



CEU

*Universidad
San Pablo*

MÁSTER EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA ASISTENCIAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**COVID-19 Y EL POTENCIAL IMPACTO EN LA
RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

PRESENTADO POR:

Lucía Roxana Amusquívar Colque

Madrid, 2020

Índice

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | <i>Introducción</i> | 1 |
| 2 | <i>Objetivos</i> | 4 |
| 3 | <i>Material o Métodos</i> | 5 |
| 4 | <i>Desarrollo</i> | 6 |
| 4.1 | Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)..... | 6 |
| 4.2 | Coinfecciones bacterianas y prescripción de antibióticos en la COVID-19 | 7 |
| 4.3 | Bacterias multirresistentes en la COVID-19 | 11 |
| 4.4 | COVID-19 y el impacto en la resistencia de los antibióticos | 12 |
| 4.5 | Estrategias de mitigación..... | 14 |
| 4.6 | Necesidad de nuevos antibióticos | 16 |
| 4.7 | Mercado de antibióticos en quiebra | 18 |
| 4.8 | Medidas para salvar el mercado de antibióticos..... | 19 |
| 5 | <i>Discusión</i> | 21 |
| 6 | <i>Conclusiones</i> | 23 |
| 7 | <i>Bibliografía</i> | 24 |

1 Introducción

A fines de diciembre de 2019, las autoridades de salud pública chinas informaron sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei. Poco después, los científicos chinos identificaron un beta-coronavirus no descrito anteriormente como el agente causante. La enfermedad ahora se conoce como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el virus se denomina coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 6 de Septiembre de 2020, se han notificado en todo el mundo 26.951.838 casos de COVID-19, incluidas 880.779 muertes ⁽¹⁾ y es muy probable que las cifras sean una subestimación de la verdadera carga global de la enfermedad.

La pandemia de la COVID-19 está ejerciendo una enorme presión sobre los sistemas de salud a nivel mundial, esto ha requerido respuestas sin precedentes para controlar la propagación de la infección y proteger a lo más vulnerables.⁽²⁾ Las estrategias de intervención de una pandemia pueden variar mucho entre países, según las políticas y los brotes experimentados. Sin embargo, el uso generalizado e inadvertido de antibióticos como parte del paquete de atención clínica que se está observando, podría dejarnos con otro legado más peligroso: un aumento notable de la resistencia a los antibióticos.⁽³⁾

La resistencia a los antimicrobianos (en especial la resistencia a los antibióticos) es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.⁽⁴⁾ Se estima que es responsable de al menos 700.000 muertes al año en todo el mundo y podría ser responsable de 10 millones de muertes por año para el 2050 si no se toman medidas serias.⁽⁵⁾ Las consecuencias directas de una infección por microorganismos resistentes pueden ser graves, causando enfermedades más largas, mayor mortalidad, estancias prolongadas en el hospital, pérdida de protección en el caso de los pacientes que se someten a operaciones y otros procedimientos médicos (quimioterapias, trasplantes, etc.), e incremento de los costos. Afectando todos los ámbitos de la salud, además de tener un impacto económico y social en el mundo.

Puede parecer extraño centrarse en los antibióticos durante una pandemia viral. Sin embargo, los datos preliminares que se están publicando muestran que una proporción muy alta de pacientes están siendo tratados con antibióticos de amplio espectro ya sea con fines de profilaxis o tratamiento. Por ejemplo, en una revisión sistemática y un metanálisis publicada, se examinaron 24 estudios, donde se evaluaron 3506 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, se notificó

infección bacteriana en el 6,9% de los pacientes. A pesar de la baja tasa de infección bacteriana, el 71,8% de los pacientes recibieron antibióticos y la mayoría de ellos constituyeron agentes de amplio espectro como fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.⁽⁶⁾

La justificación del tratamiento con antibióticos en pacientes parece basarse en la experiencia con la coinfección bacteriana en la influenza pandémica y estacional,⁽⁷⁾ donde alcanza hasta el 20-30% y se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, un mayor uso de los recursos sanitarios y un mayor riesgo de muerte.⁽⁶⁾ Las lecciones de pandemias anteriores pueden no ser estrictamente aplicables, es necesario una investigación sólida sobre la coinfección bacteriana en pacientes con la COVID-19 para garantizar el uso responsable de antibióticos y minimizar las consecuencias negativas del uso excesivo, teniendo en cuenta que la resistencia a los antibióticos antes de la pandemia, ya exigía una acción mundial urgente.

La administración de antibióticos a pacientes con la COVID-19 depende en gran medida del juicio y la experiencia de los médicos de primera línea, especialmente en la etapa inicial del brote pandémico, donde hubo escasez de pautas basadas en la evidencia para la prescripción de antibióticos.⁽⁸⁾ La infección por SARS-CoV-2 puede ser difícil de distinguir de una neumonía bacteriana, este escenario se ve agravado por el hecho de que los profesionales de salud involucrados en el tratamiento de los pacientes tienen una alta carga de trabajo, muestran altos niveles de estrés y presentan ansiedad frente al posible deterioro de sus pacientes, por lo que podrían no estar en condiciones de modular las recomendaciones de práctica clínica.⁽⁷⁾

La pandemia está proporcionando un triste recordatorio de una lamentable realidad: la salud pública a menudo no recibe la atención que merece hasta que ocurre un desastre. A pesar de la advertencia hecha hace casi 13 años, publicada en un artículo en la revista *Clinical Microbiology Reviews*, donde los científicos describían la evidencia de una pandemia de coronavirus inminente y más mortal,⁽⁹⁾ lamentablemente no se hizo nada. Acosados por el escepticismo y la financiación inconsistente, estos investigadores del coronavirus se vieron impedidos de desarrollar tratamientos y vacunas para el SARS, muchos de los cuales podrían haber sido útiles en la crisis actual.⁽¹⁰⁾ Es por eso que debemos tomar en serio las advertencias sobre la resistencia a los antibióticos, teniendo en cuenta que la Organización Mundial de la Salud la declaró una amenaza mundial para la salud pública hace 6 años.

La pandemia actual nos demuestra que a pesar de todos nuestros avances médicos, seguimos siendo increíblemente vulnerables a infecciones para las que no tenemos terapias. El desarrollo de fármacos antiinfecciosos no debe basarse en las necesidades actuales, sino en una visión informada de lo que probablemente necesitemos en un futuro.⁽³⁾ Desafortunadamente, eso no está sucediendo

en este momento. De hecho, la financiación de la investigación de nuevos antibióticos se está agotando. No se han descubierto nuevas clases de antibióticos desde 1980, los antibióticos que han salido al mercado en las últimas tres décadas son variaciones de fármacos que se han descubierto antes.

