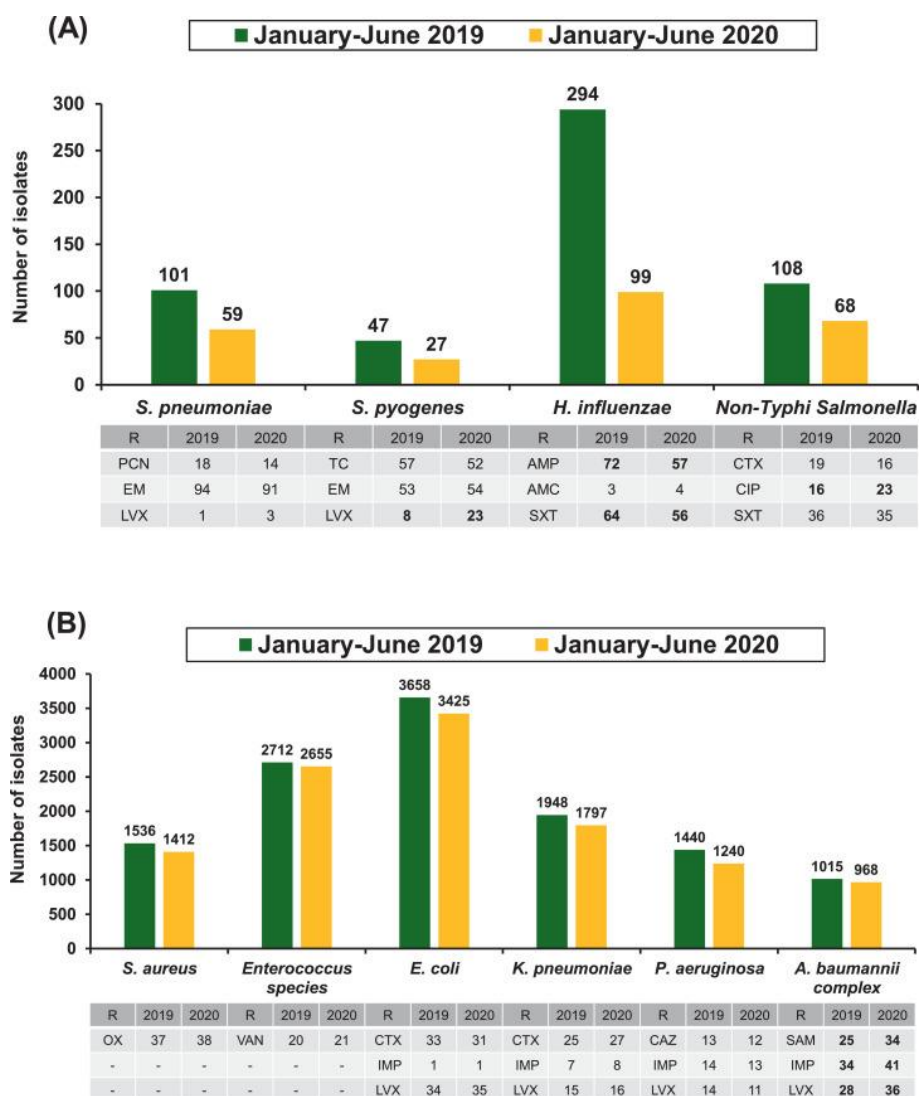


Figura 10. Comparación de las tasas de infecciones resistentes a los antimicrobianos de especies de bacterias importantes clínicamente en el Hospital Universitario Nacional de Taiwán, entre enero y junio de 2019 y enero y junio de 2020. En negrita las tasas de resistencias que difieren más de un 5% entre los dos periodos. Se observó especialmente un aumento en la incidencia de resistencias a los antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19 para el complejo *A. Baumannii*.

R, resistente al antibiótico indicado; PCN, penicilina; EM, eritromicina; LVX, levofloxacina; TC, tetraciclina; AMP, ampicilina; AMC, amoxicilina/clavulanato; SXT, trimetoprim/sulfametoxazol; CTX, cefotaxima; CIP, ciprofloxacina; OX, oxacilina; VAN, vancomicina; IMP, imipenem; CAZ, ceftazidima; SAM, ampicilina/sulbactam.²⁵

En una revisión sistemática se analizaron más de 16.000 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital entre noviembre de 2019 y junio de 2021. Se identificaron 1.959 aislamientos, de los cuales 569 se consideraron resistentes. La mayoría de estos pacientes recibieron tratamiento con la azitromicina, frente a la cual existe una resistencia cada vez mayor por bacterias gram positivas y gram negativas. Los macrólidos son una de las 5 principales clases de antimicrobianos dispensados por las farmacias con aumentos conocidos en las resistencias. *S. aureus* ha desarrollado un aumento en la resistencia a la eritromicina, posiblemente asociada con el uso elevado de azitromicina.⁽²⁶⁾

Así mismo, existen otros estudios en los que se aislaron cepas de bacterias resistentes en pacientes de COVID-19 (**Tabla 6**).