Las grandes compañías farmacéuticas continúan abandonando la investigación de antibióticos porque estos son menos lucrativos. Los medicamentos fabricados para enfermedades crónicas como la diabetes, artritis reumatoide o enfermedades cardíacas se puede tomar durante años, mientras que los antibióticos curan a las personas en cuestión de días. El 95 por ciento de los nuevos antibióticos están siendo investigados por pequeñas y medianas compañías farmacéuticas que se enfrentan a desafíos formidables al intentar llevar nuevos medicamentos al mercado y hacerlos accesibles. ⁽¹¹⁾

La razón por la que tantas empresas están abandonando los proyectos de investigación de antibióticos es porque el mercado está en quiebra. El proceso de investigación y desarrollo es un desafío lento y costoso, y a menudo falla. Puede tomar de 10 a 15 años y más de mil millones de dólares para crear un solo nuevo antibiótico. Las empresas aceptan estos riesgos porque, si tienen éxito, es muy probable que puedan vender una cantidad suficiente de sus tratamientos para recuperar el dinero de su investigación. Este modelo de ventas funciona para la mayoría de los tipos de medicamentos, pero no para los antibióticos. A diferencia de los tratamientos para muchas enfermedades crónicas, los antibióticos están destinados a un uso extremadamente selectivo. Los más nuevos se mantienen como medicamentos de último recurso, escondidos y solo se usan cuando fallan los antibióticos más antiguos. Estas restricciones tienen sentido, médicamente hablando, pero dificultan que los desarrolladores de antibióticos recuperen sus inversiones. ⁽¹²⁾

Para salvar la medicina moderna, es esencial descubrir nuevos antibióticos capaces de matar bacterias multirresistentes. Estamos viviendo un momento decisivo durante esta pandemia, puede que esta experiencia cambie nuestro enfoque y compromiso con la salud pública, de no ser así, es posible que nos encontremos en una situación similar en un futuro no muy lejano.

2 Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son:

- Analizar los datos publicados sobre coinfecciones bacterianas y prescripción de antibióticos en pacientes con la COVID-19 para evaluar el impacto que puede tener sobre la resistencia a los antibióticos.
- Investigar sobre estrategias que se pueden realizar para mitigar la resistencia a los antibióticos durante la pandemia.
- Descubrir por qué las empresas farmacéuticas están abandonando el descubrimiento y desarrollo de antibióticos y cuales podrían ser las posibles soluciones.

3 Material o Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica, seleccionando entre diferentes publicaciones revisadas por pares, preimpresiones y otros recursos, como blogs y comentarios relacionados con el tema de estudio. Para ello se realizó una revisión de la evidencia disponible sobre: prevalencia de coinfecciones bacterias reportadas en pacientes con la COVID-19, impacto de las coinfecciones, prácticas de prescripción de antibióticos, organismos respiratorios coinfectantes notificados con mayor frecuencia, estrategias para mitigar la resistencia a los antibióticos y direcciones futuras para incentivar el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos.

4 Desarrollo

4.1 Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.⁽¹³⁾ El día 11 de marzo, la OMS declaró pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia hasta la fecha de esta investigación se han alcanzado más de 26 millones de casos notificados en todo el mundo y es muy probable que las cifras sean una subestimación de la verdadera carga global de la enfermedad. Hasta la fecha, no existen terapias específicas ni vacunas autorizadas para tratar o proteger contra la infección por SARS-CoV-2.

El nuevo coronavirus pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda parentesco estructural con el SARS-CoV. Si bien no está del todo claro su origen, los estudios filogenéticos realizados apuntan a que muy probablemente provenga de murciélagos, y que desde allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan. Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva.⁽¹⁴⁾

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Pueden causar en el humano diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV).⁽¹⁵⁾

La vía de transmisión entre humanos es través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.⁽¹³⁾

Los síntomas incluyen fiebre, tos, mialgia, fatiga y, en casos moderados a severos, disnea. Los síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, dolor de garganta) son poco frecuentes. Cefalea y síntomas gastrointestinales como, náuseas, vómitos, o diarrea también son poco frecuentes. ⁽¹⁶⁾

La gravedad de la enfermedad varía de asintomática, leve o moderada a severa. Una proporción baja de pacientes con infección desarrollan un cuadro clínico grave. 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 (edad avanzada, media 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. Está surgiendo un cuadro en el que el sexo masculino, el aumento de la edad y / o las comorbilidades como la diabetes, la enfermedad pulmonar crónica o la enfermedad cardiovascular se asocian con una mayor probabilidad de mortalidad en la COVID-19 grave. ⁽¹⁷⁾

4.2 Coinfecciones bacterianas y prescripción de antibióticos en la COVID-19

La pandemia de la COVID-19 tomó al mundo por sorpresa, avanzando a una velocidad y magnitud más allá de lo imaginado, ejerciendo una gran presión sobre los sistemas y recursos de atención social y de salud a nivel mundial.

Como parte de la respuesta, los programas de control de infecciones y administración de antibióticos han tenido que adaptarse rápidamente a los desafíos de la pandemia con evidencia muy limitada sobre las coinfecciones o sobreinfecciones de bacterias en pacientes con la COVID-19.

Las recomendaciones de prescripción de antibióticos en pacientes con la infección confirmada o sospechosa varía según el país, y es probable que algunas recomendaciones fomenten el uso de antibióticos en una gran proporción de pacientes. ⁽⁷⁾ Muchos estudios de pacientes hospitalizados señalan el uso empírico de antibióticos en la mayoría de los pacientes con la COVID-19. ⁽¹⁸⁾ Comprender la proporción de pacientes con coinfección en pacientes con la COVID-19 y los patógenos culpables es crucial para tratar a los pacientes y ayudar a garantizar el uso responsable de antibióticos y minimizar las consecuencias negativas del uso excesivo. ⁽⁶⁾

La justificación del tratamiento con antibióticos en pacientes con la COVID-19 parece basarse en la experiencia aprendida de infecciones secundarias o coinfecciones bacterianas en la influenza pandémica o estacional, donde representan el 20-30% de los casos, y se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad, un mayor uso de los recursos sanitarios y un mayor riesgo de muerte. ⁽⁶⁾

Extrapolando las preocupaciones de ese aumento de mortalidad por coinfección bacteriana, durante el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003 y el brote más reciente del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012, la mayoría de los pacientes sospechosos recibieron antibióticos potentes de amplio espectro incluso antes de la confirmación de los agentes etiológicos. Sin embargo, un estudio reciente de extracción de literatura sobre enfermedades por coronavirus reveló una tasa de coinfección identificada/informada baja en pacientes con SARS (6%) y MERS (17%) causando un uso excesivo de antibióticos y el daño posterior asociado con la resistencia bacteriana. ⁽⁸⁾

La primera revisión sistemática y metanálisis publicada el 27 de mayo de 2020 que evaluó la carga de coinfecciones en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, incluyeron 30 estudios con 3834 pacientes en diferentes lugares del mundo como China, Estados Unidos, España, Tailandia y Singapur. En general, el 7% de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 tenían una coinfección bacteriana. Esta proporción aumentó al 14% en los estudios que solo incluyeron pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

Las bacterias más comúnmente identificadas fueron *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. Los hallazgos son similares a los encontrados en estudios que informaron sobre las bacterias implicadas en infecciones secundarias en pacientes con MERS-CoV y SARS-CoV.

Aunque la revisión no estudió datos específicos sobre los patrones de resistencia a los antibióticos en las bacterias identificadas, se informó la detección de *Klebsiella pneumoniae* positiva para β -lactamasa de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas aeruginosa* positiva para BLEE, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes en UCI y *Acinetobacter baumannii* altamente resistente. ⁽¹⁸⁾

Una segunda revisión sistemática y metanálisis publicada el 22 de julio de 2020 donde examinaron 24 estudios con 3506 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, se notificó coinfección en el 3,5% de los pacientes y una infección secundaria en el 14,3% de los pacientes. En general, la infección bacteriana notificada fue del 6,9%. A pesar de la baja tasa de infección bacteriana, el 71,8% de los pacientes recibieron antibióticos y la mayoría de ellos constituyeron agentes de amplio espectro como fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los organismos notificados con mayor frecuencia fueron especies de *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. ⁽⁶⁾

En un encuesta internacional realizada para investigar el patrón de prescripción de antibióticos en pacientes con la COVID-19, fue completada por 166 participantes de 23 países y 82 hospitales diferentes. El 61,8% de los participantes informó la existencia de pautas locales para el uso de

antibióticos en pacientes con COVID-19 y para el 82,9% no difirieron de las pautas locales sobre neumonía adquirida en la comunidad.

La presentación clínica fue reconocida como la razón más importante para el inicio de la terapia con antibióticos, seguida de los marcadores de laboratorio de inflamación y hallazgos radiológicos. La procalcitonina se calificó como el más importante entre los marcadores de laboratorio de inflamación, seguida del recuento de neutrófilos, recuento de leucocitos y proteína C reactiva.

Cuando se iniciaron los antibióticos, la mayoría de los encuestados calificaron como la más alta, la necesidad de cobertura de patógenos atípicos, seguida de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En los pacientes en la sala, solo el 29,1% de los encuestados optaron por no prescribir ningún antibiótico. El 52,4% de los encuestados informó sobre la combinación de β -lactámicos y macrólidos o fluoroquinolonas. En los pacientes en la UCI, piperacilina/tazobactam fue el antibiótico prescrito con más frecuencia. La duración media informada del tratamiento con antibióticos fue de 7,12 días.⁽¹⁹⁾

En una revisión rápida realizada para respaldar la prescripción de antimicrobianos en la COVID-19, informaron coinfección bacteriana en pacientes con la COVID-19 en el 8% de los casos. Se informó el uso de terapia antimicrobiana de amplio espectro en el 72% de los casos de la COVID-19 que recibieron terapia antibacteriana.⁽²⁰⁾

Uno de los primeros enfoques adoptados en la respuesta global de la COVID-19, fue considerar la reutilización de medicamentos existentes como tratamiento para esta enfermedad. Las pocas opciones de terapia y la ausencia de antivirales específicos con eficacia comprobada son otros factores que probablemente contribuyen a la prescripción generalizada y excesiva de antibióticos.⁽⁹⁾

Los antibióticos tienen varias funciones durante la pandemia. En primer lugar, se están explorando terapias experimentales como posible tratamiento directo para el SARS-CoV-2, por ejemplo, la azitromicina combinada con la hidroxiclороquina se han asociado con un efecto antivírico.⁽²¹⁾ Sin embargo, la literatura publicada actual no proporciona evidencia de alta calidad a favor de ninguno de estos agentes. Además, se han descrito efectos secundarios importantes, cada uno puede causar una prolongación del intervalo QT y, en conjunto, puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. La OMS no recomienda que se administren como tratamiento o profilaxis para la COVID-19, fuera del contexto de los ensayos clínicos.⁽²²⁾ En segundo lugar, los antibióticos se prescriben comúnmente para el tratamiento de la coinfección bacteriana sospechada o confirmada, coexistente en el momento de la infección o asociada con la atención médica, como la admisión prolongada a cuidados intensivos o asociada con el ventilador. Los pacientes también pueden sufrir coinfecciones

secundarias, no relacionadas con su presentación respiratoria como por ejemplo, infección del tracto urinario o del torrente sanguíneo.⁽²⁰⁾

La administración de antibióticos a pacientes con la COVID-19 depende en gran medida del juicio y la experiencia de los médicos de primera línea, especialmente en la etapa inicial del brote pandémico, donde hubo escasez de pautas basadas en la evidencia para la prescripción de antibióticos.⁽⁸⁾ La infección por SARS-CoV-2 puede ser difícil de distinguir de una neumonía bacteriana, ya que existen características clínicas y radiológicas superpuestas, como fiebre, tos, disnea, asociadas con cambios bilaterales en la radiografía de tórax.⁽¹⁹⁾

Además, el escenario se ve agravado por el hecho de que los profesionales de salud involucrados en el tratamiento de los pacientes tienen una alta carga de trabajo, muestran altos niveles de estrés y presentan ansiedad frente al posible deterioro de sus pacientes.⁽⁷⁾ Combinado con la reducción de las pruebas de laboratorio y microbiología en pacientes hospitalizados por el temor a la exposición al virus, así como, la falta de herramientas rápidas de diagnóstico y la interrupción de los servicios de rutina como los programas integrados de administración de antimicrobianos, hace que los profesionales de la salud no estén en condiciones de modular las recomendaciones de práctica clínica y se reduzcan las oportunidades de optimizar la terapia antibiótica, causando riesgos directos sobre el paciente que incluyen efectos secundarios, reacciones adversas y, por supuesto, el uso innecesario de antibióticos que aumentan la probabilidad de propagación de bacterias multiresistentes.⁽²¹⁾

El hacinamiento asociado con la sobrecarga de los sistemas de salud es también un impulsor para la transmisión de bacterias multiresistentes.⁽²⁾ Los ingresos hospitalarios aumentan el riesgo de infecciones asociadas a la atención médica y, por lo tanto, la transmisión de organismos resistentes a múltiples fármacos, lo que a su vez conduce a un mayor uso de antibióticos. Las unidades de cuidados intensivos son epicentros del desarrollo de resistencia a los antibióticos, esto puede tener consecuencias devastadoras en los contextos hospitalarios con una prevalencia alta de cepas multiresistentes, lo que provoca un aumento de la mortalidad debido al limitado arsenal de antibióticos para tratar las infecciones intrahospitalarias.⁽¹⁷⁾

Cabe resaltar que la mayoría de los pacientes con la COVID-19 no requieren hospitalización. La enfermedad es de leve a moderada en el 80% de los casos diagnosticados, aproximadamente el 20% de los pacientes están gravemente enfermos y la enfermedad es crítica en el 6% de los pacientes afectados.⁽¹⁹⁾ En la práctica comunitaria, la atención primaria y secundaria se ha desplazado rápidamente hacia la telemedicina. Este es un paso vital para proteger tanto a los trabajadores de la salud como a los pacientes, pero actualmente se tiene datos limitados para

respaldar su potencial para reducir o propagar la prescripción de antibióticos. Evidencia limitada sugiere que la telemedicina se asocia con mayores tasas de uso de antimicrobianos, ya que actualmente, hay poca orientación y apoyo para los médicos que practican la telemedicina en el manejo de infecciones. Dado que la atención primaria es el mayor prescriptor de antimicrobianos, representando por ejemplo, el 80-90% de todas las prescripciones de antibióticos en Europa, existe una necesidad urgente de educación y capacitación.⁽²⁾

Existen datos aún sin calcular de probablemente una inmensa cantidad de personas que se están automedicando en un intento erróneo de protegerse.⁽²³⁾ La automedicación con antibióticos es común en muchas partes del mundo. En varios países, los antibióticos se venden ilegalmente sin receta médica. Esto es particularmente común en muchos países de Asia, África, América del Sur y Central, e incluso en países del sur de Europa, como Italia, España, Grecia y Malta. En algunos países, los antibióticos también están disponibles en el mercado libre, es decir, fuera de las farmacias.⁽²⁴⁾ La desinformación sobre las causas y tratamientos que rodean a la pandemia, así como la falta de recursos para acceder a servicios de salud y el desconocimiento del fenómeno de resistencia a los antibióticos causa un uso indiscriminado de estos.