Tabla 6. Cepas de bacterias aisladas en pacientes COVID-19. NDM: metalo- β -lactamasas; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

Autor	Pacientes	Bacterias aisladas
Sharifipour <i>et al.</i>	19	<i>A. baumannii</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
Fu <i>et al.</i>	5	<i>K. pneumoniae</i> ; <i>S. malthophilia</i> ; <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productoras de BLEE
Nori <i>et al.</i>	5	<i>Enterobacter cloacae</i> productor de NDM
Farfour <i>et al.</i>	6	<i>Escherichia coli</i> productora de NDM-5

5. Conclusiones

1. La prescripción de antibióticos durante la pandemia COVID-19 en pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 se ha visto respaldada por la experiencia con las coinfecciones e infecciones secundarias en la influenza estacional o pandémica.

2. A nivel hospitalario, el consumo de antibióticos de amplio espectro se vio incrementado principalmente al inicio de la pandemia, debido al gran número de ingresos hospitalarios y al riesgo asociado de infecciones secundarias bacterianas que ello conllevaba. Por el contrario, en atención primaria experimentó un declive asociado posiblemente al rechazo de la población de visitar los centros médicos.

3. La azitromicina ha sido de los antibióticos de amplio espectro más utilizados durante la pandemia. Esto se ha debido a que los estudios previos indicaban que dicho antibiótico parecía mostrar una actividad antiviral e inmunomoduladora. Sin embargo, no existen evidencias sólidas que establezcan que la azitromicina ejerza una de estas actividades en la COVID-19.

4. Se ha observado un incremento en las resistencias bacterianas, tanto a nivel global como en bacterias recolectadas a partir de pacientes COVID-19, que coincide con el periodo de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, en base a los estudios recopilados en este trabajo no se ha podido establecer una relación directa entre el incremento en la prescripción de antibióticos durante la pandemia y el incremento de dichas resistencias. Otros factores podrían haber contribuido al incremento observado.

6. Bibliografía

1. Oliva-Martínez M, Báez-Gómez A. Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. *Medimay* [Internet]. 2019 [citado 3 Mar 2022]; 26 (2): [aprox. 14 p.].
2. Vanegas Múnera JM, Jiménez Quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* [Internet]. 13 de febrero de 2020 [citado 3 de marzo de 2022]; 38 (1): 1-6.
3. Organización Mundial de la Salud. La escasez mundial de antibióticos innovadores favorece la aparición y propagación de la farmacoresistencia [Internet]. 2021.
4. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health*. 2021 Jan;14(1): 53-60.
5. Aurilio C, Sansone P, Paladini A, Barbarisi M, Coppolino F, Pota V, Pace MC. Multidrug Resistance Prevalence in COVID Area. *Life (Basel)*. 2021 Jun 23;11 (7): 601.
6. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med* [Internet] 2020 Jul 07; 12 (7): e12560-n/a.
7. Amusquivar L. COVID-19 y el potencial impacto en la resistencia a los antibióticos [Internet]. Madrid: Universidad San Pablo; 2020.
8. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. COVID-19: Impact on prescribing and antimicrobial resistance. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Sep; 34 Suppl 1(Suppl1):63-68.
9. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection* 2021 Jan 03; 49 (3): 559-562.
10. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, Fernandez-Pittol M, Pitart C, Inciarte A, Bodro M, Morata L, Ambrosioni J, Grafia I, Meira F, Macaya I, Cardozo C, Casals C, Tellez A, Castro P, Marco F, García F, Mensa J, Martínez JA, Soriano A; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27 (1): 83-88.
11. Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Letona L, Meira F, Dueñas G, Chumbita M, Garcia-Pouton N, Monzó P, Lopera C, Serra L, Cardozo C, Hernandez-Meneses M, Rico V, Bodro M, Morata L, Fernandez-Pittol M, Grafia I, Castro P, Mensa J, Martínez JA, Sanjuan G, Marcos MA, Soriano A, Garcia-Vidal C; COVID-19-researcher group. Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022 May; 118:197-202.
12. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, Jodar R, Carratalà J. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov;41(11):1371-1372.
13. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Journal of infection and public health* 2021 May;14(5):555-560. 8

14. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr; 27(4): 520-531.
15. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup GG, Pelayo J, Dejoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(3): 1489.
16. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clinical microbiology and infection* 2021 Apr;27(4): 646-647.
17. Plan Nacional Resistencias Antibióticos [sede Web]. Madrid. [Acceso 8 de marzo de 2022] Consumo de antibióticos en hospitales.
18. Zhu N, Aylin P, Rawson T, Gilchrist M, Majeed A, Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 16;27(5): 762–8.
19. Peñalva G, Benavente RS, Pérez-Moreno MA, Pérez-Pacheco MD, Pérez-Milena A, Murcia J, Cisneros JM. Effect of the coronavirus disease 2019 pandemic on antibiotic use in primary care. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul;27(7): 1058-1060.
20. Barroso López KR, Peñasco García P, Soria López CI, Pérez Fernández MC, Gómez Cruz JG, González Silva Y. Características y evolución de los pacientes COVID-19 en un centro de salud urbano al inicio de la pandemia. *Aten Primaria*. 2021 Feb; 53 (2): 101957.
21. Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I, Pérez-Piñar M, Ayis S. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2022 Feb 02,;77(2): 303-309.
22. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf* 2020 Jul 21; 43(8): 691-698.
23. Gyselinck I, Janssens W, Verhamme P, Vos R. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Jan; 8(1): e000806.
24. Srinivasan A. Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19 for the Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. 2021.
25. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Apr; 57 (4):106324.
26. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronksley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Mar 7;11(1):45.