Un último aspecto a considerar es el uso generalizado de agentes biocidas para la desinfección personal y ambiental como medidas de protección contra el SARS-CoV-2, incluso en entornos no sanitarios. La exposición de bajo nivel a agentes biocidas puede seleccionar cepas resistentes a los medicamentos y aumentar el riesgo de resistencia cruzada a los antibióticos, en particular a los que tratan bacterias gramnegativas.⁽²⁵⁾

A medida que la carga mundial documentada de infecciones por SARS-COV-2 aumenta, el consumo de antibióticos probablemente aumentará proporcionalmente. Se puede predecir con seguridad que esto conducirá a un aumento en la resistencia a los antibióticos, lo que afectará todos los aspectos de la atención médica mucho después de que la COVID-19 nos haya dejado.

4.3 Bacterias multirresistentes en la COVID-19

Un análisis indicó que los pacientes con la COVID-19 que tienen una coinfección bacteriana tienen más probabilidad de morir que los pacientes que no tenían una e informó que la infección bacteriana era un predictor de muerte en pacientes mayores.⁽¹⁸⁾

En un estudio realizado en varios hospitales de Wuhan hasta mediados de febrero de 2020, el tipo de infección más común entre los pacientes con la COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos, fue la neumonía bacteriana; también se observaron infecciones del torrente sanguíneo y del tracto urinario. Los microorganismos resistentes a antibióticos cultivados fueron: *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *K.*

pneumoniae productoras de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*.⁽²⁶⁾

La asociación entre la COVID-19 y superinfecciones está impulsada de manera plausible por dos explicaciones. Primero, la infección por SARS-CoV-2 conduce a una desregulación del sistema inmune en infecciones graves, lo que puede dejar a los pacientes vulnerables a la proliferación de bacterias. En segundo lugar, los pacientes críticamente enfermos, especialmente aquellos en unidades de cuidados intensivos o que reciben ventilación mecánica, tienen un riesgo notablemente mayor de contraer infecciones bacterianas, independientemente de la COVID-19.

La estancia hospitalaria media de los pacientes con la COVID-19 es de 7 días, pero puede llegar hasta 14 días o incluso más, el riesgo de una neumonía asociada al hospital aumenta significativamente cuanto más largo es el período de hospitalización. Además, más del 90% de las neumonías hospitalarias se asocian con la ventilación mecánica, siendo esta intervención una de las terapias utilizadas en pacientes con la COVID-19 ingresados en la UCI.

La falta de terapias autorizadas eficaces para tratar a los pacientes con la COVID-19 grave ha llevado a considerar y probar fármacos basados en la modulación de la respuesta inmunitaria, como los antiinflamatorios, y el uso de biológicos que se dirigen a algunas de las citocinas que se encuentran aumentadas como la IL1 β , IL-6 y TNF α . Por ejemplo, hay un aumento significativo de neumonía bacteriana en pacientes con EPOC tratados con dosis altas de glucocorticoides. Estas intervenciones inmunomoduladoras pueden aumentar el riesgo de infecciones respiratorias bacterianas secundarias que son potencialmente fatales.⁽¹⁷⁾

4.4 COVID-19 y el impacto en la resistencia de los antibióticos

El descubrimiento de los antibióticos en el siglo XX ha transformado la medicina humana y veterinaria, representando junto a la anestesia y las vacunas uno de los mayores avances de la historia en la medicina moderna.⁽²⁷⁾

El desarrollo y utilización de antibióticos y otros agentes antimicrobianos, ha sido decisivo para el control de las enfermedades infecciosas, tanto en la prevención y curación de unas, así como para evitar la transmisión de otras, salvando millones de vidas en el mundo. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos amenaza dichos logros y plantea serios riesgos para la salud humana.⁽²⁸⁾

Las bacterias como todos los seres vivos exhiben mecanismos biológicos, que las facultan para adecuarse a diversas presiones ambientales, la resistencia a los antibióticos es una expresión natural de la evolución y genética bacteriana; sin embargo, ciertos factores como el uso indebido y excesivo de los antibióticos contribuyen a que esta resistencia se vea impulsada más rápidamente.

Cada vez más bacterias muestran ser resistentes a los antibióticos clásicos, teniendo que recurrir a antibióticos de “reserva” o de “última línea”, normalmente con mayor toxicidad, lo que supone que estas infecciones sean potencialmente mortales, ya que no se dispone de una alternativa terapéutica eficaz. El problema es tan grave que la OMS ha alertado de que se corre el riesgo de regresar a la era *preantibiótica*, en la que infecciones comunes y menores que hasta ahora se han tratado con éxito, volverán a ser potencialmente mortales.

Una dimensión que creemos que no ha recibido la atención necesaria es el impacto de la COVID-19 sobre la resistencia a los antibióticos. Una consecuencia potencial de la pandemia es la propagación a largo plazo de la resistencia a los antibióticos por el uso generalizado e inadvertido de estos medicamentos. ⁽²¹⁾ A la OMS le preocupa que este curso de acontecimientos empeore aún más la situación.

Desafortunadamente, a medida que continúa la pandemia, anticipamos un aumento significativo de la resistencia a los antibióticos. Incluso en un escenario normal, las UCI son epicentros del desarrollo de resistencias, es evidente que a medida que el SARS-CoV-2 se transmite en los hospitales, también lo hacen las bacterias multirresistentes. ⁽¹⁷⁾

Otra amaneza durante la pandemia es la interrupción de los servicios de salud que provocan suspensiones de los tratamientos, como los de la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana, que también pueden llevar a la selección por resistencia a los antibióticos. Del mismo modo, la interrupción de los servicios de vacunación puede aumentar el riesgo de infección, lo que puede conducir a un uso excesivo de antibióticos. ⁽²⁵⁾

Además del impacto directo en el entorno sanitario, no se debe olvidar la transmisión de la resistencia a los antibióticos al medio ambiente. Por ejemplo, mayores niveles de antibióticos liberados en las aguas residuales de los hospitales afectarán los niveles de antibióticos en el medio ambiente, lo que afectará el nivel de resistencia tanto en los animales (tanto la vida silvestre como en los animales de alimentación) y en los sistemas agrícolas y naturales. ⁽¹⁷⁾

Un aspecto a considerar es el uso de desinfectantes de manos y jabones antibacterianos como medidas de protección contra el SARS-CoV-2. Si bien no se argumenta en contra de esta práctica, se hace hincapié en que es importante tener en cuenta que algunos de ellos pueden contener sustancias químicas adicionales que no agregan mucho en términos de protección, pero que en cambio pueden alimentar la resistencia bacteriana a los antibióticos. Las bacterias aprovechan las bombas de eflujo para desarrollar resistencia contra los desinfectantes, y estas mismas bombas de eflujo contribuyen a la resistencia de los antibióticos. En cualquier caso, es fundamental que el público se adhiera a las instrucciones del fabricante para un uso adecuado para evitar la selección

de bacterias con mayor tolerancia / resistencia a los antimicrobianos. ⁽¹⁷⁾ De igual manera es el uso generalizado de agentes biocidas para la desinfección personal y ambiental, la exposición de bajo nivel a agentes biocidas puede seleccionar cepas resistentes a los medicamentos y aumentar el riesgo de resistencia cruzada a los antibióticos. ⁽²⁵⁾

En el contexto de pocos antibióticos innovadores o nuevos en línea de desarrollo, la OMS describe un futuro de un mundo post-antibiótico y advierte que esto no solo eliminaría los avances en la atención médica logrados durante los últimos 100 años, que han asegurado una vida más larga en la mayor parte de los países desarrollados y en vías de desarrollo, sino que también puede resultar en infecciones simples que se vuelven inmanejables y potencialmente fatales.

Hoy, estamos viendo la alarmante propagación de un nuevo virus, sin un tratamiento específico y en una marcha desenfrenada por encontrar una cura o vacuna. De la misma manera, las bacterias multirresistentes podrían provocar la espantosa propagación de infecciones bacterianas que ya no responderían a los antibióticos actualmente disponibles. Es ahora cuando se requiere atención y acciones urgentes. ⁽²¹⁾

4.5 Estrategias de mitigación

Para mitigar el impacto potencial a largo plazo de la COVID-19 en la resistencia a los antibióticos, los sistemas de atención social y de salud deben actuar para garantizar la administración correcta de los antibióticos.

- 1) Los pacientes sin compromiso respiratorio grave deben tratarse sin antibióticos. Los antibióticos deben reservarse para los pacientes con las presentaciones más graves (por ejemplo, aquellos con altas demandas de oxígeno e insuficiencia respiratoria de progresión rápida). La última actualización de la guía provisional de la OMS sobre el tratamiento clínico de la COVID-19 incorpora principios de administración de antibióticos con recomendaciones específicas. La guía no recomienda la terapia con antibióticos ni la profilaxis en pacientes con la COVID-19 leve y en pacientes con la COVID-19 moderada, sospechada o confirmada, no se deben prescribir antibióticos a menos que exista una sospecha clínica de una infección bacteriana.
- 2) Una posible solución para respaldar la prescripción de antibióticos en la COVID-19 es el uso de biomarcadores específicos de bacterias, como la procalcitonina. Se ha demostrado que la procalcitonina respalda la diferenciación entre infección bacteriana y viral y respalda el cese temprano de antibióticos en la infección bacteriana confirmada sin efecto sobre la mortalidad del paciente. El uso de procalcitonina se ha informado en la literatura de la COVID-19 y puede ser una herramienta importante para apoyar la reducción del uso de antibióticos.

- 3) La evaluación diagnóstica mediante tomografía computarizada de tórax, permite una determinación más exacta del infiltrado típico asociado con la infección bacteriana del tracto respiratorio inferior en contraposición a las opacidades típicas del suelo de vidrio que se observan en la COVID-19.
- 4) Si se comienzan a administrar antibióticos, lo ideal es que se realicen pruebas microbiológicas de antemano, aunque esto debe equilibrarse con la disponibilidad potencialmente limitada de estas pruebas debido a problemas de suministro durante la pandemia.
- 5) El tratamiento con antibióticos debe reevaluarse rápidamente y suspenderse lo antes posible si la probabilidad de sobreinfección bacteriana se considera baja (por ejemplo, biomarcadores inflamatorios persistentemente bajos, pruebas bacteriológicas negativas, tomografía computarizada no compatible con COVID).
- 6) Si se continúa el tratamiento con antibióticos, se debe realizar un cambio oral rápidamente si el paciente puede tomar medicación oral, y no se debe requerir la ausencia de fiebre como criterio ya que los pacientes con COVID-19 a menudo muestran fiebre persistente durante varios días.
- 7) La duración del tratamiento con antibióticos no debe exceder los 5 días en la mayoría de los casos, como se recomienda generalmente en la mayoría de las guías para la neumonía adquirida en la comunidad.
- 8) Si se consideran antibióticos, un β -lactámico que proporcione cobertura para *S. pneumoniae* \pm *S. aureus* sensible a la *meticilina* debe ser la primera opción (por ejemplo, amoxicilina + ácido clavulánico o cefalosporinas de tercera generación). Se debe considerar la administración una vez al día (cuando corresponda) o la administración continua de antibióticos betalactámicos para disminuir el uso de equipo de protección personal que puede escasear en muchos lugares. Se deben evitar los macrólidos y quinolonas debido a sus efectos secundarios cardíacos, considerando que otros agentes asociados con efectos secundarios cardíacos como la hidroxiclороquina y lopinavir / ritonavir se usan en muchos lugares a pesar de la evidencia limitada de su eficacia y su impacto en la resistencia a los antibióticos. Si se considera necesaria una cobertura atípica se debe considerar la doxiciclina.
- 9) Para los pacientes en unidades de cuidados intensivos que requieren ventilación mecánica, se deben aplicar las medidas estándar para prevenir la neumonía asociada al ventilador (NAV) y otras infecciones asociadas con la atención médica. El tratamiento empírico de la NAV en estos pacientes debe basarse en datos de resistencia a nivel de paciente local e individual, y el tratamiento debe adaptarse de acuerdo con los resultados microbiológicos (idealmente del tracto respiratorio inferior).

- 10) Los datos anecdóticos sobre el impacto de la azitromicina en la carga viral del SARS-CoV-2 no justifican la administración rutinaria de este antibiótico antes de que se completen los ensayos de confirmación.
- 11) Los antibióticos no deben administrarse "profilácticamente" para prevenir la neumonía bacteriana; El uso de descontaminación digestiva selectiva (SDD) puede ser una excepción en las unidades de cuidados intensivos donde esta es una práctica establecida.
- 12) Si durante el tratamiento con la COVID-19 se produce un empeoramiento respiratorio secundario, se debe reconsiderar el uso de antibióticos después de tomar muestras respiratorias adecuadas y realizar diagnósticos radiológicos. Sin embargo, es importante darse cuenta de que el empeoramiento secundario que se observa comúnmente en los días 7-9 es probablemente atribuible en la mayoría de los casos a la fase hiperinflamatoria (reacción inmune adaptativa) más que a una sobreinfección bacteriana. Deben descartarse otras causas de empeoramiento respiratorio, como insuficiencia cardiogénica (la miocarditis es común), embolia pulmonar (los episodios trombóticos se informan con frecuencia) o sobrecarga de líquidos.
- 13) La vacunación se ha identificado como una posible intervención clave para reducir el uso de antibióticos y, por lo tanto, las infecciones resistentes a los medicamentos. Existe el riesgo de que la pandemia provoque importantes interrupciones en los servicios de inmunización, con importantes consecuencias a largo plazo, incluidos brotes secundarios de enfermedades prevenibles mediante vacunación. ⁽⁷⁾

4.6 Necesidad de nuevos antibióticos

El descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina, hace más de 90 años, ha revolucionado la medicina moderna. Desde entonces, los antibióticos se han convertido en una de las clases de medicamentos más comunes: se utilizan para prevenir y tratar infecciones y posibilitan cirugías complejas que se han convertido en rutinarias, desde cesáreas hasta cirugías de reemplazo de cadera y trasplantes de órganos, procedimientos que hoy damos por sentados.

Actualmente los antibióticos no son tan efectivos como solían ser. Con el tiempo, ciertas bacterias, las llamadas "superbacterias", se han adaptado y aprendido a resistir los efectos de las drogas diseñadas para matarlas. Nuestro uso excesivo colectivo de antibióticos, en humanos, animales y plantas, ha acelerado este proceso. ⁽²⁹⁾

Están apareciendo nuevos mecanismos de resistencia que se propagan a nivel mundial y ponen en peligro nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, con el consiguiente aumento de la discapacidad, prolongación de la enfermedad y las muertes. Además, aumentan el

costo de la atención sanitaria por la mayor duración de las hospitalizaciones y la necesidad de una atención más intensiva.⁽³⁰⁾

La Organización Mundial de la Salud publicó una lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana.⁽³¹⁾

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes:

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- Enterobacteriaceae (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus*), resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL.

Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como infecciones de la corriente sanguínea y neumonías. Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación (los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multirresistentes).

Los niveles segundo y tercero de la lista las categorías de prioridad alta y media contienen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina, *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina, entre otros.

Aunque la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos representa una amenaza importante para la salud del paciente en todo el mundo, la investigación y el desarrollo farmacéutico no han logrado satisfacer la necesidad clínica de desarrollar nuevos antibióticos.

No se han descubierto nuevas clases de antibióticos desde el año de 1980, los antibióticos que han salido al mercado en las últimas tres décadas son variaciones de fármacos que se han descubierto antes. En 1980, había 18 importantes empresas farmacéuticas que desarrollaban nuevos antibióticos; hoy hay tres.

Se están desarrollando muy pocos medicamentos con el potencial incluso de tratar las superbacterias más peligrosas, y es poco probable que eso cambie sin una intervención gubernamental significativa para arreglar lo que se ha convertido en un mercado en quiebra.⁽³²⁾

4.7 Mercado de antibióticos en quiebra

Descubrir y luego llevar nuevos antibióticos al mercado es un desafío formidable. El desarrollo de nuevos antibióticos ya no es económicamente viable. A medida que la ciencia se ha vuelto cada vez más difícil, el costo de buscar los nuevos tipos de antibióticos que se necesitan con tanta urgencia casi siempre supera el retorno de la inversión. El resultado ha sido un éxodo masivo del campo y la quiebra de muchos de los que se quedaron, incluso después de llevar con éxito un nuevo antibiótico al mercado.⁽³³⁾

El 95% de los antibióticos en desarrollo hoy en día están siendo desarrollados por pequeñas empresas, no por los gigantes farmacéuticos que alguna vez dominaron el campo. Y con los precios de los antibióticos bajos y los márgenes de beneficio estrechos, muchas empresas pequeñas simplemente no pueden mantenerse a flote.⁽³⁴⁾ Las grandes compañías farmacéuticas han abandonado en gran medida el campo debido al bajo retorno de la inversión en comparación con otros medicamentos y han optado por concentrarse en líneas de trabajo más lucrativas, como el desarrollo de tratamientos para enfermedades crónicas como la diabetes y las enfermedades cardíacas que se pueden tomar durante años.

Desarrollar nuevos antibióticos es lento y costoso, lleva de 10 a 15 años y puede costar más de mil millones de dólares y esa inversión no se puede recuperar mediante el uso generalizado de nuevos antibióticos.

El mercado de los antibióticos es diferente de otros mercados de medicamentos en dos aspectos importantes. Primero, cuando se aprueba un nuevo antibiótico, la salud pública requiere que se mantenga en reserva el mayor tiempo posible para retrasar el desarrollo de resistencias, esto significa que los nuevos antibióticos a menudo enfrentan ventas iniciales anémicas. Segundo, con el tiempo, las bacterias desarrollarán una resistencia cada vez mayor a los medicamentos existentes, lo que los hará ineficaces y, por lo tanto, será inevitable que se necesiten nuevos antibióticos.

Los sistemas de reembolso hospitalarios actuales generalmente desalientan el uso de nuevos antibióticos, incluso cuando los pacientes claramente los necesitan, porque son más costosos que los antibióticos más antiguos. Es comprensible que los hospitales que ya tienen el desafío de cubrir los costos crecientes de la atención, tienen dificultades para justificar la inclusión de medicamentos más costosos en sus formularios. Como resultado de esta dinámica de mercado única - bajo reembolso y bajo volumen de uso - muchos de los desarrolladores de antibióticos más prometedores han cerrado sus negocios o han sufrido graves pérdidas financieras, incluidas tres empresas de biotecnología en el último año.⁽³⁵⁾

4.8 Medidas para salvar el mercado de antibióticos

Es necesario estimular la innovación de nuevos antibióticos que se necesitan con urgencia. Incluso con el uso apropiado de antibióticos, las bacterias continuarán desarrollando resistencia y se necesitarán nuevos medicamentos para tratar las infecciones. Desafortunadamente, no hay suficientes antibióticos en desarrollo para seguir el ritmo de la evolución de las bacterias. Es por esto que, para impulsar el desarrollo de nuevos antibióticos, la industria, los gobiernos y las organizaciones filantrópicas deben trabajar en conjunto para garantizar una cartera sostenible de nuevos medicamentos. Hay diferentes opciones:

- Es importante crear incentivos, como recompensas de entrada al mercado y otros mecanismos de "atracción", que indiquen claramente a las empresas biofarmacéuticas que la línea de antibióticos merece una inversión continua en investigación y desarrollo. Según una estimación, para arreglar el mercado de antibióticos, un paquete de incentivos de extracción debería tener un valor de mil millones de dólares en ingresos por cada antibiótico calificado que desarrolle una empresa, además de las ganancias por ventas.
- Se debe cambiar la forma en que se reembolsa a los hospitales por el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas. Una nueva política de reembolso eliminaría el incentivo para que los hospitales elijan medicamentos de menor costo, eliminando el precio como un factor en la decisión de un hospital de almacenar o usar antibióticos nuevos. Aliviaría parcialmente la presión para comercializar nuevos antibióticos a precios que compitan con los medicamentos más antiguos (y menos efectivos), lo que podría crear un incentivo para que las empresas farmacéuticas desarrollen nuevos antibióticos muy necesarios. ⁽³⁶⁾
- Se debe impulsar la investigación científica básica y fomentar la cooperación entre la academia y la industria.
- Otras intervenciones han propuesto tratar a los antibióticos como un bien mundial, por ejemplo, mediante los gobiernos que almacenan antibióticos como lo hacen con los medicamentos de emergencia.
- Otros expertos sugieren proporcionar "vales de exclusividad transferibles" a las empresas que desarrollen antibióticos con éxito. Este bono permitiría a las empresas extender el período de exclusividad de mercado para otro medicamento en su arsenal. Este método incluso permite a las empresas vender ese vale a otras compañías farmacéuticas, aumentando su oportunidad de compensar los gastos de investigación y desarrollo. ⁽¹²⁾

Ningún cambio de política por sí solo detendrá el éxodo de inversiones de la investigación sobre nuevos antibióticos. Pero incentivos como estos, combinados con los programas públicos y privados existentes para sufragar los costos de investigación y desarrollo, son esenciales para cambiar el rumbo. Por supuesto, estos incentivos deben ir de la mano de políticas que ayuden a prevenir el uso innecesario e inadecuado de antibióticos.⁽³⁴⁾

5 Discusión

Es poco probable que las coinfecciones bacterianas sean comunes en pacientes con la COVID-19 leve o en aquellos con una enfermedad más grave al momento de la admisión al hospital. Es razonable pensar que se producen superinfecciones en una minoría apreciable de pacientes hospitalizados críticamente enfermos, ya que los factores de riesgo de infecciones nosocomiales como la edad avanzada, enfermedades sistémicas subyacentes, ventilación mecánica y estadías prolongadas en el hospital y en las unidades de cuidados intensivos son características que alteran las defensas del paciente y los predisponen a contrar infecciones. Las neumonías bacterianas, especialmente las neumonías asociadas al ventilador, probablemente sean las sobreinfecciones más comunes y la etiología de las bacterias que las causan corresponderá con la ecología del hospital.

La dificultad de diferenciar la COVID-19 de la neumonía bacteriana, la incertidumbre sobre el deterioro del paciente, la falta de agentes antivirales específicos y la alta mortalidad, hacen que los antibióticos se deban considerar como parte del tratamiento empírico en los casos sospechados o confirmados más graves (por ejemplo, pacientes que requieren ventilación mecánica), pero es necesario que su uso se reevalúe periódicamente, puesto que, incluso durante una pandemia, los antibióticos deben usarse de manera responsable y con moderación.

Los antibióticos probablemente brinden un beneficio mínimo como tratamiento empírico en la COVID-19; sin embargo, pueden provocar consecuencias no deseadas, como resistencia a los antibióticos, efectos adversos y toxicidad. Por ejemplo, paros cardíacos súbitos secundarios a la prolongación del intervalo QT, que se asocia con muchos de los agentes que se usan para la infección atípica. Así como, infecciones por *Clostridioides difficile* y candidiasis invasiva. Es por eso que los médicos deban recetar los antibióticos con criterio y prudencia.

Marcadores tradicionales utilizados para respaldar las decisiones sobre antibióticos, como los signos vitales, análisis de sangre, recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva y las imágenes de tórax; tienden a ser anormales en la infección por SARS-CoV-2, de la misma manera que en la neumonía bacteriana. Esto provoca que la toma de decisiones para la prescripción de antibióticos sea un verdadero desafío.

Una posible solución para respaldar la prescripción de antibióticos puede ser el uso de biomarcadores específicos de bacterias, como la procalcitonina, que se constituye como una herramienta importante para apoyar la reducción del uso de antibióticos, aunque efectivamente se necesitan más estudios en esta área.

Es posible también que la baja tasa de coinfección bacteriana sea el resultado de grandes escalas de administración de antibióticos o la limitación de los exámenes clínicos dadas las circunstancias sin precedentes y la enorme presión sobre los sistemas de salud.

La bibliografía analizada se basó principalmente en pacientes adultos hospitalizados y es posible que no reflejen las tasas generales de infección bacteriana, puesto que la gran mayoría de los pacientes con la COVID-19 experimentan una enfermedad leve y no requieren hospitalización. No existen datos sobre la prescripción de antibióticos en la atención primaria. Teniendo en cuenta que es en esta etapa donde se prescriben mayor cantidad de antimicrobianos, se necesitan con urgencia estudios para evaluar el impacto que pueden tener en la contribución a la resistencia a los antibióticos y si, consecuentemente el paso a la telemedicina se pueda asociar con una mayor tasa de prescripción.

Tampoco existen datos ni estudios sobre la automedicación de antibióticos en épocas de pandemia; aunque probablemente sean muy altos, dado que la población en general tiene conceptos erróneos e incertidumbres con respecto al papel de los antibióticos, muchos llegan a pensar que pueden ser eficaces para tratar a los virus. Es ahí donde entra la función indispensable de la farmacia comunitaria, en el apoyo a la administración adecuada de los antibióticos recetados.

Si podemos destacar algo positivo de esta pandemia es la respuesta científica que se está observando. Después de la publicación de la primera secuencia genética, equipos de todo el mundo están utilizando el intercambio de datos abiertos para desarrollar una vacuna viable, terapias eficaces y diagnósticos rápidos; se espera que la actuación de la comunidad internacional y la reacción de los Estados, pueda ser mejor o similar frente a una eventual crisis mundial de los antibióticos.

También es destacable el mayor enfoque en la higiene de manos y en el distanciamiento social, acciones que pueden reducir la transmisión de enfermedades infecciosas. Con una mayor sensibilización de la sociedad hacia estas amenazas emergentes y el concepto de transmisión y adquisición de enfermedades, se puede impulsar posteriormente a un mayor compromiso con el problema de la resistencia a los antibióticos.

Estamos lidiando con una pandemia viral en este momento, pero muchos estudios indican que es muy probable que la próxima pandemia sea de origen bacteriano; para ello es fundamental tomar medidas que aseguren la investigación, desarrollo, producción y aprovisionamiento de antibióticos nuevos para un futuro próximo, aunque el momento de actuar es ahora.

6 Conclusiones

Los estudios analizados muestran que actualmente no hay evidencia suficiente para sustentar el uso empírico generalizado de antibióticos en la mayoría de los pacientes hospitalizados, ya que de la investigación realizada se ha podido evidenciar que la proporción general de coinfecciones bacterianas en pacientes con la COVID-19 es baja. El uso excesivo e indebido de antibióticos en esta pandemia provocará un aumento en la resistencia a los antibióticos y puede causar una alarmante propagación de infecciones bacterianas que podrían ser inmunes a nuestro arsenal de antibióticos actualmente disponibles.

Los principios de administración de antibióticos no deben relajarse ni siquiera en estos tiempos difíciles. La necesidad de tratamiento con antibióticos debe evaluarse rápidamente y detenerse si no es necesario, no sería responsable defender o apoyar su uso profiláctico. Idealmente, si se necesitan antibióticos, el laboratorio de microbiología debería informar cuáles son los más adecuados en función del microorganismo y el patrón de resistencia. Es necesario además, aumentar la competencia clínica entre los trabajadores de la salud que tratan a pacientes con la COVID-19 mediante capacitación específica; estas competencias deberían incluir la capacidad para poder identificar signos y síntomas de la COVID-19 grave y de una enfermedad bacteriana superpuesta. Es sumamente importante eliminar el uso innecesario de antibióticos y es menester implementar estrictas medidas de prevención y control de infecciones multirresistentes.

Es evidente que el modelo económico actual para desarrollar nuevos antibióticos está fallando. Las empresas farmacéuticas invierten grandes cantidades de dinero para llevar un nuevo medicamento al mercado, pero no pueden recuperar sus costos ni obtener ganancias, por lo que no les es económicamente rentable continuar con su investigación y producción. Si dejamos el problema a merced de las fuerzas de mercado exclusivamente, los nuevos antibióticos que con mayor urgencia se llegaran a necesitar, no estarán listos a tiempo. Por esto es fundamental involucrar a los gobiernos, las empresas privadas y las organizaciones no gubernamentales de todo el mundo para asumir conciencia y compromiso para combatir a las bacterias multirresistentes o superbacterias, mediante incentivos y recompensas para la investigación y desarrollo de nuevas terapias, así como la mejora del reembolso de antibióticos nuevos.

7 Bibliografía

- 1) Johns Hopkins University & Medicini. (Septiembre 2020). *Coronavirus Resource Center, COVID-19 Dashboard by Center for Systems Science and Engineering*. Fecha de acceso: 6 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 2) Rawson, T., Moore, L., Castro, E., Charani, E., Davies, F., Satta, G., Ellington, M. y Holmes, A. (Julio 2020). COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Volumen 75, número 7, pp.1681–1684. Fecha de acceso: 28 de agosto de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194>.
- 3) Morris, A. y Wright, G. (Abril 2020). Opinion: The dangerous legacy of COVID-19: A rise in antimicrobial resistance. *The Goble and Mail*. Fecha de acceso: 28 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.theglobeandmail.com/opinion/article-the-dangerous-legacy-of-covid-19-a-rise-in-antimicrobial-resistance/>
- 4) World Health Organization (WHO). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014. Fecha de acceso: 26 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- 5) O'Neill, J. (Mayo 2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*. Fecha de acceso: 26 de agosto de 2020. Disponible en: <https://amr-review.org/Publications.html>
- 6) Langford, B., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D., Soucy, JP. Y Daneman, N. (22 de Julio de 2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Fecha de acceso: 27 de agosto de 2020. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30423-7/fulltext#secsectitle0010](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30423-7/fulltext#secsectitle0010)
- 7) Huttner, B.D., Catho, G., Pano-Pardo, J.R., Pulcini, C. y Schouten, J. (29 de abril de 2020). COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*. Volumen 26, número 7, pp. 808-810,01. Fecha de acceso: 31 de agosto de 2020. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30232-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30232-9/fulltext)
- 8) Chang, C.Y. y Chan, K.G. (3 de julio de 2020). Underestimation of co-infections in COVID-19 due to non-discriminatory use of antibiotics. *Journal of Infection*. Volumen 81, número 3, pp. 29-30. Fecha de acceso: 3 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30458-8/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30458-8/fulltext)

- 9) Cheng, V., Lau, S., Woo, K. y Yung-Yuen, K. (Octubre 2007). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. Volumen 20, número 4, pp. 660-694. Fecha de acceso: 6 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/20/4/660>
- 10) Charles Schmidt, U. (2020). *Coronavirus Researchers Tried to Warn Us*. The Atlantic. 13 de junio de 2020. Fecha de acceso: 5 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/scientists-predicted-coronavirus-pandemic/613003/>
- 11) Vaida, B. (Julio 2020). *Superbug threat increased by COVID-19*. Association of Health Care Journalism. Fecha de acceso: 6 de septiembre de 2020. Disponible en: <http://djmarketing.ca/superbug-threat-increased-by-covid-19/>
- 12) Thorpe, K. (Marzo 2020). *Industry Voices-Another enemy emerges in the COVID-19 fight: Antibiotic-resistant bugs*. Fierce Healthcare. Fecha de acceso: 6 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.fiercehealthcare.com/hospitals-health-systems/industry-voices-another-enemy-emerges-covid-19-fight-antibiotic-resistant>
- 13) Ministerio de Sanidad de España. (28 de agosto de 2020). Información Científica Técnica: Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Fecha de acceso: 7 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- 14) Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (Julio 2020). *Informe Técnico. Coronavirus: COVID-19*. Fecha de acceso: 7 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>
- 15) Organización Mundial de la Salud. (2020). *Coronavirus*. Fecha de acceso: 7 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
- 16) Herrera, D. y Gaus, D. (Julio 2020). Covid 19: Última evidencia. *Práctica Familiar Rural*. Volumen 5, número 2. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i2.159>
- 17) Bengoechea, J.A. y Bamford, C. (15 de junio de 2020). Opinion: SARS- CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Molecular Medicine*. Volumen 12, número 7, e12560. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>
- 18) Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V. y Shen Lim, W. (27 de mayo de 2020). Co-infections in people with COVID-19: A systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Infection*. Volumen 81, número 2, pp. 266-275. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30323-6/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30323-6/fulltext)
- 19) Beović, B., Doušak, M., Ferreira-Coimbra, J., Nadrah, K., Rubulotta, F., Belliato, M., Berger-Estilita, J., Ayoade, F., Rello, J. y Erdem, H. (7 de agosto de 2020). Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI)

- survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa326>
- 20) Rawson, T., Moore, L., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G. y Holmes, A. (2 de mayo 2020). Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058#205726805>
 - 21) Rawson, T.M., Ming, D., Ahmad, R., Moore, L. y Holmes, A. (2 de Junio de 2020). Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. Volumen 18, pp. 409–410. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-0395-y#citeas>
 - 22) Organización Mundial de la Salud. (27 de mayo 2020). *Manejo clínico de COVID-19 Orientación Provisional*. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
 - 23) Fundación IO. *¿Cómo va influir la pandemia del covid-19 en la resistencia a los antibióticos?*. 4 de mayo de 2020. Fecha de acceso: 3 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://fundacionio.com/2020/05/04/como-va-influir-la-pandemia-del-covid-19-en-la-resistencia-a-los-antibioticos/>
 - 24) Llor, C. y Bjerrum, L. (Diciembre 2014). Resistencia a los antimicrobianos: riesgo asociado con el uso excesivo de antibióticos e iniciativas para reducir el problema. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. Volumen 5, pp. 229-241. Fecha de acceso: 4 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232501/>
 - 25) Getahun, H., Smith, I., Trivedi, K., Paulina, S. y Balkhy, H. (2020). Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. Volumen 98, pp. 442-442A. Fecha de acceso: 4 de septiembre de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
 - 26) Clancy, C. Y Nguyen, H. (Mayo 2020). Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clinical Infectious Disease*. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524>
 - 27) Minguez, A., Roses, M., Bonvehí, P., Pryluka, D., Jakob, E. y Bergallo, C. (2015). Declaración de Córdoba II "Hacia un mundo con antibióticos eficaces y seguros: un desafío". *Panamericana de Infectología*. Volumen 17, número 2, p.61. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020.
 - 28) Pan American Health Organization. (2018). *Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers*. Fecha de acceso: 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49645>
 - 29) Wellcome. (21 de enero de 2020). *Why is it so hard develop new antibiotics?* Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://wellcome.ac.uk/news/why-is-it-so-hard-develop-new-antibiotics>

- 30) Organización Mundial de la Salud. (31 de julio 2020). *Resistencia a los antimicrobianos*. Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
- 31) Organización Mundial de la Salud. (27 de febrero 2017). *La OMS publica la lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- 32) Talkington, K. (16 de abril 2020). *The invaluable role of antibiotics in a pandemic and beyond*. The Pew Charitable Trusts. Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/articles/2020/04/15/the-invaluable-role-of-antibiotics-in-a-pandemic-and-beyond>
- 33) Talkington, K. (29 de mayo 2020). *Coronavirus Pandemic Highlights Need to Spur Antibiotic Innovation*. The Pew Charitable Trusts. Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2020. Disponible en: https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/articles/2020/05/29/coronavirus-pandemic-highlights-need-to-spur-antibiotic-innovation?utm_term=
- 34) Coukell, A. (7 de enero 2020). *Antibiotics need a special place in the drug pricing debate*. Stat News. Fecha de acceso: 10 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/01/07/antibiotics-need-a-special-place-in-the-drug-pricing-debate/>
- 35) Gerbending, J. (23 de Marzo 2020). *Antibiotic resistance hidden threat lurking behind Covid-19*. Stat News. Fecha de acceso: 10 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/03/23/antibiotic-resistance-hidden-threat-lurking-behind-covid-19/>
- 36) Coukell, A. y Boucher, H. (10 de abril 2020). *The antibiotic market is broken and won't fix itself*. The Pew Charitable Trusts. Fecha de acceso: 10 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.pewtrusts.org/en/about/news-room/opinion/2019/04/10/the-antibiotic-market-is-broken-and-wont-fix-itself>

